СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Материалы V Евразийского гематологического форума (апрель 2017 г., Санкт-Петербург)

XXVI семинар по онкопатологии «Клиническая гематология»

IV ЕАФО семинар по иммуноонкологии

Симпозиум памяти Андрея Аркадьевича Новика

6–9 апреля 2017

Гостиница «Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Materials of the 5th Eurasian Hematology Forum (April, 2017; Saint Petersburg)

26th Seminar on Oncopathology "Clinical Hematology"

4th EAFO Seminar on Immunoncology

Symposium in memory of Andrei A. Novik

April 6–9, 2017

Hotel Saint Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ В Г. НОВОСИБИРСКЕ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

М.М. Агакишиев, И.Б. Ковынев, Т.И. Поспелова, Р.В. Тарновский, С.А. Таирова, А.В. Мишенин, Г.В. Шамаева, В.С. Овчинников

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR GENETICS OF ACUTE LEUKEMIA IN ADULTS IN NOVOSIBIRSK AND NOVOSIBIRSK REGION

MM Agakishiev, IB Kovynev, TI Pospelova, RV Tarnovskii, SA Tairova, AV Mishenin, GV Shamaeva, VS Ovchinnikov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Введение. В настоящее время доказана тесная связь цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров острого лейкоза (ОЛ) с особенностями клинического течения, эффективностью лечения и прогнозом заболевания. В литературе данные о структуре заболеваемости ОЛ с характеристикой указанных аспектов по России освещены недостаточно.

Цель. Оценить заболеваемость и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных (ОМЛ) и лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) в соответствии с критериями ВОЗ на территории г. Новосибирска и Новосибирской области за период 2006–2016 гг.

Материалы и методы. Проводился анализ первичной медицинской документации, данных цитогенетического и молекулярно-генетического исследований у 410 пациентов с ОЛ (г. Новосибирск — 288 человек, Новосибирская область — 122) за период с

Background. At present, a close association of cytogenetic and molecular genetic markers of acute leukemia (AL) with clinical characteristics, the treatment efficacy and prognosis has been established. The data on the morbidity of AL with these characteristics are not sufficiently covered in Russian sources.

Aim. The aim was to estimate morbidity and molecular and genetic characteristics of acute myeloid (AML) and lymphoblastic leukemia (ALL) in accordance with WHO criteria in Novosibirsk and the Novosibirsk region from 2006 to 2016.

Materials & Methods. The analysis of medical records and data from cytogenetic and molecular genetic studies of 410 patients with AL (288 in Novosibirsk and 122 in Novosibirsk region) for the period from 2006 to 2016 was performed. The mean age of patients included in the study was 48.4 years. The primary incidence was defined as the mean

2006 по 2016 г. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 48,4 года. Первичную заболеваемость определяли как средний показатель по годам и рассчитывали как среднее число выявленных впервые за год × 100 000 / численность населения.

Результаты. Из 410 пациентов ОМЛ был у 80,2 % (*n* = 328), ОЛЛ — у 17,3 % (*n* = 82), недифференцированные и бифенотипические варианты — у 2,5 % (*n* = 11). Расчетная регистрируемая заболеваемость ОЛ по г. Новосибирску составила 2,7 случая на 100 000 взрослого населения. Заболеваемость ОМЛ составила 2 на 100 000 взрослого населения, ОЛЛ (включая случаи недифференцированного и бифенотипического ОЛ) — 0,7:100 000 взрослого населения в год. По данным цитогенетического и молекулярно-генетического исследований периферической крови и костного мозга (КМ) повторяющиеся генетические аберрации встречаются в 25 % (*n* = 102) случаев ОЛ: при ОМЛ — в 70,6 % (*n* = 72), при ОЛЛ — в 29,4 % (*n* = 43). Среди пациентов с ОМЛ наиболее высока частота вариантов с мутациями *NPM1* (29,2 %) и *CEBPA* (16,7 %). При ОЛЛ чаще обнаруживался вариант с Ph-хромосомой — t(9;22)(q34;q11.2) с экспрессией химерного гена *BCR-ABL* (18,6 %), а также гипердиплоидный (32,6 %) и гиподиплоидный (27,9 %) варианты. По результатам микрочипирования образцов РНК периферической крови и КМ у больных ОЛ с неблагоприятным течением заболевания и рефрактерностью к проводимой терапии статистически значимо чаще встречались множественные генетические аберрации с наиболее частым профилем аномальных генов *AML/ETO, BCR/ABL* и *MLL, AML/ETO* и *TEL/AML* в отличие от пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, у которых преимущественно отмечаются одиночные генетические аберрации.

Выводы. Заболеваемость ОЛ в г. Новосибирске и Новосибирской области в целом соответствует показателям в европейской части страны. Молекулярно-генетические характеристики ОЛ позволяют проводить дифференциальную диагностику их подвариантов и выделять типы, различающиеся по прогнозу и эффективности терапии в соответствии с критериями ВОЗ. Благодаря объему генетических аномалий можно определять комплекс диагностических методов, включающий наряду с рутинными исследованиями цитогенетическое исследование, FISH-анализ, подкрепленный данными микрочипирования. Оценка генетического профиля несколькими методами позволяет одномоментно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий с целью определить прогноз и тактику лечения пациентов с ОЛ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

variable per year and was calculated as the average number of people identified for the first time in a year × 100,000 / population.

Results. AML was diagnosed in 328 (80.2 %) of 410 patients of patients, ALL was diagnosed in 82 (17.3 %) patients, undifferentiated and biphenotypic variants were diagnosed in 11 (2.5 %) patients. The estimated incidence of AL was 2.7 per 100,000 adults in Novosibirsk. The incidence of AML was 2 per 100,000 adults, the incidence of ALL (including cases of undifferentiated and biphenotypic AL) was 0.7:100 000 adults per year. According to cytogenetic and molecular genetic studies of peripheral blood and bone marrow (BM), repeated genetic aberrations occurred in 25 % (*n* = 102) of cases of AL: in 70.6 % of AML patients (*n* = 72) and in 29.4 % of ALL patients (*n* = 43). Among patients with AML, the frequency of variants with mutations of *NPM1* (29.2 %) and *CEBPA* genes (16.7 %) was the highest. In patients with ALL, the variant with the Ph-chromosome t(9;22)(q34; q11.2) with the expression of the chimeric *BCR-ABL* gene (18.6 %), as well as the hyperdiploid (32.6 %) and hypodiploid (27.9 %) variants were discovered. Based on the results of microchipping of the RNA samples of the peripheral blood and BM in patients with AL with unfavorable course of the disease and refractory to the therapy, multiple genetic aberrations with the most frequent profile of abnormal genes are statistically significantly more frequent: *AML/ETO, BCR/ABL* and *MLL, AML/ETO* and *TEL/AML*, in contrast to patients with a favorable prognosis of the disease, who are mostly noted for single genetic aberrations.

Conclusions. The incidence of AL in Novosibirsk and Novosibirsk region is consistent with the estimated rates in the Western part of the country. Molecular and genetic characteristics of AL allowed for the differential diagnosis of the sub-variants and to select variants that differ in the prognosis and effectiveness of therapy in accordance with the WHO criteria. The entire amount of genetic abnormalities allowed to identify a set of diagnostic methods, including, along with routine studies, a cytogenetic study, a FISH analysis backed up by microchipping data. The determination of the genetic profile by several methods allows one-step detection of a wide range of clinically significant genetic abnormalities in order to determine the prognosis and treatment algorithm of patients with AL.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Ф.Ф. Алимов, Х.М. Рустамова, Б.Д. Даулетова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Хронический гепатит и цирроз печени представляют серьезную медицинскую проблему в связи с тяжестью заболевания и широкой распространенностью. Параллельно увеличивается и частота осложнений этих заболеваний, в частности анемии. Независимо от формы и причины анемии результатом ее развития является гипоксия органов и тканей.

Цель. Изучить частоту, характер, степень тяжести анемии у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени.

CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

FF Alimov, KhM Rustamova, BD Dauletova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Background. Chronic hepatitis and cirrhosis represent a serious medical problem due to the severity and high incidence. The complication rate of these diseases such as anemia is also increasing. Regardless of the form and cause of anemia, it results in the tissue and organ hypoxia.

Aim. To study the morbidity, clinical form, and severity of anemia in patients with chronic hepatitis and cirrhosis.

Materials & Methods. The analysis of medical records of patients with chronic hepatitis and cirrhosis admitted to the Department of gas-

Материалы и методы. Изучены истории болезни больных хроническим гепатитом и циррозом печени, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении клиники Ташкентской медицинской академии. Анализировались особенности клинического течения, периферической крови, биохимических показателей, сроки госпитализации.

Результаты. Из 34 пациентов у 10 (29,4 %) отмечался хронический гепатит, у 24 (70,6 %) — цирроз печени. Медиана возраста составила у мужчин 45 лет, у женщин —50,5 года. Хронический гепатит был выявлен у 6 мужчин и 4 женщин, цирроз печени — у 14 мужчин и 10 женщин. У 22 (64,7 %) пациентов имелась анемия (гемоглобин < 120 г/л). При хроническом гепатите анемия выявлялась у 4 (40 %) из 10 больных. При циррозе печени анемия регистрировалась у 18 (75 %) из 24 пациентов, что было чаще ($p < 0,05$), чем при хроническом гепатите. Микроцитарная гипохромная анемия наблюдалась у 18 % пациентов, макроцитарная гиперхромная — у 50 % и нормоцитарная нормохромная — у 32 %. Анемия тяжелой степени составила 4 %, средней — 34 %, легкой — 62 %. При корреляционном анализе отмечалась обратная статистически значимая связь между уровнем гемоглобина и эритроцитов с уровнем прямого билирубина, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы. Все больные с анемией по сравнению с пациентами без нее находились в стационаре на 4–6 дней больше.

Выводы. Хронический гепатит и цирроз печени часто сопровождаются анемией, которая в большинстве случаев носит макроцитарный гиперхромный характер. Частота анемии при циррозе печени существенно выше, чем при хроническом гепатите. Анемия может быть дополнительным критерием тяжести поражения печени у данного контингента больных.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

troenterology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan clinic was performed. The clinical characteristics, peripheral blood counts, and duration of hospital stay was analysed.

Results. From the total of 34 patients chronic hepatitis was found in 10 (29.4 %) cases (6 men and 4 women) and cirrhosis was diagnosed in 24 (70.6 %) cases (14 men and 10 women). The median age was 45 for men and 50.5 for women. In 22 (64.7 %) patients anemia was diagnosed (hemoglobin < 120 g/L). Among patients with hepatitis anemia was detected in 4 (40 %) of 10 patients. Among patients with cirrhosis, anemia was registered in 18 (75 %) of 24 cases, which was significantly more often compared to the chronic hepatitis group ($p < 0.05$). Of these patients 18 % had microcytic hypochromic anemia, 50 % had macrocytic hyperchromic anemia, and 32 % had normocytic normochromic anemia. In terms of severity 4 % of cases had severe anemia, 34 % of cases had moderate anemia, and 62 % of cases had mild anemia. The analysis showed the inverse correlation between the level of hemoglobin and erythrocytes with the level of direct bilirubin, alkaline phosphatase, and aspartate aminotransferase. All patients with anemia stayed in the hospital for 4–6 lays longer compared to patients without anemia.

Conclusions. Chronic hepatitis and cirrhosis are often accompanied by anemia. In the majority of cases the patients had macrocytic hyperchromic anemia. The incidence of anemia in patients with cirrhosis is significantly higher than in patients with chronic hepatitis. Anemia may be an additional criterion for the severity of liver damage in patients with these pathologies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Т.Н. Бабаева, Т.И. Поспелова, О.Б. Серегина

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и С-реактивный белок (СРБ), традиционно определяемые при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях, служат биохимическими показателями активности опухоли. Ферритин не включен в базовые прогностические шкалы, хотя известно, что он является не только индикатором запасного пула железа в организме, но и белком острой фазы. Оценка соотношения уровней ЛДГ, СРБ и ферритина в дебюте заболевания и показателей общей выживаемости больных лимфомами помогает установить степень чувствительности изучаемых серологических маркеров опухолевой активности.

Цель. Оценить прогностическое значение маркеров опухолевой активности (ферритина, ЛДГ и СРБ) у пациентов с лимфомами в дебюте заболевания.

Материалы и методы. Уровень ЛДГ, СРБ и ферритина оценен у 72 пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и у 26 — с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в дебюте заболевания. Средний возраст больных — 50,68 ± 17,1 года. Уровень маркеров определяли

BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF TUMOR ACTIVITY AS MARKERS OF POOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

TN Babaeva, TI Pospelova, OB Seregina

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. Lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP) are traditionally evaluated in malignant lymphoproliferative disorders and serve as biochemical indicators of tumor activity. Ferritin is not included in the basic prognostic scales, although it is known not only as an indicator of body iron deposit, but also as an acute phase protein. The analysis of association between LDH, CRP, and ferritin levels at the onset of the disease and with the overall survival rates of patients with lymphoma will help to establish the prognostic value of this serological markers.

Aim. To assess the prognostic value of tumor activity markers (ferritin, LDH and CRP) in patients at the onset of lymphoma.

Materials & Methods. LDH, CRP and ferritin levels were evaluated in 72 patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and in 26 patients with Hodgkin's lymphoma (HL) at the onset of the disease. The mean age of patients was 50.68 ± 17.1 years. The serum levels of markers were determined: the level of LDG and CRP was determined by the blood chemistry panel; the ferritin levels was determined by the enzyme immunoassay (ELISA) ("Ferritin-IFA-BEST", Russia). The reference levels of ferritin of 10–350 ng/ml were established by the manufacturer.

в сыворотке: ЛДГ и СРБ — в лаборатории биохимии, ферритина — иммуноферментным (ELISA) методом («Ферритин-ИФА-БЕСТ», Россия). При оценке уровня ферритина были использованы значения, установленные производителем тест-системы, — 10–350 нг/мл. Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Общую выживаемость (ОВ) оценивали с использованием функции вероятности выживания Каплана—Мейера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывая общность полученных результатов, группы пациентов с НХЛ и ЛХ были объединены и оценивались совместно.

Результаты. В дебюте заболевания отмечается прямая зависимость повышения содержания ферритина, активности ЛДГ ($r = 0,45$; $p < 0,05$) и уровня СРБ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), что характеризует ферритин как один из маркеров острой фазы. Однако показатели ОШ неблагоприятного исхода заболевания (т. е. недостижение ремиссии лимфомы после 4–6 курсов химиотерапии) продемонстрировали наибольшее значение, полученное для ферритина (ОШ 3,305; 95% ДИ 3,024–10,668; $p < 0,05$), в сравнении с СРБ (ОШ 1,102; 95% ДИ 0,436–2,786; $p > 0,05$) и ЛДГ (ОШ 2,989; 95% ДИ 0,910–9,814; $p > 0,05$). Таким образом, вероятность неблагоприятного течения заболевания в 3,3 раза выше у пациентов с высоким ферритином (> 350 нг/мл) в дебюте лимфопролиферативного заболевания. Показатель 3-летней ОВ у пациентов с гиперферритинемией и впервые диагностированной лимфомой составил 47,65 %, медиана ОВ — 40 мес. (3,3 года). Медиана ОВ была существенно меньше (40 мес.) у пациентов с уровнем ферритина более 350 нг/мл в дебюте заболевания в сравнении с группой больных с нормальным уровнем ферритина, когда медиана ОВ за период наблюдения не была достигнута ($p = 0,004$). У пациентов с уровнем ферритина более 350 нг/мл в сыворотке до начала лечения возрастает риск смерти (ОШ 8,122; 95% ДИ 1,764–7,396; $p < 0,05$) в сравнении с подгруппой лиц с ферритином менее 350 нг/мл в дебюте опухолевого процесса.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ферритин является чувствительным неблагоприятным прогностическим маркером. Представляется возможным объединить больных лимфомами с высоким содержанием ферритина в дебюте заболевания в группу с неблагоприятным прогнозом и худшими показателями ОВ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

The relative risk and the odds ratio (OR) were analysed with 95% confidence interval (95% CI). The overall survival (OS) rate was assessed using the Kaplan-Meier analysis. The differences were considered significant at $p < 0.05$. The patients with NHL and HL were analysed together.

Results. At the onset of the disease, the direct correlation between the increase of ferritin, LDH ($r = 0.45$, $p < 0.05$), CRP ($r = 0.53$, $p < 0.05$) levels was found, which characterizes ferritin as an acute phase marker. However, the OR of the poor outcome (i.e., failure to achieve remission after 4–6 courses of chemotherapy) showed the highest index of OR obtained for ferritin (OR 3.305, 95% CI 3.024–10.668, $p < 0.05$) compared with CRP (OR 1.102, 95% CI 0.436–2.786, $p > 0.05$), and LDH (OR 2.989, 95% CI 0.910–9.814, $p > 0.05$). Thus, the probability of poor clinical outcome was 3.3 times higher in patients with high ferritin at the onset of the disease (> 350 ng/ml). The 3-year OS in patients with hyperferritinemia and newly diagnosed lymphoma was 47.65 %, the median OS rate was 40 months (3.3 years). The median OS rate was significantly lower in patients with a ferritin level >350 ng/ml at the onset of the disease (40 months) compared to patients with normal ferritin levels, when the median OS rate was not achieved during the observation period ($p = 0.004$). In patients with a serum ferritin level of more than 350 ng/ml, the risk of death increases (OR 8.122, 95% CI 1.764–7.396, $p < 0.05$) in comparison with a subgroup of individuals with ferritin of less than 350 ng/ml at the onset of the disease.

Conclusion. The obtained data indicate that ferritin is a sensitive prognostic marker of a poor outcome. It is possible to included patients with high ferritin lymphoma at the onset of the disease into a group with poor prognosis and the worst OS rate.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ИССЛЕДОВАНИЕ CD80, CD86, PD-1, PD-L1, FAS И FASL НА B- И T-КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Д.С. Бадмажапова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность и цели. Согласно современным представлениям, развитие опухоли связано со способностью опухолевых клеток к уклонению от иммунного ответа. Оно достигается, с одной стороны, за счет уменьшения на поверхности опухолевых клеток экспрессии таких молекул, как MHC, Fas-рецептора, опухоль-ассоциированных антигенов, а с другой — путем блокирования активации Т-лимфоцитов. Поскольку субстратом хронического лимфолейко-

CD80, CD86, PD-1, PD-L1, FAS, AND FASL IN B- AND T-CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

DS Badmazhapova, IV Gal'tseva, YuO Davydova, NM Kapranov, EE Zvonkov, EN Parovichnikova

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background & Aims. Tumor development is considered to be associated with the ability of cancer cells to evade the immune response. It is achieved by reducing the expression of surface MHC, Fas-receptor, and tumor-associated antigens and by blocking the activation of T-lymphocytes. Since the substrate of CLL is B-cells, the inhibition of T-cells may result from the expression of co-stimulating molecules, for example, CD80/CD86, PD-L1 and FAS-L, responsible for the negative

за (ХЛЛ) являются В-клетки, к анергии Т-клеток может приводить изменение экспрессии на опухолевых клетках костимулирующих молекул, например CD80/CD86, PD-L1 и FAS-L, отвечающих за негативную регуляцию активации Т-клеток и индукцию апоптоза. При этом экспрессия PD-1 и FAS на Т-клетках может также отличаться от нормальной и отражать их состояние анергии при ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 7 пациентов с ХЛЛ (3 — на этапе прогрессирования, 4 — в дебюте заболевания). Мужчин было 4, женщин — 3, медиана возраста — 64 года (диапазон 55–72 года). Контрольная группа — 29 здоровых доноров. Исследовали экспрессию CD80, CD86, PD-1, PD-L1, FAS на опухолевых В-клетках, а также PD-1, PD-L1, FAS на поверхности CD4+ и CD8+ Т-клеток периферической крови пациентов с ХЛЛ и здоровых доноров. Периферическая кровь больных ХЛЛ и здоровых доноров изучалась на проточном цитометре BD FACSCanto II с использованием панели антител, включающей CD80 FITC, CD86 APC, CD274 (PD-L1) PE-Cy7, CD279 (PD-1) FITC, CD95 (FAS) PE-Cy7, CD19 PE, CD5 PerCP, CD4 APC-Cy7, CD8 PerCP. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий средних определялась с помощью критерия Манна—Уитни.

Результаты. Доля В-лимфоцитов CD80+ доноров была статистически значимо выше, чем у больных ХЛЛ: 20,5 ± 1,7 *vs* 7,4 ± 4,7 % (p = 0,01). Доля FAS+ среди опухолевых В-клеток статистически значимо ниже, чем на В-клетках здоровых доноров: 6,9 ± 2,4 *vs* 14,1 ± 2,4 % (p = 0,014). Статистически значимых различий среди В-клеток CD86+, PD-1+, PD-L1+ у доноров и у больных ХЛЛ не выявлено. У пациентов с ХЛЛ доля Т-клеток PD-1+ статистически значимо выше, чем у здоровых доноров, как среди клеток CD8+ (30,4 ± 5,7 *vs* 16,9 ± 1,3 %; p < 0,001), так и клеток CD4+ (34,8 ± 4,8 *vs* 10,8 ± 0,9 %; p < 0,001). Доля Т-клеток PD-L1+ у больных ХЛЛ и доноров статистически значимо не различалась.

Выводы. Меньшая доля опухолевых В-клеток FAS+ у больных ХЛЛ свидетельствует об их уклонении от FAS-индуцированного апоптоза. Снижение доли опухолевых клеток CD80+ может способствовать нарушению формирования второго костимулирующего сигнала для Т-клеток. На Т-лимфоцитах пациентов обнаружена более высокая экспрессия PD-1 по сравнению с Т-лимфоцитами доноров, но не PD-L1, что указывает на преобладание негативной регуляции Т-клеточного звена. Степень анергии и иммунного дисбаланса может служить фактором прогноза и обоснованием применения таргетной иммунотерапии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

regulation of T-cell activation and induction of apoptosis. The expression of PD-1 and FAS on T-cells may also differ from normal and reflect their non-responsiveness in CLL.

Materials & Methods. The study included 7 patients with CLL (3 patients had disease progression, 4 patients had newly diagnosed disease). The demographic characteristics were the following: 4 males and 3 females; the median age was 64 years (range 55–72 years). The control group consisted of 29 healthy participants. The expression of CD80, CD86, PD-1, PD-L1, FAS on tumor B-cells, as well as the expression of PD-1, PD-L1, FAS on the surface of CD4+ and CD8+ T-cells of peripheral blood of patients with CLL and healthy donors were studied. Peripheral blood of CLL patients and healthy controls was studied with a BD FACSCanto II flow cytometry using an antibody panel comprising CD80 FITC, CD86 APC, CD274 (PD-L1) PE-Cy7, CD279 (PD-1) FITC, CD95 (FAS) PE-Cy7, CD19 PE, CD5 PerCP, CD4 APC-Cy7, CD8 PerCP. The data were presented as the mean ± standard error of the mean. The statistical significance of the mean differences was determined using the Mann-Whitney test.

Results. The proportion of CD80+ B-lymphocytes in controls was significantly higher compared to CLL patients: 20.5 ± 1.7 *vs* 7.4 ± 4.7 % (p = 0.01). The proportion of FAS+ among tumor B-cells was statistically significantly lower compared to B-cells of the healthy controls: 6.9 ± 2.4 *vs* 14.1 ± 2.4 % (p = 0.014). There were no statistically significant differences among CD86+ B-cells, PD-1+, PD-L1+ in the control group and in CLL patients. In patients with CLL, the proportion of PD-1+ T-cells was significantly higher compared to the controls that in the healthy controls: both among CD8+ cells (30.4 ± 5.7 *vs* 16.9 ± 1.3 %, p < 0.001) and CD4+ cells (34.8 ± 4.8 *vs* 10.8 ± 0.9 %, p < 0.001). The proportion of PD-L1+ T-cells in patients with CLL and controls was similar.

Conclusions. A smaller proportion of tumor B-cells FAS+ in CLL patients indicates their evasion from FAS-induced apoptosis. Reducing the proportion of CD80+ cancer cells may interfere with the formation of a second costimulatory signal for T-cells. Higher PD-1 expression was found on T-lymphocytes of patients compared to T-lymphocytes in controls, but not PD-L1, indicating a predominance of negative regulation of the T-cell link. The degree of anergy and immune imbalance can serve as a prognostic factor and the rationale for the use of targeted immunotherapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

К.А. Белоусов, Ю.Ю. Чуксина, Т.А. Митина, А.К. Голенков, А.Н. Митин, С.В. Шевелев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить и сопоставить клинические особенности множественной миеломы (ММ), а также иммунофенотипические особенности опухолевыхплазматических клеток в костном мозге (ПК

IMMUNOPHENOTYPES OF TUMOR BONE MARROW PLASMA CELLS AND CIRCULATING PERIPHERAL BLOOD PLASMA CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

KA Belousov, YuYu Chuksina, TA Mitina, AK Golenkov, AN Mitin, SV Shevelev

NF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. To correlate the clinical forms of multiple myeloma (MM) with the immunophenotype of tumor bone marrow plasma cells (BMPC) and circulating peripheral blood plasma cells (PBPC).

Materials & Methods. The study included 19 patients with MM (14 with primary MM, 5 with relapsing/refractory MM; aged 51–85 years;

КМ) и циркулирующих опухолевых клеток периферической крови (ЦОК ПК).

Материалы и методы. Обследовано 19 пациентов с ММ (с первичной — 14, с резистентностью/рецидивами — 5) в возрасте 51–85 лет (медиана 65 лет), ISS 3. У 2 пациентов имел место плазмоклеточный лейкоз. Пациенты с первичной ММ получали терапию по протоколу VMP, с резистентностью/рецидивами — RVP. Всем пациентам проводилось иммунофенотипическое исследование ПК КМ и ЦОК ПК методом 4-цветной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител, включающей CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD20, CD117, CD27, CD11c, CD33 (Becton Dickinson, США).

Результаты. У пациентов с впервые диагностированной ММ выявлена яркая экспрессия CD56, CD81, CD27, CD79 как на ПК КМ, так и на ЦОК ПК. Однако статистически значимыми оказались различия по CD11c (интегриновая молекула адгезии) на ЦОК ПК по сравнению с опухолевыми клетками КМ ($p < 0,05$). В отличие от поверхностных маркеров ПК КМ на ЦОК ПК у всех пациентов наблюдались снижение уровня CD38+bright ($p < 0,05$), клеток с коэкспрессией CD38++/CD138+ ($p > 0,01$) и выраженная коэкспрессия CD38++/CD138–. Отмечается статистически значимо меньшее количество клеток с экспрессией CD33 ($p < 0,05$). Число CD45-позитивных ЦОК ПК значительно выше, чем на ПК КМ. Выявлена выраженная экспрессия рецептора фактора стволовых клеток CD117 на ЦОК ПК у пациентов с плазмоцитомами и в стадии рецидива ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, первые результаты этого продолжающегося исследования свидетельствуют о том, что ЦОК ПК являются субклоном опухолевых плазматических клеток. Они имеют менее зрелый фенотип в сравнении с ПК КМ, характеризуются менее выраженной экспрессией молекул адгезии, что, вероятно, объясняет их меньшую зависимость от стромальных элементов костного мозга, способность к циркуляции в периферической крови и образованию экстрамедуллярных поражений с генерализацией опухоли. В критериях ответа на лечение ММ этот показатель не учитывается. Тем не менее опухолевые клетки, несущие маркер CD38+++, представляют опасность с точки зрения развития рецидивов и метастазирования при ММ. Они могут быть мишенью для таргетной противоопухолевой терапии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

median age 65 years) with ISS 3. Two patients had plasma cell leukemia. Patients with primary multiple myeloma received therapy according to the VMP protocol, patients with relapsing/refractory MM received therapy according to the RVP protocol. In all patients immunophenotypic evaluation of BMPC and PBPC was performed using 4-color flow cytometry with a panel of monoclonal antibodies including CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD20, CD117, CD27, CD11c, CD33 (Becton Dickinson, USA).

Results. In patients with newly diagnosed MM, bright expression of CD56, CD81, CD27, CD79 was detected both in BMPC and in PBPC. However, differences in CD11c (integrin adhesion molecule) were found to be statistically significant in PBPC compared to BMPC ($p < 0.05$). In contrast to the surface markers of BMPC, all patients had a decrease in the level of CD38+bright ($p < 0.05$), cells with coexpression of CD38++/CD138+ ($p > 0.01$) and expressed coexpression of CD38++/CD138– in PBPC. A statistically significantly smaller number of cells with CD33 expression ($p < 0.05$) was noted. The number of CD45-positive BMPC was significantly higher compared to the PBPC. Significant expression of the receptor of the CD117 stem cell factor on PBPC in patients with plasmacytomas and in patients with relapses ($p < 0.05$) was revealed.

Conclusion. Thus, the first results of this ongoing study indicate that PBPC are a subclone of tumor plasma cells. They have a less mature phenotype compared to BMPC; they are characterized by less pronounced expression of adhesion molecules, which probably explains their lesser dependence on the stromal elements of the bone marrow, the ability to circulate in the peripheral blood and the formation of extramedullary lesions with tumor generalization. This indicator is not taken into account in the analysis of response to MM treatment. Nevertheless, cancer cells carrying the CD38+++ marker are dangerous in terms of MM relapse and metastasis. They can be treated with targeted antitumor therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ПРОТОКОЛУ ЛХ-2007 НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ ФГБУ«НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»

Е.С. Беляева

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность и цели. Лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей является одним из наиболее успешно поддающихся лечению онкологических заболеваний. Однако у 20 % пациентов с распространенными стадиями развиваются рецидивы. В связи с этим интенсификация терапии распространенных стадий заболевания представляется актуальной в настоящее время. Кроме того, важное значение имеет возможность снижения дозы лучевой терапии

TREATMENT RESULTS OF THE ADVANCED STAGES OF HODGKIN'S LYMPHOMA BY THE ЛХ-2007 PROTOCOL OF THE RESEARCH INSTITUTE OF PEDIATRIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY OF NN BLOKHIN NATIONAL MEDICAL CANCER RESEARCH CENTER

ES Belyaeva

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background & Aims. Hodgkin's lymphoma (HL) in children is one of the most successfully curable oncological diseases. However, 20 % of patients with advanced stages have relapses. Therefore, the intensification of therapy of advanced stages of the disease is crucial. In addition, it is important to be able to reduce the dose of radiation therapy (RT) or to cancel it in girls in order to reduce the likelihood of developing second tumors.

(ЛТ) или ее отмена у девочек с целью снизить вероятность развития вторых опухолей.

Материалы и методы. В протокол, основанный на схеме BEACOPPesc с января 2003 г. по январь 2017 г., включено 115 детей в возрасте 3,7–17 лет с IV стадией, II–III распространенной стадией ЛХ. II стадия установлена у 35 (30,4 %) пациентов с большой массой опухоли в средостении (> $^1/_3$ поперечного диаметра грудной клетки и/или размер опухолевого конгломерата лимфатических узлов > 10 см), III стадия — у 25 (21,7 %), IV стадия — у 55 (47,8 %) детей за счет поражения легких (n = 39) и костей (n = 16). При гистологическом исследовании опухолевой ткани у 79 % детей диагностирован вариант нодулярного склероза I типа. Симптомы интоксикации имели место в 67,8 % случаев. Индукция ремиссии состояла из 4 14-дневных курсов по схеме BEACOPPesc (блеомицин 10 ед./м^2, этопозид 600 мг/м^2, доксорубицин 35 мг/м^2, циклофосфамид 1200 мг/м^2, винкристин 2 мг/м^2, натулан 700 мг/м^2, преднизолон 20 мг/м^2 в день). После 4 курсов проводилась оценка результатов терапии: полный ответ (ПО) достигнут у 38 (33 %) больных, частичный (ЧО1, сокращение опухоли > 70 %) — у 61 (53 %), ЧО2 (сокращение опухоли < 70 %) — у 15 (13 %). У больных, достигших ПО и ЧО1, с консолидирующей целью проводили 4 курса COPP/ABV (у девочек) или ABVD (у мальчиков). При ЧО2 проводили 8 циклов BEACOPPesc (15/115) и ЛТ.

Результаты. Из 115 пациентов лечение закончило 113. Медиана наблюдения составила 157 ± 2,31 мес. У 8 пациентов зарегистрирован рецидив ЛХ в зонах первичного поражения, у 1 — имела место рефрактерная форма ЛХ. Один ребенок умер во время консолидирующей ЛТ в состоянии полной ремиссии от двусторонней пневмонии и сепсиса. У остальных детей ко времени анализа сохранялось состояние полной ремиссии. 42 девочки не получали ЛТ; у 4 из них развился рецидив заболевания. Безрецидивная выживаемость составила 92,4 ± 2,6 %, бессобытийная — 90,7 ± 2,8 %, общая — 97,3 ± 1,5 %. Осложнения были представлены гранулоцитопенией (IV степени у 95 % больных), которая корригировалась введением колониестимулирующих факторов. Анемия и тромбоцитопения (IV степени) встречались в единичных случаях.

Выводы. Анализ результатов терапии по данному протоколу демонстрирует высокую интенсивность и позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Благодаря интенсификации лечения у 42 (72,4 %) девочек удалось избежать проведения ЛТ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Materials & Methods. The study protocol BEACOPPesc included 115 children aged 3.7–17 with stage IV, advanced stages II–III of HL treated from January 2003 to January 2017. The stage II was diagnosed in 35 (30.4 %) patients with a large mediastinum tumor mass (> 1/3 of the transverse diameter of the chest and/or the size of the tumor lymph node conglomerate > 10 cm), the stage III was diagnosed in 25 (21.7 %) patients, the stage IV was diagnosed in 55 (47.8 %) children due to lung (39 patients) and bone involvement (16 patients). The histopathological evaluation showed nodular sclerosis of I type in 79 % of the children. Symptoms of intoxication occurred in 67.8 % of cases. Induction of remission consisted of 4 14-day courses of BEACOPPesc treatment protocol (bleomycin 10 U/m^2, etoposide 600 mg/m^2, doxorubicin 35 mg/m^2, cyclophosphamide 1200 mg/m^2, vincristine 2 mg/m^2, natulan 700 mg/m^2, prednisolone 20 mg/m^2/day). After 4 courses, the results of therapy were evaluated: a complete response (CR) was achieved in 38 (33 %) patients, partial response (PR1, tumor reduction > 70 %) was achieved in 61 (53 %) patients, PR2 (tumor reduction < 70 %) was achieved in 15 (13 %) patients. For patients who reached CR and PR1, 4 courses of COPP/ABV (for girls) and ABVD (for boys) were given as a consolidation therapy. Patients with PR2 received 8 courses of BEACOPPesc (15/115) and RT.

Results. Of 115 patients, 113 completed the treatment protocol. The median follow-up period was 157 ± 2.31 months. Eight patients had a recurrence of HL in the zones of primary lesion, 1 patient had a refractory form of HL. One child died during consolidating RT in a state of complete remission due to bilateral pneumonia and sepsis. The rest of the children showed a state of complete remission at the time of analysis. The total of 42 girls did not undergo RT; 4 of them developed a relapse of the disease. Disease-free survival was in 92.4 ± 2.6 %, event-free survival was in 90.7 ± 2.8 %, and overall survival was in 97.3 ± 1.5 %. Complications were represented by granulocytopenia (grade IV in 95 % cases), which was corrected by the administration of colony-stimulating factors. Anemia and thrombocytopenia (grade IV) occurred in single cases.

Conclusions. The analysis of the results of the therapy under this protocol demonstrates its high intensity and allows recommending it for treatment of patients with advanced stages of HL. Due to the intensification of treatment, 42 (72.4 %) girls were able to avoid RT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМ У ЖИТЕЛЕЙ Г. НОВОСИБИРСКА

О.В. Березина, Т.И. Поспелова, М.Л. Филипенко, В.С. Овчинников

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность. В связи с введением концепции предиктивной медицины в Российской Федерации актуальным представляется поиск молекулярных маркеров развития неходжкинских лимфом (НХЛ) — гетерогенной группы злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Нарушения функции ферментов в системе обмена фолатов и глутатион-S-трансфераз, обусловленные по-

MOLECULAR PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA AND FOLLICULAR LYMPHOMA IN NOVOSIBIRSK POPULATION

OV Berezina, TI Pospelova, ML Filipenko, VS Ovchinnikov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. After the concept of predictive medicine was introduced in the Russian Federation it appeared relevant to search for molecular markers of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). NHL is a heterogeneous group of lymphoproliferative malignancies. Dysfunction of enzymes in the system of folate and glutathione-S-transferases metabolism arising from polymorphic variants of genes can lead to the damage to DNA and tumor development.

лиморфными вариантами генов, могут приводить к повреждению ДНК и возникновению неоплазий.

Цель. Оценить связь полиморфных вариантов генов фолатного обмена и глутатион-S-трансфераз с риском развития НХЛ.

Материалы и методы. Проведено генотипирование полиморфных локусов методами ПЦР в реальном времени (C677T и A1298C MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR, GSTM1, GSTT1) и ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (G1958A MTHFD1 и 844ins68 CBS) у 146 пациентов с НХЛ. Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови. Для оценки относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты. Связи полиморфных локусов C677T и A1298C MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR, GSTT1, 844ins68 CBS с предрасположенностью к НХЛ не обнаружено. Для полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* выявлена выраженная ассоциация редкого аллеля 1958A со сниженным риском развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ОШ 0,429; 95% ДИ 0,279–0,659; $p < 0,0008$), что может быть обусловлено увеличением эффективности синтеза тимидалата и метилированием ДНК. Делеционный генотип GSTM1 повышает риск развития фолликулярной лимфомы в 3 раза (ОШ 3,06; 95% ДИ 1,01–9,32; $p < 0,039$), что может объясняться увеличением мутаций в гене *TP53* у носителей дефектного белка GSTM1.

Заключение. Полиморфные локусы G1958A MTHFD1 и GSTM1 могут рассматриваться как потенциальные маркеры для включения в молекулярно-генетическую панель однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), значение которых в формировании предрасположенности к НХЛ в г. Новосибирске было показано в работах Е.Н. Воропаевой и соавт.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Aim. To evaluate the correlation between the polymorphic variants of genes of folate metabolism and glutathione-S-transferases and the risk of NHL development.

Materials & Methods. Polymorphic loci were genotyped by real-time PCR (C677T and A1298C MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR, GSTM1, GSTT1) and restriction fragment length polymorphism analysis (G1958A MTHFD1 and 844ins68 CBS) in 146 patients with NHL. The control group consisted of 549 donors from the Novosibirsk Blood Center. The relative risk of disease development was estimated by the calculation of the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Results. No association between the polymorphic loci C677T and A1298C MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR, GSTT1, 844ins68 CBS and a predisposition to NHL was found. Expressed association of a rare allele 1958A with reduced risk of diffuse large B-cell lymphoma (OR 0.429, 95% CI 0.279–0.659, $p < 0,0008$) was revealed for polymorphic locus G1958A *MTHFD1*, which may be brought by the increased efficiency of synthesis of thymidylic acid and methylation of DNA. GSTM1 deletion genotype increases the risk of follicular lymphoma by 3 times (OR 3.06, 95% CI 1.01–9.32, $p < 0.039$), which can be explained by an increased number of mutations in the *TP53* gene in GSTM1 defective protein carriers.

Conclusion. Polymorphic loci G1958A MTHFD1 and GSTM1 can be considered as potential markers for inclusion in the molecular genetic panel of single nucleotide polymorphisms (SNP), the importance of which in the formation of predisposition to NHL in Novosibirsk was stated in the research of E.N. Voropayeva et al.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КЛИНИЧЕСКИЙ АУДИТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

С.В. Бондарчук, С. Соулайман

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Лихорадка у пациентов с нейтропенией, индуцированной химиотерапией, может быть единственным признаком серьезной инфекции, т. к. симптомы воспаления у них обычно ослаблены. Врачи должны быть осведомлены о рисках инфицирования, методах диагностики и антимикробной терапии, необходимых для лечения больных с лихорадкой в период нейтропении. Нейтропения на фоне химиотерапии остается основным фактором, предрасполагающим к инфекционным осложнениям у онкологических больных. Риск инфекции коррелирует со степенью выраженности и продолжительности нейтропении. Нейтропеническая лихорадка приводит к задержке начала очередного курса химиотерапии или снижению интенсивности лечения, что может ухудшать прогноз. Общая смертность при нейтропенической лихорадке составляет около 9,5 % при солидных опухолях и 14 % при лимфомах и лейкозах; смертность, непосредственно связанная с инфекцией, — 2,3 и 5 % соответственно. Для оценки смертности и заболеваемости у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у которых наблюдалась нейтропеническая лихорадка,

CLINICAL AUDIT OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUTROPENIC FEVER

SV Bondarchuk, S Soulaiman

SM Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Fever in patients with chemotherapy-induced neutropenia may be the only sign of a serious infection, because the sings of inflammation in such patients are usually weakened. Physicians should be aware of the risks of infection, methods of diagnosis and antimicrobial therapy needed to treat patients with fever and neutropenia. Chemotherapy accompanied by neutropenia remains the main factor predisposing to infectious complications in cancer patients. The risk of infection correlates with the degree of severity and duration of neutropenia. Neutropenic fever leads to a delay in chemotherapy or a decrease in the intensity of treatment, which may worsen the prognosis. The overall mortality for neutropenic fever is about 9.5 % for solid tumors and 14 % for lymphomas and leukemias. The mortality directly associated with an infection is 2.3 and 5 %, respectively. To assess the mortality and morbidity in patients with oncohematological diseases, who had a neutropenic fever, we conducted an observational retrospective study in the departments of hematology and bone marrow transplantation (BMT). The rate of neutropenic fever was 68 %; the mortality rate associated with infectious complications was 40 %. Cost

мы провели наблюдательное ретроспективное исследование в отделениях гематологии и трансплантации костного мозга (ТКМ). Частота нейтропенической лихорадки составила 68 %; смертность, связанная с инфекционными осложнениями, — 40 %. Стоимость лечения оппортунистических и угрожающих жизни инфекций у пациентов с иммунодефицитом составила 2000–2500 долларов США при достижении второй линии терапии. Учитывая высокую частоту, смертность и стоимость, для оптимизации лечебной тактики проведен клинический аудит лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов из отделений гематологии и ТКМ (37 и 13 человек соответственно). С целью провести клинический аудит и оценить выполнимость стандартов лечения в реальной клинической практике разработаны опросники для врачей и пациентов. Оценивали соблюдение режимно-ограничительных мероприятий, мероприятий по сестринскому уходу и терапии в соответствии с руководством по использованию противомикробных препаратов у больных раком. Определены проблемы, и разработана стратегия их решения.

Результаты. Проведенный в течение 6 мес. клинический аудит позволил оценить степень выполнения стандартов антибактериальной терапии и ухода за больными с нейтропенической лихорадкой в отделениях гематологии и ТКМ. Стандарты по уходу за больными соблюдались в отделениях гематологии и ТКМ в 51 и 100 % случаев соответственно. Рекомендованная продолжительность терапии антибиотиками выдерживалась в 12,5 и 40 % случаев соответственно; схемы первой линии — в 80 и 98 %; первичная оценка с определением риска — в 81 и 100 %; необходимая коррекция терапии проводилась в 76 и 69 % случаев соответственно.

Выводы. Несоблюдение рекомендаций по изоляции пациентов, сестринскому уходу и продолжительности терапии антибиотиками может обусловить высокую смертность и повышение стоимости лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой. Клинический аудит позволяет выявлять недостатки организации лечебного процесса, которые самым неблагоприятным образом влияют на результаты лечения. В процессе аудита были выявлены проблемы, что позволило выработать оптимальную стратегию их решения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

of treatment of opportunistic and life-threatening infections in patients with immunodeficiency was 2000–2500 US dollars on reaching the second line of therapy. Given the high frequency, mortality and cost, a clinical audit of the treatment of patients with neutropenic fever was carried out to optimize therapeutic tactics.

Materials & Methods. 50 patients from the departments of hematology and BMT (37 and 13, respectively) were evaluated. In order to conduct a clinical audit and evaluate the adherence to treatment standards in real clinical practice, questionnaires for physicians and patients were developed. Evaluation of compliance with the regime-restrictive measures, nursing care and therapy activities, in accordance with the guidance on the use of antimicrobial drugs in cancer patients was conducted. Problems were identified and a strategy for their solution was developed.

Results. A clinical audit conducted for 6 months made it possible to assess the extent to which the standards of antibacterial therapy and care for patients with neutropenic fever in the departments of hematology and BMT had been met. Standards for the care of patients were observed in the departments of hematology and BMT in 51 and 100 % of cases, respectively. The recommended duration of antibiotic therapy was maintained in 12.5 and 40 % of cases, respectively; schemes of the first line were followed in 80 and 98 %; primary evaluation with risk assessment was conducted in 81 and 100 %; the necessary correction of therapy was carried out in 76 and 69 % of cases, respectively.

Conclusions. Failure to follow recommendations for patient isolation, nursing care and the duration of antibiotic therapy can result in high mortality and increased cost of treatment for patients with neutropenic fever. Clinical audit allows identifying the shortcomings of the organization of the treatment process, which most adversely affect the results of treatment. During the audit, problems were identified, which allowed to develop an optimal strategy for their solution.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГИДРОКСИМОЧЕВИНОЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ: ОПЫТ СИРИИ

С.В. Бондарчук, М. Шахин

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Серповидноклеточная анемия является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний в мире. Гидроксимочевина — цитостатический препарат для приема внутрь, применяется для лечения серповидноклеточной анемии с целью повысить фетальный гемоглобин.

Цель. Анализ плейотропного действия гидроксимочевины при лечении пациентов с серповидноклеточной анемией.

Материалы и методы. Проспективное одноцентровое исследование проведено на базе гематологического отделения госпи-

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL EFFICIENCY OF HYDROXYUREA THERAPY IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA: EXPERIENCE OF SYRIA

SV Bondarchuk, M Shakhin

SM Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Sickle cell anemia is one of the most common hereditary diseases in the world. Hydroxyurea is an oral cytostatic drug, which is used to treat sickle cell anemia in order to increase the level of fetal hemoglobin.

Aim. The analysis of the pleiotropic action of hydroxyurea in the treatment of patients with sickle cell anemia.

Materials & Methods. A prospective single-center study was conducted in the hematology department of Tishrin Hospital (Damascus, Syria). 37 patients were examined, the average age was 23 years old (range 9–43 years). Clinical blood tests were performed, a quantitative determination of the level of fetal hemoglobin was conducted.

таля Тишрин (Дамаск, Сирия). Обследовано 37 пациентов, средний возраст 23 года (диапазон 9–43 года). Выполняли клинический анализ крови, количественное определение уровня фетального гемоглобина. Пациенты обследованы до начала и через 3, 6 и 12 мес. лечения. Максимальная длительность наблюдения составила 4 года. Всем больным назначалась гидроксимочевина в средней дозе 24,5 мг/кг/сут.

Результаты. На фоне терапии гидроксимочевиной отмечалось увеличение гемоглобина (с 83 до 90 г/л; $p = 0{,}0003$), содержания фетального гемоглобина (с 2,6 до 19,8 %; $p < 0{,}0001$), среднего объема эритроцитов (с 89 до 105 фл; $p = 0{,}001$). Проявлением цитостатического действия гидроксимочевины было сокращение числа лейкоцитов (с 10 до $5{,}7 \times 10^9$/л; $p < 0{,}0001$), нейтрофилов (с 6,2 до $3{,}4 \times 10^9$/л; $p = 0{,}001$), тромбоцитов (с 459 до 373×10^9/л; $p = 0{,}0002$). Установлена положительная клиническая динамика в виде уменьшения количества болевых кризов (с 1,86 до 0,81; $p = 0{,}0014$), острого респираторного синдрома (с 0,35 до 0,08; $p = 0{,}0045$), инфекционных осложнений (с 1,03 до 0,5; $p = 0{,}047$), госпитализаций (с 1,63 до 0,53; $p = 0{,}0013$), потребности в трансфузии компонентов крови (с 1,23 до 0,1; $p = 0{,}0051$).

Заключение. Применение гидроксимочевины приводит к уменьшению выраженности анемического синдрома за счет увеличения гемоглобина, среднего объема эритроцита, уровня фетального гемоглобина. Циторедуктивное действие гидроксимочевины обусловливает улучшение реологических показателей крови вследствие уменьшения повышенного уровня лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, что приводит к снижению числа инфекционных осложнений, острого респираторного синдрома, частоты госпитализаций. Значительно уменьшилась потребность в трансфузии компонентов крови. Значительная положительная клинико-лабораторная динамика сохранялась вплоть до завершения 4-летнего периода наблюдения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Patients were examined before the start of the therapy and after 3, 6 and 12 months of treatment. The maximum duration of follow-up period was 4 years. All patients were prescribed hydroxyurea at an average dose of 24.5 mg/kg per day.

Results. During hydroxyurea therapy, an increase in hemoglobin (from 83 to 90 g/L, $p = 0.0003$), an increase in the level of fetal hemoglobin (from 2.6 to 19.8 %, $p < 0.0001$), an increase in an average volume of erythrocytes (from 89 to 105 fl, $p = 0.001$) were observed. The reduction in the number of leukocytes (from 10 to 5.7×10^9/L, $p < 0.0001$), neutrophils (from 6.2 to 3.4×10^9/L, $p = 0.001$), and platelets (459 to 373×10^9/L, $p = 0.0002$) were a manifestation of the cytostatic action of hydroxyurea. Positive clinical dynamics was established in the form of a decrease in the number of pain crises (from 1.86 to 0.81, $p = 0.0014$), acute respiratory syndrome (from 0.35 to 0.08, $p = 0.0045$), infectious complications (from 1.03 to 0.5, $p = 0.047$), hospital admittances (from 1.63 to 0.53, $p = 0.0013$), and the need for blood transfusion (from 1.23 to 0.1, $p = 0.0051$).

Conclusion. The use of hydroxyurea leads to a decrease in the severity of anemic syndrome due to an increase in hemoglobin, the average volume of erythrocytes, and the level of fetal hemoglobin. Cytoreductive action of hydroxyurea leads to an improvement in blood rheology due to a decrease in leukocytes, neutrophils, platelets levels, as well as a decrease in the number of infectious complications, acute respiratory syndrome, and hospital admittances. The need for blood transfusion significantly decreased. Significant positive clinical and laboratory dynamics persisted until the end of the 4-year follow-up period.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ БЛИНАТУМОМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

С.Н. Бондаренко[1], А.А. Масчан[2], Т.В. Шелехова[3], В.А. Доронин[4], Н.В. Мякова[2], И.С. Моисеев[1], Е.И. Дарская[1], И.А. Самородова[1], А.Г. Смирнова[1], О.В. Паина[1], Т.А. Быкова[1], Е.В. Бабенко[1], Л.С. Зубаровская[1], Б.В. Афанасьев[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[3] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
[4] Городская клиническая больница № 40, Москва, Российская Федерация

Введение. Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), особенно после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), остаются неудовлетворительными. Возможности химиотерапии у этих пациентов исчерпаны, что обу-

EFFICACY AND TOXICITY OF BLINATUMOMAB IN PATIENTS WITH RELAPSES AND REFRACTORY COURSE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SN Bondarenko[1], AA Maschan[2], TV Shelekhova[3], VA Doronin[4], NV Myakova[2], IS Moiseev[1], EI Darskaya[1], IA Samorodova[1], AG Smirnova[1], OV Paina[1], TA Bykova[1], EV Babenko[1], LS Zubarovskaya[1], BV Afanas'ev[1]

[1] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Dmitrii Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation
[3] BI Razumovskii Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation
[4] Municipal Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

Background. The results of treatment of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL), especially after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (allo-HSCT), remain unsatisfactory. The possibilities of chemotherapy for these patients have been exhausted, which necessitates the use of new therapies. Blinatumomab is antibody agent, a T-cell activator, bispecific in rela-

словливает необходимость использования новых методов терапии. Блинатумомаб является генно-инженерным антителом, активатором Т-клеток, биспецифичным по отношению к CD19 и CD3. Блинатумомаб помогает преодолеть резистентность к химиотерапии (ХТ) и может использоваться как до, так и после аллоТГСК за счет низкой токсичности.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента из 4 гематологических центров Российской Федерации с рецидивами и резистентными формами ОЛЛ CD19+. Терапию блинатумомабом получило 9 (26 %) детей и 25 (74 %) взрослых, медиана возраста составила 22 года (диапазон 1–62 года). Согласно классификации EGIL, к варианту B-I отнесено 11 пациентов, к B-II — 16, к B-III — 5; 1 пациент имел острый лейкоз со смешанным фенотипом (миело/В). У 3 (9 %) пациентов была выявлена t(9;22). В первом рецидиве находилось 11 пациентов, во втором — 13 и в третьем — 10. У 30 пациентов был диагностирован изолированный костномозговой рецидив, у 4 — комбинированный (костный мозг и экстрамедуллярное поражение). Число бластных клеток в миелограмме менее 50 % было у 15 пациентов, более 50 % — у 19. У 19 пациентов рецидивы развились после ХТ; у 7 (37 %) из них аллоТГСК выполнена после терапии рецидива. У 15 больных рецидивы установлены после аллоТГСК (3 — от родственного донора, 9 — от неродственного, 3 — от гаплоидентичного). Повторная аллоТГСК проведена 4 пациентам. У 8 пациентов с рецидивами после аллоТГСК блинатумомаб использовался в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ). Общее количество курсов блинатумомаба составило 1–7 (медиана 2 курса).

Результаты. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 18 (53 %) пациентов, причем у 14 (41 %) из них минимальная остаточная болезнь не определялась: у 8 (42 %) пациентов с рецидивом после ХТ, у 10 (67 %) — после аллоТГСК. Частота ПР была выше в группе больных с числом бластных клеток менее 50 % и составила 67 (10/15) *vs* 52 % (10/19). В первом рецидиве ПР достигнуты у 45 % (5/11) пациентов, во втором — у 61 % (8/13) и в третьем — у 70 % (7/10). Пациенты с рецидивами ОЛЛ после аллоТГСК, получавшие блинатумомаб в сочетании с ИДЛ, показали лучшие результаты по сравнению с использованием блинатумомаба в качестве монотерапии: 87,5 % (7/8) ПР *vs* 43 % (3/7) ПР соответственно. В общей группе 1-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 50 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 23–77 %) и 48 % (95% ДИ 21–75 %) соответственно. Гематологическая токсичность III степени и выше (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдалась у 13 (38 %) пациентов, печеночная токсичность III степени и выше — у 4 (12 %). У 5 (15 %) пациентов имела место неврологическая токсичность, синдром «высвобождения цитокинов» наблюдался у 3 (9 %) больных. Все токсические явления были обратимыми и требовали только кратковременного прекращения терапии. Рецидивы ОЛЛ развились у 3 (17 %) пациентов. Всего умерло 18 (53 %) больных, в т. ч. 14 на фоне прогрессирования ОЛЛ.

Заключение. Блинатумомаб эффективен при рецидивах и рефрактерных формах ОЛЛ. Токсические проявления обратимы и не приводят к отмене терапии. В работе показана высокая эффективность блинатумомаба при рецидивах ОЛЛ после аллоТГСК, особенно в сочетании с ИДЛ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

tion to CD19 and CD3. Blinatumomab helps to overcome resistance to chemotherapy (CT) and can be used both before and after allo-HSCT because of its low toxicity.

Materials & Methods. The study included 34 patients from 4 hematological centers of the Russian Federation with relapsed/refractory CD19+ ALL. Nine children (26 %) and 25 adults (74 %) received blinatumomab therapy; the median age was 22 years (range 1–62). According to the EGIL classification, 11 patients had variant B-I ALL, 16 patients had B-II ALL, 5 patients had B-III ALL; 1 patient had acute leukemia with a mixed phenotype (myelo/B). Three (9 %) patients were t(9;22) positive. Eleven patients had first relapse, 13 patients had second relapse and 10 patients had their third relapse. 30 patients were diagnosed with an isolated bone marrow relapse, 4 were diagnosed with a combined relapse (bone marrow and extramedullary lesion). The number of blast cells in the myelogram was < 50 % in 15 patients, > 50 % in 19 patients. In 19 patients, relapses developed after CT: 7 (37 %) of them received allo-HSCT after relapse therapy. The total of 15 patients had relapses after allo-HSCT (3 cases from a related donor, 9 cases from an unrelated donor, 3 cases from a haploidentical donor). Repeated allo-HSCT was performed in 4 patients. Blinatumomab was used in combination with infusion of donor lymphocytes (DLI) in 8 patients with relapses after allo-HSCT. The total number of courses of blinatumomab was 1–7 (median 2 courses).

Results. Complete remission (CR) was achieved in 18 (53 %) patients, and 14 (41 %) of them had no minimal residual disease: 8 (42 %) patients with relapse after CT, 10 (67 %) after allo-HSCT. The rate of CR was higher in the group of patients with blast cells < 50 % and was 67 (10/15) *vs* 52 % (10/19). In the first relapse, CR was achieved in 45 % (5/11) of patients, in the second relapse it was achieved in 61 % (8/13) and in the third relapse it was achieved in 70 % (7/10) of cases. Patients with relapse of ALL after allo-HSCT, who received blinatumomab in combination with DLI, showed better results compared to patients taking blinatumomab as monotherapy: 87.5 % (7/8) in CR *vs* 43 % (3/7) in CR, respectively. In the whole group, 1-year overall and disease-free survival was 50 (95% confidence interval [95% CI] 23–77 %) and 48 % (95% CI 21–75 %), respectively. Hematologic toxicity of grade III and higher (neutropenia, thrombocytopenia) was observed in 13 (38 %) patients, hepatic toxicity of grade III and higher was observed in 4 (12 %) patients. In 5 (15 %) patients neurological toxicity was detected; the syndrome of “cytokines release” was observed in 3 (9 %) patients. All toxic events were reversible and required only a short-term cessation of therapy. Relapses of ALL developed in 3 (17 %) patients. A total of 18 (53 %) patients died, 14 of which experienced the progression of ALL.

Conclusion. Blinatumomab was shown to be effective in relapsed/refractory ALL with reversible toxicity, which did not lead to cancellation of therapy. The research showed the high efficacy of blinatumomab for treatment of relapses of ALL after allo-HSCT, especially in combination with DLI.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ГЕНА *WT1* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕКОЗАМИ С ИЗОЛИРОВАННОЙ МУТАЦИЕЙ *NPM1* И МУТАЦИЕЙ *NPM1* С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МАРКЕРАМИ

И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, С.О. Кузин, Е.Г. Овсянникова, Т.С. Никулина, Ю.В. Миролюбова, Д.В. Моторин, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Наличие мутации гена *NPM1* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) является одним из предикторов благоприятного прогноза, встречается примерно у 30 % больных ОМЛ. *WT1* — неспецифический универсальный маркер эффективности лечения.

Цель. Оценить корреляцию между уровнями редукции *NPM1* и *WT1* на разных этапах лечения. Выявить дополнительные прогностические факторы у больных ОМЛ с мутацией *NPM1*.

Материалы и методы. В исследование включено 14 больных ОМЛ с мутацией *NPM1* (7 — с ОМЛ *de novo* и 7 — с первым рецидивом ОМЛ). Все имели гиперэкспрессию *WT1*. Дополнительные маркеры обнаруживались у 7 пациентов: гиперэкспрессия *BAALC* (n = 2), гиперэкспрессия *MLL* (n = 1), мутация *FLT3-ITD* (n = 3), мутация *DNMT3A* (n = 1). Медиана возраста составила 49 лет (диапазон 30–64 года). У пациентов с первичным ОМЛ использовалась полихимиотерапия (ПХТ) «7+3», а с рецидивами ОМЛ — ПХТ FLAG. Медиана значений мутации *NPM1* составляла 642,3/100 копий *ABL* (диапазон 238,8–2565,04). Уровень мутации *NPM1* оценивался в дебюте, на 28-й день терапии и при рецидивах, уровень *WT1* — в дебюте, на 14-й и 28-й дни терапии и при рецидивах. Медиана наблюдения составила 8 мес. Мутация *NPM1* и экспрессия *WT1* исследовались с помощью метода ПЦР в реальном времени (Ipsogen (Qiagen) NPM1 mut A, B, D MutaQuant and the Ipsogen WT1 ProfileQuant Kit).

Результаты. Полные ремиссии достигнуты у 13 (92,8 %) из 14 пациентов. У 4 (38,4 %) из 13 пациентов в последующем диагностирован костномозговой рецидив. Во всех случаях с рецидивом заболевания были те же мутации, что и на момент постановки диагноза. Медиана уровня редукции *NPM1* после курса индукционной терапии составила 3 log. Медиана *WT1* на 14-й день ПХТ была 1 log, на 28-й день ПХТ — 2 log. Уровень *WT1* был значительно меньше на 14-й и 28-й дни у пациентов с редукцией *NPM1* ≥ 3 log на 28-й день (232,96 *vs* 1131,87/10^4 копий *ABL*, p < 0,05 и 40,75 *vs* 860,33/10^4 копий *ABL*, p < 0,05). Пациенты с ранним рецидивом (< 6 мес.) имели редукцию *NPM1* < 3 log (100 *vs* 12,5 p = 0,016). Показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) были ниже у пациентов со снижением уровня *NPM1* < 3 log (87,5 *vs* 20 %, p = 0,001; 42,9 *vs* 0 %, p = 0,008). БРВ была выше у пациентов с редукцией уровня *WT1* < 100 копий на 28-й день (80 *vs* 0 %; p = 0,02) и < 250 копий на 14-й день (83,3 *vs* 33,3 %; p = 0,006). Отсутствие редукции *NPM1* ≥ 3 log статистически значимо коррелирует с наличием прогностически неблагоприятных молекулярных маркеров *FLT3-ITD, BAALC, MLL, DNMT3A* (83,3 *vs* 0 %; p = 0,0129). Эти пациенты имеют более низкие показатели БРВ и ОВ (33,3 *vs* 85,7 %, p = 0,002 и 0 *vs* 50 %, p = 0,008). Частота редукции уровня *WT1* > 100 копий на 28-й день была выше у пациентов с изолированной мутацией *NPM1* в отличие от пациентов с дополнительными прогностически неблагоприятными молекулярными маркерами (72,7 *vs* 27,3 %; p = 0,006).

Заключение. В работе показано, что редукция уровня *NPM1* на 3 log влияет на показатели ОВ и БРВ. У пациентов с дополнитель-

PROGNOSTIC VALUE OF *WT1* GENE LEVEL IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH ISOLATED *NPM1* AND *NPM1* MUTATION WITH ADDITIONAL MOLECULAR MARKERS

IG Budaeva, LL Girshova, SO Kuzin, EG Ovsyannikova, TS Nikulina, YuV Mirolyubova, DV Motorin, AYu Zaritskii

VA Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. The *NPM1* mutation in patients with acute myeloid leukemia (AML) is one of the predictors of a favorable prognosis. It occurs in about 30 % of patients with AML. *WT1* is a nonspecific universal marker of treatment efficacy.

Aim. To evaluate the correlation between the reduction levels of *NPM1* and *WT1* at different stages of treatment and to reveal additional prognostic factors in patients with AML with *NPM1* mutation.

Materials & Methods. The study included 14 patients with AML and *NPM1* mutation (7 patients with *de novo* AML and 7 patients with the first AML relapse). Every patient had the overexpression of *WT1*. Additional markers were detected in 7 patients: overexpression of *BAALC* (n = 2), overexpression of *MLL* (n = 1), *FLT3-ITD* mutation (n = 3), *DNMT3A* mutation (n =1). The median age was 49 years (range 30–64 years). For patients with primary AML, polychemotherapy (PCT) “7+3” was used, and PCT FLAG was administered to patients with relapses of AML. The median value of the *NPM1* mutation was 642.3/100 copies ABL (range 238.8–2565.04). The level of *NPM1* mutation was evaluated at the onset, on day 28 and during relapses; the level of *WT1* was evaluated at the onset, on days 14 and 28 and during relapses. The median follow-up period was 8 months. The *NPM1* mutation and *WT1* expression were examined by real-time PCR (Ipsogen (Qiagen) NPM1 mut A, B, D MutaQuant and the Ipsogen WT1 ProfileQuant Kit).

Results. Complete remissions were achieved in 13 (92.8 %) of 14 patients. Four (38.4 %) of 13 patients were subsequently diagnosed with bone marrow relapse. In all cases with recurrence of the disease, the mutations were the same as at the time of diagnosis. The median level of *NPM1* reduction after the course of induction therapy was 3 log. The median level of WT1 reduction on day 14 of PCT was 1 log, and on day 28 of PCT it was 2 log. The level of *WT1* was significantly lower on days 14 and 28 in patients with a reduction of *NPM1* ≥ 3 log at day 28 (232.96 *vs* 1131.87/10^4 copies ABL, p <0.05 and 40.75 *vs* 860.33/10^4 copies ABL, p <0.05). Patients with early relapse (< 6 months) had a reduction of *NPM1* < 3 log (100 *vs* 12.5, p = 0.016). The overall (OS) and disease-free survival (DFS) were lower in patients with a decrease in the level of *NPM1* < 3 log (87.5 *vs* 20 %, p = 0.001; 42.9 *vs* 0 %, p = 0.008). DFS was higher in patients with a reduction in the *WT1* level < 100 copies on day 28 (80 *vs* 0 %, p = 0.02) and < 250 copies on day 14 (83.3 *vs* 33.3 %, p = 0.006). Absence of *NPM1* reduction ≥ 3 log significantly correlates with the presence of prognostically unfavorable molecular markers *FLT3-ITD, BAALC, MLL, DNMT3A* (83.3 *vs* 0 %, p = 0.0129). These patients had lower DFS and OS values (33.3 *vs* 85.7 %, p = 0.002 and 0 *vs* 50 %, p = 0.008). The frequency of reduction of the *WT1* level > 100 copies on day 28 was higher in patients with isolated mutation of *NPM1*, in contrast to patients with additional prognostically unfavorable molecular markers (72.7 *vs* 27.3 %, p = 0.006).

Conclusion. The research shows that the reduction in the *NPM1* level by 3 log affects OS and DFS. In patients with additional molecular markers, a minimal decrease in the level of *NPM1* and *WT1* was observed. The decrease in the level of *WT1* serves as a favorable prog-

ными молекулярными маркерами наблюдалось незначительное снижение уровня *NPM1* и *WT1*. Снижение уровня *WT1* служит благоприятным прогностическим маркером у пациентов с изолированной мутацией *NPM1* и у пациентов с дополнительными молекулярными маркерами. В настоящем исследовании показано, что уровень *WT1* на 14-й день после начала индукционной терапии — ранний и важный прогностический маркер.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

nostic marker in patients with isolated mutation of *NPM1* and in patients with additional molecular markers. In this study, it is shown that the level of *WT1* on day 14 after the start of induction therapy is an early and important prognostic marker.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПОТЕРЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ В ГЕНЕ *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ДВКЛ — НОСИТЕЛЕЙ RS78378222 КАК СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОГО «DOUBLE-HIT» МЕХАНИЗМА КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Е.Н. Воропаева, Т.И. Поспелова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов, Т.А. Агеева

НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Российская Федерация
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Известно, что rs78378222 гена *TP53* находится под действием отрицательного естественного отбора, а механизмом такого отбора являются злокачественные новообразования.

Цель. Выявить частоту rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Материалы и методы. Геномная ДНК была выделена из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения 92 пациентов с ДВКЛ методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. В работу брали срезы ткани, содержащие не менее 80–90 % опухолевых клеток. Генотипирование rs78378222 гена *TP53* проводили методом ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Для подтверждения наличия редкого аллеля C rs78378222 выполняли прямое секвенирование по Сэнгеру.

Результаты. Частота выявления rs78378222 в опухолевой ткани ДВКЛ составила 9 (9,8 %) из 92. Обращало на себя внимание обнаружение у 5 из 9 пациентов минорного аллеля C в гомозиготном состоянии. Поскольку случаи редкого гомозиготного генотипа C/C rs78378222 в нормальной ткани не описаны, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани ДВКЛ.

Выводы. Явление потери гетерозиготности в гене *TP53* у носителей гетерозиготного генотипа A/C rs78378222 в опухолевой ткани больных ДВКЛ служит примером классического «double-hit» механизма канцерогенеза, описанного Кнудсеном.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

LOSS OF HETEROZYGOSITY OF THE *TP53* GENE IN PATIENTS WITH DLBCL, RS78378222 CARRIERS AS A CASE OF CLASSIC “DOUBLE-HIT” MECHANISM OF CARCINOGENESIS

EN Voropaeva, TI Pospelova, MI Voevoda, VN Maksimov, TA Ageeva

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. It is known that rs78378222 of the *TP53* gene is a subject of negative natural selection, and malignant neoplasms are the mechanism of such selection.

Aim. To identify the frequency of rs78378222 of *TP53* in cancer cells of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Materials & Methods. Genomic DNA was isolated from paraffin blocks of biopsies of involved lymph nodes and extranodal lesions of 92 patients with DLBCL by phenol-chloroform extraction using guanidine. Tissue samples containing no less than 80–90 % of cancer cells were used. Genotyping of rs78378222 *TP53* gene was performed by PCR with restriction fragment length polymorphism analysis. To confirm the presence of a rare allele C rs78378222, direct Sanger sequencing was used.

Results. The incidence of rs78378222 in the tumor tissue of DLBCL patients was 9 (9.8 %) of 92. It was interesting to detect a minor allele C in the homozygous state in 5 of 9 patients. Since no occurrence of a rare homozygous genotype C/C rs78378222 in normal tissue had been described, the obtained results indicate a loss of heterozygosity in the *TP53* gene in the tumor tissue of DLBCL patients.

Conclusions. The phenomenon of the loss of heterozygosity in the *TP53* gene in carriers of heterozygous genotype A/C rs78378222 in the tumor tissue of patients with DLBCL is an example of the classical “double-hit” carcinogenesis mechanism described by Knudsen.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЛОТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Л.Л. Высоцкая, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова, Т.А. Митина, Ю.Б. Черных, Е.В. Катаева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность лечения ингибитором тирозинкиназ (ИТК) нилотинибом (НЛ) второй линии у пациентов с резистентным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) по непосредственным результатам.

Материалы и методы. Включено 44 больных ХМЛ (17 мужчин и 27 женщин), получавших НЛ в суточной дозе 800 мг. В хронической фазе (ХФ) было 33 (75 %) пациента, в фазе акселерации (ФА) — 11 (25 %). Медиана возраста составила 50 лет (диапазон 26–73 года). Медиана длительности заболевания до начала лечения ИТК первой линии (иматинибом) (ИМ) составила 13,8 мес. (диапазон 1,5–61 мес.), медиана предшествующего НЛ лечения ИМ — 44,3 мес. (диапазон 6–103 мес.). Большинство пациентов были с гематологическим рецидивом (69,2 %) и цитогенетической резистентностью (58,3 %) к ИМ (Ph-хромосома 35–100 %). С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения ИМ было 30,8 % больных, с отсутствием молекулярного ответа (МО) при полном цитогенетическом ответе (ПЦО) в течение 84 мес. лечения ИМ — 3,8 %, с отсутствием полного гематологического ответа (ПГО) в течение первых 3 мес. лечения ИМ — 11,5 %. Медиана длительности лечения НЛ составила 40,4 мес. (диапазон 3–90,6 мес.). Анализу подвергнуты непосредственные результаты лечения НЛ: ПГО, ПЦО, частичный цитогенетический ответ (ЧЦО), МО.

Результаты. Через 3 мес. от начала лечения НЛ 800 мг/сут ПГО достигнут у 83 % пациентов, у 31 (70,5 %) — большой цитогенетический ответ: ПЦО — у 9 (20,5 %), ЧЦО — у 22 (50 %). К 12 мес. ПЦО составил 64 % у 28 пациентов, к 18 мес. — 90 % у 39, к 24 мес. — 100 %. Большой МО к 12 мес. терапии получен у 3 (6,8 %) больных, к 18 мес. — у 33 (75 %), к 24 мес. — у 44 (100 %). Полный МО получен к 24 мес. у 11 (25 %) пациентов. На фоне лечения НЛ прогрессирования заболевания до ФА бластного криза не наблюдалось. У 1 пациентки в ХФ отмечалась первичная цитогенетическая и молекулярная резистентность к НЛ. У 5 (11,4 %) больных имела место гематологическая токсичность III степени, у 3 — негематологическая токсичность II–III степени (1 — развитие диффузного узлового зоба, 1 — повышение уровня липазы, 1 — повышение печеночных ферментов), в связи с чем терапия НЛ отменена.

Выводы. В настоящем исследовании показана высокая эффективность ИТК второй линии (НЛ) в суточной дозе 800 мг в лечении резистентных ХМЛ. После 18 мес. терапии уровень ПЦО составил 90–100 %, большого (полного) МО — 75–100 %.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

EFFICACY OF NILOTINIB IN TREATMENT OF RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

LL Vysotskaya, AK Golenkov, EV Trifonova, TA Mitina, YuB Chernykh, EV Kataeva

NF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate the efficacy of second-line tyrosine kinase inhibitor (TKI) nilotinib in patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML) by direct results.

Materials & Methods. The total of 44 patients with CML (17 men and 27 women) were included in the study. They received nilotinib at a daily dose of 800 mg. The total of 33 (75 %) patients were in the chronic phase (CP) of the disease, 11 (25 %) were in the accelerating phase (AP) of the disease. The median age was 50 years old (range 26–73 years). The median duration of the disease before the start of the first-line TKI (imatinib, IM) was 13.8 months (range 1.5–61 months), the median duration of IM treatment prior to the use of nilotinib was 44.3 months (range 6–103 months). The majority of patients presented with hematological relapse (69.2 %) and cytogenetic resistance (58.3 %) to IM (Ph-chromosome 35–100 %). 30.8 % of patients presented with cytogenetic relapse while treated with IM; 3.8 % of patients showed no molecular response (MR) and a complete cytogenetic response (CCR) during 84 months of IM administration; 11.5 % of patients presented with no complete hematologic response (CHR) during the first 3 months of IM administration. The median duration of nilotinib administration was 40.4 months (range 3–90.6 months). We used direct results of nilotinib administration such as CHR, CCR, partial cytogenetic response (PCR), MR.

Results. After 3 months of nilotinib 800 mg daily, CHR was achieved in 83 % of patients; a major cytogenetic response was achieved in 31 (70.5 %) patients, i.e. CCR was achieved in 9 (20.5 %) patients; PCR was achieved in 22 (50 %) patients. By 12 months, PCR was achieved in 28 (64 %) patients, by 18 months it was achieved in 39 (90 %) patients, by 24 months it was achieved in 100 % of patients. By the end of 12 months of therapy, major MR was obtained in 3 (6.8 %) patients, by the end of 18 months it was obtained in 33 (75 %) patients, by the end of 24 months it was obtained in 44 (100 %) patients. Complete MO was achieved by the end of 24 months in 11 (25 %) patients. During nilotinib administration there were no cases of the disease progression to AP; no blast crises were observed. 1 patient in CP showed primary cytogenetic and molecular resistance to nilotinib. Five (11.4 %) patients experienced hematological toxicity of the 3rd grade; 3 patients experienced non-hematological toxicity of grade 1/2 (1 case of development of diffuse nodular goiter, 1 case of increase in lipase level, 1 case of increase in liver enzymes), followed by the disconnection of nilotinib.

Conclusions. The present study shows the high efficiency of the second-line TKI (nilotinib) at a daily dose of 800 mg in the treatment of refractory CML. After 18 months of therapy the level of CCR was 90–100 %, the level of major (complete) MR was 75–100 %.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

С.Т. Габбасова, Б.А. Насипов, Р.К. Каракулов, А.С. Жазылтаева, Г.А. Сагиндиков

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

Введение. Среди первичных опухолей сердца лимфома составляет не более 1 %. За 10 лет в нашем отделении это первое наблюдение первичного поражения сердца (перикарда).

Клиническое наблюдение. Дебют заболевания отмечался с марта 2016 г., когда появилась боль в области сердца с иррадиацией в левую руку. Консультирован кардиологом, выполнена ЭхоКГ, по результатам которой не исключалось наличие образования в полости сердца. Заключение: миксома правого предсердия, образование перикарда, умеренный экссудативный перикардит. 6.05.2016 проведено оперативное вмешательство. Удалена опухоль из правого предсердия в условиях кардиоцентра. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование N° 1892-96/16 от 27.05.2016: иммунофенотип опухоли соответствует диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 1.06.2016: состояние после торакотомии (удаления опухоли из правого предсердия), кардиомегалия, экссудативный плеврит справа, хронический бронхит, локальный пневмофиброз в нижней доле правого легкого. КТ органов брюшной полости от 6.06.2016: признаки диффузных изменений паренхимы печени, хронического холецистита, хронического панкреатита, хронического двустороннего пиелонефрита, кисты правой почки. Состоялась консультация кардиолога 24.06.2016. Диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Состояние после удаления диффузной В-крупноклеточной лимфомы правого предсердия 6.05.2016: хроническая сердечная недостаточность I стадии, ФК II (NYHA). Пациенту в условиях отделения химиотерапии гемобластозов проведено 6 курсов по протоколу R-COEP 21. При контрольном обследовании, включавшем КТ органов грудной клетки и брюшной полости, а также ПЭТ/КТ, данных за наличие очагов опухолевого поражения не получено. Очаговые и инфильтративные тени в паренхиме легких и субплеврально не визуализируются.

Заключение. Таким образом, нет единого стандарта терапии первичных опухолей сердца. В литературе чаще описываются оперативные вмешательства. При ИГХ-подтверждении онкогематологического заболевания назначают последующую адъювантную химиотерапию. В собственном наблюдении при проведении стандартных курсов химиотерапии у пациента был достигнут полный ответ на лечение.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

CLINICAL OBSERVATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXTRANODAL DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH PRIMARY HEART TUMORS

ST Gabbasova, BA Nasipov, RK Karakulov, AS Zhazyltaeva, GA Sagindikov

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan

Background. Lymphoma accounts for less than 1 % of primary heart tumors. The authors present the first in 10 years observation of the primary pericardial lesion.

Clinical case. The disease manifested in March 2016, when the patient was admitted with pain in the heart with pain irradiating into the left arm. The patient was examined by cardiologist and received cardiac ultrasound, which revealed myxoma of the right atrium, pericardial lesion, and moderate exudative pericarditis. On May 6, 2016 the tumor was removed from the right atrium. Immunohistochemical (IHC) test No. 1892-96/16, May 27, 2016 showed the immunophenotype of diffuse large B-cell lymphoma. The CT scan of the thorax on June 1, 2016 showed cardiomegaly; right-sided exudative pleurisy; chronic bronchitis; local pneumofibrosis in the lower lobe of the right lung. The CT scan of the abdominal cavity of June 6, 2016 showed signs of diffuse changes in the liver parenchyma, chronic cholecystitis, chronic pancreatitis, chronic bilateral pyelonephritis, and the cyst of the right kidney. After the cardiological consult on June 24, 2016 ischemic heart disease, exertional angina (functional class II), chronic heart failure stage I, NYHA class II were diagnosed. The patient received 6 courses of R-COEP 21 in the department of the chemotherapy of hemoblastoses. During a follow-up examination that included CT of the thorax and abdominal cavity as well as PET/CT, no signs of tumor lesions were detected. Focal or infiltrative shadows in the lung parenchyma and subpleural shadows were not detected.

Conclusion. The authors concluded the absence of standard treatment of primary heart tumors. In publications, surgical treatments are often described. After IHC-confirmation of oncohematological disease, adjuvant chemotherapy is prescribed. As has been observed, after standard courses of chemotherapy, the patient had a complete response to treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ПРЕПАРАТОМ ЛЕНАЛИДОМИДОМ

С.Т. Габбасова, А.С. Жазылтаева, Р.К. Каракулов, Б.А. Насипов, Г.А. Сагиндиков

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

Актуальность. Терапия первично-резистентных форм и рецидивов множественной миеломы (ММ) остается актуальной проблемой. В работе представлены результаты лечения ММ с включением иммуномодулирующего препарата леналидомида.

Цель. Оценить эффективность терапии первично-резистентных форм и рецидивов ММ по схеме, включающей леналидомид и дексаметазон (RD).

Материалы и методы. В отделении химиотерапии гемобластозов КазНИИОиР с 2016 г. проведено лечение 10 пациентов с ММ. В большинстве случаев была диагностирована II стадия по классификации Duire—Salmon. Медиана возраста составила 62,6 года (диапазон 49–64 года). Нарушение почечной функции было отмечено у 3 пациентов. Всем пациентам проводилась первая линия терапии на основе бортезомиба. У 3 пациентов зарегистрирована рефрактерность к бортезомибу в виде усиления костно-болевого синдрома, нарастания опухолевой массы. У 7 пациентов развился рецидив заболевания через 1,5–2 года после терапии первой линии.

Результаты. Включенные в исследование 10 пациентов получали 4–6 курсов терапии по протоколу RD: леналидомид 25 мг в течение 21 дня, дексаметазон 40 мг в 1–4-й и 17–20-й дни. Полный ответ достигнут у 6 пациентов, частичный — у 2, прогрессирование на фоне лечения зафиксировано у 2 больных. У 1 пациентки с рефрактерностью к бортезомибу удалось достичь частичную регрессию опухоли, что позволило выполнить аутологичную ТГСК. Гематологическая токсичность зафиксирована у 2 пациентов в виде тромбоцитопении IV степени, но геморрагических проявлений не было.

Заключение. Комбинация леналидомида с дексаметазоном (RD) характеризуется достаточно высокой противоопухолевой активностью и приемлемой токсичностью при рецидивах и рефрактерных к бортезомибу формах ММ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

PRELIMINARY RESULTS OF TREATMENT OF REFRACTORY/RELAPSED MULTIPLE MYELOMA WITH IMMUNOMODULATORY DRUG LENALIDOMIDE

ST Gabbasova, AS Zhazyltaeva, RK Karakulov, BA Nasipov, GA Sagindikov

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan

Background. The treatment of primary refractory and relapsed of multiple myeloma (MM) remains a relevant problem. The study presents the results of MM treatment with immunomodulatory lenalidomide.

Aims. To evaluate the treatment efficacy of primary refractory/relapsed MM with lenalidomide and dexamethasone (RD).

Materials & Methods. Since 2016, 10 patients with MM have been treated in the department of chemotherapy of hemoblastoses of Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology. In the majority of cases, the patients were diagnosed with the stage II of the disease according to Durie-Salmon. The median age of patients was 62.6 years (range 49–64 years). Renal dysfunction was diagnosed in 3 patients. All patients received the first-line bortezomib therapy. The resistance to bortezomib (increase in bone pain or in the tumor mass) was observed in 3 patients. Relapses occurred in 7 patients within 1.5–2 years after the first-line therapy.

Results. The total of 10 patients included in the study received 4–6 courses of therapy according to the RD protocol: 25 mg of lenalidomide for 21 days, 40 mg of dexamethasone on days 1–4 and days 7–20. Complete response was achieved in 6 patients, partial response was achieved in 2 patients, progression of the disease during the treatment was detected in 2 patients. In 1 patient with bortezomib resistance, partial regression of the tumor was achieved, which allowed the autologous HSCT to be performed. Hematological toxicity was registered in 2 patients in the form of grade IV thrombocytopenia with no hemorrhages.

Conclusion. The combination of lenalidomide with dexamethasone (RD) is characterized by a sufficiently high antitumor activity and acceptable toxicity in cases of relapsed or bortezomib-resistant MM.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ ВАРФАРИНА

Д.Е. Гуляихина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время 1–2 % пациентов в США и Европе получают пероральные антагонисты витамина К, такие как варфарин, что увеличивает риск кровотечения с 1 до 15 %. Более того, 0,3–1,0 % пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, умирают в результате массивных кровотечений.

Цель. Оценить влияние пола пациента, дозировки и длительности приема варфарина на вероятность развития геморрагических осложнений.

INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE RISK OF WARFARIN-INDUCED HEMORRHAGES

DE Gulyaikhina

II Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Currently, 1–2 % of patients in the US and Europe receive oral vitamin K antagonists, such as warfarin, which increases the risk of hemorrhages from 1 to 15 %. Moreover, 0.3–1.0 % of patients receiving oral anticoagulants die due to massive bleeding.

Aim. To assess the effect of the patient's sex, dosage and duration of warfarin administration on the likelihood of hemorrhagic complications.

Materials & Methods. The study included 75 patients with hemorrhagic complications receiving continuous therapy with warfarin for

Материалы и методы. В исследование включено 75 больных с геморрагическими осложнениями, получающих постоянную терапию варфарином по разным причинам. Выполнен анализ частоты кровотечений в зависимости от пола, дозы препарата и длительности терапии.

Результаты. Из 75 пациентов 60 % были женщины, 40 % — мужчины. Постоянно принимали варфарин 81 % пациентов в интервале от 2 нед. до 5 лет, из них подавляющее большинство (86 %) — до 3 лет. Пациенты (19 %) с развившимися геморрагическими осложнениями получали варфарин 5–15 лет. У 75 % больных доза варфарина составляла 0,625–5 мг/сут. Дозу 5–12,5 мг/сут получало 25 % пациентов.

Выводы. Выявлена зависимость развития кровотечений от пола (преобладают женщины). Риск геморрагических осложнений значительно возрастает на начальных этапах терапии, в первые 3–5 лет. Большинство пациентов принимали варфарин в средней терапевтической дозе. Полученные данные подтверждают необходимость учета комплекса факторов при назначении препарата и оценке риска развития геморрагических осложнений.

Конфликты интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ю.О. Давыдова, Е.Н. Паровичникова, И.В. Гальцева, Н.Н. Капранов, А.Р. Кокорева, З.Т. Фидарова, А.В. Кохно, Е.А. Михайлова, В.В. Троицкая, Л.А. Кузьмина, Т.Н. Обухова, А.М. Ковригина, В.Г. Савченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Основными методами в диагностике миелодиспластических синдромов (МДС) являются цитоморфологическая оценка дисплазии и количества бластных клеток в периферической крови и костном мозге (КМ), гистологическое исследование трепанобиоптата и цитогенетическое исследование. Однако в случаях, когда дисплазия не ярко выражена, при гипоклеточном КМ или при отсутствии хромосомных аберраций, часто возникает потребность в дополнительных диагностических критериях. Проточная цитометрия (ПЦ) может сыграть роль вспомогательного оценочного критерия. Однако для использования ПЦ в диагностике МДС необходимо иметь информацию о чувствительности, специфичности и ограничениях применения данного метода.

Цель. Оценить диагностическую значимость метода ПЦ у пациентов с цитопенией неясного генеза.

Материалы и методы. В исследование включено 58 пациентов с цитопенией (27 мужчин, 31 женщина; медиана возраста 48 лет), которым были выполнены цитоморфологическое, цитогенетическое исследования аспирата КМ и гистологическое исследование трепанобиоптата. Цитометрический анализ проводили согласно рекомендациям International/European LeukemiaNet Working (2014) на проточном цитометре BD FACSCanto II с использованием 17 моноклональных антител. Для клеток CD34+ оценивали долю миелобластов CD34+ и экспрессию на них CD7, CD56, CD117, CD45, а также долю CD34+/CD19+ В-клеточных предшественников. Для гранулоцитов определяли экспрессию CD33, CD45, CD14, CD64, CD10, CD56 на них, а также паттерны созревания и индекс

THE USE OF FLOW CYTOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

YuO Davydova, EN Parovichnikova, IV Gal'tseva, NN Kapranov, AR Kokoreva, ZT Fidarova, AV Kokhno, EA Mikhailova, VV Troitskaya, LA Kuz'mina, TN Obukhova, AM Kovrigina, VG Savchenko

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. The main methods in the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) are cytomorphological evaluation of dysplasia and blast cell counts in peripheral blood and bone marrow (BM), BM biopsy, and cytogenetic test. However, in cases with mild dysplasia, hypocellular BM or in the absence of chromosomal aberrations, there is often a need for additional diagnostic criteria. Flow cytometry (FC) can play the role of an auxiliary diagnostic criteria. However, to be able to use FC in the diagnosis of MDS it is necessary to have information about the sensitivity, specificity and limitations of this method.

Aim. To assess the diagnostic significance of the FC method in patients with unknown genesis of cytopenia.

Materials & Methods. The study included 58 patients with cytopenia (27 men, 31 women, median age 48 years) who underwent cytomorphological and cytogenetic analysis of BM aspirate and BM biopsy. Cytometric analysis was performed according to the recommendations of the International/European Leukemia Net Working (2014) on a BD FACSCanto II flow cytometer using 17 monoclonal antibodies. For CD34+ cells, the proportion of CD34+ myeloblasts and the expression of CD7, CD56, CD117, CD45 on them, as well as the proportion of CD34+/CD19+ B-cell progenitors were evaluated. The expression of CD33, CD45, CD14, CD64, CD10, CD56 as well as maturation patterns and the granularity index were evaluated for granulocytes. For monocytes, CD33, CD64, CD56 expression and maturation patterns were evaluated. The data were evaluated on the Ogata/Wells scale (2013): A corresponded to the absence of the cytometric signs of MDS; B corresponded to the identification of

гранулярности; для моноцитов — экспрессию CD33, CD64, CD56 и паттерны созревания. Данные оценивались по шкале Ogata/Wells (2013): оценка А соответствовала отсутствию цитометрических признаков МДС; В — выявлению некоторых признаков, часто встречающихся при МДС; С — результаты ПЦ соответствуют МДС.

Результаты. Из 28 пациентов с МДС (синдром 5q– — у 3, рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией — у 4, РАКС — у 1, РЦМД — у 14, РАИБ-1 — у 4, РАИБ-2 — у 2) оценки В и С получило 22, т. е. диагностическая чувствительность метода составила 78,6 %. Ложноотрицательные результаты ПЦ среди пациентов с МДС были получены в том случае, если дисмиелопоэз затрагивал только эритроидный и/или мегакариоцитарный ростки, анализ которых не проводился. При этом хромосомные аберрации были обнаружены в группе с оценкой А у 2 (33,3 %) из 6 пациентов, с В — у 2 (66,7 %) из 3, с С — у 9 (47,4 %) из 19. Среди 30 пациентов с другими заболеваниями (β-талассемия, железодефицитная анемия, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, В-клеточная лимфома, анемия Фанкони, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гепатит С и гипотиреоз) результат А, расцененный как отсутствие признаков МДС, получен у 28 (93,3 %) пациентов, что соответствует диагностической специфичности метода. Ложноположительные результаты были у 2 пациентов с апластической анемией, получивших оценку В.

Заключение. Метод ПЦ обладает высокой специфичностью (93,3 %) и чувствительностью (78,6 %). Возможно его использование в качестве дополнительного критерия в первичной диагностике МДС, особенно когда отсутствуют цитогенетические аномалии. Цитометрические признаки МДС выявляются чаще, чем хромосомные нарушения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

some of the signs that often occur with MDS; C meant that the results of the FC are consistent with MDS.

Results. Of the 28 patients with MDS (3 with 5q– syndrome, 4 with refractory cytopenia and single-line dysplasia, 1 with RARS, 14 with RCMD, 4 with RAEB-1 and 2 with RAEB-2), 22 patients were marked B and C, i.e. the diagnostic sensitivity of the method was 78.6 %. False negative results of FC among patients with MDS were obtained when dysmyeloepoiesis affected only erythroid and/or megakaryocyte sprouts, the analysis of which was not carried out. In this case, chromosomal aberrations were found in the group marked A in 2 (33.3 %) of 6 patients, in the group marked B in 2 (66.7 %) of 3 patients, in the group marked C in 9 (47.4 %) of 19 patients. Among the 30 patients with other diseases (β-thalassemia, iron-deficiency anemia, aplastic anemia, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, B-cell lymphoma, Fanconi anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hepatitis C and hypothyroidism), the result A, indicating the absence of signs of MDS, was obtained in 28 (93.3 %) patients, which corresponds to the diagnostic specificity of the method. Two patients with aplastic anemia marked B received false positive results.

Conclusions. The FC method has high specificity (93.3 %) and sensitivity (78.6 %), and it is possible to use it as an additional criterion in the primary diagnosis of MDS, especially when no cytogenetic abnormalities are detected. Cytometric signs of MDS are detected more often than chromosomal abnormalities.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AM Kovrigina, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*", did not participate in the peer-review process.

Funding. The study received no external funding.

CD200 КАК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

С. Дагбашян, А. Айваз, К. Меликсетян, А. Севоян

Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна, Ереван, Армения

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — распространенное онкогематологическое заболевание среди армянской популяции. В течение последних 3 лет в Гематологический центр Армении поступило 103 пациента с подозрением на лимфопролиферативное заболевание. Диагностика включала морфологическое, цитогенетическое и FISH-исследования, а также иммунофенотипирование. CD200 был добавлен к стандартной панели иммунофенотипирования для дифференциальной диагностики ХЛЛ и лимфомы из клеток зоны мантии. CD200 — иммунорегуляторная молекула, которая имеет важное значение в иммунотерапии ХЛЛ. Экспрессия CD200 была обнаружена при различных опухолевых заболеваниях: раке почки, кишечника, яичников, меланоме, остром миелобластном лейкозе, множественной миеломе и ХЛЛ. В последнее время CD200 считается маркером опухолевой стволовой клетки. При В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, включая ХЛЛ, опухолевые клетки являются слабо иммуногенными, несмотря на экспрессию большого количества антигенов.

CD200 AS A DIAGNOSTIC MARKER AND A THERAPEUTICAL TARGET IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

S Dagbashyan, A Aivaz, K Meliksetyan, A Sevoyan

Yeolyan Hematology Center, Yerevan, Armenia

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a common oncohematological disease among the Armenian population. During the last 3 years, 103 patients with suspected lymphoproliferative disorder were admitted to the Yeolyan Hematology Center (Yerevan, Armenia). The diagnostic work-up included morphological, cytogenetic and FISH tests, as well as immunophenotyping. CD200 was added to the standard immunophenotyping panel for the differential diagnosis of CLL and mantle cell lymphoma. CD200 is an immunoregulatory molecule that plays important role in the immunotherapy of CLL. CD200 expression was detected in various cancers: kidney cancer, intestinal cancer, ovarian cancer, melanoma, acute myeloid leukemia, multiple myeloma and CLL. Recently, CD200 is considered a marker of cancer stem cells. In B-cell lymphoproliferative disorders, including CLL, cancer cells are considered poorly immunogenic, despite the expression of a large number of antigens.

Aim. To evaluate the importance of CD200 in the differential diagnosis of CLL and mantle cell lymphoma.

Цель. Оценить значение CD200 в дифференциальной диагностике ХЛЛ и лимфомы из клеток зоны мантии.

Материалы и методы. Использована стандартная диагностическая панель для иммунофенотипирования клеток периферической крови 103 пациентов. Анализ был проведен на 4-цветовом проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson). Образцы были окрашены 4-цветовой комбинацией моноклональных антител (CD200PE clone MRCOX-104), CD19, CD23, CD20, CD22 от Becton Dickinson и CD10, CD5 от E-bioscience. На проточном цитометре было исследовано 20 000 В-клеток.

Результаты. У 87 больных ХЛЛ и 16 — лимфомой из клеток зоны мантии наблюдалась выраженная экспрессия CD5, CD19, CD23. Обнаружена выраженная экспрессия CD200 в 87 случаях ХЛЛ. При этом у 81 из 87 больных выявлен типичный ХЛЛ с выраженной экспрессией CD200, у остальных 6 — отмечалась умеренная экспрессия антигена. Во всех 16 случаях лимфомы из клеток зоны мантии экспрессия CD200 была слабо выражена или не обнаруживалась вовсе.

Выводы. Проточная цитометрия играет важную роль в диагностике В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. До включения CD200 в стандартную иммунофенотипическую панель были проблемы с дифференциальной диагностикой ХЛЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны, т. к. они имеют сходный иммунофенотип. Принимая во внимание наши данные, мы можем в будущем участвовать в клиническом исследовании, цель которого — ингибирование экспрессии CD200 в опухолевых клетках. Это может иметь важное значение для развития как иммунотерапии, так и медицины в целом.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Materials & Methods. A standard diagnostic panel was used for immunophenotyping peripheral blood cells in 103 patients. The analysis was performed using 4-color flow cytometer FACSCalibur (Becton Dickinson). Samples were stained with a 4-color combination of monoclonal antibodies CD200PE clone MRCOX-104, CD19, CD23, CD20, CD22 (Becton Dickinson) and CD10, CD5 (E-bioscience). The total of 20,000 B-cells were analysied with the flow cytometer.

Results. Marked expression of CD5, CD19, CD23 was observed in 87 patients with CLL and 16 patients with mantle cell lymphoma. Marked expression of CD200 in 87 CLL cases was found. In 81 out of 87 patients, typical CLL with marked CD200 expression was detected, the remaining 6 patients had moderate expression of the antigen. In all 16 cases of mantle cell lymphoma, CD200 expression was poorly expressed or not detected at all.

Conclusions. Flow cytometry plays an important role in the diagnosis of B-cell lymphoproliferative disorders. Before CD200 was included in the standard immunophenotypic panel, the differential diagnosis of CLL and mantle cell lymphoma was challenging, since they have a similar immunophenotype. The obtained data may be used in future clinical studies to research the inhibition of CD200 expression in cancer cells. This can be important for the development of both immunotherapy and fundamental medicine.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

«ПЕРЕЗАПУСК» ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КАК СПОСОБ ТЕРАПИИ СТЕРОИД-ЗАВИСИМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, Н.Н. Субботина, В.К. Бояршинов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Стероид-зависимая хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается серьезной проблемой у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Отсутствие ответа на терапию кортикостероидами приводит к увеличению смертности. Мы предположили, что стратегия, используемая в терапии аутоиммунных заболеваний, могла бы быть успешной у таких пациентов.

Клиническое наблюдение. Больной З., 4 года, впервые заболел ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) в июле 2011 г. На первом этапе он получал низкие дозы цитарабина и эпигенетическую терапию. В сентябре 2013 г. отмечено прогрессирование ЮММЛ в виде лейкоцитоза, тромбоцитопении, спленомегалии. В пунктате костного мозга 19,2 % моноцитов и 19,8 % бластных клеток. В ноябре 2013 г. выполнена спленэктомия в связи с развившейся рефрактерностью к трансфузиям компонентов крови. В декабре 2014 г. проведена аллоТГСК от матери клеточностью 3,2 × 10^6/кг по $CD34^+$ и 3,5 × 10^8/кг по $CD3^+$. Миелоаблативный режим кондиционирования включал мелфалан 100 мг/м^2 в день –5, треосульфан 14 г/м^2 в дни –4, –3, –2, антитимоцитарный иммуноглобулин 10 мг/кг в дни –5, –3, –1, +1. Органной токсичности выше II степени не отмечалось. Профилак-

"RESETTING" THE IMMUNE SYSTEM TO TREAT STEROID-DEPENDENT CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

VV Dailidite, GL Mentkevich, IS Dolgopolov, NN Subbotina, VK Boyarshinov

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. A steroid-dependent chronic graft-versus-host disease (GVHD) remains a serious problem for patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). The lack of response to corticosteroid therapy leads to an increase in mortality. We hypothesized that the strategy used for the therapy of autoimmune diseases could be successful in such patients.

Clinical case. Patient Z. was diagnosed with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) in the age of 4 in July 2011. The patient received low doses of cytarabine and epigenetic therapy as initial therapy. In September 2013, the disease progressed manifesting with leukocytosis, thrombocytopenia, and splenomegaly. The bone marrow aspirate showed 19.2 % of monocytes and 19.8 % of blast cells. In November 2013, splenectomy was performed due to the developed refractoriness to blood transfusions. In December 2014, allo-HSCT with mother as donor was performed (cellularity of 3.2 × 10^6/kg for $CD34^+$ and 3.5 × 10^8/kg for $CD3^+$). Myeloablative conditioning regimen included 100 mg/m^2 of melphalan on day -5; 14 g/m^2 of treosulfan on days -4, -3, -2; and 10 mg/kg of antithymocyte immunoglobulin on days -5, -3, -1, +1. No organ toxicity above grade II was observed. To prevent acute GVHD, intravenous tacrolimus from day -1 and 25 mg/kg of my-

тика острой РТПХ проводилась внутривенным такролимусом со дня –1 и микофенолатом 25 мг/кг со дня +9. Восстановление лейкоцитов более 1 × 10^9/л отмечено ко дню +8, тромбоцитов более 20 × 10^9/л — ко дню +10. Установился 100%-й донорский химеризм. Острая РТПХ II степени возникла в ранний посттрансплантационный период, проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и антителами к фактору некроза опухолей-α (инфликсимаб). Кроме того, проведено 5 сеансов экстракорпорального фотофереза. Попытки снижения доз препаратов иммуносупрессии приводили к обострению РТПХ, и пациент продолжал получать высокие дозы такролимуса, микофенолата и курсы ГКС до октября 2015 г. В октябре 2015 г. после очередной попытки отменить ГКС развилось обострение РТПХ II степени в виде выраженной эозинофилии. Рецидив заболевания был исключен, сохранялся 100%-й донорский химеризм. Проводились длительные курсы высокими дозами ГКС, однако стойкого снижения числа эозинофилов не достигнуто. В апреле и мае 2016 г. пациент получил 2 дозы ритуксимаба по 375 мг/м^2 без явного клинического ответа. В конце мая 2016 г. с целью «перезапуска» иммунной системы был проведен курс химиотерапии циклофосфамидом 2000 мг/м^2. Токсичности выше II степени не отмечалось. У больного восстановился уровень лейкоцитов более 1 × 10^9/л ко дню +12, тромбоцитов — более 20 × 10^9/л ко дню +11. После восстановления гемопоэза выполнены мобилизация и сбор периферических стволовых клеток (ПСК; 2 сеанса лейкафереза). В июне 2016 г. проведен немиелоаблативный режим кондиционирования циклофосфамидом 1500 мг/м^2 в день –3 и флударабином 10 мг/кг в дни –3, –2, –1 с последующей трансплантацией собранных ПСК клеточностью 0,5 × 10^6/кг по CD34$^+$. Второе введение циклофосфамида в день –2 было отменено в связи с развившимся судорожным синдромом на фоне гипонатриемии. Другой токсичности проведенного режима не наблюдалось, пациенту не проводились заместительные трансфузии компонентов крови, системная антибактериальная терапия. Дозы такролимуса и микофенолата были подобраны в течение 2 мес., ГКС более не применялись. Пациент находится в полной ремиссии без признаков обострения РТПХ в течение 7 мес.

Заключение. Таким образом, мы считаем, что сбор ПСК у пациентов, получающих массивную иммуносупрессивную терапию после аллоТГСК, возможен. Немиелоаблативные режимы в данной группе пациентов переносимы и обеспечивают «перезапуск» иммунной системы реципиента. Такой подход может быть использован как альтернативный способ терапии стероид-резистентной РТПХ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

cophenolate from day +9 was administered. The recovery of leukocytes of > 1 × 10^9/L was observed by day +8, the recovery of platelets of > 20 × 10^9/L was observed by day +10. A 100% donor chimerism was established. Acute grade 2 GVHD occurred in the early post-transplant period and the therapy with steroids and tumor necrosis factor α antibodies (infliximab) was initiated. In addition, 5 sessions of extracorporeal photopheresis were performed. Attempts to reduce doses of immunosuppression drugs led to an exacerbation of GVHD, and the patient continued to receive high doses of tacrolimus, mycophenolate, and steroids until October 2015. In October 2015, after another attempt to discontinue steroids, GVHD exacerbation of grade 2 developed as severe eosinophilia. The relapse of the disease ruled out, the 100% donor chimerism was preserved. Long-term treatment with high doses of steroids were continued, but a steady decrease in the number of eosinophils was not achieved. In April and May 2016, the patient received 2 doses of rituximab of 375 mg/m^2 without an apparent clinical response. At the end of May 2016 with the purpose of "resetting" the immune system, chemotherapy with 2000 mg/m^2 of cyclophosphamide was administered. The treatment toxicity did not rise above grade II. The patient recovered the level of leukocytes to more than 1 × 10^9/L by day +12, and the level of platelets to more than 20 × 10^9/L by day +11. After the recovery of hemopoiesis, mobilization and collection of peripheral stem cells (PSC, 2 sessions of leukapheresis) were carried out. In June 2016, a non-myeloablative regimen of conditioning with 1500 mg/m^2 of cyclophosphamide on day -3 and 10 mg/kg of fludarabine on days -3, -2, -1 was administered, followed by transplantation of collected PSCs with a cell count of 0.5 × 10^6/kg by CD34$^+$. The second administration of cyclophosphamide on day -2 was cancelled due to convulsions in response to hyponatremia. No other signs of toxicity were observed; the patient did not receive any blood transfusions or any systemic antibacterial therapy. The doses of tacrolimus and mycophenolate were specified within 2 months with the cessation of steroid therapy. The patient has been in complete remission without any signs of GVHD exacerbation for 7 months.

Conclusion. Thus, we believe that the collection of PSC in patients receiving massive immunosuppressive therapy after allo-HSCT is possible. Non-myeloablative regimens for this group of patients are tolerable and result in a "reset" of the immune system of the recipient. This approach can be used as an alternative method for the therapy of steroid-resistant chronic GVHD.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

РОЛЬ PARP1 ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

П. Диамантопулос, К. Зервакис, П. Зервакис, М. Софотасиу, А. Симеонидис, Е. Кодандреопулу, А. Галанопулос, В. Паппа, И. Коцианидис, Н.-А. Виниу

Афинский национальный университет им. Каподистрии, Греция

Введение. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (PARP1) играет важную роль в восстановлении разрывов ДНК, однако гиперэкспрессия PARP1 может привести к гибели клетки. Генетические дефекты имеют важное значение в патогенезе миелодиспластических синдромов (МДС), поэтому PARP1 представляется многообещающей терапевтической целью и уже доступны новые вещества, нацеленные на этот фермент. Экспрессия PARP1 до настоящего момента не изучалась при МДС.

THE ROLE OF PARP1 IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

P Diamantopoulos, K Zervakis, P Zervakis, M Sophotasiou, A Simeonidis, E Kodandreopoulou, A Galanopoulos, V Pappa, I Kotsianidis, N-A Viniu

National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Background. Poly (ADP-ribose)-polymerase-1 (PARP1) plays a major role in the repair of DNA ruptures, while overexpression of PARP1 can lead to cell death. Genetic defects are important in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS), and the role of PARP1 appears to be promising, since new substances targeting this enzyme are available. The manifestation of PARP1 has never been studied in patients with MDS.

Методы. Проводили количественную оценку мРНК PARP1 в образцах костного мозга пациентов с МДС с помощью ПЦР в реальном времени на основе SYBR-green и последующий корреляционный анализ результатов (в соотношении с конститутивными генами β-актина) с их прогностическими характеристиками.

Результаты. Средние уровни мРНК PARP1 у 74 пациентов с МДС были сопоставлены с типом МДС (классификация ВОЗ, p = 0,005; шкала IPSS, p = 0,002 и шкала IPSS-R, p = 0,011). В группах повышенного риска были обнаружены более высокие значения PARP1. Выявлена взаимосвязь с цитогенетическим риском (p = 0,008). Самые низкие уровни наблюдались при МДС без избытка бластных клеток (в 16 раз ниже, чем при МДС с избытком бластных клеток; p = 0,0001), а также при МДС с более низким показателем IPSS (почти в 10 раз меньше, чем при МДС с более высоким риском; p = 0,003). Отмечались более низкие показатели выживаемости у пациентов с высоким уровнем PARP1 (медиана 40 мес. по сравнению с пациентами с более низким уровнем; p = 0,0001). С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса было показано, что PARP1 — более сильный предиктор общей выживаемости по сравнению с прогностическими шкалами ВОЗ, IPSS, IPSS-R и цитогенетического риска (отношение рисков 8,4–9,5 в каждом сравнении).

Заключение. В данном исследовании были впервые получены данные о взаимосвязи высоких уровней мРНК PARP1 при МДС с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания. Это единственное наблюдение, в котором показано, насколько сильна корреляция одной молекулы с выживаемостью больных МДС. Полученные данные могут стать основой использования PARP1 в качестве прогностического фактора для МДС. Более того, этот результат может служить основой для разработки клинических исследований с целью оценить использование ингибиторов PARP1 у пациентов с МДС высокого риска.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Methods. Quantitative estimation of PARP1 mRNA was performed in bone marrow samples of patients with MDS using real-time PCR based on SYBR-green, and the results (expressed in relation to constitutive β-actin genes) correlated with their prognostic characteristics.

Results. The mean levels of PARP1 mRNA in 74 patients with MDS were compared with the type of MDS (WHO classification, p = 0.005; IPSS scale, p = 0.002 and IPSS-R scale, p = 0.011). Higher levels were detected in the categories of increased risk. An association with cytogenetic risk was found (p = 0.008). The lowest levels were found in patients with MDS without excess blasts (16 times lower than in patients with MDS with excess blast cells, p = 0.0001), and in patients with MDS with a lower IPSS score (almost 10 times less than with MDS with increased risk, p = 0.003). Survival rates in patients with a higher level of PARP1 were worse (the median rate was 40 months compared with patients with a lower level, p = 0.0001). The Cox's multivariate regression analysis showed that PARP1 was the single most powerful predictor of overall survival in comparison with the WHO, IPSS and IPSS-R prognostic scales, and cytogenetic risk scales (risk ratio 8.4–9.5 in each comparison).

Conclusion. Information on the interrelation of higher levels of PARP1 mRNA in patients with MDS and an increased risk was obtained for the first time. Moreover, this is the first time that the levels of one molecule are so strongly correlated with the survival of patients with MDS. These correlations can make PARP1 a prognostic factor for MDS. Besides, this result can serve as a basis for the development of clinical studies to evaluate the use of PARP1 inhibitors in patients with a higher-risk MDS.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF-A) И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ (VEGFR1 И VEGFR2) ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО-1 РИСКА

Г.А. Дудина[1], Н.Н. Калитин[2], С.В. Семочкин[3]

[1] ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[3] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и его рецепторы (VEGFR1 и VEGFR2) относятся к суперсемейству VEGF. Эти молекулы не только принимают участие в регуляции неоангиогенеза в нормальных условиях и при злокачественной трансформации, но и способствуют пролиферации клеток при многих опухолях. В то же время значение экспрессии VEGF-A, а также его рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в качестве возможных молекулярных звеньев в патогенезе миелодиспластического синдрома (МДС) до сих пор не изучено.

Материалы и методы. Исследована группа из 15 здоровых добровольцев и 12 пациентов с впервые установленным диагно-

THE DIAGNOSTIC VALUE OF VEGF-A, VEGFR1 AND VEGFR2 EXPRESSION IN LOW AND INTERMEDIATE-1 RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME

GA Dudina[1], NN Kalitin[2], SV Semochkin[3]

[1] Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation
[2] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation
[3] NI Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

Background. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and its receptors VEGFR1 and VEGFR2 belong to the superfamily of VEGF. These molecules are involved not only in the regulation of neoangiogenesis and malignant transformation, but also promote the cells proliferation of a number of cancers. However, the role of VEGF-A, VEGFR1, and VEGFR2 expression as possible molecular links in the pathogenesis of the myelodysplastic syndrome (MDS) has not yet been studied.

Materials & Methods. A group of 15 healthy volunteers and 12 patients with a newly diagnosed MDS of low and intermediate-1 risk was included in the study. The levels of mononuclear cell fraction (MPC) was evaluated. MPC was obtained by dividing the peripheral blood of healthy individuals and bone marrow aspirates of patients in the Ficoll gradient. Subsequent isolation of total RNA from the MPC and cDNA

зом МДС низкого и промежуточного-1 риска. Материалом исследования служила мононуклеарная фракция клеток (МФК), которую получали путем разделения периферической крови здоровых лиц и аспиратов костного мозга больных в градиенте Ficoll. Последующее выделение из МФК тотальной РНК и синтез из нее кДНК в ходе обратной транскрипции были выполнены по стандартным протоколам. Для определения уровня экспрессии генов VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 в контрольной группе и у больных МДС использовали метод ПЦР в реальном времени. Для нормирования данных использовали экспрессию гена 60S-субъединицы рибосомы RPL27. Обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 5.02.

Результаты. Обнаружено статистически значимое различие в уровне экспрессии гена VEGF-A между контрольной группой и группой больных МДС низкого и промежуточного-1 риска: среднее значение экспрессии VEGF-A у пациентов было в 4,59 раза выше (p < 0,0001) по сравнению с группой здоровых лиц. Изменения экспрессии гена VEGF-A между двумя исследованными группами были конкордантны изменениям экспрессии VEGFR1. Так, мы определили, что уровень экспрессии гена VEGFR1 в группе больных МДС был в 2,28 раза выше (p < 0,01), чем в группе здоровых добровольцев. Аналогичная тенденция была отмечена и для соотношения средних показателей экспрессии между этими группами при анализе гена VEGFR2. Разница в экспрессии гена VEGFR2 у группы больных относительно группы здоровых добровольцев была наибольшей: средний уровень экспрессии VEGFR2 у больных был в 46,25 раза выше (p < 0,01), чем у здоровых лиц. Как подтвердили результаты ROC-анализа, уровень экспрессии генов VEGF-A (p < 0,0001) и VEGFR2 (p < 0,0001), а также гена VEGFR1 (p < 0,05) может служить независимым диагностическим маркером при МДС. Превалирование экспрессии лиганда VEGF-A и двух его рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в группе больных МДС может свидетельствовать о гипотетически большей интенсификации аутокринных и паракринных сигналов через соответствующие сигнальные системы (VEGF-A–VEGFR1) и/или (VEGF-A–VEGFR2) и, как следствие, о неблагоприятном прогностическом значении при МДС.

Заключение. Данные ROC-анализа о дифференциальном характере экспрессии генов VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 у здоровых лиц и пациентов с МДС позволяют рассматривать их в качестве потенциальных диагностических факторов при этом заболевании.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

synthesis from it during the reverse transcription were performed according to standard protocols. To determine the expression levels of the VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in the control group and in MDS patients, the real-time PCR was used. The expression of the 60S gene of the ribosome subunit of RPL27 was used to evaluate the data. The results were processed using GraphPad Prism 5.02 statistical software package.

Results. A statistically significant difference in the expression of the VEGF-A between the control group and the group with MDS of low and intermediate-1 risk was found: the mean VEGF-A expression in MDS group was 4.59 times higher (p < 0.0001) compared to controls. Changes in the VEGF-A expression in the two groups correlated with changes in VEGFR1 expression (VEGFR1 expression in the MDS group was 2.28 times higher, p < 0.01). A similar trend was noted for the VEGFR2 expression. The difference in the expression of the VEGFR2 gene in the group of patients compared to the group of healthy volunteers was the biggest: the average level of VEGFR2 expression in the patients was 46.25 times higher (p < 0.01) compared to controls. As confirmed by the results of the ROC analysis, the expression of VEGF-A (p < 0.0001), VEGFR2 (p < 0.0001), and VEGFR1 (p < 0.05) may serve as independent diagnostic markers for MDS. The increase in of these parameters in the MDS group may indicate a hypothetical increase of autocrine and paracrine signaling through the corresponding signaling systems VEGF-A–VEGFR1 and/or VEGF-A–VEGFR2, and, consequently, an adverse prognostic value for MDS.

Conclusion. The ROC analysis data of the increased expression of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with MDS compared to healthy individuals allow them to be considered as potential diagnostic factors of MDS.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕМИССИИ У БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ FLT3-ITD ПРИ ТЕРАПИИ СОРАФЕНИБОМ И БЛИНАТУМОМАБОМ

К.И. Зарубина, Е.В. Усикова, А.В. Абрамова, И.А. Лукьянова, Г.А. Басхаева, О.А. Гаврилина, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Мутации гена *FLT3* наиболее часто выявляются у больных острым миелобластным лейкозом. При остром лимфобластном лейкозе мутации в этом гене определяются редко, однако они также служат фактором неблагоприятного прогноза.

COMPLETE MOLECULAR REMISSION IN PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH A FLT3-ITD MUTATION AFTER SORAFENIB AND PANCANTUMOMAB THERAPY

KI Zarubina, EV Usikova, AV Abramova, IA Luk'yanova, GA Baskhaeva, OA Gavrilina, AN Sokolov, VV Troitskaya, EN Parovichnikova

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Mutations of *FLT3* are most often detected in patients with acute myeloblastic leukemia. Although the proportion of *FLT3* mutation in acute lymphoblastic leukemia is low, it is associated with poor prognosis. Targeted therapy in this category of patients has a great potential for improving treatment outcomes.

Таргетная терапия у данной категории больных имеет большой потенциал для улучшения результатов лечения.

Цель. Представить клиническое наблюдение В-острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) с мутацией FLT3-ITD, резистентного к стандартной химиотерапии.

Клиническое наблюдение. Пациент, 25 лет, был госпитализирован в наш центр в июле 2017 г., где был впервые установлен диагноз В-ОЛЛ. Вовлечение ЦНС было исключено. Иммунофенотип бластных клеток соответствовал В-ОЛЛ: CD45+, CD34+, CD38+, CD58+, CD19+ и CD79a+. При стандартном цитогенетическом исследовании нормальный каритотип: 46,XY [20]. FISH-исследование подтвердило отсутствие t(9;22) и t(4;11). Методом ПЦР в бластных клетках была выявлена мутация FLT3-ITD. Скрининговое исследование тромбофилии позволило обнаружить гомозиготную мутацию MTHFR C677T. Пациент был включен в протокол ОЛЛ-2009 (ClinicalTrails.gov, NCT01193999). На 18-й день (перед первой инфузией L-аспарагиназы) появилась головная боль. По МР-томограммам головного мозга был подтвержден тромбоз правого поперечного и верхнего сагиттального синусов и корковых вен. Показатели крови были следующие: лейкоциты — 0,26 × 10^9/л, гемоглобин — 77 г/л, тромбоциты — 123 × 10^9/л, протромбиновый индекс — 84 %, фибриноген — 1,5 г/л, антитромбин III — 124 %, активированное частичное тромбопластиновое время — 23 с. Курс химиотерапии был прерван, начата антикоагулянтная терапия гепарином, что привело к регрессии тромботических осложнений. Для профилактики тромботических осложнений была продолжена терапия дальтепарином. Химиотерапия была возобновлена после 9 дней перерыва. После индукционной терапии гематологическая ремиссия не достигнута. В связи с рефрактерностью к проводимой терапии лечение было модифицировано. В схему был включен блинатумомаб в виде 28-дневной непрерывной инфузии (9 мг/сут с 1-го по 7-й день; 28 мг/сут в дальнейшем) с 2-недельным перерывом между курсами (всего до 5 курсов) и постоянный прием сорафениба (по 400 мг внутрь 2 раза в сутки). После 13 дней терапии сорафенибом у пациента возникли жалобы на боль и покалывание на подошвах и ладонях при ходьбе и поднятии тяжелых предметов. При осмотре отмечалась многоморфная экссудативная эритема. Был установлен диагноз сорафениб-индуцированного ладонно-подошвенного синдрома II степени. Сорафениб был временно отменен. Через 7 дней после отмены препарата отмечалось существенное клиническое улучшение в виде регресса кожных повреждений до уровня I степени. Через 10 дней сорафениб был возобновлен в сниженной дозе (400 мг в сутки). Еще через 7 дней наблюдалась полная регрессия кожных повреждений. Продолжен прием сорафениба в прежней полной дозе. После 1 курса блинатумомаба на фоне непрерывного приема сорафениба была достигнута молекулярная ремиссия заболевания (методом ПЦР мутация FLT3-ITD не определялась), МОБ-отрицательная, подтвержденная методом иммунофенотипирования. В настоящее время проведено 3 курса терапии блинатумомабом на фоне постоянного приема сорафениба. Сохраняется молекулярная ремиссия, планируется аллогенная трансплантация костного мозга.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение подтверждает важность исследования мутации FLT3-ITD у пациентов с В-ОЛЛ. Эта группа больных характеризуется резистентностью к стандартной химиотерапии. Однако молекулярная ремиссия может быть достигнута при применении таргетной терапии с использованием, например, мультикиназного ингибитора сорафениба и биспецифического моноклонального антитела блинатумомаба.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Aim. A clinical case of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) with FLT3-ITD mutation, resistant to standard chemotherapy.

Clinical case. The patient, 25 years old, was admitted to National Medical Hematology Research Center in July 2017 and diagnosed with B-ALL with no CNS involvement for the first time. The immunophenotype of blast cells were consistent with B-ALL: CD45+, CD34+, CD38+, CD58+, CD19+ and CD79a+. A standard cytogenetic test showed a normal caritotype: 46,XY. The FISH test confirmed the absence of t(9;22) and t(4;11). FLT3-ITD mutation in blast cells was found using PCR. A screening test of thrombophilia detected a homozygous mutation of MTHFR C677T. The patient was included in the ALL 2009 protocol (ClinicalTrails.gov, NCT01193999). On day 18 (before the first infusion of L-asparaginase), the patient complained of a headache. MR tomograms of the brain confirmed thrombosis of the right transverse and upper sagittal sinuses and cortical veins. The blood counts were as follows: leukocytes 0.26 × 10^9/L, hemoglobin 77 g/L, platelets 123 × 10^9/L, prothrombin index 84 %, fibrinogen 1.5 g/L, antithrombin III 124 %; activated partial thromboplastin time was 23 sec. The chemotherapy was suspended for 9 days and anticoagulant therapy with heparin was started, which led to a regression of thrombotic complications. To prevent thrombotic complications, dalteparin therapy was continued. After the induction therapy, hematologic remission was not achieved. Due to the refractoriness to the therapy, the treatment was modified. Blinatumomab was as a 28-day continuous infusion (9 mg per day from day 1 to day 7, 28 mg per day starting from day 8) with a 2-week break between the courses (up to 5 courses in total) and a constant sorafenib administration (400 mg orally 2 times a day). After 13 days of sorafenib therapy, the patient complained of pain and tingling on the soles and palms while walking and lifting heavy objects. After examination, a multimorphic exudative erythema was detected and grade 2 sorafenib-induced palmar-plantar syndrome was diagnosed. Sorafenib therapy was suspended. Seven days after the drug was discontinued, a significant regression of skin damage to grade 1 was noted and after 10 days, sorafenib was resumed at a reduced dose (400 mg per day). In 7 days, a complete regression of skin lesions was observed and sorafenib administration resumed at the previous full dose. After 1 course of blinatumomab, accompanied by sorafenib therapy, the MRD-negative molecular remission of the disease was achieved, confirmed by the immunophenotyping (the FLT3-ITD mutation was not determined by the PCR). Three courses of blinatumomab therapy have been conducted with continuous sorafenib therapy. At the time of publication, the molecular remission is achieved, and allogeneic bone marrow transplantation is scheduled.

Conclusion. The presented clinical observation confirms the importance of FLT3-ITD mutation in patients with B-ALL. This group of patients show resistance to standard chemotherapy. However, molecular remission can be achieved with targeted therapy, using, for example, the multi-kinase sorafenib inhibitor and the bispecific monoclonal antibody of blinatumomab.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ШЕЙНО-НАДКЛЮЧИЧНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Д.А. Звягинцева, С.А. Кулева, Е.В. Цырлина, Л.М. Берштейн, С.Н. Новиков, А.П. Малинин, Т.Ю. Семиглазова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Общая 5-летняя выживаемость детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) составляет 90–95 %. Современные исследования сосредоточены на изучении отдаленных побочных эффектов комбинированного лечения. Дисфункция щитовидной железы является самым частым осложнением, в особенности после проведения лучевой терапии на область головы и шеи.

Цель. Определить критическую дозу облучения области шеи и щитовидной железы с помощью метода Юдена с целью прогнозирования влияния дозиметрических переменных на факт появления признаков тиреоидных дисфункций.

Материалы и методы. В исследование включены сведения о 143 пациентах с верифицированной ЛХ (возраст 2–17 лет). В зависимости от программы лечения все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — лечение согласно риск-адаптированному протоколу DAL-HD (n = 42), 2-я — лечение согласно риск-адаптированному протоколу СПбЛХ (n = 86), 3-я — лечение по схеме BEACOPP с последующей лучевой терапией (n = 15). Критериями включения в текущий анализ были возраст не более 18 лет, комбинированное химиолучевое лечение с облучением области шеи и грудной клетки, период наблюдения не менее 6 мес. после завершения терапии.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 7,5 года (диапазон 0–22 года). Облучение шейно-надключичных и медиастинальных лимфатических узлов в суммарной очаговой дозе (СОД) 15–46 Гр проведено 126 (88,1 %) из 143 пациентов. Критической дозой, приводящей к дисфункции щитовидной железы в отдаленный период наблюдения, оказалась СОД > 39 Гр. Площадь ROC-кривой составила AUC 0,717 ± 0,108 (доверительный интервал 0,590–0,822; p = 0,0445). Максимальный индекс Юдена для этого показателя был 0,3929.

Заключение. СОД 39 Гр на область шеи и щитовидной железы является пороговым значением для развития в последующем дисфункции щитовидной железы.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

THYROID DYSFUNCTION AFTER NECK RADIATION IN CHILDREN WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

DA Zvyagintseva, SA Kuleva, EV Tsyrlina, LM Bershtein, SN Novikov, AP Malinin, TYu Semiglazova

NN Petrov National Medical Cancer Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. The overall 5-year survival rate for Hodgkin's lymphoma (HL) in children accounts for 90–95 %. The current research is focused on long-term side effects of treatment. Thyroid dysfunction has been reported following head and neck irradiation.

Aim. To determine the critical cut-off point of radiation dose on neck and thyroid gland in children and adolescents with HL for predictive dosimetric variables with the Youden method.

Materials & Methods. The study included 143 patients with verified HL (aged 2–17 years). The patients were divided into three groups depending on the treatment: group 1 received risk-adapted therapy according DAL-HD protocol (n = 42), group 2 received risk-adapted therapy according СПбЛХ protocol (n = 86), and group 3 received BEACOPP + radiotherapy (RT) (n = 15). Eligibility criteria for inclusion in the current analysis were: diagnosis of the cancer at age ≤ 18 years, treatment with chemotherapy and RT (neck/thorax) and a time interval of ≥ 6 months after completion of the therapy.

Results. The mean follow-up period was 7,5 years (range: 0–22). Out of 143 patients 126 (88.1 %) received a total dose of 15–46 Gy head/neck/thorax RT. A cut-off point at 39 Gy of radiation dose on neck and thyroid gland in children and adolescents with HL for predictive dosimetric variables was found. The ROC curve area was AUC 0.717 ± 0.108 (CI 0.590–0.822, p = 0.0445). The maximum Youden index was 0.3929.

Conclusion. Total dose of 39 Gy on neck and thyroid gland was the critical cut-off value for the development of thyroid dysfunction.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Е.И. Захарько, Н.Г. Чернова, Д.Г. Дрокова, Е.Б. Рыбкина, Е.Е. Звонков, В.Н. Двирнык

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией фолликулярных

SUBPOPULATIONS OF NON-TUMOR LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL LYMPHOMA

EI Zakhar'ko, NG Chernova, DG Drokova, EB Rybkina, EE Zvonkov, VN Dvirnyk

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a rare T-cell lymphoproliferative disorder characterized by proliferation of follicular Th-cells and involvement of lymph nodes, liver, spleen and bone marrow.

Т-хелперов и поражением лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга.

Цель. Изучить субпопуляционный состав неопухолевых лимфоцитов у больных АИТЛ.

Материалы и методы. С октября 2015 г. по февраль 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ было проведено исследование образцов периферической крови у 7 первичных больных АИТЛ. Иммунофенотипическая диагностика проводилась методом 8-цветной проточной цитофлюориметрии (Becton Dickinson (BD) FACS Canto II; реагенты BD: anti-CD3 FITC, anti-CD16 PE, anti-CD56 PE, anti-CD45 PerCP, anti-CD19 Pe-Cy7, anti-CD5 APC, anti-CD8 APC-H7, anti-CD7 BV421, anti-CD4 BV510, anti-CD10 BV421, anti-CD279a PE, anti-CD2 PE-Cy7, anti-CD25 APC). Соотношение мужчин и женщин 2:5, медиана возраста 59,4 года (диапазон 42–72 года). В 2 случаях установлена III стадия заболевания по классификации Ann Arbor, в 5 — IV стадия.

Результаты. В 5 (71 %) из 7 образцов периферической крови было выявлено снижение абсолютного числа лимфоцитов, среднее значение — 901/мкл (диапазон 482–1222/мкл). Снижение абсолютного числа В-лимфоцитов наблюдалось у 6 (86 %) из 7 пациентов и составляло в среднем 27,8/мкл (диапазон 1,2–66,6/мкл). В 1 случае выявлен поликлональный В-клеточный лимфоцитоз. Снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов обнаружено у всех 7 (100 %) пациентов и составило в среднем 612,7/мкл (диапазон 749,5–943,8/мкл). Абсолютное число Т-хелперов было снижено у 6 пациентов и в среднем равнялось 284/мкл (диапазон 43–514/мкл). Абсолютное число цитотоксических Т-лимфоцитов также было снижено в 6 случаях и составило в среднем 215/мкл (диапазон 153–336/мкл). Абсолютное количество NK-клеток было снижено у 2 (28,6 %) из 7 пациентов и в среднем составляло 50,6/мкл (диапазон 24,1–77,2/мкл).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о снижении некоторых субпопуляций неопухолевых лимфоцитов периферической крови у больных АИТЛ. В связи с редкостью АИТЛ объем проведенных исследований небольшой, а выявленные изменения требуют дополнительного изучения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Aim. To assess the subpopulations of non-tumor lymphocytes in patients with AITL.

Materials & Methods. Peripheral blood samples were analysed in 7 patients with AITL treated from October 2015 to February 2017 in the National Medical Hematology Research Center. Immunophenotypic diagnosis was confirmed by the 8-color flow cytometry (Becton Dickinson (BD) FACS Canto II; BD test: anti-CD3 FITC, anti-CD16 PE, anti-CD56 PE, anti-CD45 PerCP, anti-CD19 Pe-Cy7, anti-CD5 APC, anti-CD8 APC-H7, anti-CD7 BV421, anti-CD4 BV510, anti-CD10 BV421, anti-CD279a PE, anti-CD2 PE-Cy7, anti-CD25 APC). The male-to-female ratio was 2:5, the median age was 59.4 years (range 42–72). Stage III of the disease was diagnosed in 2 patients according to the Ann Arbor classification, stage IV was diagnosed in 5 patients.

Results. In 5 (71 %) of 7 peripheral blood samples, the absolute number of lymphocytes was decreased (mean value 901/μL, range 482–1222/μl). The decreased number of B-lymphocytes was shown in 6 (86 %) of 7 patients (mean 27.8/μL, range 1.2–66.6/μl). In 1 case, polyclonal B-cell lymphocytosis was found. The decreased number of T-lymphocytes was found in all 7 (100 %) patients (mean 612.7/μL, range 749.5–943.8/μL). The decrease of Th-cells (mean 284/μL, range 43–514/μL) and cytotoxic T-lymphocytes (mean 215/μL, range 153–336/μL) was in 6 of 7 patients. The absolute number of NK cells was decreased in 2 (28.6 %) of 7 patients with the mean value of 50.6/μL (range 24.1–77.2/μl).

Conclusion. The obtained data show a uniform decrease in subpopulations of non-tumor peripheral blood lymphocytes in AITL patients. Due to the low prevalence of AITL and small study population, the data require further studies.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТЕАСОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ, ТАЛИДОМИДОМ, ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (CTD)

Ю. Зинчук, В. Романюк, Х. Островский, Ю. Клочко

Белостокский медицинский университет, Белосток, Польша

Введение. Протеасомы — важные нелизосомные протеолитические комплексы, элементарная функция которых заключается в разрушении поврежденных белков. Ингибирование протеасом ведет к их накоплению, что приводит к активации каспазы и гибели клеток. Это соотношение используется в терапии злокачественных опухолей, особенно при множественной миеломе (ММ). Лечение ММ основано на программах, включающих ингибиторы протеасом, талидомид, циклофосфамид, дексаметазон. Измерение уровня протеасом могло бы предложить новый подход к диагностике, прогнозу заболевания и мониторингу результатов противоопухолевого лечения.

Цель. Определить пригодность концентрации 20S-протеасомы в качестве нового маркера мониторинга лечения пациентов с ММ.

ESTIMATION OF PROTEASOME CONCENTRATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA RECEIVING CYCLOPHOSPHAMIDE, THALIDOMIDE, DEXAMETHASONE (CTD) THERAPY

J Zińczuk, W Romaniuk, H Ostrowska, J Kłoczko

Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland

Background. Proteasomes are important non-lysosomal proteolytic complexes whose elementary function is to destroy damaged proteins. Inhibition of proteasomes leads to their accumulation, which provides activation of caspase and cell death. This principle is used in the therapy of malignant tumors, especially of multiple myeloma (MM). Treatment of MM is based on programs that include proteasome inhibitors, thalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone. Measurement of proteasomes' levels could suggest a new approach to diagnosis, disease prognosis and monitoring of antitumor treatment results.

Aim. To determine the suitability of 20S-proteasome concentration as a new marker for monitoring the treatment of patients with MM.

Materials & Methods. The study included 32 patients with newly diagnosed MM, receiving therapy for this disease (14 women, 18 men;

Материалы и методы. В исследование включено 32 пациента с впервые выявленной ММ, получавших терапию по поводу данного заболевания (14 женщин, 18 мужчин, средний возраст 64 года) и 15 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы (8 женщин, 7 мужчин, средний возраст 65 лет). Лечение проводилось по схеме CTD (циклофосфамид, талидомид, дексаметазон). Пробы у пациентов были собраны в отделении гематологии Белостокского медицинского университета (Польша). У всех пациентов определяли концентрацию протеасом в крови перед лечением и после 6 циклов индукционной терапии. Исследование было одобрено комитетом по этике Белостокского медицинского университета. Концентрацию протеасом в плазме измеряли с использованием коммерческого теста (20S/26S Proteasome ELISA Kit, Enzo Life Science).

Результаты. Концентрация 20S-протеасомы была статистически значимо выше у пациентов с ММ до лечения по сравнению со здоровыми добровольцами (3,80 *vs* 2,62 мкг/мл; p = 0,042). Средняя концентрация протеасом у пациентов, которые ответили на терапию, была значительно меньше по сравнению с таковой до ее начала (4,45 *vs* 3,28 мкг/мл; p = 0,038). В группе не ответивших на лечение мы отметили незначительное повышение концентрации протеасом до и после лечения (2,34 *vs* 4,33 мкг/мл; p = 0,307). Статистически значимые и положительные корреляции были обнаружены между концентрацией протеасом до лечения и уровнем креатинина, кальция и β2-микроглобулина (p = 0,002, p = 0,003 и p = 0,000 соответственно). Однако эти связи не были значимыми после лечения.

Выводы. Результаты настоящего исследования демонстрируют взаимосвязь между концентрацией протеасом и эффективностью терапии. Концентрация 20S-протеасомы имеет важное значение в мониторинге результатов лечения пациентов с ММ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Results. The 20S-proteasome concentration was significantly higher in patients with MM prior to the treatment compared to healthy volunteers (3.80 *vs* 2.62 μg/ml, p = 0.042). The median concentration of proteasome in patients who responded to therapy was significantly lower than that prior to the therapy (4.45 *vs* 3.28 μg/ml, p = 0.038). In the non-responding group, a slight increase in the proteasome concentration before and after the treatment was observed (2.34 *vs* 4.33 μg/ml, p = 0.307). Statistically significant and positive correlations were found between the proteasome concentration level before the treatment and the level of creatinine, calcium and β2-microglobulin (p = 0.002, p = 0.003 and p = 0.000, respectively). However, these correlations were not significant after the treatment.

Conclusions. The results of this study demonstrate the interrelation between proteasome concentration and efficacy of therapy. The concentration of the 20S-proteasome is important in monitoring the treatment results of patients with MM.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

С.В. Иванова[1], А.П. Карицкий[1], С.А. Кулева[1,2]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Лимфома Ходжкина (ЛХ) в группе пациентов 19–29 лет составляет около 12 % всех злокачественных опухолей. Когорта молодых взрослых исследована недостаточно, понятие адаптированной к факторам риска лечебной программы у этой категории пациентов не используется.

Цель. Выявить неблагоприятные факторы прогноза у молодых взрослых с ЛХ.

Материалы и методы. В исследование включены сведения о 87 пациентах с ЛХ в возрасте 19–29 лет (средний возраст 24 ± 4 года). Мужчин было 34 (39,1 %), женщин — 53 (60,9 %). У 47 (54 %) пациентов установлены локализованные формы ЛХ I–II стадии, у 40 (46 %) — генерализованные (III–IV стадии). Более чем у половины пациентов (n = 47; 54 %) имелись В-симптомы. У большинства (n = 76; 87,4 %) при гистологическом исследовании установлен вариант с нодулярным склерозом, у 2 (2,3 %) — лимфоидное преобладание, у 5 (5,7 %) — смешанно-клеточный вариант. В 4 (4,6 %) случаях морфологический вариант не уточнен. Все пациенты получили 2–11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (n = 48; 55,2 %),

PROGNOSTIC MODEL FOR HODGKIN'S LYMPHOMA IN YOUNG ADULTS

SV Ivanova[1], AP Karitskii[1], SA Kuleva[1,2]

[1] NN Petrov National Medical Cancer Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Hodgkin's lymphoma (HL) contributes to the in the 12 % of all malignant tumors in patients of 19–29 age group. The cohort of young adults has not been adequately studied. The strategy of risk-adapted therapy is not applied to this category of patients.

Aim. To identify risk factors of poor prognosis in young adults with HL.

Materials & Methods. The study included 87 patients with HL aged 19–29 (median age 24 ± 4 years, 34 (39.1 %) males, 53 (60.9 %) females). Local forms of HL (stages I–II) were found in 47 (54 %) patients; generalized forms of HL (stages III–IV) were found in 40 (46 %) patients. More than a half of patients (n = 47; 54 %) had B-symptoms. The histopathological evaluation showed nodular sclerosis in the majority of the patients (n = 76; 87.4 %), lymphoid prevalence in 2 (2.3 %) patients, and mixed cell variant in 5 (5.7 %) patients. In 4 (4.6 %) cases the morphological variant was not specified. All patients received 2–11 courses of first-line chemotherapy (mean 4 courses): ABVD (n = 48; 55.2 %), BEACOPP (n = 36; 41.4 %), MOPP (n = 2; 2.3 %), and COPP (n = 1) combinations. Radiation therapy was administered in 57 (65.5 %) patients. The total focal dose varied from 20 to 51 Gy.

BEACOPP (n = 36; 41,4 %), MOPP (n = 2; 2,3 %) и COPP (n = 1). Облучение в различных режимах выполнено 57 (65,5 %) больным. Суммарная очаговая доза варьировала от 20 до 51 Гр.

Результаты. В корреляционную матрицу было включено 35 факторов. Существенное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания (p = 0,035813), наличие экстранодального поражения (p = 0,002746), вовлечение перикарда (p = 0,039394), СОЭ > 35 мм/ч (p = 0,012357), лейкоциты более 11,5 × 10^9/л (p = 0,026490), лимфоциты менее 9 % (p = 0,001053), фибриноген более 7,5 г/л (p = 0,048856), эффективность терапии (p = 0,000789) и объем опухолевого поражения более 210 $см^3/м^2$ (p = 0,017734).

Заключение. Выделенные неблагоприятные факторы прогноза можно использовать при стратификации пациентов на группы риска и определении объема лечебной программы.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Results. For the statistical analysis 35 factors were included in the correlation matrix. The most impact on the overall and event-free survival rates had the following risk factors: stage IV of the disease (p = 0.035813), the presence of extranodal (p = 0.002746), the pericardial involvement (p = 0.033939), the ESR value > 35 mm/h, (p = 0,012357), leukocyte count > 11,5 × 10^9/L (p = 0,026490), lymphocyte count < 9 % (p = 0.001053), fibrinogen > 7.5 g/L (p = 0.048856), therapy efficacy (p = 0.000789), and tumor mass > 210 cm^3/m^2 (p = 0.017734).

Conclusion. The identified risk factors of poor prognosis may be used for risk stratification and choice of treatment.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ДАЗАТИНИБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ПРИ РАННЕМ ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ НА ПРЕПАРАТ ПРИ НЕУДАЧЕ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Т.И. Ионова[1,2], Н.Б. Булиева[3], О.Ю. Виноградова[4,5,6], А.В. Зинковская[2], Д.А. Липатова[2], Е.Г. Ломаиа[7], Т.П. Никитина[1,2], Н.В. Новицкая[4], Е.В. Трифонова[8], Е.И. Усачева[9], М.М. Чукавина[10], М.В. Шумкова[11]

[1] Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Медицинский институт БФУ им. И. Канта, Калининград, Российская Федерация
[4] Московский городской гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Российская Федерация
[5] ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[6] ФГБОУ «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[7] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[8] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
[9] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[10] Областная больница, Коломна, Российская Федерация
[11] Областная клиническая больница, Курган, Российская Федерация

Актуальность и цели. Среди новых возможностей терапии первой линии у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХФ ХМЛ) — дазатиниб. Цель исследования — оценить качество жизни, клиническую эффективность и безопасность терапии дазатинибом в первой линии у больных ХФ ХМЛ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное исследование включено 37 больных ХФ ХМЛ

QUALITY OF LIFE (QOL), EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT WITH DASATINIB AS FRONT-LINE THERAPY OR AFTER EARLY SWITCHING FROM IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE (CML CP): A REAL WORLD DATA

TI Ionova[1,2], NB Bulieva[3], OYu Vinogradova[4,5,6], AV Zinkovskaya[2], DA Lipatova[2], EG Lomaia[7], TP Nikitina[1,2], NV Novitskaya[4], EV Trifonova[8], EI Usacheva[9], MM Chukavina[10], MV Shumkova[11]

[1] Saint Petersburg Multidisciplinary Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
[4] Moscow City Hematology Center, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
[5] Dmitrii Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation
[6] NI Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[7] VA Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation
[8] NF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation
[9] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[10] Regional Clinical Hospital, Kolomna, Russian Federation
[11] Regional Clinical Hospital, Kurgan, Russian Federation

Background & Aims. Dasatinib as a front-line is a promising treatment option for CML CP pts. Assessment of benefits and risks of this treatment regimen both from physician's and patient's perspective sounds worthy. We aimed to study QoL and clinical outcomes of dasatinib as a front-line treatment in CML CP pts in a real world setting.

Materials & Methods. The total of 37 pts with CML CP (18 pts — TKI-naive, 19 pts — early switched to dasatinib after failure of imatinib treatment, median duration of imatinib treatment — 6 mos, range — 1–8 mos) were involved in the multicenter observational prospective study. Median age — 47 y.o. (19–74), males — 60 %; median disease

(18 — первичные пациенты, 19 — после раннего переключения на дазатиниб при неудаче терапии иматинибом, медиана длительности терапии иматитибом — 6 мес., диапазон — 1–8 мес.). Медиана возраста больных составила 47 лет (диапазон 19–74 года), 60 % мужчин; медиана длительности заболевания — 4 мес.; 75 % больных соответствовали группе низкого или промежуточного риска по Sokal, 25 % — группе высокого риска. У 30 % пациентов имелись сопутствующие заболевания. Для оценки качества жизни все пациенты заполняли опросник RAND SF-36 до и в разные сроки лечения. Гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы оценивались в соответствии с международными рекомендациями; нежелательные явления (НЯ) — согласно критериям NCI CTCAE v. 3.0. Группа сравнения соответствовала группе больных по полу и возрасту (n = 37). Сравнение показателей в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна—Уитни. Анализ показателей качества жизни в процессе лечения проводили с помощью парного t-критерия, теста Уилкоксона, метода «обобщенные уравнения оценки» (generalized estimated equation, GEE) с учетом возраста, пола, группы риска по Sokal и сопутствующих заболеваний.

Результаты. До начала терапии показатели качества жизни у больных ХФ ХМЛ по большинству шкал были ниже, чем у условно здоровых добровольцев: интегральный показатель качества жизни (IQoLI) — 0,426 *vs* 0,547 (p = 0,02). В группе больных значимо снижено физическое функционирование (78,1 *vs* 90,8), ролевое физическое функционирование (51,6 *vs* 81,3) и ролевое эмоциональное функционирование (57,4 *vs* 85,2) (p < 0,05). Показатели качества жизни у первичных больных и у пациентов с ранним переключением на дазатиниб оказались сходными (p > 0,05). Медиана длительности терапии была 12 мес. (диапазон 0,25–12 мес.), медиана длительности наблюдения от постановки диагноза — 17 мес. (диапазон 0,25–36 мес.). В процессе наблюдения 3 пациента выбыли в связи с резистентностью к дазатинибу, 2 — в связи с серьезными НЯ (отек легкого и кровотечение из язвы желудка). В течение срока наблюдения летальных исходов не было. Частота стабильного полного гематологического ответа составила 93,5 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 84,8–100 %), частота стабильного полного цитогенетического ответа — 80 % (95% ДИ 62,5–97,5 %); 55,6 % пациентов сохранили большой молекулярный ответ (95% ДИ 36,9–74,3 %). У 13 пациентов были зарегистрированы НЯ разной степени тяжести, в основном легкие и умеренные; данные по НЯ сопоставимы с опубликованными. Случаев плеврального выпота не было. Показатели качества жизни в процессе терапии дазатинибом оставались стабильными или улучшались по отдельным шкалам. Через 12 мес. после начала лечения клинически значимое улучшение (≥ 8 баллов по любой шкале) выявлено для ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования (58,7 *vs* 73,0; 51,6 *vs* 61,1; p > 0,05) и жизнеспособности (59,3 *vs* 68,5; p = 0,03); IQoLI увеличился на 24 % (p = 0,03) и был сопоставим с показателем в группе сравнения (p > 0,05). При использовании метода GEE установлено статистически значимое улучшение IQoLI через 12 мес. после начала терапии (p = 0,007).

Заключение. В условиях реальной клинической практики у больных ХФ ХМЛ показаны преимущества/риски терапии первой линии дазатинибом. Данные по эффективности и безопасности терапии сопоставимы с результатами клинических исследований. При медиане длительности терапии дазатинибом 12 мес. установлено улучшение качества жизни больных.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Данные, использованные в анализе, получены в рамках исследования при поддержке гранта компании BMS.

duration — 4 mos; distribution of pts according to the Sokal score — 75 % pts at low or intermediate risk, 25 % — at high risk. 30 % pts had comorbidities. All the pts filled out RAND SF-36 questionnaire before and at different time-points of treatment. Hematological, cytogenetic and molecular response (HR, CyR, MR) rates were assessed according to international clinical recommendations. Adverse events (AE) were registered in according to NCI CTCAE v. 3.0. For QoL comparisons a group of healthy controls (n = 37) from QoL population normative database adjusted by age and gender to pts group was formed. Group comparisons were made using t-test and Mann-Whitney test. Initial longitudinal analysis was performed by t-test and Wilcoxon test. Further analysis was done by Generalized Estimating Equations (GEE) with adjustment for age, gender, the Sokal score and comorbidities.

Results. QoL in CML CP pts at baseline was decreased as compared with healthy controls: Integral QoL Index (IQoLI) — 0.426 *vs* 0.547 (p = 0.02). CML CP pts had significantly lower physical functioning, role physical functioning and role emotional functioning than healthy controls: 78.1 *vs* 90.8, 51.6 *vs* 81.3, 57.4 *vs* 85.2 (p < 0.05). No QoL differences were found between TKI-naive and switched pts before dasatinib treatment (p > 0.05). Median duration of dasatinib treatment was 12 mos (0,25–12 mos). Median duration of follow-up from diagnosis — 17 mos (0,25–36 mos). Three pts were dropped out of the study due to resistance to dasatinib, two pts — due to severe AE (lung edema, bleeding from stomach ulcer). No cases of death were observed during the study. The rate of stable complete HR was 93.5 % (95% CI 84.8–100 %); the rate of stable complete CyR — 80 % (95% CI 62.5–97.5 %); 55.6 % of pts remained in major MR (95% CI 36.9–74.3 %). AEs were revealed in 13 pts: in the most cases they were non-severe/moderate and were similar to the ones registered within the clinical trials; no cases of pleural effusion were revealed. During treatment QoL parameters were stable or improved. At 12 mos clinically significant improvement (≥ 8 points increase in any scale) was observed for role physical and role emotional functioning (58.7 *vs* 73.0, 51.6 *vs* 61.1, p > 0.05) and vitality (59.3 *vs* 68.5, p = 0.03). IQoLI increased by 24 % as compared to baseline (p = 0.03) and became comparable to healthy controls (p > 0.05). Upon GEE, significant improvement of IQoLI during 12 mos of dasatinib treatment was revealed (p = 0.007).

Conclusion. Benefits and risks of front-line treatment with dasatinib in CML CP both from physician's and patient's perspective were demonstrated. Data on efficacy and safety of dasatinib as a front-line treatment in a real world setting are similar to the ones in clinical trials. Dasatinib treatment with the median duration of 12 months is accompanied with QoL improvement.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The data used in analysis were obtained from the study supported by the grant of BMS.

ВЛИЯНИЕ СИМПТОМОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Т.И. Ионова[1,2], Н.Б. Булиева[3], О.Ю. Виноградова[4,5,6], Т.А. Гриценко[7], А.В. Зинковская[2], Л.К. Козлова[8], Г.Б. Кучма[8], Д.А. Липатова[2], Е.Г. Ломаиа[9], Е.Р. Мачюлайтене[10], Т.П. Никитина[1,2], Н.В. Новицкая[4], Е.В. Трифонова[11], Е.И. Усачева[12], Т.В. Шнейдер[13]

[1] Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Медицинский институт БФУ им. И. Канта, Калининград, Российская Федерация
[4] Московский городской гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Российская Федерация
[5] ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[6] ФГБОУ «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[7] ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
[8] Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация
[9] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[10] Поликлиника с клинико-диагностическим центром ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[11] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[12] Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[13] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Актуальность и цели. В настоящее время терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) позволяет существенно увеличить продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХФ ХМЛ). При этом многие пациенты испытывают разные симптомы вследствие как заболевания, так и проявления побочных эффектов ИТК. Нашей целью было выявить симптомы, которые оказывают негативное воздействие на качество жизни больных ХФ ХМЛ, получающих терапию ИТК.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 109 больных ХФ ХМЛ, которые получали терапию дазатинибом в качестве первой (n = 34; 18 первичных пациентов и 19 — после раннего переключения на дазатиниб при неудаче терапии иматинибом; медиана длительности терапии иматинибом — 6 мес.) или второй линии (n = 75; медиана длительности терапии иматинибом — 40 мес., диапазон 4–121 мес.). Средний возраст больных — 50 лет (межквартильный интервал 39–60); 53,2 % мужчин. Все пациенты заполняли опросник RAND SF-36 и опросник CSP-Leuk CML до и в разные сроки на протяжении 12 мес. терапии дазатинибом. Проводили корреляционный анализ с оценкой Пирсона для определения взаимосвязи между выраженностью симптомов и баллами качества жизни. Для выявления симптомов, оказывающих значимое негативное влияние на качество жизни, применяли множественный линейный регрессионный анализ с учетом возраста, пола больных и уровня цитогенетического ответа на лечение.

IMPACT OF SYMPTOM BURDEN ON QUALITY OF LIFE (QOL) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE (CML CP)

TI Ionova[1,2], NB Bulieva[3], OYu Vinogradova[4,5,6], TA Gritsenko[7], AV Zinkovskaya[2], LK Kozlova[8], GB Kuchma[8], DA Lipatova[2], EG Lomaia[9], ER Machyulaitene[10], TP Nikitina[1,2], NV Novitskaya[4], EV Trifonova[11], EI Usacheva[12], TV Shneider[13]

[1] Saint Petersburg Multidisciplinary Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
[4] Moscow City Hematology Center, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow. Russian Federation
[5] Dmitrii Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation
[6] NI Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[7] Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
[8] Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation
[9] VA Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation
[10] Polyclinic with Clinical Diagnostic Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[11] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[12] Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation
[13] NF Vladimirskii Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Background & Aims. Most pts with CML CP are living longer on BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy, but many pts experience different symptoms due to disease and because of TKI adverse events. We aimed to study symptom burden and identify symptoms with the major impact QoL in CML CP pts receiving TKIs treatment.

Materials & Methods. In total, 109 CML CP pts who received dasatinib as front-line treatment (n = 34; 18 pts — TKI-naive, 19 pts — early switched to dasatinib after failure of imatinib treatment, median duration of imatinib treatment — 6 mos) and second-line treatment after imatinib failure (n = 75; median duration of imatinib treatment — 40 mos; range — 4–121 mos). Median age of pts was 50 y.o. (interquartile range 39–60); 53.2 % of pts were males. All the pts filled out RAND SF-36 for QoL assessment and CSP-Leuk CML questionnaire for symptom assessment at different time-points during 12 mos follow-up of dasatinib treatment. Correlation analysis was performed and Pearson correlations were evaluated to explore relationships between symptom severity and QoL. Multivariate linear regression with adjustment for age, gender, and the rate of cytogenetic response (complete, partial, minor or no response) was used to identify symptoms with the major impact on QoL in CML CP pts.

Results. During treatment the vast majority of patients (90.8 %) experienced at least one symptom during the entire follow-up. Symptoms which occurred in more than half of the patients before dasatinib treatment start were fatigue (85 %), easily getting tired after physical activity (80 %), decreased work energy (77 %), excessive sweat at rest and during mild physical activity (75 %), headache (73 %), shortness of breath with little exertion (70 %). At least at one time point during the follow-up 82 % pts had ≥ 1 moderate-to-severe symptoms, and 17 % — ≥ 20 moderate-to-severe symptoms. Strong correlations were found between severity of 16 symptoms and QoL scores: the higher severity

Результаты. В процессе терапии дазатинибом подавляющее большинство больных (90,8 %) испытывали по крайней мере один симптом на протяжении всего периода наблюдения; 82 % больных имели один и более симптомов выраженностью 5 баллов и более (умеренно или значительно выраженные), 17 % — более 20 симптомов выраженностью 5 баллов и более. Установлены корреляции большой силы между выраженностью 16 симптомов опросника CSP-Leuk CML и показателями качества жизни: чем больше выраженность симптома, тем ниже интегральный показатель качества жизни (IQoLI) (r = –0,50 … –0,748). Выявлены следующие симптомы, выраженность которых коррелировала как с физическим, так и с психосоциальным благополучием: слабость, чувство постоянной усталости, быстрая утомляемость при небольшой физической нагрузке, сниженная работоспособность, головокружение, одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, снижение концентрации внимания, психологические симптомы и онемение (r = –0,5 … –0,765). Установлены симптомы, выраженность которых коррелировала только с психосоциальным благополучием (нарушение сна; r = –0,505 … –0,511) и только с физическим функционированием (сердцебиения; r = –0,517). На основании множественной линейной регрессионной модели было продемонстрировано, что в большей степени негативное влияние на IQoLI оказывают следующие симптомы: грусть, одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, головокружение и снижение работоспособности (p < 0,01; R = 0,777).

Заключение. Выявлены симптомы, которые оказывают негативное влияние как на физическое, так и психосоциальное благополучие, а также симптомы, которые воздействуют только на физическое или только психосоциальное благополучие больных. Определены симптомы, оказывающие наиболее значимое отрицательное действие на качество жизни: грусть, одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, головокружение и снижение работоспособности. Полученные результаты свидетельствуют о важности оценки и мониторинга симптомов у больных ХФ ХМЛ в процессе длительной терапии ИТК с целью улучшить качество медицинской помощи этой сложной категории больных.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Данные, использованные в анализе, получены в рамках исследования при поддержке гранта компании BMS.

the worse Integral QoL Index (r = –0.50 to –0.748). The severity of fatigue, sense of constant tiredness, easily getting tired after physical activity, decreased work energy, dizziness, shortness of breath with little exertion, concentration loss, psychological symptoms and numbness correlated both with physical and psychosocial functioning r = –0.5 to –0.765). The severity of insomnia correlated only with psychosocial well-being (r = –0.505 to –0.511), palpitation — with physical functioning (r = –0.517). The multiple linear regression model showed that sadness, shortness of breath with little exertion, dizziness and decreased work energy had the most significant negative impact on Integral QoL Index, along with age and the rate of cytogenetic response (p < 0.01, R = 0.777).

Conclusion. The majority of CML CP pts receiving treatment by dasatinib experience symptoms. There have been identified symptoms which have negative impact both on physical and psychosocial well-being and symptoms which are associated only with physical or psychosocial well-being. Such symptoms as sadness, shortness of breath with little exertion, dizziness and decreased work energy have the major negative impact of patient's QoL. These findings emphasize the need for symptom assessment and management in CML CP pts receiving long-time TKI treatment to improve quality of care of this patient population.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The data used in analysis were obtained from the study supported by the grant of BMS.

ОЦЕНКА ТАРГЕТНЫХ ПАНЕЛЕЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ *DE NOVO*

Р. Кодгуле[1], Г. Равал[1], Ч. Какирде[1], П.Г. Субраманиан[1], Ш. Кадечкар[1], С. Джоши[1], Ш. Чоудхари[1], Д. Шетти[2], Н. Рабаде[1], П. Тембхаре[1], С. Гуйрал[1], Н. Паткар[1]

[1] Гематологическая лаборатория, Мемориальный госпиталь Тата, Мумбаи, Индия
[2] Отделение цитогенетики рака, Мемориальный госпиталь Тата, Мумбаи, Индия

Цель. Стандартизация комплексной панели нового поколения для секвенирования генов (NGS), участвующих в патогенезе миелоидных опухолей, создание и подтверждение таргетного секвенирования биоинформативной линии разрабатываемых препаратов, способных обнаруживать варианты сигналов и комплексных вставок, делеций и тандемных дубликатов.

Материалы и методы. В группу исследования было включено 54 пациента с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (критерии ВОЗ,

TARGETED NEXT GENERATION SEQUENCING IN ADULT *DE NOVO* ACUTE MYELOID LEUKEMIA

R Kodgule[1], G Raval[1], C Kakirde[1], PG Subramanian[1], S Kadechkar[1], S Joshi[1], S Chowdhari[1], D Shetty[2], N Rabade[1], P Tembhare[1], S Gujral[1], N Patkar[1]

[1] Hematopathology Laboratory, Tata Memorial Centre, Mumbai, India
[2] Department of Cancer Cytogenetics, Tata Memorial Centre, Mumbai, India

Aim. Standardization of comprehensive NGS panel for sequencing genes implicated in pathogenesis of myeloid neoplasms, establish and validate targeted sequencing bioinformatics pipeline capable of detecting variant calls & detection of complex insertions, deletions and tandem duplications.

Materials & Methods. 54 patients of AML (WHO 2008 criteria) were accrued. FISH and conventional karyotyping was done to risk stratify the patients. Library was prepared using standard Illumina Trusight Myeloid Panel protocol. Sequencing was done on an Illumina MiSeq instrument using the V3 chemistry kit. Demultiplexing was done

2008). С целью стратификации риска пациентам проводили FISH-реакцию и стандартное кариотипирование. Анализ осуществляли на приборе Illumina MiSeq с использованием набора химических веществ V3. Демультиплексирование осуществлялось с помощью MiSeq Reporter. Полученные таким образом данные Fastq были привязаны к hg19 с использованием BWA и предварительно обработаны с помощью программ Samtools и Picard. Определение вариантов панели выполнялось с помощью программ Varscan 2, PINDEL и ITD-Seek, спецификация была получена посредством Annovar при использовании различных баз данных.

Результаты. У 25 пациентов был выявлен низкий цитогенетический риск, у 24 — промежуточный риск, у 5 — высокий. Средняя глубина охвата ампликонов составляла 3564x. В среднем на образец было обнаружено 2,6 патогенной мутации. Наиболее распространенными мутациями у пациентов с низким цитогенетическим риском были *KIT* (14 %), *FLT3-ITD, NRAS, NOTCH1* (11 %); у пациентов с промежуточным цитогенетическим риском — *FLT3-ITD* (16 %), *NPM1* (13 %), *DNMT3A* (9 %), *CBL* (9 %), *NRAS, NOTCH1* и *IDH1* (по 7 % каждый). Частыми сопутствующими мутациями были *FLT3-ITD* с *DNMT3A*, *NPM1*, *NOTCH1* и *CBL*, *DNMT3A* с *NPM1* и *NOTCH1* с *CBL*.

Заключение. Наше исследование является первым в своем роде в Индии и подчеркивает огромную сложность мутационного профиля ОМЛ. Используя целевой подход NGS, мы могли бы быстро исследовать большое количество молекулярных путей, вовлеченных в патогенез ОМЛ. Одним из преимуществ использования Illumina, является то, что образцы могут быть мультиплексированы без ущерба для глубины охвата, а также количества оцениваемых генов. Есть возможность получить ценную прогностическую информацию для определенных подтипов заболеваний, например для ОМЛ с RUNX1-RUNX1T1. Тестирование генных панелей методом NGS может использоваться для изучения различных генных мутаций ОМЛ в клинической практике. Эти первоначальные результаты указывают на важность быстрого молекулярного анализа профиля образцов в эпоху персонализированной медицины.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование финансировалось трастом Wellcome и компанией DBT (Индия).

by the MiSeq Reporter. Fastq files thus obtained were aligned to hg19 using BWA and preprocessed in Samtools and Picard tools. Variant calling was done with the help of Varscan 2, PINDEL and ITD-Seek and were annotated using Annovar with the help of various databases.

Results. 25 patients were of favorable risk, 24 were of intermediate risk and 05 were poor risk. The average amplicon mean coverage depth was 3564x. An average of 2.6 pathogenic mutations was detected per sample. Most common mutations amongst favorable cytogenetic risk were *KIT* (14 %), *FLT3-ITD, NRAS, NOTCH1* (11 %). In Intermediate cytogenetic risk group *FLT3-ITD* (16 %), *NPM1* (13 %), *DNMT3A* (9 %), *CBL* (9 %), *NRAS, NOTCH1* and *IDH1* (7 % each). Commonly co-occurred mutations were *FLT3 ITD* with *DNMT3A, NPM1, NOTCH1* and *CBL, DNMT3A* with *NPM1* and *NOTCH1* with *CBL*.

Conclusion. Our study first of its kind in India, highlights the immense complexity of the mutational landscape of AML. Using targeted NGS approach we could rapidly interrogate a large focused subset of molecular pathways implicated in the pathogenesis of AML. One of the advantages of an Illumina based approach is that samples can be multiplexed without compromising on the depth of coverage as well as the number of genes assessed. We could obtain valuable prognostic and predictive information amongst established subsets for e.g. AML with RUNX1-RUNX1T1. Gene panel testing by NGS approach was applicable for detection of various known gene mutations of AML in the clinical laboratory set up. These initial results indicate importance of rapid comprehensive molecular profiling of patient samples in the era of personalised medicine.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study is funded by Wellcome trust and DBT India.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИЙ И ИХ СВЯЗЬ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ИНДУКЦИОННОГО КУРСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ГОМЕЛЬСКОМ РЕГИОНЕ БЕЛАРУСИ

Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, И.Б. Тропашко

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Введение. Достижение полной ремиссии — основная задача при лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Выход в ремиссию после первого индукционного курса химиотерапии связан с множеством факторов, одним из которых является наличие молекулярно-генетических аномалий.

Цель. Оценить взаимосвязь между наличием мутаций генов *FLT3, NPM1, CEBPA, TP53* и частотой ремиссии после первого курса химиотерапии у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы венозной крови и костного мозга 97 пациентов с впервые выявленным ОМЛ, проходивших лечение в 2009–2016 гг. в гематологическом отделении для взрослых ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

PROGNOSTIC VALUE OF MUTATIONS AND THEIR CORRELATION WITH POTENTIAL REMISSION AFTER THE FIRST COURSE OF INDUCTION THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN THE GOMEL REGION OF BELARUS

ZhM Kozich, VN Martinkov, AE Silin, IB Tropashko

Republican Scientific Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Background. Achievement of complete remission is the main task in the treatment of acute myeloid leukemia (AML). The remission after the first induction course of chemotherapy is associated with a number of factors, one of which is the presence of molecular genetic anomalies.

Aim. To evaluate the relationship between the presence of *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* and *TP53* mutations and the frequency of remission after the first course of chemotherapy in patients with AML.

Materials & Methods. The samples of whole venous blood and bone marrow of 97 patients with newly diagnosed AML, who were treated in 2009–2016 in the hematological department of the Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology

г. Гомеля. Медиана возраста составила 54 года (25 % — 41 год, 75 % — 62 года); 63,9 % женщин. В группе были представлены M0–M4-варианты ОМЛ по FAB-классификации. Индукционная терапия проводилась по протоколу «7+3» для лиц моложе 60 лет, «5+2» для лиц старше 60 лет. Анализ мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* осуществлялся методом ПЦР с электрофоретической детекцией, мутации *CEBPA* и *TP53* определяли методом SSCP с последующим секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. В исследуемой группе из 97 пациентов мутации *FLT3, NPM1, CEBPA, TP53* выявлены в 54 (55,7 %) случаях. Наиболее часто встречались мутации *FLT3-ITD* (23,7 %) и *NPM1* (23,7 %), несколько реже — мутации *CEBPA* (11,3 %) и *TP53* (11,3 %). Сочетание мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* выявлено у 10,3 % пациентов. Мутации *FLT3-ITD* с наибольшей частотой обнаруживались при M3-варианте ОМЛ — в 30,4 % случаев, *NPM1* при M1 — 32,3 %, *CEBPA* при M2 — 21,7 % и *TP53* при M1 и M4 — 22,6 и 20,0 % соответственно. После первого индукционного курса ремиссия достигнута у 63 пациентов (64,9 %), из которых 34 (54 %) первоначально имели одиночные мутации или их сочетание. У пациентов с мутациями *CEBPA* ремиссии достигались чаще (81,8 %), а рецидивы развивались реже (22,2 %), чем у пациентов без данных мутаций. Наличие у пациентов сочетания мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* расценивалось как неблагоприятный прогностический фактор получения ремиссии (20 %; $p = 0{,}003$). Однако при рассмотрении пациентов с мутациями *FLT3-ITD* и *NPM1* по отдельности значимых различий в частоте ремиссий не обнаружено (47,8 и 56,5 % соответственно). В то же время мутации *FLT3-ITD* и *NPM1*, сохранившиеся после первого курса химиотерапии, были связаны с повышенной частотой развития рецидивов и худшей общей выживаемостью. Наличие мутаций *TP53* коррелировало со статистически значимо меньшей частотой достижения ремиссии — 36,4 % ($p = 0{,}047$). Из 34 пациентов, не достигших ремиссии, мутации присутствовали у 20 (58,8 %). При этом частота мутаций в подгруппах пациентов с вариантами M3 и M4 составила 75 %, с вариантами M1 и M2 — 58,8 и 50,0 % соответственно. При варианте M0 мутации отсутствовали. Мутации *FLT3-ITD* и *NPM1* определены у 35,3 и 29,4 % пациентов соответственно, не достигших ремиссии, сочетание мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* — у 23,5 %, мутации *TP53* — у 20,6 %, мутации *CEBPA* — лишь у 5,9 % пациентов.

Заключение. Анализ мутационного статуса на момент постановки диагноза ОМЛ и после первого индукционного курса имеет важное значение для создания индивидуальной прогностической модели у каждого пациента.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

(Gomel, Republic of Belarus) were analysed. The median age was 54 years (25 % of patients were 41 years old, 75 % of patients were 62 years old); 63.9 % of the patients were female. The study population had M0-M4 variants of AML according to the FAB classification. Induction therapy was administered according to the “7+3” protocol for patients under 60 and “5+2” protocol for patients over 60. The *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations were analysed using the PCR with electrophoretic detection; *CEBPA* and *TP53* mutations were analysed using the SSCP method followed by the Sanger sequencing.

Results. *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, and *TP53* mutations were detected in 54 of 97 cases (55.7 %). The most common mutations were *FLT3-ITD* (23.7 %) and *NPM1* (23.7 %); *CEBPA* and *TP53* mutations were less frequent (11.3 % each). The combination of *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations was detected in 10.3 % of patients. We established the most frequent mutated genes for each AML variant: *FLT3-ITD* in the M3 variant (30.4 %), *NPM1* in the M1 variant (32.3 %), *CEBPA* in the M2 variant of AML (21.7 %), and *TP53* in the M1 and M4 variants (22.6 % and 20.0 %, respectively). After the first course of induction therapy, remission was achieved in 63 patients (64.9 %), 34 (54 %) of them initially had single mutations or a combination of them. In patients with *CEBPA* mutations, the higher response rate was observed (81.8 %), and relapses developed less frequently (22.2 %) compared to patients without these mutations. The combination of *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations in patients was an unfavorable prognostic factor for remission (20 %, $p = 0.003$). However, in patients with *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations, there were no significant differences in the frequency of remissions (47.8 and 56.5 %, respectively). However, *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations, preserved after the first course of chemotherapy, were associated with an increased recurrence rate and a smaller overall survival rate. The presence of *TP53* mutations was associated with lower remission rate (36.4 %, $p = 0.047$). Out of 34 patients who did not achieve remission, 20 (58.8 %) had mutations. The mutation rate in subgroups of patients with M3 and M4 variants was 75 %, and 58.8 % and 50.0 % with M1 and M2 variants, respectively. In the M0 variant no mutations were found. *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations were detected in 35.3 % and 29.4 % of patients, respectively, who did not achieve remission, a combination of *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations were detected in 23.5 %, *TP53* mutation was detected in 20.6 %, *CEBPA* mutation was detected only in 5.9 % of patients.

Conclusion. The analysis of the mutational status at the time of diagnosis of AML and after the first induction course is important for determining individual prognostic model of each patient.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: ОДНОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (ГОМЕЛЬ, БЕЛАРУСЬ)

Ж.М. Козич[1], Д.К. Новик[1], А.Ю. Зарицкий[2], Е.Г. Ломаиа[2]

[1] Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь
[2] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Иматиниб (ИМ) остается препаратом выбора в первой линии терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Из-за

LONG-TERM RESULTS OF IMATINIB THERAPY IN THE CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: SINGLE CENTER OBSERVATION (GOMEL, BELARUS)

ZhM Kozich[1], DK Novik[1], AYu Zaritskii[2], EG Lomaia[2]

[1] Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus
[2] VA Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Imatinib (IM) remains the drug of choice in the first line therapy of chronic myeloid leukemia (CML). Due to the widespread use of new tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients after the failure

широкого использования новых ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у пациентов с неудачей терапии ИМ сложно оценить вклад препарата в отдаленные лечебные результаты при ХМЛ.

Цель. Ретроспективно оценить эффективность ИМ у пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, никогда не получавших другие ИТК из-за их ограниченной доступности.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента (24 мужчин, 39 женщин) с ХФ ХМЛ, получавших терапию ИМ в гематологическом центре г. Гомель (Беларусь). Группа риска Sokal была низкой у 86 % пациентов, средней — у 8 % и высокой — у 6 %. При этом 33 (52 %) больных начали прием ИМ в течение первых 3 мес. после постановки диагноза. В другой группе пациентов медиана времени от диагноза до начала терапии ИМ составила почти 26 мес. (диапазон 4–136 мес.). Медиана длительности терапии ИМ составила 31 мес. (диапазон 2–135 мес.).

Результаты. За время наблюдения полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 45 (71 %) пациентов. Медиана времени до достижения ПГО составила 4,8 мес. Полный цитогенетический ответ (ПЦГО) был достигнут у 30 (47 %) пациентов. ПЦГО констатирован у 20 (61 %) и 10 (33 %) пациентов, начавших терапию в пределах 3 мес. и позже соответственно. Медиана времени до достижения ПЦГО составила 15 мес. У большинства пациентов с ПЦГО достигнут и большой молекулярный ответ (БМО). Так, БМО был получен у 23 (36,5 %) пациентов. В большинстве случаев достигнутые ответы были стабильными. За время наблюдения ПЦГО и БМО были утрачены всего у 3 (10 %) из 29 и 3 (13 %) из 23 больных соответственно. Терапию ИМ прекратило 19 пациентов (5 — из-за токсичности, 14 — из-за резистентности). Прогрессирование в фазу акселерации или бластный криз зарегистрировано у 17 (27 %) пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 9 мес. (диапазон 0,5–60 мес.). За время наблюдения умерло 14 (22 %) пациентов, большинство из них (n = 12) от прогрессирования ХМЛ. Медиана общей выживаемости (ОВ) от момента начала ИМ была 31 мес. (диапазон 7–135 мес.). ОВ к 5 годам была высокой и составила 78, 84 и 72 % соответственно в общей группе, группах с ранним и более поздним началом приема ИМ.

Заключение. Эффективность ИМ в представленной группе пациентов, в особенности начавших терапию вскоре после постановки диагноза, была высокой. За время наблюдения медиана ОВ не достигнута. Тем не менее результаты терапии в нашей группе пациентов несколько ниже по сравнению с литературными данными, что, вероятно, связано с недоступностью новых ИТК.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

of IM therapy, it is difficult to assess the contribution of the drug to the long-term therapeutic results of CML.

Aim. To evaluate the efficacy of IM in patients in the chronic phase (CP) of CML who had never received other TKIs because of their limited availability in a retrospective study.

Materials & Methods. The study included 63 patients (24 men, 39 women) in CML CP who received IM therapy in the Hematology Center of Gomel (Belarus). The Sokal index was low in 86 % of patients, medium in 8 %, and high in 6 % of patients. The total of 33 (52 %) patients received IM during the first 3 months after the diagnosis. In another group of patients, the median time from diagnosis to the beginning of IM therapy was almost 26 months (range 4–136 months). The median duration of IM therapy was 31 months (range of 2–135 months).

Results. During the observation period, a complete hematologic response (CHR) was achieved in 45 (71 %) patients. The median period of achieving CHR was 4.8 months. A complete cytogenetic response (CCR) was achieved in 30 (47 %) patients. CCR was observed in 20 (61 %) and 10 (33 %) patients who had started therapy within 3 months and later, respectively. The median time to achieve CCR was 15 months. In most patients with CCR, a major molecular response (MMR) was achieved. MMR was obtained in 23 (36.5 %) patients. In most cases, the responses were stable. During the time of observation, CCR and MMR did not sustain in 3/29 (10 %) and 3/23 (13 %) patients, respectively. IM therapy was discontinued for 19 patients (5 due to toxicity, 14 due to resistance). Progression into the acceleration phase or blast crisis was observed in 17 (27 %) patients. The median time to the progression was 9 months (range 0.5–60 months). During the follow-up, 14 (22 %) patients died, most of them (n = 12) from the progression of CML. The median overall survival (OS) from the beginning of IM therapy was 31 months (range 7–135 months). Five-year OS was considered as high and accounted for 78, 84 and 72 % in the general group, groups with an early, and later beginning of IM therapy, respectively.

Conclusion. The efficacy of IM therapy was shown to be high, especially in patients who started therapy shortly after diagnosis. During the follow-up, the median OS was not achieved. Nevertheless, the results of therapy in our group of patients are slightly lower compared to other publications, which is probably due to the unavailability of new TKIs.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КОЛЛАГЕН-СВЯЗЫВАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА КАК ЕГО КАЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

М.Ю. Васильева, А.В. Колосков, О.И. Филиппова

ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Наше исследование заключается в разработке диагностических критериев болезни фон Виллебранда (БВ), способов дифференциальной диагностики БВ от других нозологических форм у пациентов с кровоточивостью. Впервые планируется провести сравнительную оценку коллаген-связывающей способности фактора Виллебранда (КССФВ) с коллагеном I и III типов в сопостав-

COLLAGEN-BINDING CAPACITY OF WILLEBRAND FACTOR AS ITS QUALITY CHARACTERISTIC

MYu Vasil'eva, AV Koloskov, OI Filippova

II Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. The authors aimed to develop diagnostic criteria for von Willebrand disease (WD) and methods for differential diagnosis of WD in patients with excessive bleeding. It is the first comparative assessment of the collagen-binding ability of the von Willebrand Factor (CBAWF) with type I and III collagen in terms of clinical manifestations of WD. The use of CBAWF as a method for evaluating WF activity is becoming an increasingly common laboratory test. The practical ad-

лении с клиническими проявлениями БВ. Использование КССФВ в качестве метода, позволяющего оценить активность ФВ, становится все более распространенным лабораторным тестом. Практическое преимущество исследования КССФВ заключается в том, что оно использует методику, аналогичную определению антигена ФВ, что позволяет выполнять два теста параллельно. Однако диагностическая ценность этого метода изучена еще недостаточно.

Цель. Улучшить диагностику БВ путем оценки КССФВ как качественной характеристики ФВ.

Материалы и методы. Проведена оценка у 95 пациентов (основную часть которых составляли женщины в возрасте 25–50 лет) с признаками геморрагического диатеза (согласно анкетированию), наличием аналогичных проявлений у ближайших родственников, а также сниженным уровнем активности ФВ < 50 % при первичном исследовании. Измерение уровня активности ФВ выполнялось на автоматическом коагулометре. Далее проводилось исследование активности ФВ и КССФВ с коллагеном I и III типов. Исследование КССФВ выполнялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Диагноз БВ 1-го типа был подтвержден во всех наблюдениях. В 74 случаях имело место мягкая форма БВ — снижение активности ФВ фиксировалось в диапазоне 30–50 %. В 21 случае установлен диагноз БВ средней степени тяжести — снижение активности ФВ отмечалось в 10–29 % случаев. Во всех случаях БВ средней степени тяжести (n = 21) зафиксировано снижение КССФВ. При этом в 13 случаях наблюдалось снижение КССФВ с коллагеном I типа, а в 8 — с коллагеном III типа. У пациенток с мягкой формой БВ снижение КССФВ с коллагеном I типа было отмечено в 25 наблюдениях, а с коллагеном III типа — в 12. В 4 наблюдениях имело место снижение КССФВ с коллагеном I и III типов одновременно. Таким образом, у 58 (61 %) из 95 обследованных женщин с диагнозом БВ выявлено нарушение КССФВ с коллагеном I и/или III типа, при этом случаи с нарушением КССФВ с коллагеном III типа составили 2:1.

Выводы. Таким образом, выполнение исследований КССФВ с коллагеном I и III типов представляется целесообразным в рамках дифференциально-диагностического поиска у пациентов с признаками чрезмерной кровоточивости. В ряде исследований показано, что оценка КССФВ может быть использована в качестве самостоятельного метода диагностики нарушений свертывающей системы крови, а также в совокупности с измерением активности других факторов.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

vantage of the study of CBAWF is that it is based on a technique similar to the WF antigen detection, which allows two tests to be performed in parallel. However, the diagnostic value of this method has not yet been studied sufficiently.

Aim. To facilitate the diagnosis of WD by evaluating CBAWF as a qualitative characteristic of WF.

Materials & Methods. The study included 95 patients (women aged 25–50 years) with self-reported signs of excessive bleeding, the presence of similar manifestations in the patients' immediate family and a lower level of WF activity by less than 50 % in the initial study. The WF activity was measured using an automatic coagulometer with subsequent test of the activity of WF and CBAWF with type I and III collagen. The CBAWF evaluated using ELISA method.

Results. The diagnosis of type 1 WD was confirmed in all cases. In 74 cases a mild form of WD was diagnosed with WF activity being 30–50 %. In 21 cases a moderate WD was found with WF activity accounting for 10–29 %. In all cases of moderate WD (n = 21) a decrease in CBAWF was observed. In 13 cases, there was a decrease in CBAWF with type I collagen, and in 8 patients a decrease in CBAWF with type III collagen was detected. In patients with mild WD, a decrease in CBAWF with collagen type I was observed in 25 cases, and with type III collagen in 12 cases. In 4 cases there was a combined decrease in CBAWF with collagen types I and III. Thus, 58 (61 %) of the 95 women with WD were diagnosed with a CBAWF abnormality with type I and/or III collagen. The number of cases with type III collagen abnormalities was 2 times greater.

Conclusions. Thus, the analysis of CBAWF with collagen types I and III appears appropriate in the context of differential diagnostic in patients with excessive bleeding. Several studies have shown that the evaluation of CBAWF can be used as an independent diagnostical tool in the disorder of coagulation system, or in combination with measuring the activity of other factors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПЕРЕД АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

И.И. Кострома[1], Е.Р. Шилова[1], И.М. Запреева[1], Т.П. Никитина[2], С.С. Бессмельцев[1], А.В. Чечеткин[1], Т.И. Ионова[2], С.В. Грицаев[1]

[1] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных множественной миеломой (ММ) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND SYMPTOMS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA PRIOR TO AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION

II Kostroma[1], ER Shilova[1], IM Zapreeva[1], TP Nikitina[2], SS Bessmel'tsev[1], AV Chechetkin[1], TI Ionova[2], SV Gritsaev[1]

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Saint Petersburg Multidisciplinary Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Improvement of disease-free and overall survival rates of patients with multiple myeloma (MM) after autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) is the result of the cyto-

(аутоТГСК) — результат циторедуктивного воздействия режима кондиционирования на патологический клон. Наряду с этим органоповреждающее действие препаратов, используемых для предтрансплантационной подготовки, может существенно ухудшать соматический статус больных и качество их жизни. Вместе с тем предполагается, что снижение качества жизни имеет место уже в предтрансплантационный период вследствие токсического действия предшествующей терапии, наличия отдельных проявлений болезни, сохраняющихся на момент завершения индукционных курсов, и сопутствующих заболеваний. Не исключено, что реабилитационные мероприятия по поддержанию физического и социального благополучия необходимо инициировать на более ранних этапах лечения больных ММ, чем в посттрансплантационный период.

Цель. Изучить показатели качества жизни и симптомы у больных ММ в предтрансплантационный период.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ данных 14 больных ММ с показателями условно-здоровых респондентов из базы данных популяционного исследования, сопоставимых по полу и возрасту. Для оценки качества жизни использовался общий опросник RAND SF-36, для оценки симптомов — общий опросник оценки симптомов у онкологических больных MDASI. Для статистической обработки данных применяли *t*-критерий и критерий Манна—Уитни (в зависимости от распределения данных).

Результаты. В группу больных вошло 5 мужчин и 9 женщин; средний возраст — 56,1 ± 7,6 года. Медиана периода от диагностики ММ до проведения аутоТГСК составила 13 мес. (диапазон 6–68 мес.). В индукционный период все больные получали курсы с бортезомибом, 6 больных — с ревлимидом и 2 — с карфилзомибом. Полный, очень хороший частичный и частичный ответы были констатированы у 3, 1 и 10 больных соответственно. Анкеты заполнялись во время выполнения первой аутоТГСК 13 больными и 1 больным — при проведении повторной аутоТГСК. До аутоТГСК интегральный показатель качества жизни у больных ММ был значительно ниже, чем в группе сравнения — 0,177 *vs* 0,458 ($p < 0,001$). В большей степени у больных ММ по сравнению с условно-здоровыми респондентами наблюдалось нарушение ролевого физического функционирования (2,3 *vs* 81,8 балла), физического функционирования (40,5 *vs* 83,5 балла) и социального функционирования (37,5 *vs* 73,9 балла). Статистически значимые различия показателей качества жизни между группами выявлены по всем шкалам ($p < 0,001$), за исключением ролевого эмоционального функционирования. До аутоТГСК у всех больных были симптомы; у большинства (64 %) имелись умеренно или значительно выраженные симптомы (≥ 5 баллов). Самые часто встречающиеся умеренно или значительно выраженные симптомы до трансплантации — слабость ($n = 6$) и онемение ($n = 6$). Наиболее выраженными симптомами были онемение (4,1 ± 3,9 балла), слабость (3,6 ± 3,2 балла) и нарушение аппетита (2,6 ± 3,3 балла). Индекс выраженности симптомов составил 2,2 ± 1,9 балла; индекс дискомфорта, вызванного симптомами, — 3,0 ± 1,9 балла.

Заключение. Показатели качества жизни у больных ММ до проведения аутоТГСК значительно снижены по сравнению с условно-здоровыми респондентами. До трансплантации большинство больных испытывали умеренно или значительно выраженные симптомы. Больные имели высокий индекс дискомфорта, вызванного симптомами, что свидетельствует о значительном негативном их влиянии на качество жизни при ММ до аутоТГСК.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

reductive effect of the conditioning regimen on the pathological clone. However, the organ-damaging effect of drugs used for pre-transplantation therapy can significantly worsen the condition of patients and the quality of their life. It is assumed that the decrease in the quality of life occurs in the pre-transplant period due to the toxic effect of the previous therapy, the presence of separate manifestations of the disease that persist at the time of the completion of induction courses, and comorbidities. Thus, it is possible that rehabilitation measures to maintain physical and social well-being must be initiated at earlier stages of treatment of MM patients rather than in the post-transplant period.

Aim. To study the quality of life indices and symptoms in patients with MM in the pre-transplant period.

Materials & Methods. A comparative analysis of the data of 14 patients with MM with the data of healthy controls from the population study database was conducted. The control group was comparable by sex and age. To assess the quality of life and cancer symptoms, RAND SF-36 and MDASI questionnaires were used, respectively. The statistical analysis was performed using *t*-test and the Mann-Whitney test (depending on the data distribution).

Results. The group of patients included 5 men and 9 women; the median age was 56.1 ± 7.6 years. The median period from the MM diagnosis to the auto-HSCT was 13 months (range 6–68). In the induction period, all patients received bortezomib, 6 patients received revlimid and 2 patients received carfilzomib. A complete, very good partial and partial response was detected in 3, 1 and 10 patients, respectively. The questionnaires were filled in during the first auto-HSCT by 13 patients and by 1 patient during the second set auto-HSCT. Prior to the auto-HSCT, the integral quality of life index in MM patients was significantly lower than that of the comparison group, 0.177 *vs* 0.458 ($p < 0.001$). The MM patients compared to the healthy controls showed decreased physical role functioning (2.3 *vs* 81.8 points), physical functioning (40.5 *vs* 83.5 points) and social role functioning (37.5 *vs* 73.9 points). Significant differences in the quality of life were detected in all scales ($p < 0.001$), except for the emotional role functioning scale. All patients showed symptoms before the auto-HSCT with the majority of patients (64 %) having moderate to severe symptoms (≥ 5 points). The most common moderate or severe symptoms prior to transplantation were weakness ($n = 6$) and numbness ($n = 6$). The most severe symptoms were numbness (4.1 ± 3.9 points), weakness (3.6 ± 3.2 points) and loss of appetite disorders (2.6 ± 3.3 points). The index of the symptom severity was 2.2 ± 1.9 points; the index of discomfort caused by the symptoms was 3.0 ± 1.9 points.

Conclusion. The quality of life in the MM patients prior to the auto-HSCT was significantly lower compared to the healthy controls. Prior to transplantation, most patients experienced moderate to severe symptoms. The patients had a high index of discomfort caused by symptoms, which indicates their significant negative impact on the quality of life of patients with MM before the auto-HSCT.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ УРОВНЯ ТРАНСКРИПТА RUNX1-RUNX1T1-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

С.О. Кузин, Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова, Е.Н. Горюнова, Р.И. Вабищевич, А.В. Петров, Д.В. Моторин, Д.В. Бабенецкая, В.В. Иванов, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить динамику уровня RUNX1-RUNX1T1 и соответствующих клинических проявлений в ходе мониторинга на различных этапах программной терапии и после ее завершения.

Материалы и методы. Описание 12 случаев острого миелобластного лейкоза с изолированной экспрессией RUNX1-RUNX1T1 и в сочетании с различными молекулярными и цитогенетическими аномалиями, а также длительный мониторинг экспрессии гена методом количественного определения RUNX1-RUNX1T1 ПЦР в реальном времени. Пациентам с гиперэкспрессией WT1 в дебюте проводился параллельный мониторинг экспрессии RUNX1-RUNX1T1 и WT1.

Характеристика пациентов представлена в таблице.

Пациент	Возраст, лет	Пол	Экстрамедуллярные поражения	Гиперлейкоцитоз	CD56+	Дополнительные цитогенетические аномалии	Молекулярные маркеры	Статус	ТКМ
М	26	М	–	–	–	–	–	Первичный	–
О	22	М	–	–	–	del(9)	–	Первичный	–
И	29	М	–	+	–	del(6)(q24), del(7)(q22)	–	Первичный	+
Г	17	М	–	–	+	del(9)	BAALC	Первичный	–
А	40	М	–	–	+	–	–	Первичный	–
П	40	Ж	+	+	+	–	FLT3-ITD, BAALC	Первичный	+
Д	46	М	+	+	+	–	CKIT-ITD (экзон 11), BAALC	Первичный	+
П	28	М	–	+	+	–Y	BAALC	Рецидив	+
Р	48	Ж	+	–	+	–	CKIT D816V, BAALC	Рецидив	–
К	50	Ж	+	–	–	–	BAALC	Первичный	–
Д	44	Ж	–	–	+	–	BAALC	Первичный	+
З	56	Ж	–	–	–	del(9)	–	Первичный	+

Всем пациентам с целью индукции ремиссии проводилась химиотерапия в режиме «7+3». В качестве основного курса консолидирующей химиотерапии использовался режим HiDAC. Пациентам при рецидивах проводилась полихимиотерапия по схеме FLAG. В рамках консолидирующей терапии 6 пациентам была выполнена родственная аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ).

Результаты. Частота рецидивов в течение года в группе со сниженным уровнем экспрессии RUNX1-RUNX1T1 ≥ 2 log составила 22 % в сравнении с пациентами с меньшим уровнем снижения транскрипта (100 %) (p = 0,05). Снижение уровня RUNX1-RUNX1T1 ≥ 2 log после индукционной терапии статистически значимо улучшало показатели безрецидивной выживаемости — 67 *vs* 0 % (p = 0,001). Также наблюдалось длительное сохранение уровня

MOLECULAR MONITORING OF RUNX1-RUNX1T1-POSITIVE TRANSCRIPT LEVELS IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA DURING THERAPY

SO Kuzin, LL Girshova, EG Ovsyannikova, EN Goryunova, RI Vabishchevich, AV Petrov, DV Motorin, DV Babenetskaya, VV Ivanov, YuA Alekseeva, AYu Zaritskii

VA Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To assess the dynamics of RUNX1-RUNX1T1 level and the corresponding clinical manifestations at different stages and at the end of program chemotherapy.

Materials & Methods. The research includes 12 cases of AML with isolated expression of RUNX1-RUNX1T1 and in combination with various molecular and cytogenetic abnormalities. Long-term monitoring of RUNX1-RUNX1T1 expression by real-time PCR was performed. Patients with WT1 overexpression at the onset of the disease were included into the parallel monitoring of RUNX1-RUNX1T1 and WT1 expression.

Characteristics of the patients are presented in the table.

Patient	Age, years	Sex	Extramedullary lesions	Hyperleukocytosis	CD56+	Additional cytogenetic abnormalities	Molecular markers	Status	BMT
M	26	M	–	–	–	–	–	Primary	–
O	22	M	–	–	–	del(9)	–	Primary	–
I	29	M	–	+	–	del(6)(q24), del(7)(q22)	–	Primary	+
G	17	M	–	–	+	del(9)	BAALC	Primary	–
A	40	M	–	–	+	–	–	Primary	–
P	40	F	+	+	+	–	FLT3-ITD, BAALC	Primary	+
D	46	M	+	+	+	–	CKIT-ITD (11 exon), BAALC	Primary	+
P	28	M	–	+	+	–Y	BAALC	Relapse	+
R	48	F	+	–	+	–	CKIT D816V, BAALC	Relapse	–
K	50	F	+	–	–	–	BAALC	Primary	–
D	44	F	–	–	+	–	BAALC	Primary	+
Z	56	F	–	–	–	del(9)	–	Primary	+

All patients received “7+3” chemotherapy as induction therapy. HiDAC combination was used as basic consolidation chemotherapy. Patients with relapsed MM received FLAG chemotherapy. As part of the consolidation therapy, 6 patients received allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) from the family members (from related donors).

Results. The relapse rate within the first year in the group with a lower RUNX1-RUNX1T1 expression (≥ 2 log) was 22 % compared to the patients with higher RUNX1-RUNX1T1 transcript levels (100 %) (p = 0.05). The decrease in the RUNX1-RUNX1T1 expression ≥ 2 log after the induction therapy significantly improved the disease-free survival (67 % *vs* 0 %, p = 0.001). There was also a long-term retention of the RUNX1-RUNX1T1 transcript level after the completion of chemotherapy without relapses. The BAALC overexpression was associated with

транскрипта RUNX1-RUNX1T1 после завершения программной терапии, без развития рецидивов. При наличии гиперэкспрессии BAALC безрецидивная выживаемость составила по сравнению с группой, не имеющей гиперэкспрессии данного гена, 50 *vs* 80 %, (p = 0,04). Экспрессия CD56 также статистически значимо ухудшала результаты безрецидивной выживаемости — 67 *vs* 100 % при отсутствии экспрессии (p = 0,025). У 11 пациентов сохранялась минимальная остаточная болезнь (МОБ) по RUNX1-RUNX1T1, в то же время отмечалась нормализация WT1. Нарастание уровня RUNX1-RUNX1T1 на фоне сохранения костномозговой ремиссии более чем на 1 log приводило к развитию костномозгового рецидива в течение 5–18 нед. Нарастание уровня WT1 отмечалось в более поздние сроки — на 2–4-й неделе от момента увеличения RUNX1-RUNX1T1.

Заключение. Группа пациентов с t(8;21)(q22;q22) при одинаково высокой частоте достижения ремиссии является гетерогенной по показателям безрецидивной и общей выживаемости. Выявление в дебюте заболевания гиперэкспрессии BAALC, мутаций CKIT D816V, FLT3-ITD и CD56+ позволяет предположить высокую вероятность развития рецидивов заболевания и отнести данных пациентов в группу неблагоприятного прогноза с показаниями к выполнению аллоТКМ в первой ремиссии заболевания. Количественная оценка RUNX1-RUNX1T1 на постиндукционных этапах лечения может позволить обеспечить индивидуализированный подход к терапии. Количественное определение WT1 может использоваться как метод мониторинга МОБ, однако он является менее чувствительным, чем RUNX1-RUNX1T1.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЧАСТОТА, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕУТОЧНЕННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ В НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ЦЕНТРЕ ЮЖНОЙ ИНДИИ

А. Лакшманан, Д. Сикри, С. Патил, А. Куриан, С. Аннапурнесвари, Ш. Наир

Отделение гистопатологии, больница Аполло, Ченнаи, Индия

Актуальность и цели. Согласно данным мировой литературы, периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) составляют около 12 % всех неходжкинских лимфом (НХЛ). Среди них неуточненные ПТКЛ являются наиболее распространенным подтипом (25,9 %).

Цель. Настоящее исследование проведено с целью определить частоту и оценить морфологические и иммунофенотипические характеристики ПТКЛ в течение 5 лет в неспециализированном центре в Южной Индии.

Материалы и методы. Данное ретроспективное исследование проводилось в отделении гистопатологии при больнице Аполло в Ченнаи (Индия) в течение 5 лет (с января 2010 г. по декабрь 2014 г.). В исследование были включены случаи с гистологически и иммунофенотипически подтвержденным диагнозом неуточненной ПТКЛ в соответствии с критериями ВОЗ 2008 г. Другие отдельные подтипы ПТКЛ были исключены из исследования. Исследование включало как образцы, полученные в этих центрах, так и образцы из других учреждений. Разрешение на проведение исследования было получено от наблюдательного совета больницы Аполло.

FREQUENCY, DISTRIBUTION AND IMMUNOMORPHOLOGIC FEATURES OF PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA, NOT OTHERWISE SPECIFIED IN A TERTIARY CARE CENTRE IN SOUTHERN INDIA

A Lakshmanan, D Sikri, S Patil, A Kurian, S Annapurneswari, S Nair

Department of Histopathology, Apollo Hospitals, Chennai, India

Background & Aims. In world literature, peripheral T-cell lymphomas (PTCL) constituted about 12 % of non-Hodgkin's lymphomas of which PTCL, NOS was the most common subtype (25.9 %). This study was undertaken to ascertain the frequency and to assess the morphologic and immunophenotypic characteristics of PTCL, NOS over a period of 5 years in a tertiary care referral centre in Southern India.

Materials & Methods. This retrospective study was done in the department of Histopathology, Apollo Specialty Hospitals, Chennai for a period of five years (January 2010 to December 2014). Cases with histologically and immunophenotypically confirmed diagnosis of PTCL, NOS according to the WHO 2008 criteria were included in the study and other distinct entities of PTCL were excluded. The study included both in-house samples as well as referral tissue from outside hospitals. Approval for the study has been obtained from Institutional review board at Apollo Hospitals.

Results. During this study period, non-Hodgkin's lymphomas (NHL) constitute 77.61 % of all lymphomas. PTCL formed about 12.55 % (251 cases) of all NHL. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL NOS) was the most common subtype (30.68 %). Patient's age ranged from 24 to 88 years (mean 53). Male to female ratio is 2:1. The

lower disease-free survival rate (50 % *vs* 80 %, p = 0.04). Expression of CD 56 was also associated with lower disease-free survival (67 % *vs* 100 %, p = 0.025). In 11 patients, MRD was retained for RUNX1-RUNX1T1, while normal levels of WT1 were observed. The increase in the level of RUNX1-RUNX1T1 due to preservation of bone marrow remission > 1 log led to the development of bone marrow relapse within 5–18 weeks. The increase in the WT1 level was on weeks 2–4 from the increase in RUNX1-RUNX1T1 transcript levels.

Conclusion. Patients with t(8;21)(q22;q22) with an equally high frequency of remission is heterogeneous in terms of disease-free and overall survival. Detection of the BAALC overexpression in the beginning of the disease, CKIT D816V, FLT3-ITD mutations, and CD56+ suggests a high probability of recurrence of the disease and allows fitting these patients to the unfavorable prognosis group with prescription of allo-BMT in the first remission of the disease. The quantification of RUNX1-RUNX1T1 at the post-induction stages of treatment provides an individualized approach to therapy. The quantification of WT1 can be used as a method of monitoring MRD, but it is less sensitive than the quantification of RUNX1-RUNX1T1.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

Результаты. Согласно полученным данным, НХЛ составили 77,61 % всех лимфом. ПТКЛ составили около 12,55 % (251 случай) всех НХЛ. Неуточненная ПТКЛ была наиболее распространенным подтипом (30,68 %). Возраст пациентов варьировал от 24 до 88 лет (медиана 53 года). Соотношение между мужчинами и женщинами составило 2:1. Наиболее часто были вовлечены лимфатические узлы (75 %), реже — мягкие ткани (8,33 %), ЖКТ (6,67 %), полость носа (5 %), ЦНС (1,67 %), легкие (1,67 %) и селезенка (1,67 %). Неуточненная ПТКЛ имела широкий морфологический спектр и разнообразные морфологические закономерности с некоторой имитацией реактивной гиперплазии, известного типа Т-клеточных лимфом, В-клеточных лимфом и лимфомы Ходжкина. Наиболее распространенной морфологической «маской» была ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (n = 20), за которой следовали диффузная В-крупноклеточная лимфома (n = 5), анапластическая крупноклеточная лимфома (n = 4), хронический лимфолейкоз (n = 1) и лимфобластная лимфома (n = 1). Кроме того, в 33 случаях были выявлены клетки Рид—Штернберга. Дифференциальный диагноз требовал детального иммунофенотипического исследования.

Выводы. 1. Неуточненная ПТКЛ была самым распространенным типом ПТКЛ в нашем исследовании, что соответствует данным других исследований в Западной Индии. 2. Существует несколько морфологических имитаций неуточненной ПТКЛ, включая другие ПТКЛ, такие как ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы, лимфому Ходжкина, анапластическую крупноклеточную лимфому, а также В-клеточные лимфомы. Следовательно, чтобы их различать, необходима широкая панель иммунофенотипического исследования. 3. Важна дифференциальная диагностика с другими ПТКЛ, поскольку данная группа опухолей имеет более плохой прогноз и требует соответствующего химиотерапевтического воздействия.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

most common site of involvement was lymph nodes (75 %) followed by extra nodal sites such as soft tissue (8.33 %), gastrointestinal tract including oral cavity (6.67 %), nasal cavity (5 %), central nervous system (1.67 %), lung (1.67 %), and spleen (1.67 %). PTCL, NOS showed a broad morphologic spectrum and had varied morphologic patterns with some mimicking reactive hyperplasia and some mimicking known type of T-cell lymphomas, B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma. The most common morphologic mimic was angioimmunoblastic T-cell lymphoma (20 cases) followed by diffuse large B-cell (5 cases), anaplastic large cell lymphoma (4 cases), CLL/SLL (2 cases) and lymphoblastic lymphoma (2 cases). In addition, Reed-Sternberg like cells was noted in 33 cases. Differentiation from these required a detailed immunophenotyping.

Conclusions. 1. PTCL NOS was the commonest type of PTCL in our study similar to other Western and Indian studies. 2. There are several morphologic mimics of PTCL NOS including other PTCLs like angioimmunoblastic T-cell lymphomas, Hodgkin's lymphoma, ALCL, as well as B-cell lymphomas. Hence a wide panel of immunostains are necessary to differentiate from these. 3. Differentiation from other PTCLs is important since the prognosis of this group of tumors is worse, requiring appropriate chemotherapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННОЙ НЕКОДИРОВАННОЙ РНК ПРИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

К.Х. Лин, А.-Х. Чанг

Университет Чан-Гун, Тайвань

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) является редким типом агрессивной злокачественной неходжкинской лимфомы (НХЛ). В настоящее время исследования, посвященные изучению химерного онкогена *NPM-ALK*, подтвердили его связь с прогрессией АККЛ. Однако специфические молекулярные механизмы, лежащие в основе инвазии АККЛ, до сих пор неясны. В данной работе мы стремились исследовать дифференциально экспрессируемые длинные некодирующие РНК при АККЛ и их потенциальную биологическую функцию. Наши исследования на микрочипах показали высокую экспрессию LINC01013, нового некодирующего гена РНК, в клинических образцах АККЛ и его значительное повышение в инвазивных клеточных линиях АККЛ. Выключение LINC01013 подавляло инвазию опухолевых клеток. Наоборот, его гиперэкспрессия усиливала инвазию опухолевых клеток. LINC01013-опосредованная инвазия активировалась белками, связанными с эпителиально-мезенхимным переходом, в результате активации фибронектина, что усиливало повреждение

EXPRESSION VALUE OF LONG NONCODING RNA IN ANAPLASTIC LARGE-CELL HUMAN LYMPHOMA

KH Lin, A-H Chang

Chang-gun University, Taiwan

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare type of aggressive malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL). So far, the research devoted to the study of the chimeric oncogene *NPM-ALK* confirmed its connection to the progression of ALCL. However, the specific molecular mechanisms that underlie the invasion of ALCL are still undiscovered. In this research, we tried to investigate differentially expressed long noncoding RNAs in ALCL and their potential biological function. Our microchip studies showed that LINC01013, a new non-coding RNA gene, was highly expressed in clinical samples of ALCL and was significantly elevated in invasive ALCL cell lines. LINC01013 knockdown suppressed the invasion of tumor cells. On the contrary, its overexpression increased the invasion of tumor cells. LINC01013-mediated invasion was activated by the associated epithelial-mesenchymal transition proteins after fibronectin activation and enhanced cell damage. Together, these results prove the potential role of LINC01013 in the invasion of cancer cells through the cascade of fibronectin activation and suggest that LINC01013 can be used as a potential marker for metastasis in ALCL.

клеток. В совокупности эти результаты подтверждают возможную роль LINC01013 в инвазии опухолевых клеток через каскад активации фибронектина и предполагают, что LINC01013 может использоваться в качестве маркера метастазирования при АККЛ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛЕЧЕНИЕ 50 ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, Е.С. Нестерова, А.Е. Мисюрина, О.В. Марголин, С.К. Кравченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет 0,9–4 % среди неходжкинских лимфом, болеют преимущественно молодые женщины. Все рецидивы при ПМВКЛ являются ранними. Следует отметить, что прогноз для жизни при прогрессировании/рецидиве заболевания крайне неблагоприятный: 2-летняя общая выживаемость в данной группе составляет 15 %. Необходимо достижение полной ремиссии (ПР) заболевания в первой линии терапии.

Цель. Оценить эффективность лечения по протоколу R-DA-EPOCH ± R-DHAP + аутоТГСК-BEAM у пациентов с ПМВКЛ.

Материалы и методы. Диагноз ПМВКЛ, согласно критериям ВОЗ, был установлен у 50 пациентов (14 мужчин, 36 женщин). Стадию заболевания определяли согласно критериям Ann Arbor, у всех пациентов диагностировали II стадию. Медиана возраста пациентов составила 27 лет (диапазон 19–67 лет). Повышение уровня лактатдегидрогеназы констатировали у 42 (84 %) из 50 пациентов. Большая масса опухоли в средостении (> 10 см) определялась у 39 (77 %) из 50 больных. При достижении ПР по данным ПЭТ и КТ после 6 курсов R-DA-EPOCH лечение завершали. При достижении частичной ремиссия (ЧР) выполняли 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-DHAP и аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM).

Результаты. После 6 курсов R-DA-EPOCH ПР достигнута у 41 (82 %) из 50 больных, у 9 (18 %) — ЧР. В дальнейшем пациентам с ЧР проводили 2 курса ПХТ по схеме R-DHAP и аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM). 3-летняя бессобытийная и общая выживаемость составили 94 и 98 % соответственно. Ранний рецидив заболевания констатирован у 2 (4 %) из 50 больных, прогрессирование заболевания — у 1 (2 %). Медиана наблюдения составила 21 мес.

Заключение. R-DA-EPOCH является высокоэффективным протоколом в терапии ПМВКЛ. Однако срок наблюдения за пациентами пока небольшой, поэтому требуется дальнейший анализ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

TREATMENT OF 50 PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

YaK Mangasarova, AU Magomedova, ES Nesterova, AE Misyurina, OV Margolin, SK Kravchenko

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) accounts for 0.9–4 % among non-Hodgkin's lymphomas and occurs predominantly in young women. PMBCL is characterized by early relapses. The prognosis in progressive/relapsed disease is very poor: a 2-year overall survival in this group accounts for 15 %. It is crucial to achieve complete remission (CR) of the disease in the first line of therapy.

Aim. To evaluate the efficacy of R-DA-EPOCH ± R-DHAP + auto-HSCT-BEAM treatment in patients with PMBCL.

Materials & Methods. The study included 50 patients (14 men, 36 women) with PMBCL, according to WHO criteria. The stage of the disease was determined according to the Ann Arbor criteria; all patients were diagnosed with stage 2 disease. The median age of patients was 27 years (range 19–67 years). The increase in lactate dehydrogenase levels was detected in 42 (84 %) of 50 patients. A large tumor mass in the mediastinum (> 10 cm) was found in 39 (77 %) of 50 patients. After confirmation of CR with PET and CT scans after 6 courses of R-DA-EPOCH, the treatment was discontinued. In cases of partial remission (PR) 2 courses of R-DHAP chemotherapy and auto-HSCT (BEAM conditioning) were performed.

Results. After 6 courses of R-DA-EPOCH, CR was achieved in 41 (82 %) of 50 patients, PR was achieved in 9 (18 %) patients. Patients with PR received 2 courses of R-DHAP chemotherapy and auto-HSCT (BEAM conditioning). The 3-year event-free survival and overall survival rates were 94 % and 98 %, respectively. Early relapses were detected in 2 (4 %) of 50 patients, disease progression was detected in 1 (2 %) patient. The median observation period was 21 months.

Conclusion. R-DA-EPOCH is a highly effective protocol for the treatment of PMBCL. However, the period of observation of patients is still short, and further analysis is required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.Л. Меликян[1], Е.И. Пустовая[1], М.В. Калинина[1], Е.М. Володичева[2], Т.С. Капорская[3], Р.К. Ильясов[4], Т.Н. Бабаева[5], О.М. Беккер[6], В.С. Богова[7], Е.Н. Зотина[8], И.И. Зотова[9], И.Н. Контиевский[10], О.А. Пяткова[11], И.С. Соколова[12], Н.А. Федорова[13], И.А. Шестопалова[14], Т.И. Колошейнова[1], Е.К. Егорова[1], С.М. Куликов[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[2] ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Российская Федерация
[3] ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация
[4] Республиканский клинический онкологический диспансер, Симферополь, Российская Федерация
[5] ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Российская Федерация
[6] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[7] ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация
[8] ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», Киров, Российская Федерация
[9] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[10] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
[11] БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск, Российская Федерация
[12] Республиканский онкологический диспансер, Сыктывкар, Российская Федерация
[13] ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Амурск, Российская Федерация
[14] Краевая клиническая больница № 1 им. С.И. Сергеева, Хабаровск, Российская Федерация

Актуальность. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является редким заболеванием. Заболеваемость ИТП в мире, в т. ч. и в РФ, недостаточно изучена. Среди взрослого населения, по данным ВОЗ, в мире она варьирует от 1,6 до 3,9 случая на 100 000 человеко-лет. Частота болезни у лиц различного пола и возраста как в РФ, так и за рубежом четко не установлена и различается по данным различных исследований.

Цель. Оценить заболеваемость и демографические характеристики ИТП у взрослых в 3 регионах России.

Материалы и методы. В работе использовались промежуточные данные за 2 года регистра взрослых пациентов с ИТП в РФ (*n* = 1063): 254 (24 %) мужчин и 809 (76 %) женщин в возрасте 18–89 лет (медиана 44 года) с ИТП (код по МКБ-10 D69.3).

Результаты. В программе формирования регистра принимал участие 41 регион РФ. В 2016 г. было зарегистрировано более половины пациентов (58 %) по сравнению с количеством, внесенным за 2014 и 2015 гг. (201 и 441 больной соответственно). Средний возраст всех больных на момент диагностики составил 47,2 года, женщин — 47,6 года, мужчин — 45,9 года. Распределение по возрасту: до 30 лет — 20 % больных, 31–40 лет — 19 %, 41–50 лет — 12 %, 51–60 лет — 19 %, 61–70 лет — 22 %, старше 71 года — 8 %. Для оценки заболеваемости ИТП по полноте регистрации впервые диагностированных случаев выбрано 3 региона (Республика Крым, Иркутская

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN ADULT POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION

AL Melikyan[1], EI Pustovaya[1], MV Kalinina[1], EM Volodicheva[2], TS Kaporskaya[3], RK Il'yasov[4], TN Babaeva[5], OM Bekker[6], VS Bogova[7], EN Zotina[8], II Zotova[9], IN Kontievskii[10], OA Pyatkova[11], IS Sokolova[12], NA Fedorova[13], IA Shestopalova[14], TI Kolosheinova[1], EK Egorova[1], SM Kulikov[1]

[1] National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation
[2] Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation
[3] Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation
[4] Republican Clinical Oncology Center, Simferopol, Russian Federation
[5] Municipal Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russian Federation
[6] Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation
[7] BI Razumovskii Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation
[8] Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusiology, Kirov, Russian Federation
[9] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation
[10] NF Vladimirskii Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation
[11] AN Kabanov Municipal Clinical Hospital No. 1, Omsk, Russian Federation
[12] Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russian Federation
[13] Amur Regional Clinical Hospital, Amursk, Russian Federation
[14] SI Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Khabarovsk, Russian Federation

Background. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a rare disease. The world incidence of ITP, including the Russian Federation, is insufficiently studied. Among the adult population, according to WHO, it varies from 1.6 to 3.9 per 100,000 person-years. The effect of sex and age on the disease incidence, both in Russia and abroad, is not clearly determined and varies according to different studies.

Aim. To estimate the morbidity and demographic characteristics of ITP in adults in 3 regions of Russia.

Materials & Methods. Interim data for 2 years of the registry of adult patients with ITP in the Russian Federation (*n* = 1063) were used. The study included 254 (24 %) men and 809 (76 %) women aged 18–89 (median age 44 years) with ITP (ICD-10: D69.3).

Results. The total of 41 regions of the Russian Federation were included in the registry. In 2016, more than a half of patients (58 %) were registered, compared with the number included in 2014 and 2015 (201 and 441 patients, respectively). The average age of all patients at diagnosis was 47.2 years; the median age of women was 47.6 years, the median age of men was 45.9 years. The distribution by age was as follows: 20 % of patients were under 30, 19 % were aged 31–40, 12 % were aged 41–50, 19 % were aged 51–60, 22 % were aged 61–70, 8 % were over 71 years. To assess the incidence of ITP based on the total registration of a newly diagnosed cases, 3 regions were selected (the Republic of Crimea, the Irkutsk region, the Tula region). The number of newly diagnosed ITP cases in these areas was 31, 42 and 56 patients per year, respectively. The incidence of ITP in adults in these regions was 1.3 per 100,000 person-years in the Republic of Crimea, 1.7 per 100 000 in the Irkutsk region and 3.7 per 100 000 in the Tula region. The distribution considering the sex and age of patients was as follows: among men 37 % of patients were under 41, 26 % of patients were 41–60, 37 % of patients were over 60; among women 49 % of patients were under 29, 26 % were aged 41–60, 25 % were over 60. In general, the incidence of ITP in women is three times higher than

область, Тульская область). Число впервые диагностированных случаев ИТП в этих областях составило 31, 42 и 56 пациентов в год соответственно. По числу взрослого населения заболеваемость ИТП в этих регионах составила 1,3 на 100 000 человеко-лет в Республике Крым, 1,7 на 100 000 в Иркутской области и 3,7 на 100 000 в Тульском регионе. Распределение по полу и возрасту было следующим: мужчин в возрасте менее 41 год — 37 %, 41–60 лет — 26 %, более 60 лет — 37 %; женщин в возрасте менее 29 лет — 49 %, менее 41–60 лет — 26 %, более 60 лет —25 %. В целом заболеваемость ИТП у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин. Среди пациентов с хронической формой ИТП (82 % от общего числа) больные с длительностью заболевания до 3 лет составляют 50 % от общего числа, 3–6 лет — 18,7 %, 7–10 лет — 11,6 %, более 11 лет — 19,7 %. Средняя длительность заболевания равняется 6,7 года.

Заключение. Заболеваемость ИТП в 3 выбранных регионах РФ составила 1,3 случая на 100 000 человеко-лет в Республике Крым, 1,7 — в Иркутской области и 3,7 — в Тульском регионе. Данные соотносятся с таковыми в других европейских странах. Разброс в показателях может быть следствием географической принадлежности или недостаточной полноты внесенных данных. Наши результаты демонстрируют повышение частоты случаев ИТП с возрастом у мужчин и снижение среди женской популяции. Число пациентов, включенных в исследование по эпидемиологии ИТП, по мере выявления новых случаев выросло в 5 раз. Географические вариации заболеваемости в разных регионах РФ требуют дальнейшего изучения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

that in men. Among patients with chronic form of ITP (82 % of the total number), patients with a disease lasting up to 3 years account for 50 % of the total, 18.7 % of cases show 3–6 years disease duration, 7–10 years disease duration is in 11.6 % of cases, more than 11 years disease duration is in 19,7 % of cases. The average disease duration is 6.7 years.

Conclusion. The incidence of ITP in the three selected regions of the Russian Federation was 1.3 cases per 100,000 person-years in the Republic of Crimea, 1.7 per 100,000 in the Irkutsk region and 3.7 per 100,000 in the Tula region. The data are similar to those in other European countries. The spread in the indicators may be a consequence of a geographical location or insufficient completeness of the data entered. Our data show an increase in the incidence of ITP in men, as they get older and a decrease in the female population as they get older. The number of patients included in the study on the epidemiology of ITP, as new cases were entered, increased 5 times. Geographic variations in morbidity in different regions of the Russian Federation require further study.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

МУТАЦИИ ГЕНА *TP53* — ПРЕДИКТОР ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАГРЕССИВНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

А.Е. Мисюрина, В.А. Мисюрин, А.В. Мисюрин, А.М. Ковригина, С.К. Кравченко, Е.А. Барях, А.У. Магомедова, Е.Н. Пушкова, Ю.П. Финашутина

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Мутации в гене *TP53* (MUT-TP53) приводят к блокированию апоптоза в клетках и возникновению в них дополнительных онкогенных событий, способствующих опухолевой прогрессии. Неясна корреляция MUT-TP53 с противоопухолевым ответом у больных с высокоагрессивной В-клеточной лимфомой (high grade B-cell lymphoma, HGBCL).

Цель. Оценить влияние мутаций в гене *TP53* у больных HGBCL на результативность терапии и сопоставить с другими известными прогностическими критериями.

Материалы и методы. За период наблюдения (медиана наблюдения 10,8 мес., диапазон 0,6–160,9 мес.) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ лечение получало 32 пациента с установленным диагнозом HGBCL (11 — «double-hit», DH, 21 — без дополнительных уточнений, NOS). MYC-R выявлена у 7 больных HGBCL NOS. Все больные получали интенсивную иммунополихимиотерапию. Мутации в экзонах 5–8 *TP53* определялись секвенированием по Сэнгеру ДНК опухолевых клеток. Для оценки влияния на общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования заболевания факторов MUT-

TP53 GENE MUTATION AS PREDICTOR OF TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH HIGHLY AGGRESSIVE B-CELL LYMPHOMA

AE Misyurina, VA Misyurin, AV Misyurin, AM Kovrigina, SK Kravchenko, EA Baryakh, AU Magomedova, EN Pushkova, YuP Finashutina

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. *TP53* gene mutations (MUT-TP53) lead to the blockade of apoptosis and are associated with additional oncogenic events promoting tumor progression. The correlation of MUT-TP53 with treatment response in patients with highly aggressive B-cell lymphoma (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) is unclear.

Aim. To assess the effect of *TP53* mutations in patients with HGBCL on the treatment efficacy and compare this impact with other known prognostic criteria.

Materials & Methods. During the follow-up (the median duration 10.8 months, range 0.6–160.9 months), 32 patients diagnosed with HGBCL (11 cases were “double-hit” [DH], 21 cases were NOS) were treated in the National Medical Hematology Research Center (Moscow, Russian Federation). MYC-R was detected in 7 patients with HGBCL NOS. All patients received intensive immunochemotherapy. Mutations in 5–8 exons of *TP53* were detected by Sanger sequencing of the DNA of cancer cells. A single factor analysis (the Kaplan-Meier test, a log-rank test), multivariate dispersion and Cox regression analysis (STATISTICA 10) were performed to assess the effect of MUT-TP53, MYC-R and DH factors on overall survival (OS) and the time to progression.

TP53, MYC-R и DH проведен однофакторный событийный анализ (критерий Каплана—Мейера, лог-ранговый тест), многофакторный дисперсионный и Кокс-регрессионный анализы (STATISTICA 10).

Результаты. Значимые MUT-TP53 выявлены у 9 больных. Группы с WT-TP53 и MUT-TP53 были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. По результатам однофакторного анализа больные с MUT-TP53 имели худшие показатели ОВ и более высокую вероятность прогрессирования заболевания. Так, медиана ОВ больных с MUT-TP53 составила 7,0 (диапазон 3,5–40,9 мес.) *vs* 30,5 мес. (диапазон 0,6–160,9 мес.) у больных с WT-TP53 (p = 0,03). Медиана времени до прогрессирования заболевания у пациентов с MUT-TP53 составила 3,5 (диапазон 0,3–16,1 мес.) *vs* 30,5 мес. (диапазон 0,6–160,9 мес.) у больных с WT-TP53 (p = 0,00016). При многофакторном анализе MUT-TP53 оказался независимым фактором раннего прогрессирования HGBCL как в группе DH, так и HGBCL NOS.

Заключение. Мутации в гене *TP53* — значимый предиктивный фактор раннего прогрессирования заболевания. Данная группа больных нуждается в новых подходах к терапии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Results. Clinically significant MUT-TP53 were detected in 9 patients. The groups with WT-TP53 and MUT-TP53 were comparable in the main clinical characteristics. According to the results of a single-factor analysis, patients with MUT-TP53 had worse OS rate and a higher probability of the disease progression. Thus, the median OS of patients with MUT-TP53 was 7.0 months (range 3.5–40.9) *vs* 30.5 months (range 0.6–160.9) in patients with WT-TP53 (p = 0.03). The median time to progression in patients with MUT-TP53 was 3.5 months (range 0.3–16.1) *vs* 30.5 months (range 0.6–160.9) in patients with WT-TP53 (p = 0.00016). In the multivariate analysis, MUT-TP53 was shown as an independent factor of early progression of HGBCL, both in the DH group and in the HGBCL NOS group.

Conclusion. *TP53* mutations are a significant predictive factor of the early progression of the disease. This group of patients needs new approaches to therapy.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AM Kovrigina, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*", did not participate in the peer-review process.

Funding. The study received no external funding.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО С ВЫСОКОАГРЕССИВНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ «DOUBLE-HIT» КУРСАМИ R-(DA)-EPOCH С МЕТФОРМИНОМ

А.Е. Мисюрина, С.К. Кравченко, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, В.А. Мисюрин, А.В. Мисюрин, Е.А. Фастова, А.И. Воробьев

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Высокоагрессивная В-клеточная лимфома «double-hit» характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом в связи с низкой чувствительностью опухоли к различным режимам терапии. Добавление метформина к курсу терапии может служить аддитивным фактором противоопухолевого ответа (ClinicalTrials.gov, NCT02815397).

Клиническое наблюдение. Пациент Л., 38 лет; с апреля 2016 г. стала беспокоить боль в брюшной полости. При обследовании выявлены конгломераты в забрюшинном пространстве. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ 24.05.2016 выполнена биопсия надключичного лимфатического узла слева. Установлен диагноз высокоагрессивной В-клеточной лимфомы, GCB-подтип, вариант «double-hit» с вовлечением периферических лимфатических узлов, внутригрудных, пищевода, внутрибрюшных, забрюшинных (144,7 × 111,5 мм) с образованием конгломерата (с участками распада), средостения (конгломерат 36,6 × 32,5 мм), ворот левой почки с прорастанием левой почечной вены, левого мочеточника, с расширением чашечно-лоханочной системы слева. Пациент не страдал какими-либо хроническими заболеваниями, в т. ч. не определялась гипергликемия натощак. При гистологическом исследовании гистоархитектоника лимфатических узлов стерта за счет диффузного инфильтрата, состоящего из средних и крупных клеток с округло-овальным одним или несколькими центрально расположенными мелкими ядрышками, среди которых в большом количестве видны фагоцитирующие макрофаги с апоптотическими тельцами, что напоминало картину звездного неба.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL METFORMIN R-(DA)-EPOCH THERAPY OF A PATIENT WITH HIGHLY AGGRESSIVE "DOUBLE-HIT" B-CELL LYMPHOMA

AE Misyurina, SK Kravchenko, AM Kovrigina, TN Obukhova, VA Misyurin, AV Misyurin, EA Fastova, AI Vorob'ev

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Highly aggressive B-cell "double-hit" lymphoma is characterized by an extremely poor prognosis due to the low sensitivity of the tumor to various regimens of therapy. The addition of metformin may serve as an additive factor for the treatment response (ClinicalTrials.gov, NCT02815397).

Clinical case. A 38-year old patient L. had complaints of abdominal pain since April 2016. During the routine examination, conglomerates in the retroperitoneal space were found. A biopsy of the supraclavicular lymph node was performed at the Hematology Research Center on May 24, 2016. The patient was diagnosed with highly aggressive B-cell lymphoma, a GCB-subtype, a "double-hit" variant affecting peripheral, intrathoracic, esophageal, intraperitoneal, retroperitoneal lymph nodes (conglomerate 144.7 × 111, 5 mm with foci of necrosis), mediastinum (conglomerate 36.6 × 32.5 mm), left renal hilum the with the involvement of the left renal vein and left ureter, with the dilatation of the renal collecting system. The patient had no concomitant chronic diseases, the fasting hyperglycemia was normal. Histopathological examination of the lymph nodes showed diffuse infiltrate consisting of medium and large cells with rounded-oval one or several centrally located small nucleoli, among which phagocytic macrophages with apoptotic bodies ("starry-sky"). There were signs of mitotic activity. Immunohistochemical examination showed expression of CD20, CD10, BCL2 (≥ 50 %), c-MYC (≥ 40 %), Ki-67 80 %. Bone marrow biopsy showed no bone marrow involvement. The FISH study of the lymph node using histological preparations revealed translocations of the c-MYC/8q24 and BCL2/18q21 gene loci. Lactate dehydrogenase was 1078 U/L. According to the Sanger sequencing of the cancer DNA, the MUT-TP53 biopsy

Обнаруживались признаки митотической активности. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия клетками опухоли маркеров CD20, CD10, BCL2 (≥ 50 %), c-MYC (≥ 40 %), Ki-67 80 %. По данным трепанобиопсии признаков поражения костного мозга при лимфоме не обнаружено. При FISH-исследовании на гистологических препаратах лимфатического узла выявлены транслокации с вовлечением локусов генов c-MYC/8q24 и BCL2/18q21. Уровень лактатдегидрогеназы — 1078 ЕД/л. По данным секвенирования по Сэнгеру опухолевой ДНК биоптата MUT-TP53 в ДНК-связывающем домене не выявлено. До госпитализации боль в брюшной полости купировалась наркотическими анальгетиками, похудел на 10 кг за 2 мес. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 16.06 по 17.06.2016 проведена предфаза: дексаметазон 10 мг/м^2, циклофосфамид 200 мг/м^2. В период с 18.06.2016 по 09.10.2016 проведено 6 курсов R-(DA)-EPOCH с 5-кратным увеличением доз. В 1-й день каждого курса выполнялась люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов в целях профилактики вторичного поражения ЦНС. Весь период лечения пациент получал метформин в дозе 850 мг ежедневно. Концентрация глюкозы в крови во время лечения сохранялась в пределах нормальных значений. По данным контрольного обследования после 6 курсов отмечались полная регрессия опухоли, отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ. Таким образом, диагностирована полная ремиссия заболевания. Несмотря на выполненную мобилизацию и сбор аутологичных стволовых клеток крови (4,5 × 10^6/кг клеток CD34+), от аутоТГСК пациент отказался. В качестве консолидирующей терапии проводится поддерживающее лечение леналидомидом в дозе 25 мг/сут в течение 3 нед., далее — перерыв 1 нед. Период наблюдения за больным после окончания терапии составляет около 4 мес. Сохраняется ремиссия основного заболевания. Нет признаков значимой гематологической токсичности.

Заключение. Мы продемонстрировали достижение полной клинико-гематологической ремиссии у больного с высокоагрессивной В-клеточной лимфомой «double-hit» при применении иммунохимиотерапии R-(DA)-EPOCH в сочетании с агонистом активируемой протеинкиназы (AMPK) метформином.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

РАЗВИТИЕ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛИТА ПРИ МНОГОЦЕНТРОВОЙ БОЛЕЗНИ КАСЛМАНА ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОГО ВАРИАНТА (АНАЛИЗ 2 ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ)

А.М. Михайлов[1], С.С. Бессмельцев[2], А.В. Климович[3], Н.В. Медведева[3], В.Г. Потапенко[3], В.И. Ругаль[2], Н.Ю. Семенова[2], Д.Р. Смирнов[3], Н.М. Хмельницкая[1]

[1] ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] ГБУЗ «Клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Изучить особенности патоморфологических изменений внутренних органов у больных с плазмоклеточным вариантом

DEVELOPMENT OF SYSTEMIC VASCULITIS IN PATIENTS WITH PLASMA CELL VARIANT OF MULTICENTRIC CASTLEMAN'S DISEASE (ANALYSIS OF 2 LETHAL CASES)

AM Mikhailov[1], SS Bessmel'tsev[2], AV Klimovich[3], NV Medvedeva[3], VG Potapenko[3], VI Rugal'[2], NYu Semenova[2], DR Smirnov[3], NM Khmel'nitskaya[1]

[1] II Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To study the pathomorphological changes in the internal organs in patients with plasma cell (PC) variant of multicentric Castleman's disease (MCD) in a cadaveric study.

protein was not detected in the DNA-binding domain. Before admittance to hospital, the patient opiod analgesics to control the abdominal pain; the weight loss accounted for 10 kg in 2 months. The pre-phase treatment (dexamethasone 10 mg/m^2, cyclophosphamide 200 mg/m^2) was administered in the Hematology Research Center from June 16 to June 17, 2016. Between June 18, 2016 and October 9, 2016, 6 courses of R-(DA)-EPOCH with a 5-fold increase in doses were administered. On the 1st day of each course, a lumbar puncture was performed with intrathecal administration of chemotherapy to prevent secondary CNS damage. During the entire treatment period, the patient received metformin 850 mg daily. The concentration of blood glucose remained within the normal range during the course of treatment. According to the control examination after 6 courses, complete regression of the tumor was found, the absence of pathological accumulation of the radiopharmaceutical according to the PET-CT test. Thus, a complete remission of the disease was diagnosed. Despite the mobilization and collection of auto blood stem cells (4.5 × 106/kg of CD34+ cells), the patient refused auto-HSCT. As a consolidation therapy, maintenance treatment with lenalidomide at a dose of 25 mg/day for 3 weeks was administered, followed by a 1-week break. The follow-up period after the end of therapy has been about 4 months. The remission of the underlying disease remains. There are no signs of significant hematologic toxicity.

Conclusion. We demonstrated the achievement of complete clinical-hematologic remission in a patient with highly aggressive B-cell "double-hit" lymphoma with R-(DA)-EPOCH immunochemotherapy in combination with a protein kinase agonist activated by metformin (AMPK).

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AM Kovrigina, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*", did not participate in the peer-review process.

Funding. The study received no external funding.

многоцентровой болезни Каслмана (МБК) на секционном материале.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 2 пациента, которые длительно страдали плазмоклеточным вариантом МБК. Были изучены секционные результаты гистологического исследования внутренних органов этих больных. Окраска препаратов гематоксилином и эозином. Диагноз БК и ее вариант установлены по результатам гистологического исследования лимфатических узлов и иммуногистохимической реакции с антителами к CD138. Многоцентровость БК установлена рентгенологически по распространенности лимфаденопатии.

Наблюдение 1. Больной М., 59 лет, длительность течения МБК 5 лет. Первичное обращение по поводу увеличения СОЭ 60 мм/ч. Обнаружена массивная внутригрудная лимфаденопатия. После биопсии и гистологического исследования поставлен диагноз плазмоклеточного варианта МБК. В течение 2 лет не лечился. В связи с появлением анемии госпитализирован. Выявлены суточная потеря белка с мочой 6,5 г и быстро нарастающая почечная недостаточность. Прижизненная биопсия почек не проводилась. Отмечены прогрессирующее снижение массы тела и развитие адинамии из-за полинейропатии, интенсивная пигментация кожи, что позволило поставить диагноз POEMS-синдрома. Из-за снижения функции почек (высокий уровень креатинина, низкий клиренс креатинина) начат гемодиализ, продолжавшийся 3 года. Больной умер при явлениях нарастающей почечной недостаточности.

Наблюдение 2. Больной А., 62 года, при случайном обращении выявлен лимфоидный инфильтрат в забрюшинной области с явлениями аутоиммунного гемолиза и увеличением уровня интерлейкина-6 до 59 пг/мл. В течение года получил 7 циклов терапии по схеме R-CHOP. Ремиссия сохраняется 3 года с редукцией забрюшинных лимфатических узлов. Затем отмечались постоянная диарея, выраженная потеря массы тела, угнетение миелопоэза. Проводилась заместительная терапия пищеварительными ферментами, повторные курсы циклофосфамида с преднизолоном, назначались антибиотики, гемотрансфузии. Больной умер при явлениях глубокой панцитопении и сепсиса, что расценивалось как осложнения химио- и иммунотерапии.

Результаты. При анализе секционных гистологических препаратов у обоих больных в ткани лимфатических узлов и окружающей жировой клетчатке обнаружены сосуды микроциркуляторного русла и среднего калибра с явлениями продуктивного васкулита. В почках: у больного М. — тотальный склероз клубочков, у больного А. — многочисленные склерозированные клубочки. В обоих случаях в почках имелись признаки продуктивного васкулита микроциркуляторного русла. У больного М. продуктивный васкулит обнаружен в артериолах сердца, селезенки, печени, а у больного А. — в артериях среднего калибра и артериолах толстой кишки, пищевода, печени, легких.

Выводы. У больных с плазмоклеточным вариантом МБК при гистологическом исследовании выявлено развитие продуктивного васкулита артериол и микроциркуляторного русла во всех органах. У 1 больного отмечалось прогрессирование васкулита, несмотря на повторные курсы R-CHOP.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Materials & Methods. The cadaveric study included 2 patients with PC variant of MCD. The histopathological examination of the internal organs of these patients was performed using hematoxylin and eosin stain. MCD was diagnosed based on the results of the histopathological examination of lymph nodes and immunohistochemical analysis with CD138 antibodies. The multicentric variant was diagnosed based on the radiological signs of multicenric lymphadenopathy.

Clinical case 1. Patient M., 59 years old, was diagnosed with MCD 5 years ago. The disease manifested with in ESR to 60 mm/h and massive intrathoracic lymphadenopathy. After a biopsy a PC variant of MCD was diagnosed. The patient refused treatment for 2 years. The patient was admitted to hospital due to the development of anemia. A daily proteneinuria of 6.5 g and a rapidly progressing renal failure were detected. The kidney biopsy was not performed. Progressive weight loss and adynamia due to polyneuropathy, intensive pigmentation of the skin were noted (POEMS syndrome). Due to progressing kidney failure (high creatinine level, low creatinine clearance) the patient received hemodialysis for 3 years. The patient died of renal failure.

Clinical case 2. Patient A., 62 years old, was admitted with lymphoid infiltrate in the retroperitoneal space and autoimmune hemolysis phenomena and increased interleukin-6 to 59 pg/ml found during routine examination. Within a year, the patient received 7 courses of R-CHOP therapy. Remission persisted for 3 years accompanied by the reduction of retroperitoneal lymph nodes. Later, constant diarrhea, significant body weight loss, and inhibition of myelopoiesis developed. The patient received digestive enzymes, repeated courses of cyclophosphamide with prednisolone, antibiotics, and blood transfusions. The patient died suffering of pancytopenia and sepsis as complications of chemo- and immunotherapy.

Results. The histopathological analysis of lymph nodes and surrounding fatty tissue in both patients showed microcirculatory vessels and medium-sized vessels with signs of proliferative vasculitis. Patient M. had total sclerosis of the glomeruli, and patient A. had numerous sclerotic glomeruli. In both cases, the kidneys showed signs of proliferative vasculitis of microcirculatory vessels. In patient M. proliferative vasculitis was found in the arterioles of the heart, spleen, and liver. Patient A. had proliferative vasculitis in the middle-sized arteries and arterioles of the colon, esophagus, liver, and lungs.

Conclusions. In the patients with a PC variant of MCD, a histopathological study revealed the development of proliferative vasculitis of arterioles and microcirculatory vessels in all organs. One patient had the proliferative of vasculitis, despite repeated courses of R-CHOP.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА (10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЦЕНТРА ПИРОГОВА)

Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко, А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко

ФГБОУ «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ + аутоТГСК) является методом выбора у пациентов с химиочувствительными рецидивами и рефрактерными к терапии первой линии формами лимфомы Ходжкина (ЛХ).

Цель. Оценить долгосрочные результаты ВДХТ + аутоТГСК у больных ЛХ в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

Материалы и методы. В исследование включено 224 пациента с ЛХ, которым была выполнена ВДХТ + аутоТГСК в период с декабря 2006 г. по июль 2016 г. Средний возраст больных составил 30 лет (диапазон 15–59 лет). Мужчин — 39,3 % (n = 88), женщин — 60,7 % (n = 136). Медиана линий предтрансплантационной химиотерапии — 3,2 (диапазон 2–9). Статус ECOG перед аутоТГСК: 0–1 балл — 201 (89,7 %) пациент, 2–4 балла — 23 (10,3 %). Распределение в зависимости от опухолевого ответа до аутоТГСК: полный ответ — 57 (25,4 %) пациентов, частичный ответ — 113 (50,4 %), стабилизация — 54 (24,2 %). Кондиционирование проводилось по стандартным протоколам (BEAM, CBV, BeEAC).

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) после ВДХТ + аутоТГСК у больных ЛХ составила 63 %; в группе с полным ответом до ВДХТ + аутоТГСК — 85 % (p < 0,05); 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) после ВДХТ + аутоТГСК — 84 %, в группе с полным ответом до ВДХТ + аутоТГСК — 86 %. Статистически значимых различий в БРВ после ВДХТ + аутоТГСК в зависимости от опухолевого ответа до ВДХТ + аутоТГСК не зафиксировано. Бóльшие показатели БРВ после ВДХТ + аутоТГСК в сравнении с ОВ после ВДХТ + аутоТГСК объясняются тем, что в анализ по БРВ включались только те больные, у которых был достигнут полный ответ после ВДХТ + аутоТГСК. Соответственно, пациенты этой когорты жили дольше, чем пациенты в общей группе, для которой проводился расчет ОВ после ВДХТ + аутоТГСК. Анализ ОВ и БРВ после ВДХТ + аутоТГСК при применении различных режимов кондиционирования показал значимые отличия. У больных, получавших в качестве кондиционирования режим BEAM, 5-летняя ОВ после ВДХТ + аутоТГСК составила 55 %, при применении режима CBV — 92 % (p < 0,05). Полученные данные являются предварительными ввиду того, что сроки наблюдения в группе BEAM (n = 129) были значимо больше, чем аналогичные сроки в группе CBV (n = 78). Пол (p = 0,8) и общесоматический статус по ECOG (p = 0,2) на момент аутоТГСК не оказывали значимого влияния на ОВ после ВДХТ + аутоТГСК.

Заключение. Проведенный анализ ОВ и БРВ после ВДХТ + аутоТГСК у 224 больных ЛХ показал, что 5-летняя ОВ после ВДХТ + аутоТГСК у больных ЛХ составила 63 %, 5-летняя БРВ после ВДХТ + аутоТГСК — 84 %, что соответствует данным ряда международных исследований. Показатели ОВ после ВДХТ + аутоТГСК были статистически значимо выше у больных с полным ответом перед ВДХТ + аутоТГСК. Влияние пола и статуса по ECOG на показатели ОВ после ВДХТ + аутоТГСК отсутствовало. Таким образом, основным прогностическим фактором эффективности ВДХТ + аутоТГСК является достижение полного ответа до ее проведения.

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA (10-YEAR EXPERIENCE OF THE PIROGOV CENTER)

NE Mochkin, VO Sarzhevskii, YuN Dubinina, EG Smirnova, DA Fedorenko, AE Bannikova, DS Kolesnikova, VYa Mel'nichenko

NI Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

Background. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDC + auto-HSCT) is the method of choice for patients with chemosensitive relapses and forms of Hodgkin's lymphoma (HL) refractory to the first-line therapy.

Aim. To evaluate the long-term results of HDC + auto-HSCT in patients with HL in one research center and the influence of various factors on the obtained results.

Materials & Methods. The study included 224 patients with HL who received HDC + auto-HSCT during the period from December 2006 to July 2016. The mean age of the patients was 30 years (range 15–59 years). The total of 39.3 % of patients were men (n = 88), 60.7 % of patients were women (n = 136). The median number of pretransplantation chemotherapy lines was 3.2 (range 2–9). The ECOG status prior to auto-HSCT was as follows: 0–1 points in 201 (89.7 %) patients, 2–4 points in 23 (10.3 %) patients. Complete response to HSCT was observed in 57 (25.4 %) patients, partial response in 113 (50.4 %) patients, and stabilization in 54 (24.2 %) patients. The condition therapy was administered according to standard protocols (BEAM, CBV, BeEAC).

Results. The 5-year overall survival (OS) rate after HDC + auto-HSCT in HL patients was 63 %; in the group with a complete response before HDC + auto-HSCT, it was 85 % (p < 0.05). 5-year disease-free survival (DFS) rate after HDC + auto-HSCT was 84 %, in the group with a complete response to HDC + auto-HSCT it was 86 %. No significant differences in the DFS rates after HDC + auto-HSCT, depending on the treatment response to HDC + auto-HSCT were found. The higher DFS rates after HDC + auto-HSCT in comparison with OS after HDC + auto-HSCT may be explained that only patients with complete response after HDC + auto-HSCT were included in the DFS analysis. Therefore, the patients of this cohort lived longer than the patients in the general group, for which the calculation of OS after HDC + auto-HSCT was performed. The analysis of OS and DFS after HDC + auto-HSCT with various conditioning regimes showed significant differences. In patients who received the BEAM conditioning regime, a 5-year OS after HDC + auto-HSCT was 55 %, with the CBV regime it was 92 % (p < 0.05). The obtained data are preliminary because the observation period in the BEAM group (n = 129) was significantly greater than that in the CBV group (n = 78). The patients' gender (p = 0,8) did not have any significant influence on the OS after HDC + auto-HSCT; nor did the overall ECOG status (p = 0,2) at the time of the auto-HSCT.

Conclusion. The analysis of OS and DFS after HDC + auto-HSCT in 224 HL patients showed that 5-year OS after HDC + auto-HSCT in patients with HL was 63 %, the 5-year-old DFS after HDC + auto-HSCT was 84 %, corresponding to the results of a number of international studies. The rates of OS after HDC + auto-HSCT were significantly higher in patients with complete response before HDC + auto-HSCT. There was no influence of sex and the ECOG status on the parameters of OS after HDC + auto-HSCT. Thus, the main prognostic factor for the efficacy of HDC + auto-HSCT is the achievement of a complete response.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

В.С. Немировченко, Б.В. Курдюков, Р.С. Равшанова, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Эпигенетические изменения играют важную роль в развитии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Они потенциально обратимы, что делает их интересными для терапевтического воздействия. Ингибиторы ДНК метилирования и гистондеацетилазы совместно активируют экспрессию генов, отвечающих за созревание лейкозной клетки. Комбинирование эпигенетических препаратов со стандартной химиотерапией потенциально должно повысить эффективность лечения ОМЛ.

Материалы и методы. С августа 2013 г. по август 2016 г. 21 ребенок с впервые установленным ОМЛ (11 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 6 мес. до 16 лет (5,1 ± 1,1 года) включены в исследование. В группу высокого риска вошло 13 (68,8 %) больных, среднего — 6 (28,8 %), стандартного — 2 (9,5 %).

Результаты. Химиотерапия состояла из 4 курсов для стандартного риска (AIE, AI, hAM, HAE) и 5 курсов для среднего и высокого риска (AIE, HAM, AI, hAM, HAE). Эпигенетическая терапия состояла из децитабина в дозе 20 мг/м^2 на 16–20-й день первого индукционного курса, постоянного приема вальпроевой кислоты (25 мг/кг) и 14-дневных курсов полностью транс-ретиноевой кислоты в каждом курсе химиотерапии. На 15-й день индукционной химиотерапии полный ответ был достигнут у 17 (81 %) детей, частичный — у 2 (9,5 %), отсутствие ответа — у 2 (9,5 %).

Заключение. Расчетная 3-летняя безрецидивная выживаемость в исследовании ОМЛ-2012 составила 80 ± 9 (медиана 39,4 ± 3,3 мес.). Расчетная 3-летняя общая выживаемость была 77,6 ± 13,2 (медиана 27,1 ± 2,1 мес.).

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Попа, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

EPIGENETIC THERAPY IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA

VS Nemirovchenko, BV Kurdyukov, RS Ravshanova, AV Popa, GL Mentkevich

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Epigenetic changes play an important role in the development of acute myeloid leukemia (AML). They are potentially reversible, which makes them interesting targets for therapeutic interventions. The DNA inhibitors of methylation and histone deacetylase jointly activate the expression of the genes responsible for the maturation of the leukemic cell. The combination of epigenetic drugs with standard chemotherapy can potentially improve the effectiveness of AML treatment.

Materials & Methods. From August 2013 to August 2016, 21 children with a newly diagnosed AML (11 boys and 10 girls) at the age of 6 months to 16 years (5.1 ± 1.1 years) participated in the research. The high-risk group included 13 (68.8 %) patients, the medium risk group included 6 (28.8 %) patients, the standard risk group included 2 (9.5 %) patients.

Results. Chemotherapy consisted of 4 courses for the standard risk group (AIE, AI, hAM, HAE) and 5 courses for the median and high risk groups (AIE, HAM, AI, hAM, HAE). Epigenetic therapy consisted of decitabine 20 mg/m^2 on days 16–20 in the first induction course and continuous administration of valproic acid (25 mg/kg) and 14-day courses of all-trans retinoic acid in each course of chemotherapy. On day 15 of induction chemotherapy, a complete response was achieved in 17 (81 %) children, partial response in 2 (9.5 %) patients and the absence of response in 2 (9.5 %) patients.

Conclusion. The estimated 3-year disease-free survival in the AML was 80 ± 9 (median time 39.4 ± 3.3 months). The estimated 3-year overall survival rate was 77.6 ± 13.2 (median time of 27.1 ± 2.1 months).

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AV Popa, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*", did not participate in the peer-review process.

Funding. The study received no external funding.

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В «TRIPLE-HIT»-ЛИМФОМУ И ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА *TP53*, РЕЗИСТЕНТНАЯ К ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

Е.С. Нестерова, Т.Н. Обухова, Л.С. Бутаев, А.М. Ковригина, А.Е. Мисюрина, С.К. Кравченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. «Triple-hit»-лимфома (THL) — В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положе-

FOLLICULAR LYMPHOMA WITH TRANSFORMATION INTO "TRIPLE-HIT" LYMPHOMA WITH *TP53* GENE DELETION RESISTANT TO IMMUNOCHEMOTHERAPY

ES Nesterova, TN Obukhova, LS Butaev, AM Kovrigina, AE Misyurina, SK Kravchenko

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. The "triple-hit" lymphoma (THL) is a B-cell lymphoma, non-classified, occupying an intermediate position between a dif-

ние между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и лимфомой Беркитта. Заболевание, как правило, развивается *de novo*, а также в результате трансформации индолентных лимфом. «Double-hit»-лимфома, характеризующаяся сочетанием аномалий локуса гена *c-MYC*/8q24 с транслокацией гена *BCL-2* [чаще всего t(14;18)(q32;q21)], прогностически неблагоприятна. Прогностическое значение одновременного наличия трех хромосомных аномалий, вовлекающих гены *c-MYC, BCL-2* и *BCL-6* (THL), не определено. Делеция гена *TP53* ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Мы приводим клиническое наблюдение THL с делецией гена *TP53*, развившейся в результате трансформации фолликулярной лимфомы (ФЛ) и резистентной к иммунохимиотерапии.

Клиническое наблюдение. Пациентка, 53 года, обратилась в клинику с жалобами на боль в поясничной области, увеличение живота в объеме, общую слабость. При осмотре и КТ-исследовании выявлены увеличение периферических лимфатических узлов, конгломерат забрюшинных лимфатических узлов размером до 10 см. С целью уточнить диагноз и оценить прогноз заболевания выполнена биопсия пахового лимфатического узла с морфологическим, иммуногистохимическим, кариологическим исследованиями, определена активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, концентрация β2-микроглобулина. В биоптате пахового лимфатического узла выявлена преимущественно диффузная пролиферация крупных атипичных лимфоидных клеток типа центробластов с примесью центроцитов, много митозов (5–6 в поле зрения). Опухолевые клетки экспрессируют CD20+, CD10+, BCL-2, отсутствует экспрессия циклина D1, CD5. Ki-67 составляет 70 %. Методом FISH выявлена перестройка гена *BCL-2*. Установлен диагноз: ФЛ 3А+3В. Данных за поражение костного мозга не обнаружено. Активность ЛДГ — 330 ЕД/л; концентрация сывороточного β2-микроглобулина — 4,87 мг/л. Проведена терапия первой линии (6 курсов R-CHOP). Через 2 нед. отмечена ранняя прогрессия заболевания. При повторной биопсии шейного лимфатического узла биоптат представлен диффузным пролифератом крупных атипичных лимфоидных клеток — картина ДВКЛ. Для цитогенетического исследования применялись зонды LSI BCL2 Dual Color (ABBOTT), LSI BCL6 (ABR) Dual Color (ABBOTT), P53 Deletion Probe (Aquarius@CYTOCELL), LSI MYC Break Apart FISH Probe Kit (ABBOTT). Иммуногистохимически определялась коэкспрессия опухолевыми клетками *BCL-6* и *c-MYC*, Ki-67 опухолевых клеток — более 80 %. Опухолевые клетки экспрессировали CD20, CD10, BCL-2, BCL-6, c-MYC. При цитогенетическом исследовании методом FISH выявлены следующие аномалии: делеция 17q13/*TP53*, t(14;18)(q32;q21), транслокация с вовлечением локуса гена *BCL-6*/3q27, транслокация с вовлечением локуса гена *c-MYC*/8q24. Учитывая раннее прогрессирование заболевания, возраст, морфологическую картину, большой объем опухоли, последовательно проведены интенсивные режимы полихимиотерапии второй линии (DHAP, Dexa-BEAM) с минимальным непродолжительным эффектом. Опухолевый конгломерат забрюшинных лимфатических узлов сократился на 30 %, однако через 14 дней констатировано прогрессирование заболевания. Пациентка умерла от некурабельных осложнений.

Заключение. THL в клинической практике встречается крайне редко как *de novo*, так и в результате трансформации ФЛ (в период с 2000 по 2016 г. в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ это второй случай; в зарубежной литературе описаны единичные прогностически неблагоприятные наблюдения). В приведенном нами клиническом наблюдении наличие трансформации ФЛ в ДВКЛ, сочетание четырех генетических аномалий и резистентность к терапии R-CHOP свидетельствовали в пользу крайне неблагоприятного прогноза. В этой связи планировалось проведение высокодозной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Однако, несмотря на лечение, до-

fuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt's lymphoma. As a rule, the disease develops *de novo* and as a result of the transformation of indolent lymphomas. The "double-hit"-lymphoma, characterized by a combination of the *c-MYC/8q24* locus anomalies with the translocation of the *BCL-2* [most often t(14;18)(q32;q21)], has very poor prognosis. The prognostic significance of the presence of three chromosomal abnormalities involving *c-MYC*, *BCL-2* and *BCL-6* genes (THL), is not defined. Deletion of the *TP53* gene is associated with an unfavorable prognosis. We present the clinical observation of resistant THL with *TP53* deletion, which developed as a result of the transformation of follicular lymphoma (FL).

Clinical case. The patient, 53 years old, presented with complaints of low back pain, increased abdominal size and weakness. Examination and CT scan revealed enlargement of peripheral lymph nodes and conglomerated retroperitoneal lymph nodes (sized up to 10 cm). The biopsy of inguinal lymph node with the morphological, immunohistochemical, karyological tests were conducted. Serum lactate dehydrogenase (LDH) and β2-microglobulin levels were assessed. The histopathological analysis of the inguinal lymph node showed predominantly diffuse proliferation of large atypical lymphoid cells (centroblasts with centrocytes) and many mitoses (5–6 in sight). Cancer cells expressed CD20+, CD10+, BCL-2; without expression of Cyclin D1, and CD5. Ki-67 is 70 %. The FISH method revealed *BCL-2* aberrations. Given the obtained results, FL 3A+3B without bone marrow involvement was diagnosed. LDH level was 330 U/L; serum β2-microglobulin level was 4.87 mg/L. As the first-line therapy the patient received 6 courses of R-CHOP. Early progression of the disease was noticed in 2 weeks. The repeated biopsy of the cervical lymph node showed the diffuse proliferation of large atypical lymphoid cells, which was consistent with DLBCL. LSI BCL2 Dual Color (ABBOTT), LSI BCL6 (ABR) Dual Color (ABBOTT), P53 Deletion Probe (Aquarius@CYTOCELL), LSI MYC Break Apart FISH Probe Kit (ABBOTT) probes were used for cytogenetic tests. The immunohistochemical analysis showed the coexpression of *BCL-6* and *c-MYC*; Ki-67 expression was > 80 %. Cancer cells expressed CD20, CD10, BCL-2, BCL-6, c-MYC. In the cytogenetic study by the FISH method, the following anomalies were detected: deletion of 17q13/*TP53*, t(14;18)(q32;q21), translocation involving *BCL-6*/3q27 locus and translocation involving c-*MYC*/8q24 locus. Considering the early progression of the disease, the age of the patient, morphological pattern, large cancer size, sequentially intensive chemotherapy regimens of the second line (DHAP, Dexa-BEAM) were conducted with minimal short-term effect. The cancer conglomerate of retroperitoneal lymph nodes was reduced by 30 %, but after 14 days progression of the disease was noted. The patient died of disease complications.

Conclusion. THL in clinical practice is extremely rare both *de novo* and as a result of the transformation of FL (this was the second case in the Hematology Research Center in the period from 2000 to 2016; single cases with poor prognosis have been described in other countries). In our clinical observation, the transformation of FL into DLBCL, a combination of four genetic abnormalities and resistance to R-CHOP therapy indicated an extremely unfavorable prognosis. Therefore, high-dose therapy with the subsequent auto-HSCT was planned. However, remission, that would allow the subsequent auto-HSCT, was not achieved and resistance to high-dose therapy developed. Perhaps in such cases, early intensification of treatment with auto-HSCT in the first line of therapy and addition of inhibitors of protein tyrosine kinase (due to the *TP53* deletion) could be effective. In cases of transformation of FL into DLBCL, as well as a resistant course of the disease, an extensive cytogenetic study of the tumor biopsy is advisable.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AM Kovrigina, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohema-*

стичь ремиссии для последующей аутоТГСК не удалось, отмечалась резистентность к высокодозным программам. Возможно, в подобных случаях целесообразна ранняя интенсификация лечения с аутоТГСК в первой линии терапии и включением (в связи с наличием делеции *TP53*) ингибиторов тирозинкиназы. В случаях трансформации ФЛ в ДВКЛ, а также при резистентном течении заболевания следует проводить расширенное цитогенетическое исследование биоптата опухоли.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.Н. Овечкина, Е.В. Морозова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гипометилирующая терапия (ГМТ), включающая азацитидин (Аза) и децитабин (Дец), показана при миелодиспластическом синдроме (МДС) у пациентов всех групп риска.

Цель. Оценить эффективность и безопасность предтрансплантационной ГМТ с использованием Аза и Дец у пациентов с МДС.

Материалы и методы. В исследование включено 37 пациентов с МДС, получавших ГМТ на предтрансплантационном этапе. Медиана возраста на момент установления диагноза составила 35 лет (диапазон 14–68 лет). Диагноз согласно ВОЗ-классификации: РА — 4 пациента, РАКС — 1, РЦМД — 10, РАИБ-1 — 14, РАИБ-2 — 8. Группа риска согласно прогностической шкале IPSS на момент постановки диагноза: низкая — 4 пациента, промежуточная-1 — 15, промежуточная-2 — 14, высокая — 4; согласно классификации WPSS: очень низкая — 3 пациента, низкая — 6, промежуточная — 10, высокая — 15, очень высокая — 3. Медиана уровня бластных клеток в дебюте заболевания составила 5,8 % (диапазон 0,5–20 %). Цитогенетическая группа риска (IPSS, WPSS) на момент установления диагноза: низкая — 20 пациентов, промежуточная — 5, высокая — 12. Молекулярно-биологическое исследование в дебюте выполнено у 7 пациентов, у 1 — патологии не выявлено, у 5 — обнаружена гиперэкспрессия гена *WT1*, у 2 — *EVI1*. Терапию Аза получало 26 пациентов, Дец — 11. Медиана количества курсов составила 3 (диапазон 1–10).

Результаты. На фоне проведения ГМТ отмечены следующие эпизоды токсичности: слабость — 5 пациентов; осложнения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запор, диарея) — 7 пациентов; инфекции, потребовавшие парентеральной антимикробной терапии, — 10 пациентов; гематологическая токсичность — 16 пациентов. У 9 пациентов токсичность III–IV степени потребовала увеличения межкурсового интервала и/или модификации дозы препарата. Максимальный ответ на терапию (частичный + полный ответ) был достигнут у 14 пациентов. Медиана количества курсов, потребо-

EFFICACY AND SAFETY OF HYPOMETHYLATING THERAPY PRIOR TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

VN Ovechkina, EV Morozova, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya, BV Afanas'ev

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Hypomethylating therapy (HMT) with azacitidine (AZA) and decitabine (DEC), is recommended for treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) in patients of all risk groups.

Aim. To assess the efficacy and safety of pre-transplantation HMT using AZA and DEC in patients with MDS.

Materials & Methods. The study included 37 patients with MDS who received HMT at the pre-transplant stage. The median age at diagnosis was 35 years (range 14–68 years). According to WHO-classification 4 patients were diagnosed with RA, 1 patient with RARS, 10 patients with RCMD, 14 with RAEB-1, 8 patients with RAEB-2. According to the IPSS, at the time of diagnosis, a low risk group included 4 patients, an intermediate-1 risk group included 15, an intermediate-2 risk group included 14, a high-risk group included 4 patients. According to the WPSS classification, a very low risk group included 3 patients, a low risk group included 6, an intermediate risk group included 10, a high-risk group included 15, a very high-risk group included 3 patients. The median blast level at the onset of the disease was 5.8 % (range 0.5–20.0 %). According to the IPSS and WPSS classification, at the time of diagnosis, a low cytogenetic risk group counted 20 patients, an intermediate cytogenetic risk group counted 5, a high cytogenetic risk group counted 12 patients. A molecular-biological test at the onset was performed in 7 patients; no pathology was detected in 1 patient, the overexpression of *WT1* gene was found in 5 patients, the *EVI1* overexpression was found in 2 patients. 26 patients received AZA therapy, and 11 patients received DEC therapy. The median number of courses was 3 (range 1–10).

Results. During the HMT the following episodes of toxicity were noted: weakness in 5 patients; GI toxicity (nausea, vomiting, constipation, diarrhea) in 7 patients; infections requiring parenteral antimicrobial therapy in 10 patients; hematologic toxicity in 16 patients. In 9 patients, grade III–IV toxicity required lengthening the interval between courses and/or modifying the dose of the drug. The maximum response to therapy (partial + complete response) was achieved in 14 patients. The median number of courses required to achieve the maximum re-

вавшихся для достижения максимального ответа, составила 3 (диапазон 1–5); медиана длительности максимального ответа с момента его достижения — 5 мес. (диапазон 1–9 мес.). Ответ ко времени проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК): полная ремиссия — 3 пациента, частичная ремиссия — 7, стабилизация — 19, прогрессирование — 8. Медиана времени от принятия решения до проведения аллоТГСК составила 7 мес. (диапазон 1–15 мес.), от начала проведения ГМТ до аллоТГСК — 6 мес. (диапазон 1–20 мес.).

Выводы. Проведение ГМТ позволило контролировать течение заболевания у 78 % пациентов до момента выполнения аллоТГСК. ГМТ, проводимая до аллоТГСК, обладает низким профилем токсичности, что делает данный вид терапии оптимальным в предтрансплантационный период.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

sponse was 3 (range 1–5), the median duration of the maximum response from the moment of its achievement was 5 months (range 1–9 months). Response at the time of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT): complete remission in 3 patients, partial remission in 7, stabilization in 19, disease progression in 8. The median time from the decision to the implementation of allo-HSCT was 7 months (range 1–15), from the beginning of the GMT to allo-HSCT — 6 months (range 1–20).

Conclusions. The administration of HMT allowed to control the disease in 78 % of patients until allo-HSCT. HMT prior to allo-HSCT had a low toxicity profile, which rendered it optimal in the pre-transplant period.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

В.И. Один, В.В. Тыренко, Е.О. Куневич

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Определение влияния гипергликемического синдрома на эффективность терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Материалы и методы. Ретроспективно оценены результаты лечения 75 пациентов с диагнозом ХМЛ, получавших ИТК. Выделено три группы: А — имеющие сахарный диабет (n = 20, средний возраст 56,8 ± 15,9 года), В — с индуцированным гипергликемическим синдромом (ИГС) на фоне лечения ИТК (n = 12, средний возраст 45,7 ± 13,9 года), С (контрольная группа) — не имеющие критериев диабета (n = 31, средний возраст 44,2 ± 16,7 года). ИГС определялся как неоднократное появление гипергликемии натощак выше 6,1 ммоль/л.

Результаты. Из ИТК (иматиниб, дазатиниб, бозутиниб, нилотиниб) только нилотиниб вызывал существенное повышение уровня глюкозы. Всего в группе принимающих нилотиниб в 42 % случаев наблюдался ИГС. Через 3 мес. лечения частота неудовлетворительных ответов была существенно выше в группах А и В в сравнении с группой С (10, 8 и 3 % в группах А, В и С соответственно). Однако при анализе случайной точки обследования при длительности лечения ИТК более 12 мес. данное соотношение изменилось. Так, частота неудовлетворительных ответов была существенно выше в группе А в сравнении с группой С, а в группе В неудовлетворительных результатов не было (15, 0 и 9 % в группах А, В и С соответственно).

Заключение. Таким образом, сахарный диабет ухудшает ответ на лечение ИТК у больных ХМЛ, в то время как гипергликемический синдром, индуцированный нилотинибом, не ухудшает отдаленный прогноз болезни.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

HYPERGLYCEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

VI Odin, VV Tyrenko, EO Kunevich

SM Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the impact of hyperglycemic syndrome on the efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML).

Materials & Methods. The results of treatment of 75 patients diagnosed with CML receiving TKIs were retrospectively evaluated. The patients were divided into three groups: group A with diabetes mellitus (n = 20, median age 56.8 ± 15.9 years), group B with TKI-induced hyperglycemic syndrome (IHS) (n = 12, median age 45.7 ± 13.9 years), C (control group) without diabetes (n = 31, median age 44.2 ± 16.7 years). IHS was considered a repeated occurrence of hyperglycemia on an empty stomach above 6.1 mmol/L.

Results. Among TKIs (imatinib, dasatinib, bozutinib, nilotinib), only nilotinib caused a significant increase in glucose levels. In the nilotinib group, IHS was observed in 42 % of cases. After 3 months of therapy, the frequency of poor responses in groups A and B was significantly higher than that in group C (10, 8 and 3 % in groups A, B, and C, respectively). But at the analysis of a random point of inspection with the TKI treatment lasting more than 12 months, the ratio changed. Thus, the frequency of poor responses in group A was significantly higher than that in group C, and there were no poor results in group B (15, 0 and 9 % in groups A, B and C, respectively).

Conclusion. Diabetes was considered to decrease the response to TKI therapy in patients with CML, whereas nilotinib-induced hyperglycemic syndrome was shown not to affect the long-term prognosis of CML.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ ПЕРВИЧНОГО ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Г.Д. Петрова, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская, В.А. Доронин, О.П. Трофимова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) сегодня является стандартом консолидации ремиссии взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) промежуточного риска при отсутствии HLA-идентичного донора. Для больных ОМЛ с факторами неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания аутоТГСК служит клинической опцией, ее роль продолжает изучаться.

Цель. Изучить эффективность аутоТГСК для консолидации первой ремиссии ОМЛ в рамках одноцентрового проспективного исследования.

Материалы и методы. С 2007 по 2016 г. в исследование включено 43 больных моложе 60 лет с первичным ОМЛ. В 17 случаях для консолидации первой ремиссии была выполнена аутоТГСК. У всех пациентов (n = 17, из них 10 женщин) в дебюте заболевания выявлено более 1 фактора неблагоприятного прогноза (молекулярно-цитогенетические и иммунофенотипические маркеры, лейкоцитоз более 100 000/мкл, достижение ремиссии после более 2 курсов индукции), а также отсутствие доступного совместимого аллогенного (родственного/неродственного) донора. Медиана возраста на момент выполнения аутоТГСК составила 38 лет (диапазон 20–57 лет). До аутоТГСК всем пациентам был проведен как минимум 1 курс цитарабина в высоких дозах. В ходе исследования был проведен анализ влияния отдельных прогностических факторов на отдаленные результаты лечения, таких как характеристики ОМЛ и стандартной химиотерапии, сроки выполнения аутоТГСК, состав режима кондиционирования (РК), источник гемопоэтических стволовых клеток, скорость приживления трансплантата и течение посттрансплантационного периода.

Результаты. При медиане наблюдения 64 мес. (диапазон 1,6–103,6 мес.) 5-летние показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 49 и 54 % соответственно. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, через 100 дней и 2 года после выполнения аутоТГСК были 0 и 6 % соответственно. Частота рецидива — 41 % (7 из 17). Оставались под наблюдением в ремиссии 53 % (9 из 17) пациентов. При многофакторном анализе выявлено, что использование РК, содержащего тотальное терапевтическое облучение (ТТО), оказывало значимое благоприятное прогностическое влияние на ОВ (отношение шансов 4,8; 95%-й доверительный интервал 1,1–20,9; p = 0,04). При сравнении отдаленных результатов использования РК с включением ТТО (11 из 17) и режимов, не содержащих ТТО (6 из 17), показатели ОВ составили 68 и 17 % (p = 0,03), а БРВ — 70 и 22 % соответственно (p = 0,09).

Заключение. Изучение роли аутоТГСК вне рандомизированных исследований по объективным причинам не позволяет разрешить ряд противоречий. Вместе с тем в случае отсутствия идентичного аллогенного донора проведение аутоТГСК с ТТО-содержащим РК для интенсификации лечения при относительной безопасности данной процедуры позволяет достичь отдаленные результаты, сопоставимые с таковыми аллоТГСК. Полученные нами данные подкрепляют доказательную базу успешного применения аутоТГСК, что позволяет рассматривать ее как альтернативный вариант консолидации первой ремиссии ОМЛ у взрослых больных.

CONSOLIDATION OF REMISSION IN ADULTS WITH PRIMARY ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION

GD Petrova, KN Melkova, NV Gorbunova, TZ Chernyavskaya, VA Doronin, OP Trofimova

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) is now the standard treatment for consolidation of remission in adult patients with acute myeloblastic leukemia (AML) with intermediate risk in the absence of an HLA-identical donor. For patients with AML with poor prognosis at the onset of the disease, auto-HSCT is a clinical option, and its role continues to be studied.

Aim. To study the efficacy of auto-HSCT for the consolidation of the first remission of AML in a single-center prospective study.

Materials & Methods. From 2007 to 2016, 43 patients under 60 years with primary AML were included in the study. In 17 cases, auto-HSCT was performed to consolidate the first remission. In all patients (n = 17, 10 females), more than 1 factor of poor prognosis (molecular cytogenetic and immunophenotypic markers, leukocytosis more than 100,000/μL, remission after more than 2 induction courses) were detected at the onset of the disease, as well as the lack of available compatible allogeneic (related/unrelated) donor. The median age of patients at the time of auto-HSCT was 38 years (range 20–57 years). Prior to the auto-HSCT, all patients received at least one course of cytarabine in high doses. In the course of the study, the effect of individual prognostic factors on long-term treatment outcomes, such as the characteristics of AML and standard chemotherapy, the timing of the auto-HSCT, the composition of the conditioning regimen (CR), the source of hematopoietic stem cells, the engraftment rate of transplant, and the course of the post-transplant period were analysed.

Results. With a median follow-up of 64 months (range 1.6–103.6 months) 5-year overall (OS) and disease-free survival (DFS) rates were 49 % and 54 %, respectively. The mortality rates associated with the transplantation, after 100 days and 2 years after the auto-HSCT, accounted for 0 % and 6 %, respectively. The relapse rate was 41 % (7 of 17). The total of 53 % (9 of 17) patients retained the remission. The multivariate analysis showed that the use of the CR having total body irradiation (TBI) had a significant positive prognostic effect on OS (odds ratio 4.8; 95% confidence interval 1.1–20.9; p = 0.04). When comparing the long-term results of the use of the conditioning regimes with TBI (11 of 17) and the regimes without TBI (6 of 17), the OS indices rates 68 % and 17 % (p = 0.03), and the DFS rates were 70 % and 22 % respectively (p = 0.09).

Conclusion. Beyond randomized trials the study of the role of auto-HSCT does not allow to resolve all the questions. In the absence of an identical allogeneic donor, auto-HSCT with TBI-containing CR for intensification of treatment with relative safety of this procedure allows achieving long-term results comparable to that of allo-HSCT. The obtained data support the evidence for the successful use of auto-HSCT, which allows us to consider it as an alternative option for consolidating the first remission of AML in adult patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. KN Melkova, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*", did not participate in the peer-review process.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. К.Н. Мелкова, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Funding. The study received no external funding.

ИСХОДЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ: ОДНОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ

В.П. Поп[1], С.В. Шаманский[2], Ю.Е. Попков[1], О.А. Рукавицын[1]

[1] ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента, Москва, Российская Федерация

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) представляет собой потенциально курабельный подход для больных с рецидивирующим/рефрактерным острым лейкозом и другими заболеваниями системы крови. В то же время недостаток доноров гемопоэтических стволовых клеток, а также серьезные посттрансплантационные осложнения требуют взвешенного клинического решения с учетом потенциальных преимуществ аллоТГСК и факторов плохого прогноза для пациентов.

Цель. Оценить общие исходы лечения и выявить факторы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Изучена ретроспективная когорта пациентов с опухолями гемопоэтической и лимфоидной тканей, а также с апластической анемией, которым проведена родственная аллоТГСК с 2002 по 2010 г. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Результаты. АллоТГСК выполнена 19 больным (16 мужчин, 3 женщины). Медиана возраста больных составила 30 лет (диапазон 18–59 лет). По нозологическим формам аллоТГСК чаще проводилась у пациентов с острыми лейкозами (8/19), среди которых 5 были с острым лимфобластным лейкозом (1 — с Т-клеточной дифференцировкой), а 3 — с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), варианты по FAB-классификации М2 (n = 2) и М5б (n = 1). Остальные исследуемые страдали тяжелой апластической анемией (ТАА, n = 2), хроническим миелолейкозом (ХМЛ) (n = 5) и другими заболеваниями системы крови. Перед аллоТГСК ремиссия отмечена у 4 из 17 больных, стабилизация — у 3, прогрессирование (акселерация при ХМЛ) — у 6, химиорезистентность — у 4. Наиболее часто из режимов кондиционирования (n = 19) назначались бусульфан (перорально) и циклофосфамид (9/19). Миелоаблативное кондиционирование применялось в 12 случаях, режимы с редуцированной интенсивностью кондиционирования — в 7 случаях. Источниками периферических гемопоэтических стволовых клеток для 17 больных были HLA-идентичные сиблинги, для 2 — гаплоидентичные доноры. Медиана клеток CD34+, реинфузированных при аллоТГСК, составила 3,09 × 10^6/кг (диапазон 2,05–9,6 × 10^6/кг). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась преимущественно циклоспорином и коротким курсом метотрексата (n = 13). Тяжелая форма острой РТПХ (III–IV степени) отмечена у 3 больных, нетяжелая хроническая РТПХ — у 12, не было РТПХ — у 4. Ремиссия после аллоТГСК достигнута в 63,6 % случаев (n = 12). Медиана наблюдения составила 6 мес. (диапазон 1–121 мес.). За время наблюдения умерло 74 % (14 из 19) пациентов. После аллоТГСК 100-дневная смертность была 31,6 % (n = 6). Большинство больных с острыми лейкозами не имели ремиссии перед аллоТГСК, что обусловливало невысокую общую выживаемость (ОВ; медиана 2 мес.) после аллоТГСК, в то

OUTCOMES OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF BLOOD DISEASES: A SINGLE-CENTER STUDY

VP Pop[1], SV Shamanskii[2], YuE Popkov[1], OA Rukavitsyn[1]

[1] NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
[2] Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Background. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) is a potential curative treatment for patients with relapsed/refractory acute leukemia and other blood diseases. The lack of stem cell donors, as well as severe post-transplant complications, require a balanced clinical approach, taking into account the potential benefits of allo-HSCT and the risk factors of poor prognosis.

Aim. To evaluate the overall outcomes of treatment and identify risk factors of poor prognosis.

Materials & Methods. The study includes a retrospective cohort of patients with tumors of hematopoietic and lymphoid tissue and aplastic anemia after allo-HSCT treated in NN Burdenko Main Military Clinical Hospital from 2002 to 2010.

Results. Allo-HSCT was performed in 19 patients (16 men, 3 women). The median age was 30 years (range 18–59 years). Acute leukemia was diagnosed in 8 patients (5 with acute lymphoblastic leukemia, 1 of 5 with a T-cell differentiation), acute myeloid leukemia (AML) in 3 patients (M2 variant in 2 cases, M5b variant in 1 case, according to the FAB classification), severe aplastic anemia (SAA) in 2 patients, chronic myeloid leukemia (CML) in 5 patients. Before the allo-HSCT, remission was achieved in 4 of 17 patients, disease stabilization was achieved in 3 patients, disease progression (acceleration of CML) was observed in 6 patients, and resistance to chemotherapy was observed in 4 patients. The most frequent conditioning regimes (n = 19) were oral busulfan and cyclophosphamide (9/19). Myeloablative conditioning was administered in 12 cases, regimens with a reduced intensity of conditioning were administered in 7 cases. HLA-identical siblings were the sources of peripheral hematopoietic stem cells for 17 patients and 2 patients had haploidentical donors. The median quantity of CD34+ cells reinfused with the allo-HSCT was 3.09 × 10^6/kg (range 2.05–9.6 × 10^6/kg). Cyclosporine and a short course of methotrexate was used as preventive treatment of GVHD (n = 13). Severe form of acute graft-versus-host disease (GVHD; grade III–IV) developed in 3 patients, severe chronic GVHD developed in 12 patients, no GVHD was observed in 4 patients. Remission after the allo-HSCT was achieved in 63.6 % of cases (n = 12). The median follow-up was 6 months (range 1–121 months). During the follow-up, 74 % (14/19) of the patients died. After the allo-HSCT, the 100-day mortality was 31.6 % (n = 6). The majority of patients with acute leukemia had no remission before the allo-HSCT, which was associated with lower overall survival (median OS rate of 2 months) after the allo-HSCT, while in patients with remission the OS was 11.5 months. The median OS rate in patients with CML and SAA was 12.5 months (range 1–81 months). The longest life expectancy was observed in a patient with primary myelofibrosis (PMF), who had persistent complete remission for more than 10 years. The main causes of death were relapse and progression of the disease and infections (bacterial and fungal).

время как у имевших ремиссию ОВ была 11,5 мес. Медиана ОВ пациентов с ХМЛ и ТАА составила 12,5 мес. (диапазон 1–81 мес.). Наибольшая продолжительность жизни отмечена у больного с первичным миелофиброзом (ПМФ) — стойкая полная ремиссия в течение более 10 лет. Основными причинами смерти были рецидивы и прогрессирование основного заболевания, инфекционные осложнения (бактериального и грибкового генеза), у 1 больного с ремиссией ОМЛ-М2 и полным донорским химеризмом — прогрессирование ВИЧ-инфекции, которая реактивировалась уже в посттрансплантационный период. Количество клеток CD34+, реинфузированных во время аллоТГСК, а также тяжесть РТПХ не влияли на выживаемость.

Заключение. АллоТГСК не улучшила исход для пациентов с рефрактерными/рецидивирующими острыми лейкозами, но может быть с успехом использована в фазу ремиссии, а также для отдельных больных ХМЛ, ПМФ, ТАА и с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. При этом в группе с плохим прогнозом необходим более тщательный отбор пациентов на аллоТГСК.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

One patient with AML-M2 remission and complete donor chimerism experienced the progression of HIV infection, which was reactivated already in the posttransplant period. The number of CD34+ cells reinfused during the allo-HSCT, as well as the severity of GVHD, did not affect the survival rate.

Conclusion. Allo-HSCT did not improve the outcome for refractory/relapsed patients with acute leukemia, but may be successfully used in the remission, as well as for individual patients with CML, PMF, SAA and chronic lymphoproliferative diseases. In patients with poor prognosis, a more careful selection for allo-HSCT is required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКИМ РИСКОМ

В.В. Порунова, О.В. Пирогова, Е.И. Дарская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Клиническое наблюдение. Пациентка, 54 года, с установленным в 2009 г. диагнозом множественной миеломы IG/k IIIA стадии по классификации Durie—Salmon, III стадии по ISS. В качестве терапии первой линии получила 4 курса бортезомиб-содержащего режима (VD) с достижением минимального ответа и 1 курс платиносодержащего режима (DCEP) с последующим аферезом гемопоэтических стволовых клеток. В 2010 г. была выполнена тандемная аутологичная ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2) с достижением очень хорошего частичного ответа. Далее пациентка получала поддерживающую терапию талидомидом, в результате которой был достигнут лучший ответ — строгий полный ответ (10.2011 г.). После 4 лет ремиссии был выявлен рецидив заболевания (02.2015 г.). В качестве терапии второй линии получала леналидомид/дексаметазон с достижением частичного ответа (11.2015 г.). Однако через 6 мес. ответ был утрачен. Предпринималась попытка интенсификации терапии добавлением карфилзомиба. В результате 2 проведенных курсов продолжалось прогрессирование заболевания. В июле 2016 г. пациентка начала получать терапию по схеме помалидомид (4 мг в сутки с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла)/дексаметазон (160 мг/цикл). Всего проведено 6 циклов, достигнут частичный ответ (01.2017 г.). Пациентка в настоящее время жива, функционально активна.

Выводы. Пациенты с двойной рефрактерностью к основным классам препаратов для лечения множественной миеломы (ингибиторам протеасом 1-го поколения и иммуномодулирующим средствам) имеют плохой прогноз. Появление новых препаратов позволило увеличить продолжительность жизни пациентов с высоким риском.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

CLINICAL CASE OF MULTIPLE MYELOMA TREATMENT IN PATIENTS WITH HIGH RISK

VV Porunova, OV Pirogova, EI Darskaya, BV Afanas'ev

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Clinical case. The 54-year old female patient was admitted with multiple myeloma IG/k stage IIIA (Durie–Salmon), stage III (ISS classification) in 2009. As a first-line therapy she received 4 courses of bortezomib-containing regimen (VD) with a minimal response and 1 course of platinum-containing regimen (DCEP) followed by apheresis of hematopoietic stem cells. In 2010, a tandem auto-HSCT (melphalan 200 mg/m^2) was performed with a very good partial response. Further, the patient received maintenance therapy with thalidomide, which resulted in the best response — a strict complete response (10/2011). After 4 years of remission, a relapse of the disease was revealed (02/2015). As a second-line therapy, she received lenalidomide/dexamethasone with a partial response (11/2015). However, after 6 months the response was lost. An attempt was made to intensify therapy with the addition of carfilzomib. As a result of 2 completed courses, the progression of the disease continued. In July 2016, the patient was assigned to pomalidomide (4 mg daily from days 1 to 21 of the 28-day cycle)/dexamethasone (160 mg per course). A total of 6 cycles were performed, a partial response was achieved (01/2017). The patient is currently alive, functionally active.

Conclusions. Patients with double refractoriness to the main classes of drugs for the treatment of multiple myeloma (1st generation proteasome inhibitors and immunomodulating agents) have poor prognosis. The emergence of new drugs has increased the life expectancy of patients with high risk.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И ВТОРИЧНЫМ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.Г. Потапенко[1,2], М.Ю. Первакова[2], С.В. Лапин[2], А.В. Климович[1], О.П. Миронова[1], Н.Н. Петрова[1], Н.Ю. Черноокая[1], Н.В. Скоробогатова[1], Е.В. Карягина[3], Н.В. Медведева[1]

[1]Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция избыточного воспаления, сопровождающаяся системной воспалительной реакцией, цитопенией, поражением печени. ГФС может быть первичным (вследствие генетических поломок) и вторичным (на фоне онкогематологических заболеваний, химиотерапии и других причин, в т. ч. инфекции). Тактика при вторичном ГФС строится прежде всего на устранении триггерного звена (лечение онкологического или инфекционного процесса, изменение схемы химиотерапии). В ряде случаев этих мероприятий оказывается недостаточно для контроля ГФС и требуется присоединение специфической терапии. Симптомы ГФС сходны с клиническими проявлениями тяжелого сепсиса. Дифференциальный диагноз этих состояний необходим для выбора оптимальной лечебной тактики.

Цель. Анализ различий биохимического профиля пациентов при тяжелом сепсисе и вторичном ГФС.

Материалы и методы. Проанализированы данные 64 пациентов: 40 — со вторичным ГФС, медиана возраста 57 лет (диапазон 8–74 года) и 24 — с тяжелым сепсисом, медиана возраста 57,5 года (диапазон 18–82 года). Диагноз ГФС устанавливался на основании рефрактерной к противоинфекционным мероприятиям лихорадки, затяжной цитопении и/или при наличии необъяснимых поражений легких, ЦНС. Диагноз тяжелого сепсиса устанавливался на основании наличия очага инфекции, системной воспалительной реакции и признаков полиорганной недостаточности (ПОН). Проведено сравнение величины следующих биохимических показателей в сыворотке: лактатдегидрогеназы, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, международного нормализованного отношения (МНО), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, общего и гликозилированного ферритина. Для статистической обработки результатов использовался критерий Манна—Уитни χ^2.

Результаты. Приведены медианы значений, нижний и верхний (Q1–Q3) квартили. Выявлено, что при ГФС в сравнении с сепсисом выше уровни МНО 2,37 (1,02–2,03) и 1,73 (1,47–2,04), триглицеридов (ммоль/л) 3,1 (2,2–4,1) и 1,38 (0,75–2,37) и общего ферритина (нг/мл) 7635 (2863–13 559) и 2163 (1094,7–3940,0) с одновременным снижением его гликозилированной фракции (%) 21 (10–33) и 40,1 (33,7–55,9). В то же время при сепсисе были выше, чем при ГФС, уровни СРБ (мг/л) 214 (185,9–287,5) и 80,6 (25,3–183,0), прокальцитонина (нг/л) 55,9 (38,9–198,35) и 1,65 (0,71–2,29) и креатинина (мкмоль/л) 186 (126,5–302,5) и 90 (72–142). Различия статистически значимы при $p < 0,01$. По остальным исследованным показателям статистически значимых различий не выявлено.

Заключение. Сепсис и ГФС являются клинически сходными состояниями, однако при тяжелом сепсисе в рамках ПОН развивается почечно-печеночная недостаточность, а при ГФС страдает преимущественно печень. Уровни ферритина и его гликозилированной фракции, триглицеридов, МНО и маркеров воспаления в

BIOCHEMICAL PROFILE IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME

VG Potapenko[1,2], MYu Pervakova[2], SV Lapin[2], AV Klimovich[1], OP Mironova[1], NN Petrova[1], NYu Chernookaya[1], NV Skorobogatova[1], EV Karyagina[3], NV Medvedeva[1]

[1] Municipal Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[3] Municipal Hospital No. 15, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Hemophagocytic syndrome (HPS) is excessive inflammation accompanied by a systemic inflammatory reaction, cytopenia, and liver damage. HPS is divided into primary (due to genetic aberrations) and secondary (due to oncohematological disorders, chemotherapy, infection etc.) The treatment of secondary HPS is based primarily on the elimination of the trigger factor (cancer or infection, alteration of the chemotherapy scheme). In a number of cases, these activities are not sufficient to control the HPS and require additional specific therapy. Symptoms of HPS are similar to severe sepsis. Differential diagnosis of these conditions is necessary to select the optimal treatment.

Aim. Analysis of biochemical profile in patients with severe sepsis and secondary HPS.

Materials & Methods. The research included 64 patients: 40 patients with secondary HPS (median age 57 years, range 8–74) and 24 patients with severe sepsis (median age 57.5 years, range 18–82 years). The diagnostic criteria for HPS were the presence of following symptoms: fever refractory to antibiotics, prolonged cytopenia and/or the presence of lung and CNS damage. The diagnostic criteria for severe sepsis were the known source of infection, systemic inflammatory reaction and multiple organ failure (MOF). The following serum biochemical characteristics were compared: lactate dehydrogenase, creatinine, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, international normalized ratio (INR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin, total and glycosylated ferritin. The Mann-Whitney criteria (χ^2) were used for statistical analysis.

Results. The medians values with lower and upper (Q1 and Q3) quartiles are presented. The analysis showed higher levels of the following characteristics in HFS compared to sepsis: INR (2.37 [1.02, 2.03] *vs* 1.73 [1.47, 2.04]), triglycerides (3.1 mmol/L [2.2, 4.1] *vs* 1.38 mmol/L [0.75, 2.37]), and total ferritin (7635 ng/ml [2863, 13,559] *vs* 2163 ng/ml [1094.7, 3940.0]). In patients with HFS a decrease in glycosylated ferritin was observed (21 % [10, 33] *vs* 40.1 [33.7, 55.9]). In patients with sepsis higher levels of the following characteristics compared to HFS was observed: CRP (214 mg/L [185.9, 287.5] *vs* 80.6 mg/L [25.3, 183.0], procalcitonin (55.9 ng/L [38.9, 198.35] *vs* 1.65 ng/L [0.71, 2.29]), and creatinine (186 μmol/L [126.5, 302.5] *vs* 90 μmol/L [72, 142]). The differences are statistically significant differences at $p < 0.01$. The rest of the studied indices showed no statistically significant differences.

Conclusion. Sepsis and HFS are similar clinical conditions. However, in cases with severe sepsis, renal and hepatic insufficiency develops in the context of MOF, and HPS mostly affects the liver. The levels of ferritin and its glycosylated ferritin, triglycerides, INR and markers of inflammation in the blood serum are significant factors in the differential diagnosis between severe sepsis and HPS. The obtained data are preliminary and require further study.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

сыворотке служат значимыми факторами в дифференциальном диагнозе между тяжелым сепсисом и ГФС. Полученные данные являются предварительными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

СПЕКТР МУТАЦИЙ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ В ИНДИИ

Н.Р. Рабаде, Р. Кодгуле, Г. Равал, С. Жоши, С. Чаудар, П. Тембаре, С. Гужрал, П.Г. Субраманиан, Н. Паткар

Мемориальная больница Тата, Махараштра, Мумбаи, Индия

Актуальность и цели. Классическими BCR-ABL1-негативными миелопролиферативными заболеваниями считаются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). До 95 % пациентов с ИП и 50–60 % пациентов с ЭТ и ПМФ имеют мутацию *JAK2*V617F. Мутации, влияющие на кодон W515 в экзоне 10 рецептора тромбопоэтина, *MPL*, выявлены у 10 % пациентов с ЭТ и ПМФ. Недавно была обнаружена высокая частота мутаций в экзоне 9 гена кальретикулина (*CALR*) при ЭТ и ПМФ без мутации в *JAK2*/*MPL*. Авторы изучили частоту мутаций в Янус-киназе 2 (*JAK2*), *CALR*, *MPL* и дополнительных Sex Comb-like 1 (ASXL1) генов в когорте пациентов в Индии с BCR-ABL1-негативными миелопролиферативными новообразованиями и их корреляцию с лабораторными и клиническими особенностями.

Материалы и методы. В исследование было включено 130 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, диагностированных и классифицированных по критериям ВОЗ 2008 г. Мутации *JAK2*V617F и *MPL* были обнаружены с помощью высокочувствительной аллель-специфической ПЦР с использованием флюоресцентных меченых праймеров с последующим капиллярным электрофорезом на генетическом анализаторе ABI3500. Мутации *CALR* и ASXL оценивали с использованием флюоресцентно меченых праймеров, ампликоны подвергали капиллярному электрофорезу и анализу длины фрагментов.

Результаты. Мы изучили 130 случаев миелопролиферативных заболеваний: средний возраст пациентов 49 лет (диапазон 17–73 года), 54 мужчины и 36 женщин (соотношение мужчин/женщин 1,8:1). Из них 19 случаев ИП, 33 случая ЭТ и 60 ПМФ. Мутации *JAK2*, *MPL* и *CALR* были взаимно исключающими. Мутации *JAK2*V617F и *MPL* присутствовали в 60 (78 из 130) и 5,4 % (7 из 130) всех заболеваний. Все случаи ИП были *JAK2*V617F-позитивными. Мутации *CALR* наблюдались в 60,8 % (14 из 23) случаев, и *JAK2*/*MPL*- были негативны в 50 % (5 из 10) случаев при ПМФ и ЭТ соответственно. Обнаружено 9 типов *CALR* (7 делеций и 2 вставки). Наиболее часто встречались мутации *CALR* типов I и II с частотой 45,1 (14 из 31) и 22,5 % (7 из 31) соответственно. Мутации ASXL изучались в 15 *CALR*-позитивных случаях и 3 *CALR*-тройных негативных случаях, и только 1 из *CALR*-позитивных случаев содержал делецию 25bp.

Выводы. Мы изучили частоту мутаций *JAK2*V617F, *MPL* и *CALR* в неспециализированных онкологических центрах. Идентификация мутаций *CALR* изменила диагностический алгоритм миелопролиферативных заболеваний. Эти мутации несут диагностическую, а также прогностическую значимость.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

SPECTRUM OF MUTATIONS IN MYELOPROLIFERATIVE DISEASES IN PATIENTS IN INDIA

NR Rabade, R Kodgule, G Raval, S Zhoshi, S Chaudhar, P Tembare, S Guzhral, PG Subramanian, N Patkar

Tata Memorial Hospital, Maharashtra, Mumbai, India

Background & Aims. Classical BCR-ABL1-negative myeloproliferative diseases include polycythemia vera (PCV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). Up to 95 % of patients with PCV and 50–60 % of patients with ET and PMF have a *JAK2*V617F mutation. Mutations that affect the W515 codon in exon 10 of the thrombopoietin receptor, *MPL*, have been identified in 10 % of patients with ET and PMF. Recently, a high frequency of mutations in exon 9 of the calreticulin gene (*CALR*) with ET and PMF without a mutation in *JAK2*/*MPL* has been described. We sought to study the frequency of mutations in Janus kinase 2 (*JAK2*), *CALR*, *MPL* and additional Sex Comb-like 1 (ASXL1) genes in a cohort of patients in India with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms and their correlation with laboratory and clinical features.

Materials & Methods. The study included 130 observations of myeloproliferative diseases diagnosed and classified according to WHO 2008 criteria. The *JAK2*V617F and *MPL* mutations were detected using high-sensitivity allele-specific PCR using fluorescent labeled primers followed by capillary electrophoresis on the ABI3500 genetic analyzer. The mutations of *CALR* and ASXL were assessed using fluorescently labeled primers; the amplicons were subjected to capillary electrophoresis and fragment length analysis.

Results. We studied 130 cases of myeloproliferative diseases: the average age of patients was 49 years old (range 17–73 years), 54 men and 36 women (the male/female ratio was 1.8:1). Among them, 19 cases had PCV, 33 cases had ET and 60 had PMF. The *JAK2*, *MPL* and *CALR* mutations were mutually exclusive. Mutations of *JAK2*V617F and *MPL* were found in 60 % (78 of 130) and 5.4 % (7 of 130) of all diseases. All cases of PCV were *JAK2*V617F positive. *CALR* mutations were observed in 60.8 % (14 of 23) and *JAK2*/*MPL* were negative for PMF and ET in 50 % (5 of 10), respectively. There were 9 types of *CALR* (7 deletions and 2 inserts). The most frequent mutations were *CALR* type I and type II with a frequency of 45.1 % (14 of 31) and 22.5 % (7 of 31), respectively. ASXL mutations were studied in 15 *CALR*-positive cases and 3 *CALR*-triple negative cases, and only 1 of the *CALR*-positive cases contained a 25bp deletion.

Conclusions. We studied the frequency of *JAK2*V617F, *MPL* and *CALR* mutations in non-specialized cancer centers. Identification of *CALR* mutations changed the diagnostic algorithm of myeloproliferative diseases. These mutations carry diagnostic as well as prognostic significance.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

СВЯЗЬ ЦИТОКИНОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Р.А. Романенко, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова, А.В. Чечеткин

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Цитокины воспаления играют важную роль в иммунном ответе организма на воспаление и опухоль. Повышение их уровня в крови свидетельствует об активности иммунной системы. Однако эти цитокины не только подавляют рост опухолевых клеток, но и могут оказывать миелосупрессивное действие на гемопоэз, приводя к цитопении, включая анемию.

Цель. Оценить влияние некоторых цитокинов воспаления на развитие анемии при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ).

Материалы и методы. В исследование включено: 1) группа пациентов с анемией (гемоглобин 89,5 ± 15,9 г/л; *n* = 39) в возрасте 22–82 года со множественной миеломой II–III стадии (*n* = 20), неходжкинскими лимфомами III–IV стадии (*n* = 8), с хроническим лимфолейкозом стадии С (*n* = 11); 2) группа здоровых добровольцев (гемоглобин ≥ 120 г/л; *n* = 15) в возрасте 19–76 лет в качестве контрольной группы. В сыворотке исследовали содержание фактора некроза опухолей α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ-1β и ИЛ-6), интерферона-γ (ИФН-γ). Методом сравнительного и корреляционного анализа предпринята попытка выявить связь между уровнем гемоглобина и содержанием цитокинов.

Результаты. Установлено, что содержание оцениваемых цитокинов воспаления в исследуемой группе было в несколько раз выше, чем в группе контроля. Так, уровень ФНО-α у пациентов с анемией составлял 130,8 ± 36,2 1 г/мл (*n* = 39), в то время как в контрольной группе лишь 42,1 ± 13,2 пг/мл (*n* = 15), *p* < 0,01; ИЛ-1β — 484,1 ± 66,5 (*n* = 30) *vs* 177,0 ± 43,7 пг/мл (*n* = 15), *p* < 0,01; ИЛ-6 — 466,2 ± 42,9 (*n* = 19) *vs* 128,0 ± 36,5 пг/мл (*n* = 15), *p* < 0,01; ИФН-γ — 604,5 ± 57,4 (*n* = 30) *vs* 47,7 ± 6,6 пг/мл (*n* = 15), *p* < 0,0001. Корреляционный анализ выявил существенные связи между содержанием в крови ФНО-α и ИФН-γ (*r* = 0,41; *p* < 0,05; *n* = 25), между ФНО-α и ИЛ-1β (*r* = 0,62; *p* < 0,01; *n* = 18), а также ИФН-γ и ИЛ-1β (*r* = 0,49; *p* < 0,01; *n* = 30), что позволяет предположить синергизм между ними. В то же время между ИЛ-6 и выше перечисленными цитокинами корреляции не обнаружено (*p* > 0,05). Также была установлена существенная отрицательная связь между концентрацией гемоглобина (степенью тяжести анемии) и такими цитокинами, как ИЛ-1β (*r* = –0,46; *p* < 0,01; *n* = 30) и ФНО-α (*r* = –0,58; *p* < 0,01; *n* = 21), что указывает на их негативное влияние на эритропоэз, а следовательно, их участие в генезе анемии при ЛПЗ. В то же время в контрольной группе не выявлено ни одной связи: ни между отдельными видами цитокинов, ни между уровнями гемоглобина и цитокинов (*p* > 0,05; *n* = 15).

Выводы. Таким образом, в ходе исследования выявлен синергизм провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, а также ИФН-γ, позволяющий предположить их участие в генезе анемии при ЛПЗ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND ANEMIA IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

RA Romanenko, TV Glazanova, OE Rozanova, AV Chechetkin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Inflammatory cytokines play an important role in the immune response to inflammation and cancer growth. Increased levels of inflammatory cytokines indicate the increased activity of the immune system. However, these cytokines not only inhibit the cancer growth, but also may have a myelosuppressive effect resulting in cytopenia, including anemia.

Aim. To assess the effect of inflammatory cytokines on the development of anemia in patients with lymphoproliferative disorders (LPD).

Materials & Methods. The study included 39 anemic patients with (Hb 89.5 ± 15.9 g/L, aged 22–82) with stage II–III multiple myeloma (20 patients), stage III–IV non-Hodgkin's lymphoma (8 patients), and stage C chronic lymphocytic leukemia (11 patients). The control group consisted of 15 healthy volunteers (Hb ≥ 120 g/L, aged 19–76 years). The serum levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), and interferon-γ (IFN-γ) were investigated. The correlation between the levels of hemoglobin and inflammatory cytokines was assessed using comparative and correlation analysis.

Results. It was found that the levels of inflammatory cytokines in the study group were several times higher compared to the controls. The level of TNF-α in patients with anemia was 130.8 ± 36.2 1 pg/ml (*n* = 39) *vs* 42.1 ± 13.2 pg/ml (*n* = 15), *p* < 0.012); the level of IL-1β was 484.1 ± 66.5 pg/ml (*n* = 30) *vs* 177.0 ± 43.7 pg/ml (*n* = 15), *p* < 0.01; the level of IL-6 was 466.2 ± 42.9 pg/ml (*n* = 19) *vs* 128.0 ± 36.5 pg/ml (*n* = 15), *p* < 0.01; the level of IFN-γ was 604.5 ± 57.4 pg/ml (*n* = 30) *vs* 47.7 ± 6.6 pg/ml (*n* = 15), *p* < 0.0001. Correlation analysis revealed the significant correlation between TNF-α and IFN-γ blood levels (*r* = 0.41, *p* < 0.05, *n* = 25), between TNF-α and IL-1β blood levels (*r* = 0.62; *p* < 0.01, *n* = 18), and between IFN-γ and IL-1β blood levels (*r* = 0.49, *p* < 0.01, *n* = 30), suggesting synergistic relationships. There was no correlation between IL-6 and other cytokines (*p* > 0.05). The negative relationship between the concentration of hemoglobin (severity of anemia) and cytokines such as IL-1β (*r* = –0.46; *p* < 0.01; *n* = 30), TNF-α (*r* = –0, 58; *p* < 0.01; *n* = 21) was identified, which indicates the negative effect on erythropoiesis, and therefore their potential role in the development of anemia in patients with LPD. In the control group, no relationship between cytokines, or between levels of hemoglobin and cytokines (*p* > 0.05, *n* = 15) was found.

Conclusions. The authors identified the synergistic relationships between the levels of inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, and IFN-γ, suggesting their potential role in the development of anemia in patients with LPD

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТЕАСОМ В ПЛАЗМЕ И СЫВОРОТКЕ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В. Романюк, Ю. Зинчук, Й. Калита, Х. Островский, Ю. Клочко

Белостокский медицинский университет, Белосток, Польша

Введение. Протеасомы — важные нелизосомальные протеолитические комплексы, существующие во всех эукариотических клетках. Элементарной функцией протеасом является разрушение поврежденных белков. Ингибирование протеасом ведет к накоплению этого белка, что обусловливает активацию каспазы и гибель клеток. Это соотношение используется в терапии рака, особенно при множественной миеломе (ММ). Измерение уровня протеасом могло бы предложить новый подход к диагностике, прогнозу и мониторингу противоопухолевого лечения у пациентов со злокачественными опухолями. Однако до настоящего времени концентрация протеасомы измерялась либо в плазме, либо в сыворотке.

Цель. Сравнить концентрации протеасом в плазме и сыворотке у больных ММ и здоровых добровольцев.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов с ММ (14 женщин и 16 мужчин, средний возраст 64 года) до лечения, после 3 циклов и после 6 циклов индукционной терапии и 32 здоровых добровольца (13 женщин, 19 мужчин, средний возраст 63 года). Кровь собирали в две пробирки: одну — с тринатрий цитратом (3,2 %) (плазма) и одну — с активатором образования сгустка (сывороткой). Образцы были собраны в отделении гематологии Белостокского медицинского университета (Польша). Исследование было одобрено комитетом по этике Белостокского медицинского университета. Концентрацию протеасом в плазме измеряли с использованием коммерческого теста (20S/26S Proteasome ELISA Kit, Enzo Life Science).

Результаты. Концентрация протеасом 20S у пациентов с ММ была значительно выше в плазме по сравнению с сывороточными величинами (2,061 *vs* 1,256 мкг/мл; p = 0,000001), в то время как у здоровых добровольцев увеличение измеряемого параметра в плазме и сыворотке находилось в пределах статистической значимости (1,56 *vs* 1,365 мкг/мл соответственно; p = 0,056). В группе больных ММ наблюдалось статистически значимое и положительное соотношение между концентрацией протеасом в плазме и сыворотке (r = 0,7521; p < 0,01). При корреляционном анализе в группе здоровых добровольцев полученные результаты находились в пределах статистической значимости (r = 0,3418; p = 0,056). Мы попытались оценить связь концентрации протеасом в плазме и сыворотке с хорошо известными параметрами прогноза у пациентов с ММ. Концентрация плазменной протеасомы положительно и статистически значимо коррелировала с уровнем β2-микроглобулина (r = 0,4873; p < 0,01), креатинина (r = 0,3932; p < 0,01), активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (r = 0,7176; p < 0,01), уровнем сывороточного белка (r = 0,319; p = 0,008) и кальция (r = 0,4812; p < 0,01). Концентрация протеасомы в сыворотке коррелировала только с ЛДГ (r = 0,5285; p < 0,01), а значительной связи с уровнем β2-микроглобулина, креатинина, сывороточного белка и кальция не отмечено.

Заключение. Концентрация протеасом в плазме лучше, чем в сыворотке, коррелирует с прогностическими факторами при ММ. Плазма является более предпочтительным биологическим материалом для определения концентрации протеасом.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

COMPARISON OF PLASMA AND SERUM PROTEASOME LEVELS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND IN HEALTHY VOLUNTEERS

W Romaniuk, J Zińczuk, J Kalita, H Ostrowska, J Kłoczko

Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland

Background. Proteasomes are important non-lysosomal proteolytic complexes that may be found in all eukaryotic cells. The function of proteasomes is the destruction of damaged proteins. Inhibition of proteasome function leads to the accumulation of damaged proteins, which results in the caspase activation and cell death. This phenomenon is used in cancer therapy, especially in multiple myeloma (MM). Measurement of proteasome levels might suggest a new approach to the diagnosis, prognosis and monitoring of cancer treatment in patients with malignant tumors. However, up until now, the proteasome levels have been measured either in plasma or serum.

Aim. To compare plasma and serum proteasome levels in MM patients and healthy volunteers.

Materials & Methods. The study included 30 patients with MM (14 women, 16 men, median age 64 years) before treatment, after 3 cycles and after 6 cycles of induction therapy, and 32 healthy volunteers (13 women, 19 men, median age 63 years). Blood samples were collected in two test tubes: one with trisodium citrate (3.2 %) (for plasma) and one with clot formation activator (for serum). Samples were collected in the hematology department of the Bialystok Medical University (Poland). The study was approved by the ethics committee of the Bialystok Medical University. Plasma proteasome levels were measured using a commercial test (20S/26S Proteasome ELISA Kit, Enzo Life Science).

Results. The level of proteasome 20S in patients with myeloma was significantly higher in plasma than that in serum (2.061 *vs* 1.256 μg/ml, p = 0.000001). In the group of healthy volunteers, the increase in the measured parameter in plasma and serum was within the statistical significance (1.56 *vs* 1.365 μg/ml, respectively, p = 0.056). In the group of patients with MM, a statistically significant and positive ratio was observed between the levels of proteasomes in plasma and serum (r = 0.7521; p < 0.01). In the correlation analysis of both materials in the group of healthy volunteers, the results were within the statistical significance (r = 0.3418; p = 0.056). We attempted to evaluate the correlation of proteasome levels in plasma and serum with well-known prognosis parameters in patients with MM. The plasma proteasome level positively and statistically significantly correlated with the level of β2-microglobulin (r = 0.4873, p < 0,01), creatinine (r = 0.3932, p < 0,01), lactate dehydrogenase (LDH) activity (r = 0,7176, p < 0,01), serum protein level (r = 0,319, p = 0,008) and calcium (r = 0,4812, p < 0,01). The serum proteasome concentration correlated only with LDH (r = 0.5285, p < 0.01), and there was no significant correlation with the level of β2-microglobulin, creatinine, serum protein and calcium.

Conclusion. The level of proteasomes in plasma better correlates with prognostic factors of MM compared to the serum levels. Plasma is a preferred biological material for determining the proteasome levels.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

НОВЫЕ МАРКЕРЫ АНОМАЛЬНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

В.В. Руденко[1], С.А. Казакова[1], А.С. Танас[1], В.С. Немировченко[2], А.В. Попа[2], Д.В. Залетаев[1], В.В. Стрельников[1]

[1] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Паттерны метилирования ДНК наследуются при делении клеток с высокой точностью. Нарушение распределения метилирования является маркерным событием процесса канцерогенеза и может играть значимую роль в инициации и прогрессии опухолевого перерождения генома.

Цель. Анализ системы маркеров метилирования ДНК при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей с целью выявить диагностический потенциал аберрантного метилирования, который может быть использован в т. ч. для выявления подтипов ОМЛ, обладающих различной чувствительностью к терапевтическим схемам.

Материалы и методы. Для определения профиля метилирования методом мультиплексной метил-чувствительной ПЦР использовались 39 образцов биологического материала костного мозга детей с ОМЛ, а также 6 образцов донорского костного мозга. Проанализированы образцы до лечения, а также на различных его этапах (после введения децитабина до блока AIE (группа 1); после блока AIE без децитабина (группа 2); после AIE, децитабина и HAM.

Результаты. Мы проанализировали статус метилирования промоторных областей 6 генов, продемонстрировавших аномальное метилирование при ОМЛ у детей. Образцы донорского костного мозга не обнаружили аномального метилирования исследуемых генов. Частота метилирования исследуемых генов приведена ниже. Группа 1 (n = 10) до лечения/после децитабина (%): *CLDN7* — 30/30, *SOX8* — 50/10, *EGFLAM* — 20/10, *THEM176A/176B* — 60/30, *CXCL14* — 90/80 и *GSG1L* — 10/0. Группа 2 (n = 25) до лечения/после AIE (%): *CLDN7* — 20,7/80, *SOX8* — 51,7/0, *EGFLAM* — 10,4/20, *THEM176A/176B* — 62/68, *CXCL14* — 96,6/100 и *GSG1L* — 10,4/8. Группа 2 (n = 15) после AIE, децитабина и HAM (%): *CLDN7* — 66,7, *SOX8* — 0, *EGFLAM* — 13,3, *THEM176A/176B* — 53,3, *CXCL14* — 100 и *GSG1L* — 0. В группе 1 по генам *SOX8, EGFLAM и TMEM176A/176B* частота метилирования снизилась на 50 % и более. Ген *CXCL14* показал снижение метилирования на 10 %, метилирование гена *CLDN7* осталось неизмененным (30 %). В группе 2 наблюдалось увеличение частоты метилирования гена *CLDN7* с 20,7 до 80 % (p < 0,0001) и уменьшение частоты метилирования гена *SOX8* с 51,7 до 0 (p < 0,0001). Сравнение пациентов из группы 1 (после приема децитабина) с пациентами из группы 2 (после AIE + децитабин) показало, что отчетливо выраженное различие в профиле метилирования в начале лечения нивелируется при введении в курс стандартной химиотерапии децитабина.

Выводы. Можно сделать следующие выводы: 1) предложенная система из 6 маркеров аномального метилирования является универсальной системой маркеров ОМЛ у детей; 2) показано, что использование деметилирующей терапии перед курсом химиотерапии значительно снижает уровень метилирования ДНК; 3) после блока AIE происходит увеличение частоты метилирования у 4 изучаемых генов, а снижение — у 2, что свидетельствует о клональной эволюции опухоли; 4) после введения деметилирующего агента на этапе между AIE и HAM частота метилирования изучаемых генов начинает снижаться незначительно, однако профиль метилирования панели становится близок к таковому в группе 1;

NEW MARKERS OF ABNORMAL METHYLATION OF DNA IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

VV Rudenko[1], SA Kazakova[1], AS Tanas[1], VS Nemirovchenko[2], AV Popa[2], DV Zaletaev[1], VV Strel'nikov[1]

[1] Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation
[2] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. The DNA methylation patterns are inherited with high accuracy during cell replication. The disruption of methylation is a marker of carcinogenesis and can play a significant role in the initiation and progression of cancer-associated genome damage.

Aim. To analyse the DNA methylation markers in children with acute myeloid leukemia (AML) to estimate the diagnostic value of aberrant methylation, which can also be used for the detection of subtypes of AML with different sensitivity to therapeutic regimens.

Materials & Methods. The methylation profile by means of multiplex methyl-sensitive PCR was evaluated in 39 samples of bone marrow of children with AML and 6 samples of bone marrow of donors. Samples were analysed before treatment and at various stages of treatment (after the administration of decitabine before the AIE block (group 1), after AIE block without decitabine (group 2), after AIE with decitabine and HAM.

Results. We analysed the methylation status in promoter regions of 6 genes that demonstrated abnormal methylation in children with AML. No abnormal methylation was found in samples of the bone marrow donors. The methylation frequencies of the genes are the following. Group 1 (n = 10) before treatment/after decitabine (%): *CLDN7* 30/30, *SOX8* — 50/10, *EGFLAM* — 20/10, *THEM176A/176B* — 60/30, *CXCL14* — 90/80 and *GSG1L* — 10/0. Group 2 (n = 25) before treatment/after AIE (%): *CLDN7* — 20.7/80, *SOX8* — 51.7/0, *EGFLAM* — 10.4/20, *THEM176A/176B* — 62/68, *CXCL14* — 96.6/100 and *GSG1L* — 10.4/8. Group 2 (n = 15) after AIE, decitabine and HAM (%): *CLDN7* — 66.7, *SOX8* — 0, *EGFLAM* — 13.3, *THEM176A/176B* — 53.3, *CXCL14* — 100 and *GSG1L* — 0. In Group 1 for the genes *SOX8*, *EGFLAM* and *TMEM176A/176B*, the methylation rate decreased by 50 % or more. The *CXCL14* gene showed a 10 % reduction in the methylation, the methylation of the *CLDN7* remained unchanged (30 %). In group 2 there was an increase in the frequency of the *CLDN7* methylation from 20.7 to 80 % (p < 0.0001) and a decrease in the frequency of the *SOX8* gene methylation from 51.7 to 0 (p < 0.0001). Comparison of the patients from group 1 (after receiving decitabine) with the patients from group 2 (after AIE + decitabine) showed that a distinct difference in the methylation profile at the beginning of treatment is neutralized by the introduction of the standard decitabine chemotherapy.

Conclusions. The authors conclude that 1) the proposed system of 6 markers of abnormal methylation is a universal system of AML markers in children. 2) The use of the demethylation therapy before the course of chemotherapy significantly reduces the level of the DNA methylation. 3) After the AIE block, the methylation frequency in the 4 studied genes increases and decreases in 2 other genes under study, which indicates a clonal evolution of the tumor. 4) The introduction of the demethylating agent between AIE and HAM insignificantly decreases the methylation rate; however, the methylation profile of the panel becomes close to that in group 1. 5) Finally, the developed system may be used to detect the malignant progression of blast cells since they reveal an abnormal methylation profile.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. AV Popa, a member of the editorial board of "*Clinical Oncohematology.*

5) с помощью разработанной системы возможна оценка злокачественной прогрессии бластных клеток, т. к. бластные клетки после химиотерапии морфологически считаются нормальными, при этом они демонстрируют профиль аномального метилирования опухолевых клеток.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Попа, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЭКСПРЕССИЯ BCL-2 И CD30 НА КЛЕТКАХ ХОДЖКИНА И РИД—ШТЕРНБЕРГА ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА КАК НЕЗАВИСИМЫЙ КРИТЕРИЙ ПЛОХОГО ПРОГНОЗА

А.А. Рукавицын, А.Н. Бобин, М.С. Печерская, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Существует множество прогностических критериев для стратификации по группам риска лимфомы Ходжкина. Наиболее применимая система IPS-7, однако данная стратификация не учитывает фенотип опухолевой клетки. Имеются данные о связи выживаемости больных и антигенного профиля клеток Рид—Штернберга (РШ). В работе приводятся данные собственного исследования о влиянии экспрессии bcl-2 и CD30 на опухолевых клетках и выживаемости без прогрессирования после лечения по протоколу ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин).

Цели. Изучить прогностическую роль проапоптотического белка bcl-2 и антигена CD30 на клетках РШ в совокупности с имеющимися критериями IPS.

Материалы и методы. В исследование было включено 85 не получавших лечения пациентов с установленным в период с 2002 г. по январь 2016 г. диагнозом лимфомы Ходжкина; возраст 19–79 лет (медиана 29,6 года). Критерии включения: гистологически подтвержденный диагноз классической лимфомы Ходжкина, наличие фиксированного в парафине до момента начала химиотерапии (ХТ) образца лимфатического узла или другой пораженной ткани, минимальная длительность наблюдения после последнего цикла ХТ составляла не меньше 18 мес.

Результаты. Группа пациентов с bcl-2+ характеризовалась меньшим уровнем ответа на лечение: 24 (28 %) пациента достигли частичной ремиссии или более лучшего результата по сравнению с 49 (57,6 %) больными из группы bcl-2–. 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе bcl-2+ составила 82 *vs* 96 % в группе bcl-2– (p = 0,018).

Выводы. Регрессионная модель Кокса с включением bcl-2+, CD30+, bcl-2+/CD30+ и имеющихся параметров IPS показала, что экспрессия bcl-2 на клетках РШ может выступать как независимый фактор плохого прогноза, 3-летняя БСВ составила 52 и 90 % в пользу популяции bcl-2– (p = 0,022). Больший относительный риск наблюдался в когорте с синхронной экспрессией bcl-2 и CD30, в которой 3-летняя БСВ составила 47 % (относительный риск 1,6; p = 0,012).

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

EXPRESSION OF BCL-2 AND CD30 ON HODGKIN AND REED-STERNBERG CELLS IN HODGKIN'S LYMPHOMA AS AN INDEPENDENT CRITERION OF ADVERSE PROGNOSIS

AA Rukavitsyn, AN Bobin, MS Pecherskaya, OA Rukavitsyn

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Background. There are many prognostic criteria for risk stratification of Hodgkin's lymphoma. The most applicable system is IPS-7, but this stratification does not take into account the phenotype of cancer cells. The association between the patient survival and Reed-Sternberg cells (RS) antigenic profile has been shown. In this study, we evaluated the effect of bcl-2 and CD30 expression in cancer cells on the progression-free survival after the treatment with the ABVD protocol (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine).

Aims. To study the prognostic value of the proapoptotic protein bcl-2 and antigen CD30 in the RS cells in conjunction with the available IPS criteria.

Materials & Methods. The study included 85 untreated patients, diagnosed with Hodgkin's lymphoma within a period from 2002 to January 2016, aged 19–79 years (median age 29.6 years). The inclusion criteria were histologically confirmed diagnosis of classical Hodgkin's lymphoma, the presence of a sample of the lymph node or other affected tissue fixed in paraffin before the beginning of chemotherapy (CT), the minimum follow-up after the last CT cycle of at least 18 months.

Results. The bcl-2+ group had lower response rates: 24 (28 %) patients achieved partial or better remission compared with 49 patients (57.6 %) of the bcl-2– group. The 3-year event-free survival (EFS) in the bcl-2+ group was 82 % *vs* 96 % in the bcl-2– group (p = 0.018).

Conclusions. The Cox regression model with the inclusion of bcl-2+, CD30+, bcl-2+/CD30+ and the available IPS parameters showed that the expression of bcl-2 on the RS cells may serve as an independent risk factor of poor prognosis, the 3-year EFS was 52 and 90 % in favor of the population of bcl-2– (p = 0.022). A greater relative risk was observed in the cohort with the synchronous expression of bcl-2 and CD30, in which a 3-year EFS was 47 % (relative risk 1.6, p = 0.012).

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

А.А. Рукавицын, С.И. Курбанов

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

Введение. Одним из наиболее точных и доступных методов визуализации лимфоидных неоплазий является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией (МС-КТ). В статье представлены данные собственного ретроспективного исследования результатов зависимости степени накопления фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ), измеренной в стандартной шкале захвата (SUV), и исхода лечения больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ), а также продемонстрировано различие уровня SUV у первичных больных ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цели. Определить зависимость степени накопления 18F-ФДГ, измеренной в SUV, с результатом лечения первой линии химиотерапии больных с ЛХ. Оценить возможность дифференциальной диагностики между ЛХ и ДВКЛ по степени накопления 18F-ФДГ.

Материалы и методы. С целью стадировать опухолевый процесс всем больным выполнялось совмещенное исследование ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. Для анализа степени накопления в вовлеченных зонах избирался максимальный уровень зарегистрированной стандартной величины захвата (SUVmax). Полученные данные сравнивали с результатами ответа на лечение у больных ЛХ после 4–6 курсов химиотерапии по протоколу ABVD. Также сравнивались средние значения SUV у больных ЛХ и ДВКЛ.

Результаты и заключение. В период с 2011 г. по декабрь 2016 г. в исследование ретроспективно включили 151 пациента в возрасте 19–75 лет (средний возраст 32,7 года) с диагнозом ДВКЛ (n = 51) и ЛХ (n = 100). Среднее значение SUV при ЛХ было статистически значимо ниже, чем при ДВКЛ, — 15,07 ± 7,2 и 44,6 ± 12,6 соответственно (p < 0,001). Также величина степени накопления 18F-ФДГ (SUV) не имела прогностического влияния на скорость метаболического ответа и сокращение опухолевой массы.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

NEW POSSIBILITIES OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF HODGKIN'S LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

AA Rukavitsyn, SI Kurbanov

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Background. One of the most accurate and accessible imaging methods of lymphoid tumors is positron emission tomography (PET) combined with multispiral computed tomography (MSCT). The article presents the results of a retrospective study of the correlation between the fluorodeoxyglucose (18F-FDH) accumulation measured using the standardized uptake value (SUV) method and the treatment outcomes in patients with Hodgkin's lymphoma (HL), and a difference in the SUV level in primary patients with HL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Aims. To determine the relationships between SUV-measured 18F-FDH accumulation between the result of the first line chemotherapy in patients with HL. To assess the possibility of finding diagnostically relevant differences in the degree of accumulation of 18F-FDH in patients with HL and DLBCL.

Materials & Methods. In order to determine the cancers stage, all patients had combined 18F-FDG PET-CT performed. For the analysis of the accumulation degree in the involved zones, the maximum level of the registered standardized uptake value (SUVmax) was used. The obtained data were compared with the treatment response in patients with HL after 4–6 courses of chemotherapy according to the ABVD protocol. Average indices of SUV in patients with HL and DLBCL were compared.

Results & Conclusion. Between 2011 and December 2016, the study retrospectively included 151 patients aged 19–75 years (median age 32.7 years) diagnosed with DLBCL (n = 51) and HL (n = 100). The average value of SUV for HL was significantly lower compared to DLBCL group: 15.07 ± 7.2 and 44.6 ± 12.6, respectively (p < 0.001). Also, the index of the accumulation degree of 18F-FDH (SUV) had no prognostic effect on the speed of metabolic response and reduction of the tumor mass.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

СОСТОЯНИЕ СТРУКТУР ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ НИШИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Н.Ю. Семенова, С.С. Бессмельцев, З.Е. Артюхина, В.И. Ругаль

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Множественная миелома (ММ) — заболевание, обусловленное злокачественной трансформацией В-лимфопоэза, следствием которого является развитие клона миеломных клеток, пролиферирующих в интрамедуллярных пространствах костной ткани. Наряду с характерными для заболеваний системы крови чертами ММ имеет ключевые отличительные особенности — длительная локализация пролиферирующих миеломных клеток в костномозговых пространствах без выхода в циркуляцию и выра-

CHANGES OF HEMATOPOIETIC STEM CELL NICHE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

NYu Semenova, SS Bessmel'tsev, ZE Artyukhina, VI Rugal'

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Multiple myeloma (MM) is the result of malignant transformation of B-lymphopoiesis, which leads to the proliferation of cloned myeloma cells in the bone marrow. Along with the common signs of blood diseases, MM is characterized by long-term preservation of proliferating myeloma cells in bone marrow without going into circulation resulting in severe disturbance of osteogenesis. The retention of hematopoietic stem cells in the resting phase, their proliferation and the direction of differentiation towards B-lymphopoiesis are determined by the stromal microenvironment that form the hematopoi-

женные нарушения остеогенеза. Поддержание гемопоэтических стволовых клеток в фазе покоя, их пролиферация и направление дифференцировки в сторону В-лимфопоэза определяются стромальными элементами микроокружения, которые формируют гемопоэтическую нишу. Ключевыми структурами гемопоэтической ниши являются эндостальные стромальные клетки костного мозга, сосуды микроциркуляции, интратрабекулярный и экстрацеллюлярный матрикс.

Цель. Изучить морфофункциональные особенности стромальных структур костного мозга, формирующих гемопоэтическую нишу, у больных с первично установленным диагнозом ММ.

Материалы и методы. Материалом исследований послужили трепанобиопсии подвздошной кости 62 больных ММ с интерстициальной и диффузной инфильтрацией костного мозга. В исследовании применяли гистологические, гистохимические и иммуногистохимические (ИГХ) методы.

Результаты. Объем поражения костного мозга опухолевыми клетками в трепанобиоптатах колебался от 25 до 80 %. Вне зависимости от типа инфильтрации у всех больных регистрировались очаговые деструктивные изменения костной ткани — участки гладкой резорбции без видимой активности остеокластов. При интерстициальном расположении миеломных клеток изменения были выражены в меньшей степени. Во всех случаях отмечалось усиление ретикулинового фиброза. При интерстициальном и диффузном типах поражения, особенно при выраженной степени клональности ММ (соотношение между клональными и нормальными плазматическими клетками по данным проточной цитометрии), установлены морфологические изменения эндостальных клеток и усиление ангиогенеза. На поверхности костных балок обнаружено увеличение количества эндостальных стромальных клеток вытянутой формы с уплощенными ядрами, глыбчатой структурой хроматина. Плотность микрососудов при ИГХ-исследованиях с антителами CD31, CD34 cl.II (Dako) была усилена. Большее количество микрососудов регистрировалось в эндостальной зоне при всех типах поражения костного мозга (по сравнению с нормой), при этом общее количество микрососудов могло не превышать таковое в норме. Установлено снижение экспрессии коллагена I типа костного матрикса и усиление экспрессии коллагена IV типа, что связано с повышением плотности микрососудов. Интратрабекулярный коллаген I типа разрыхлялся, оссификация снижалась, что наиболее заметно обнаруживалось в зонах резорбции трабекул. Одновременно нарастал объем коллагена IV типа в эндостальных пространствах костного мозга. Характерной особенностью было появление очаговой сети ретикулиновых волокон в субэндостальных и периваскулярных пространствах.

Выводы. Развитие ММ сопровождается изменением морфофункционального состояния стромальных структур кроветворного микроокружения, формирующих гемопоэтическую нишу. Дефекты гемопоэтической ниши могут приводить к нарушениям развития В-лимфоцитов и патологическим изменениям костной ткани у больных ММ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

etic niche. The key structures of the hematopoietic stem cell niche are endosteal stromal bone marrow cells, microcirculation vessels, intratrabecular and extracellular matrix.

Aim. To study the morphofunctional changes in bone marrow stromal microenvironment in patients with a primary diagnosis of MM.

Materials & Methods. The authors study the bone marrow biopsies of 62 MM patients with interstitial and diffuse bone marrow infiltration. The study used histological, histochemical and immunohistochemical (IHC) methods.

Results. The involvement of the bone marrow by cancer cells ranged from 25 to 80 %. Regardless of the type of infiltration, focal destructive changes in bone tissue were detected in all patients: sites of smooth resorption without visible osteoclast activity. The interstitial location of myeloma cells was associated with lesser changes. In all cases, increased reticulin fibrosis was found. In the interstitial and diffuse type of lesion, especially when the degree of MM clonality was high (the ratio between clonal and normal plasma cells according to flow cytometry data), morphological changes of endosteal cells and enhancement of angiogenesis were detected. An increase in the number of elongated endosteal stromal cells with flattened nuclei, a lumpy structure of chromatin were detected on the surface of bone beams. IHC tests with CD31, CD34 cl.II (Dako) antibodies showed the enhanced density of microvessels. A greater number of microvessels was found in the endosteal zone for all types of bone marrow damage (compared to the norm), while the total number of microvessels did not necessarily exceed the norm. A decrease in the expression of type I collagen of bone matrix and an increase in the expression of type IV collagen, which is associated with an increase in the density of microvessels, were detected. Type I intratrabecular collagen fibers loosened, ossification was reduced, which was most noticeable in the trabecular resorption zones. Simultaneously, the volume of type IV collagen increased in the endosteal spaces of the bone marrow. The appearance of a focal network of reticulin fibers in subendosteal and perivascular spaces was characteristic.

Conclusions. The development of MM is accompanied by a change in the morphofunctional state of the stromal structures of the hematopoietic microenvironment that form the hematopoietic niche. Defects of the hematopoietic niche can lead to impaired development of B-lymphocytes and pathological changes in bone tissue in MM patients.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова

Государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Несмотря на современные возможности терапии, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием с большим разнообразием исходов в зависимости от наличия факторов риска. Классификация ММ на основании критериев Durie—Salmon и ISS включает в первую очередь факторы риска, связанные с самим заболеванием. Тем не менее факторы, связанные с пациентом, такие как сопутствующие заболевания и нарушения функции органов, которые дополнительно влияют на исход опухолевого процесса, пока еще не вполне интегрированы в прогностические модели.

Цель. Проанализировать влияние прогностических факторов (возраст, пол, соматическое состояние и сопутствующие заболевания), а также индексов коморбидности Charlson и Freiburger на общую выживаемость (ОВ) пациентов с ММ.

Материалы и методы. Обследовано 206 больных ММ (91 мужчина и 115 женщин) в возрасте 36–81 год (медиана 68 лет). При статистическом анализе использовался пакет программ SPSS 23. Влияние изучаемых факторов на отдаленный прогноз оценивали по отношению шансов (95%-му доверительному интервалу). При разработке модели прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа.

Результаты. При проведении многофакторного анализа все исследуемые прогностические факторы, такие как соматический статус, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2, наличие любой солидной опухоли или ее метастазов, оказывали существенное влияние на показатели ОВ. Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ММ на момент установления диагноза составила 80 %. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были болезни ЖКТ (88,4 %), сердечно-сосудистой (78,6 %), мочевыделительной (44,5 %) и эндокринной систем (26,8 %). При оценке прогностического влияния на ОВ индекса коморбидности Charlson и индекса Freiburger показано, что оба индекса статистически значимо влияют на выживаемость пациентов с ММ в зависимости от увеличения баллов по этим шкалам ($p < 0{,}001$). Так, медиана выживаемости при оценке индекса Freiburger составила 55, 29,5 и 19,5 мес. для 0, 1 и 2–3 баллов соответственно. Индекс коморбидности Charlson также указал на статистически значимое различие в выживаемости пациентов для соответствующих 0, 1–2 и ≥ 3 баллов.

Заключение. Таким образом, сопутствующие заболевания пациентов влияют на выживаемость и эффективность лечения у больных ММ, снижая эти показатели.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

NV Skvortsova, TI Pospelova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. Despite current therapeutic options, multiple myeloma (MM) remains an incurable disease with a wide variety of outcomes depending on the risk factors of the patients. The classification of MM based on the Durie-Salmon and ISS criteria primarily involves risk factors associated with the disease itself. However, factors related to the patient, such as comorbidities and organ dysfunction, which additionally affect the outcome of the cancer process, are not yet fully integrated into the prognostic models.

Aim. To analyse the effect of prognostic factors: age, gender, somatic state and comorbidities, as well as the Charlson and Freiburger comorbidity indices, on the overall survival (OS) of patients with MM.

Materials & Methods. 206 patients with MM (91 men, 115 women), aged 36–81 (median age 68 years) were examined. The SPSS 23 software package was used for statistical analysis. The effect of the studied factors on the long-term prognosis was evaluated by the odds ratio (95% confidence interval). When developing a model for predicting the probability of an unfavorable outcome, methods of correlation, factorial, and regression analysis were used.

Results. In the multivariate analysis, all the prognostic factors, such as somatic status, glomerular filtration rate less than 30 ml/min/1.73 m^2, the presence of any solid tumor or its metastases, had a significant effect on the OS rate. The prevalence of concomitant pathology in patients with MM at the time of diagnosis was 80 %. Gastrointestinal diseases (88.4 %), cardiovascular (78.6 %), urinary (44.5 %) and endocrine systems (26.8 %) were the most common comorbidities. When assessing the prognostic effect of the Charlson comorbidity index and the Freiburger index on OS, it was discovered that both indices statistically significantly affect the survival of patients with MM, depending on the increase in values on these scales ($p < 0.001$). Thus, the median survival rate for the Freiburger index was 55.0, 29.5 and 19.5 months for 0, 1, and 2–3 points, respectively. The Charlson index of comorbidity also indicated a statistically significant difference in the survival of patients corresponding to 0, 1–2 and ≥ 3 points.

Conclusion. The comorbidities affect the survival rate and efficacy of treatment in MM patients, lowering these rates.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

С.А. Смирнихина[1], Е.Ю. Челышева[2], А.В. Лавров[1,3], И.В. Мозговой[3], Э.П. Адильгереева[1], О.А. Шухов[2], А.Г. Туркина[2], С.И. Куцев[1,3]

[1] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[3] ФГБОУ «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — онкогематологическое заболевание, развивающееся в результате реципрокной транслокации (9;22) с образованием химерного гена BCR/ABL. Таргетная терапия позволяет добиться глубокой молекулярной ремиссии у 50–76 % пациентов, однако, согласно современным рекомендациям, терапия ХМЛ остается пожизненной, несмотря на то что в ряде исследований уже показана возможность безопасного ведения ремиссии без терапии (РБТ). Установлено, что примерно у 50 % пациентов при отмене терапии развивается молекулярный рецидив (МР). В настоящее время ведется активный поиск прогностических факторов повышения вероятности успешной отмены лечения.

Цель. Поиск и оценка прогностической значимости молекулярно-генетических маркеров, обладающих предиктивным значением в исходе отмены ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. На первом этапе проведено полноэкзомное секвенирование (PGM Ion Torrent, Life Technologies) образцов ДНК, выделенных из периферической крови 6 больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО), под которым подразумевали уровень BCR/ABL ≤ 0,01 % IS. После отмены терапии ИТК у 3 из 6 больных развился МР (потеря большого молекулярного ответа [БМО] или уровень BCR/ABL > 0,1 % IS), у остальных 3 больных сохранялся глубокий МО при сроке наблюдения минимум 2 года. На втором этапе была проведена верификация полученных результатов секвенированием по Сэнгеру на выборке из 27 пациентов с хронической фазой ХМЛ, из которых 22 были участниками клинического исследования метода наблюдения без терапии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Группы риска по Sokal на момент диагноза низкая/промежуточная/высокая были у 17/8/2 пациентов соответственно. Терапия до прекращения лечения: иматиниб (n = 17) и нилотиниб (n = 10). Лечение в анамнезе интерфероном имело место у 4 из 27 больных. Медиана длительности терапии последним ИТК составила 6 лет (диапазон 3–15 лет). До прекращения лечения у всех пациентов глубокий МО сохранялся 1 год и более.

Результаты. По результатам полноэкзомного секвенирования отобрано 4 маркера, связанных с рецидивом: rs1800440 (в гене CYP1B1), rs67925233 (ALPK2), rs839 (IRF1) и отсутствие rs34006803 (PARP9). На втором этапе была проведена верификация полученных маркеров в дополнительной группе пациентов. Потеря БМО (развитие МР) после отмены ИТК зарегистрирована у 14 (52 %) из 27 больных при медиане наблюдения 3 мес. (диапазон 1–13 мес.), терапия возобновлена у всех 14 больных. У 13 (48 %) больных продолжено наблюдение без лечения при медиане наблюдения 9 мес. (диапазон 6–31 мес.). Пациенты, в геноме которых присутствовало 3 или 4 маркера, сохраняли РБТ в 33,3 % (4 из 12) случаев, тогда как пациенты с 2 и менее маркерами — в 60 % (9 из 15). Таким образом, выявлена тенденция уменьшения доли пациентов

PROGNOSTIC GENETIC MARKERS OF RELAPSES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AFTER WITHDRAWAL OF TYROSINE KINASE INHIBITORS

SA Smirnikhina[1], EYu Chelysheva[2], AV Lavrov[1,3], IV Mozgovoi[3], EP Adil'gereeva[1], OA Shukhov[2], AG Turkina[2], SI Kutsev[1,3]

[1] Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation
[2] National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation
[3] NI Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russian Federation

Background. Chronic myeloid leukemia (CML) is an oncohematological disease that develops as a result of reciprocal translocation (9;22) with the formation of a chimeric BCR/ABL gene. Targeted therapy achieves deep molecular remission in 50–76 % of patients. However, according to current recommendations, CML therapy remains lifelong, despite the fact that a number of studies have already shown the possibility of safe remission without therapy (RWT). It was discovered that approximately 50 % of patients develop a molecular relapse with the cessation of therapy. Currently, there is an active search for prognostic factors to increase the likelihood of successful treatment cessation.

Aim. Search and estimation of prognostic significance of molecular-genetic markers having a predictive value in the outcome of withdrawal of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with CML.

Materials & Methods. In the first stage, we conducted whole genome sequencing (via PGM Ion Torrent, Life Technologies) of DNA samples isolated from the peripheral blood of 6 patients with deep molecular response (MR), or BCR/ABL level ≤ 0.01 % IS. After the withdrawal of the ITK therapy, 3 out of 6 patients developed a molecular relapse (loss of a major molecular response [MMR] or BCR/ABL level > 0.1 % IS); the remaining 3 patients retained a deep MR during a follow-up period of at least 2 years. In the second stage, the results were verified by the Sanger sequencing in a sample of 27 patients with the chronic phase of CML, of which 22 were participants in a clinical study of the observation method without therapy in the National Medical Hematology Research Center. Risk groups by the Sokal score at the time of diagnosis were low/intermediate/high in 17/8/2 patients, respectively. The treatment before the discontinuation of therapy consisted of: imatinib (n = 17) and nilotinib (n = 10). Four of 27 patients had had interferon therapy. The median duration of therapy with the last TKI was 6 years (range 3–15 years). Before the cessation of treatment, all patients retained deep MR for 1 year or more.

Results. Based on the results of the whole genome sequencing, 4 markers associated with relapsing were selected: rs1800440 (in the CYP1B1 gene), rs67925233 (ALPK2), rs839 (IRF1) and absence of rs34006803 (PARP9). At the second stage, these markers were verified in another group of patients. MMR loss (development of a molecular relapse) after the discontinuation of TKIs was registered in 14 (52 %) of 27 patients with the median follow-up period of 3 months (range 1–13 months); the therapy was resumed in all 14 patients. 13 (48 %) patients stayed under observation without treatment with the median follow-up period of 9 months (range 6–31 months). Patients with 3 or 4 markers in the genome retained RWT in 33.3 % (4 of 12) of cases, while patients with two or less markers retained RWT in 60 % (9 of 15) of cases. Thus, the proportion of patients with RWT tends to decrease with an increase in the number of the above-described genetic markers. The cohorts were comparable in terms of the Sokal risk group stratification and the duration of the last TKI therapy. However, the sample size was too small to detect a statistically significant correlation, and further research is required.

с РБТ при повышении числа выше описанных генетических маркеров. Когорты были сопоставимы по группе риска по шкале Sokal и длительности приема последнего ИТК. Однако объем выборки небольшой, что пока не позволяет обнаружить статистически значимую корреляцию, поэтому требуется продолжение исследования.

Выводы. В работе показано снижение вероятности сохранения РБТ при ХМЛ после отмены ИТК при наличии в генотипе пациентов одновременно 3 или 4 маркеров: наличие rs1800440, rs67925233, rs839 и отсутствие rs34006803.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Conclusions. The research shows a decrease in the probability of RWT preservation in CML patients after the discontinuation of TKIs in the presence of 3 or 4 markers in the patients' genotype: the presence of rs1800440, rs67925233, rs839 and the absence of rs34006803.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНОМ А-2В

И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, М.В. Калинина, Е.И. Пустовая, А.О. Абдуллаев, А.Б. Судариков, А.Л. Меликян

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. В доступной литературе много сообщений об эффективности терапии миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) пегилированным интерфероном-α.

Цель. Оценить эффективность и безопасность цепэгинтерферона α-2b у пациентов с истинной полицитемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ).

Материалы и методы. С 28.01 по 15.12.2016 в исследование включено 17 пациентов с Ph-негативными МПЗ (15 — с ИП, 2 — с ЭТ). Возраст составил 24–62 года, было 10 мужчин и 7 женщин. Сравнительная характеристика гематологических показателей у больных ИП представлена в таблице.

Показатель	Мужчины	Женщины
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	5,18–7,1	5,57–7,7
Гемоглобин, г/л	150–190	154–187
Гематокрит, %	44–60,7	51–59,2
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	343–1165	415–927
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	5,94–14	9,2–16,8

Число тромбоцитов у 2 больных ЭТ было 629 и 1315 × 10^{9}/л соответственно. Мутация *JAK2*V617F выявлена в 100 % наблюдений. Аллельная нагрузка — 4,5–81 %. Спленомегалия выявлена у 10 больных, нормальные размеры селезенки — у 7. Дозировка препарата в зависимости от массы тела пациента — 100–160 мкг. Симптоматическая терапия: ацетилсалициловая кислота — 10 больных, дипиридамол/пентоксифиллин — 4, клопидогрел + ацетилсалициловая кислота — 2, не проводилась — 1 пациент, кровопускания — 5.

Результаты. Предварительная оценка эффективности терапии проведена у 10 больных (6 мес. терапии). Полный гематологический ответ получен у 8 больных, частичный — у 2. Полный клинический ответ достигнут у 4 пациентов, частичный (сохраняется спленомегалия) — у 6. У всех больных отсутствует потребность в проведении кровопусканий. Молекулярный ответ оценен как снижение аллельной нагрузки *JAK2*V617F (n = 7) и отсутствие динамики (n = 3). Гематологические нежелательные явления: 5 больных — лейкопения I–II

PRELIMINARY RESULTS OF A STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CEPEGINTERFERON A-2B THERAPY OF PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

IN Subortseva, EA Gilyazitdinova, TI Kolosheinova, MV Kalinina, EI Pustovaya, AO Abdullaev, AB Sudarikov, AL Melikyan

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. The existing studies report on the efficacy of the therapy of myeloproliferative diseases (MPD) with pegylated interferon-α.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of cepeginterferon α-2b in patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET).

Materials & Methods. From January 28 to December 15, 2016, 17 Ph-negative MPD patients (15 patients with IP, 2 patients with ET) participated in the research. The age range was 24–62 years; 10 patients were male, 7 were female. The comparative characteristics of hematological parameters in patients with PV are presented in the table.

Parameter	Male	Female
Erythrocytes, $\times 10^{12}$/L	5.18–7.1	5.57–7.7
Hemoglobin, g/L	150–190	154–187
Hematocrit, %	44–60.7	51–59.2
Thrombocytes, $\times 10^{9}$/L	343–1165	415–927
Leukocytes, $\times 10^{9}$/L	5.94–14	9.2–16.8

The number of platelets in 2 patients with ET was 629 and 1315 × 10^{9}/L, respectively. The *JAK2*V617F mutation was detected in 100 % of cases. The allelic load was 4.5–81.0 %. Splenomegaly was detected in 10 patients; the normal size of the spleen was observed in 7 patients. The dosage of the drug, depending on the patient's body weight, was 100–160 μg. The patients received the following symptomatic therapy: acetylsalicylic acid was administered to 10 patients, dipyridamole/pentoxifylline was administered to 4 patients, clopidogrel + acetylsalicylic acid were administered to 2 patients, 1 patient received no therapy, and 5 patients were treated with bloodletting.

Results. A preliminary evaluation of the treatment efficacy was performed in 10 patients (after 6 months of therapy). A complete hematologic response was achieved in 8 patients, a partial response was achieved in 2 patients. A complete clinical response was achieved in 4 patients, a partial clinical response (with splenomegaly remaining) was achieved in 6 patients. Phlebotomy was not necessary for any patients. The molecular response was estimated as a decrease in the *JAK2*V617F allelic load (n = 7) and lack of dynamics (n = 3). Hematological adverse

степени (не требует отмены препарата), 8 — повышение аланин-/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) I–II степени (не требует отмены препарата, но назначены гепатопротекторы), 1 — повышение АЛТ/АСТ и билирубина (перерыв в терапии 2 нед., затем лечение продолжено в прежней дозировке). Негематологические нежелательные явления: 1 больной — обострение псориаза.

Выводы. Терапия цепэгинтерфероном α-2b показала высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у больных ИП и ЭТ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

events were as follows: I–II degree leukopenia in 5 patients (which did not require drug discontinuation), I–II degree increase of alanine/aspartate aminotransferase (ALT/AST) (which did not require drug discontinuation, but hepatoprotectors were administered) in 8 patients, increased ALT/AST and bilirubin (followed by suspension of therapy for 2 weeks, then treatment was continued at the previous dosage) in 1 patient. A non-hematological adverse events in the form of exacerbation of psoriasis were detected in 1 patient.

Conclusions. Therapy with cepeginterferon α-2b has shown a high efficacy and acceptable toxicity profile in patients with PV and ET.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

СПЕКТР МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ, ОБНАРУЖЕННЫХ ПРИ БИОПСИИ ПОЧЕК: ОПЫТ НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ИНДИИ

Н.В. Ситалекшми, Н.В. Смит, М.Р. Бинду, Дж. Анни

Амритский институт медицинских наук, Коччи, Керала, Индия

Введение. К моноклональным гаммапатиям относятся злокачественные опухоли (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема), а также моноклональные гаммапатии неясного генеза. Спектр поражений почек, наблюдаемый при моноклональных гаммапатиях, в последнее время расширился. Кроме тубулярной нефропатии и болезней накопления при данной патологии сталкиваются с большим количеством морфологических изменений. Мы представляем результаты исследования этих изменений на основании материала биопсий, выполненных в нашем институте в течение 2 лет.

Цели. Проанализировать спектр патологических изменений, обнаруженных в материале биопсий почек при диагностике моноклональных гаммапатий; проанализировать клинические и патоморфологические данные, полученные при изучении этих случаев.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование на базе Амритского института медицинских наук Коччи (Керала, Индия) с января 2014 г. по декабрь 2015 г. В исследование были включены все образцы биопсии почек, которые получены в отделении патологии института, при этом диагноз моноклональной гаммапатии был подтвержден с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)/анализа свободных легких цепей/электрофореза (исключая нефропатии IgA). Проанализирована клиническая картина, а также диагноз и данные, полученные в результате биопсий.

Результаты. Всего было проанализировано 50 случаев: 25 мужчин и 25 женщин. Среди тубулярных нефропатий 9 случаев (4 — κ, 5 — λ) проявлялись как острая почечная недостаточность, 3 случая (2 — λ и 1 — κ с персистирующей болезнью легких цепей [БЛЦ]) и 1 случай амилоидоза (λ) — как быстропрогрессирующая хроническая почечная недостаточность. По результатам биопсии почек выявлены следующие патологии: амилоидоз (n = 28), тубулярная нефропатия (n = 18) и по 1 случаю пролиферативного гломерулонефрита с моноклональными депозитами иммуноглобулина (ПГНМДИ) и острого тубулоинтерстициального нефрита. Ограничение накопления свободных цепей было выявлено в 21 из 28 случаев амилоидоза (λ-цепи), в 1 случае наблюдались амилоидные цилиндры. В большинстве случаев амилоидоза показано накопление амилоида не только в клубочках, но и в сосудах и интерстиции (ИФА). В нескольких случаях также показано наличие осадка тубулярной базальной мембраны. При исследовании было

SPECTRUM OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES DETECTED THROUGH RENAL BIOPSY: THE EXPERIENCE OF THE NON-SPECIALIZED CENTER OF INDIA

NV Sitalekshmi, NV Smith, MR Bindu, J Anni

Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, Kerala, India

Background. Monoclonal gammopathy includes malignant tumors (multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia), as well as precancerous conditions such as monoclonal gammopathies of unknown genesis. The spectrum of renal lesions observed in patients with monoclonal gammopathy has recently expanded. In addition to tubular nephropathy and deposition diseases, this pathology brings a large number of morphological changes. We present the results of the study of these changes on the basis of the biopsy material obtained at our institute within 2 years.

Aims. To analyse the spectrum of pathological changes found in the material of kidney biopsies when registering monoclonal gammopathies; to analyse the clinical and pathomorphological data obtained in the study of these cases.

Materials & Methods. A retrospective study based on the Amrita Institute of Medical Sciences of Kochi, Kerala, India, was conducted from January 2014 to December 2015. The study included all samples of kidney biopsies obtained at the Institute's pathology department. The diagnosis of monoclonal gammopathy was made based on an enzyme immunoassay (ELISA)/free light chain analysis/electrophoresis (excluding nephropathy IgA). The clinical picture was analysed as well as the diagnosis and data obtained as a result of biopsies.

Results. The total number of cases under observation was 50. There were 25 men and 25 women. As for clinical syndromes, all cases related to tubular nephropathies (4 — κ, 5 — λ) represented by acute renal failure, among which three cases of tubular nephropathy (2 — λ and 1 — κ with persistent light chains disease [LCD]) and 1 case of amyloidosis (λ) in a chronic condition with rapidly progressing renal failure. The pathological conditions detected from the kidney biopsy included: amyloidosis (n = 28), tubular nephropathy (n = 18), one case of monoclonal disease of immunoglobulin depositing, one case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposit (PGNMID) and one case of acute tubulointerstitial nephritis. Restriction of free chains was detected in the following cases: 21 out of 28 cases of amyloidosis were λ-limited. There was one case of an amyloid cylinder. In most cases of amyloidosis, amyloid deposition in the vessels and interstitium in addition to the glomeruli (ELISA) were detected. In several cases, the presence of a thin basement membrane was also observed. There was an equal number of κ- and tubular λ-nephropathies (8 cases

обнаружено одинаковое количество к- и тубулярных λ-нефропатий (по 8 случаев). При ПГНМДИ и болезнях накопления наблюдалось ограничение к-цепей. С помощью ультрафиолетовой флюоресценции было выявлено накопление амилоида в спорных случаях при изучении в поляризованном свете.

Заключение. Спектр почечных поражений при моноклональных гаммапатиях в последние годы значительно расширился. Диагноз первичной моноклональной гаммапатии присутствовал только в 8 (16 %) из 50 изученных случаев. Подозрительное снижение уровней IgA/G присутствовало только в 13 (26 %) из 50 изученных случаев. Это подчеркивает значение биопсии с проведением ИФА (с анализом легких цепей) для установления данного диагноза. В значительном количестве случаев моноклональной гаммапатии выявляется вовлечение почек. Клинические проявления меняются в зависимости от степени и механизмов патологического вовлечения почек. Несмотря на то что тубулярная нефропатия и амилоидоз — известные виды патологии среди всех вариантов манифестации. В последнее время в этой группе все чаще описываются новые морфологические структуры (например, БЛЦ, ПГНМДИ, кристаллический глобулинемический гломерулонефрит, кристаллическая подоцитопатия и т. д.). Рутинное применение к- и легких цепей в панели ИФА важно во всех случаях биопсий почек. Ранняя диагностика моноклональной гаммапатии с поражением почек имеет большое значение для своевременного начала лечения, профилактики злокачественного перерождения данных патологий и повышения выживаемости при трансплантации.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

each). PGNMID and deposition disease was κ-limited. The method of ultraviolet fluorescence made it possible to demonstrate the presence of amyloid in some disputable cases, when the samples were examined in polarized light.

Conclusion. The spectrum of renal lesions, accompanying monoclonal gammopathies, has become wider in recent years. The diagnosis of primary monoclonal gammopathy was only made in 8/50 (16 %) of the cases studied. Suspicious cancellation of IgA/G took place only in 13/50 (26 %) of the cases studied. This emphasizes the importance of biopsy with EISA (with the analysis of light chains) to confirm this diagnosis. A significant proportion of cases of monoclonal gammopathy demonstrates involvement of the kidneys. Clinical manifestations vary depending on the degree and mechanisms of pathological involvement of the kidneys. Despite the fact that tubular nephropathy and amyloidosis are known types of pathology among all variants of manifestations in recent years, the number of new morphological structures, described in this group, increases (e.g., LCD, PGNMID, crystal globulin glomerulonephritis, crystalline podocytopathy, etc.). Routine use of the κ- and light chains in the ELISA panel is important in all cases of kidney biopsies to track lesions found in many unusual morphological and clinical cases. Early diagnosis of monoclonal gammopathy with renal damage has an important role in the early initiation of therapy, prevention of malignant transformation and increasing survival after transplantation.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Д.А. Федоренко[1], Н.М. Фаддеев[1], В.Я. Мельниченко[1], Т.И. Ионова[1,2]

[1] ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения неходжкинских лимфом (НХЛ). Для комплексной оценки результатов трансплантации представляется важным исследование качества жизни как составляющей дихотомической модели для определения эффективности лечения. Данная модель предусматривает определение двух типов ответа на лечение: клинического (традиционная составляющая) и ответа, связанного с качеством жизни (PRO-составляющая).

Цель. Совершенствование критериев эффективности аутоТГСК с помощью внедрения дихотомической модели оценки эффективности лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 120 пациентов с различными вариантами НХЛ, которым проведена аутоТГСК. Возраст обследованных колебался от 19 до 65 лет (средний возраст 34 года). Мужчины составили 43,3 % (*n* = 52), женщины — 56,7 % (*n* = 68). Большинство пациентов (83 %) имели полную (ПР)

COMPLEX EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

DA Fedorenko[1], NM Faddeev[1], VYa Mel'nichenko[1], TI Ionova[1,2]

[1] NI Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russian Federation
[2] Saint Petersburg Multidisciplinary Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) is an effective method for treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). It is important to use the method of quality of life research as a component of the dichotomous model of determining the treatment effectiveness for a comprehensive assessment of the transplantation results. This model provides for the definition of two types of response to treatment: the clinical response (the traditional component) and the response related to the quality of life (PRO component).

Aim. To improve of efficiency criteria for auto-HSCT by the introduction of a dichotomous model for assessing the effectiveness of treatment.

Materials & Methods. 120 patients with different variants of NHL, who received auto-HSCT were included in the study. The age of the subjects ranged from 19 to 65 years (median age 34 years). The total of 43.3 % were male (*n* = 52), 56.7 % were female (*n* = 68). Most patients (83 %) had complete (CR) or partial remission (PR) before the transplantation. In 17 % of cases, the transplantation was performed as 'salvage'

или частичную ремиссию (ЧР) перед трансплантацией. В 17 % случаев трансплантация проведена в качестве терапии «спасения» при стабилизации и прогрессировании лимфомы. Медиана периода наблюдения составила 24 мес. Для сравнения показателей качества жизни больных с популяционной нормой была сформирована контрольная группа условно-здоровых людей, которые соответствовали больным по полу и возрасту.

Результаты. При анализе клинического ответа через 3 мес. у большинства пациентов наблюдали ПР или ЧР — 65 и 18 % соответственно. В отдаленный срок после аутоТГСК у 80,4 % пациентов сохранялась ПР; у 2,2 % — ЧР; у 4,4 % — была стабилизация заболевания и у 8,6 %— прогрессирование. Летальный исход вследствие рецидива лимфомы в отдаленный срок зарегистрирован у 2 (4,4 %) больных. Общая и бессобытийная выживаемость у больных НХЛ после аутоТГСК составила 72 и 64 % соответственно. При анализе ответа, связанного с качеством жизни, установлены закономерности изменения качества жизни у больных лимфомами после проведения аутоТГСК: в ранний посттрансплантационный период (Д+90 и Д+180) показатели качества жизни незначительно отличаются от соответствующих значений до трансплантации. Улучшение физического, психологического и социального функционирования происходит через 1 год после трансплантации с сохранением положительных изменений в отдаленный срок после лечения. У большинства больных НХЛ (71 %) с ПР в отдаленный срок после трансплантации показатели качества жизни не отличаются от соответствующих значений в популяционной норме. У 14 % больных наблюдается незначительное или умеренное снижение качества жизни; у 15 % — значительное или критическое снижение.

Заключение. С использованием дихотомической модели для определения эффективности лечения оценены результаты аутоТГСК у больных НХЛ. Выявлены закономерности изменения качества жизни больных в ранний и отдаленный посттрансплантационные периоды.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

«BRIDGE»-ТЕРАПИЯ ИБРУТИНИБОМ КАК ПОДГОТОВКА К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОСТИ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ

Н.Ю. Цветков, О.В. Пирогова, Е.И. Дарская, Е.В. Кондакова, Н.Б. Михайлова, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить результаты применения ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба в качестве «bridge»-терапии при подготовке к аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) у пациентов с рецидивами и рефрактерностью лимфомы из клеток зоны мантии.

Клиническое наблюдение. Пациент К., 44 года, с IVA стадией при установлении заболевания, 3 линиями терапии в анамнезе, получал терапию ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки с ноября 2015 г. по ноябрь 2016 г. в монорежиме и в комбинации с химио- и иммунотерапией (бендамустин, ритуксимаб). В ноябре 2016 г.

‘BRIDGE’ IBRUTINIB THERAPY AS A PREPARATION FOR ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA

NYu Tsvetkov, OV Pirogova, EI Darskaya, EV Kondakova, NB Mikhailova, BV Afanas’ev

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the results of Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib as a ‘bridge’ therapy prior to allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma.

Clinical case. Patient K., 44 years old, with IVA stage at the moment the disease was diagnosed, previously received 3 lines of therapy and was administered ibrutinib 560 mg per day from November 2015 to November 2016 in monotherapy mode combined with chemo- and immunotherapy (bendamustine, rituximab). In November 2016 patient K. received relative allo-BMT. Condition regimen consisted of fludarabine 90 mg/m^2 + bendamustine 360 mg/m^2. Prophylaxis of the graft-

therapy after the stabilization and progression of the lymphoma. The median follow-up period was 24 months. To compare the quality of life of patients with the population standard, a control group of healthy volunteers was formed, comparable to patients by sex and age.

Results. When analysing the clinical response after 3 months, the majority of patients had CR or PR: 65 and 18 %, respectively. In the long-term period after the auto-HSCT, 80.4 % of patients had CR; 2.2 % had PR; 4.4 % had disease stabilization and 8.6 % had progression of the disease. Death due to the recurrence of lymphoma in the long-term was registered in 2 (4.4 %) patients. The overall and event-free survival in NHL patients after the auto-HSCT was 72 % and 64 %, respectively. When analysing the quality of life response, the patterns of life quality changes in patients with lymphoma after performing the auto-HSCT: in the early post-transplant period (D+90 and D+180), the quality of life indices differ slightly from the corresponding values prior to the transplantation. Improvement of physical, psychological and social functioning occurs 1 year after the transplantation with preservation of positive long-term changes after the treatment. In the majority of NHL patients (71 %) with PR at long-term after transplantation, the quality of life indices does not differ from the corresponding values in the population standard. In 14 % of patients, there was an insignificant or moderate decrease in the quality of life; 15 % have a significant or critical decline in the quality of life.

Conclusion. Using the dichotomous model for determining the effectiveness of treatment, an evaluation of the results of the auto-HSCT in NHL patients was carried out. Patterns of changes in the quality of life of patients in the early and late post-transplant periods were discovered.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

пациенту К. выполнена родственная аллоТКМ. Режим кондиционирования: флударабин 90 мг/м^2 + бендамустин 360 мг/м^2. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклофосфамид — 50 мг/кг в дни +3, +4. Донор — сестра, совместимая 10/10 по HLA и группе крови. Источник трансплантата — костный мозг.

Результаты. Терапию ибрутинибом пациент К. переносил удовлетворительно, без значимых осложнений. На фоне терапии ибрутинибом был достигнут частичный ответ, однако впоследствии, в феврале 2016 г., было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Добавление к терапии бендамустина и ритуксимаба не дало эффекта. В связи со вторично химиорезистентным течением лимфомы из клеток зоны мантии и прогрессированием заболевания в качестве терапии «спасения» выполнена родственная аллоТКМ от сестры. Режим кондиционирования и трансфузию трансплантата перенес удовлетворительно. Восстановление лейкоцитов более 1000/мкл зарегистрировано на день +31, нейтрофилов более 500/мкл — на день +29, тромбоцитов более 20 000/мкл — на день +32. На день +60 сохраняется полный донорский химеризм. Из осложнений: РТПХ кожи III степени (регрессия на фоне терапии метилпреднизолоном, циклоспорином А). К настоящему времени пациент клинически стабилен, без признаков прогрессирования основного заболевания.

Заключение. Клинический опыт свидетельствует в пользу эффективности ибрутиниба в качестве «bridge»-терапии при подготовке к аллоТКМ у пациентов с рецидивами и рефрактерностью лимфомы из клеток зоны мантии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

versus-host disease (GVHD) consisted of cyclophosphamide at a dose of 50 mg/kg on days +3, +4. The donor was the patient's sister, compatible 10/10 by HLA and blood group. The source of the transplant was the bone marrow.

Results. Patient K. tolerated the ibrutinib therapy satisfactorily, without significant complications. The ibrutinib therapy resulted in a partial response, but later in February 2016, the disease progressed. Bendamustine and rituximab were added to the treatment regimen without any effect on the therapy's effectiveness. Due to the second resistant course of mantle cell lymphoma and the progression of the disease, sibling-related allo-BMT was performed as a 'salvage' therapy. The patient tolerated the regime of conditioning and transfusion of the transplant satisfactorily. The recovery of leukocytes more than 1000/μL was registered on day +31, neutrophils more than 500/μL on day +29, platelets more than 20,000/μL on day +32. The full donor chimerism remained on day +60. The patient had a complication: skin GVHD of grade 3 (with regression due to methylprednisolone and cyclosporin A treatment). To date, the patient is clinically stable, with no signs of progression of the underlying disease.

Conclusion. The clinical experience confirmed the effectiveness of ibrutinib as a 'bridge' therapy in the preparation for allo-BMT in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕМИССИЕЙ БЕЗ ТЕРАПИИ

Е.Ю. Челышева, А.Г. Туркина, О.А. Шухов, А.Н. Петрова, А.В. Быкова, Г.А. Гусарова, И.С. Немченко, А.К. Голенков, А.О. Абдуллаев, А.Б. Судариков, В.Г. Савченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Согласно современным рекомендациям, терапия больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) означает пожизненный прием ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Однако результаты проводимых исследований показывают, что при стабильной глубокой молекулярной ремиссии возможно наблюдение без терапии при условии регулярного мониторинга уровня экспрессии BCR-ABL. В данной работе представлены первые результаты клинической апробации, утвержденной Минздравом РФ, по наблюдению больных ХМЛ с глубокой ремиссией без терапии (РБТ) ИТК.

Цель. Оценить возможность и безопасность ведения больных ХМЛ с глубокой ремиссией без терапии ИТК в рамках протокола клинического исследования.

Материалы и методы. В качестве кандидатов для включения в исследование в период с 08.2015 по 11.2016 рассмотрены 80 больных ХМЛ, из которых 38 (47 %) включены в протокол после подписания информированного согласия и прекратили терапию. Критерии включения: терапия ИТК ≥ 3 лет, MO4 ≥ 2 лет

PRELIMINARY RESULTS OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH DEEP MOLECULAR REMISSION WITHOUT THERAPY: A PROSPECTIVE STUDY

EYu Chelysheva, AG Turkina, OA Shukhov, AN Petrova, AV Bykova, GA Gusarova, IS Nemchenko, AK Golenkov, AO Abdullaev, AB Sudarikov, VG Savchenko

National Medical Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. According to current recommendations, the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) requires lifelong administration of tyrosine kinase inhibitors (TKI). However, the results of the recent studies show that with stable deep molecular remission, observation without therapy is possible if the level of BCR-ABL expression is regularly monitored. This research presents the first results of clinical approbation, approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, of monitoring patients with CML in deep remission without TKI therapy (RWT).

Aim. To assess the efficacy and safety of management of patients with CML with deep remission without TKI therapy in the setting of clinical research.

Materials & Methods. As candidates for inclusion in the study, from August 2015 to October 2016, 80 patients with CML were examined, of which 38 (47 %) were included in the protocol after signing informed consent and discontinued therapy. Inclusion criteria were TKI therapy ≥ 3 years, MO4 ≥ 2 years (BCR-ABL ≤ 0.01 %). BCR-ABL expression was evaluated by real-time quantitative PCR with IS standardiza-

(BCR-ABL ≤ 0,01 %). Экспрессию BCR-ABL оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени со стандартизацией по шкале IS. Терапию возобновляли при потере большого молекулярного ответа — BCR-ABL ≥ 0,1 %. Оценивали выживаемость без терапии методом Каплана—Мейера. Терапия ИТК перед прекращением лечения: иматиниб (*n* = 26), нилотиниб (*n* = 12), из них у 3 пациентов в первой линии терапии, у 9 — во второй. Причины перевода на вторую линию: неудача терапии иматинибом (*n* = 7), непереносимость иматиниба (*n* = 1), другие причины (*n* = 1). Медиана терапии ИТК до отмены составила 104 мес. (диапазон 40–182 мес.).

Результаты. В группе из 38 больных с хронической фазой ХМЛ соотношение мужчин/женщин составило 61 % (39 % на момент отмены терапии); медиана возраста мужчин была 39 лет (диапазон 24–82 года), женщин — 50 лет (диапазон 27–71 год). Группы риска по Sokal: низкий, промежуточный и высокий риск — 70, 24 и 6 % соответственно. Выявлены проблемы включения в протокол: 1) у 29 % больных решение отложено в связи с повторной оценкой результатов молекулярно-генетических исследований (нерегулярный мониторинг в анамнезе, малый срок наблюдения) или в связи с ожиданием согласия пациента; 2) у 18 % больных отказ от участия в исследовании: страх развития рецидива, отсутствие возможности частого посещения центра для мониторинга, по личным причинам (пожилые пациенты и пациенты, не желающие менять образ жизни и режим лечения). У 6 % больных МО4 не подтвердился при повторной оценке. Следует отметить демографические особенности группы из 38 включенных в исследование пациентов: высшее образование — у 76 %, среднее — у 19 %, нет данных — у 5 %; большинство из них никогда не курили (89 %) или бросили курить (5 %). На момент проведения анализа медиана времени наблюдения без терапии у 38 больных составила 4,5 мес. (диапазон 0,1–16,1 мес.), при этом у 26 больных срок наблюдения был более 6 мес. Наблюдение без терапии продолжено у 26 (70 %) из 38 больных. При анализе результатов у 26 из 38 пациентов со сроком наблюдения более 6 мес. установлено, что РБТ через 6 мес. составила 58 %. Медиана времени до возврата на терапию — 3,4 мес. (диапазон 1,9–5,1 мес.).

Заключение. Предварительные результаты исследования показывают значительную вероятность сохранения РБТ. Существенную проблему для включения больных в протокол представляют недостаточные мониторинг и информированность пациентов. Включение пациентов в проспективное исследование требует тщательного подготовительного этапа для обеспечения безопасного наблюдения без терапии. Понимание преимуществ наблюдения без терапии и мотивация пациентов имеют важное значение для включения РБТ в рутинную клиническую практику.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

tion. The therapy was resumed with the loss of a major molecular response: BCR-ABL ≥ 0.1 %. The Kaplan-Meier test was used to assess the survival rate without therapy. The TKI therapy before the discontinuation of treatment included imatinib (*n* = 26), nilotinib (*n* = 12); 3 patients had it in the first line of therapy, 9 patients had it in the second line of therapy. The reasons for the transfer to the second line were the failure of imatinib therapy in 7 patients, intolerance to imatinib in 1 patient, and other reasons in 1 patient. The median TKI therapy duration before the withdrawal was 104 months (range 40–182 months).

Results. In the group of 38 patients with chronic phase of CML, the men-to-women ratio was 61 % (39 % at the time of withdrawal of therapy). The median age of men was 39 years (range 24–82 years), The median age of women was 50 years old (range 27–71 years). The Sokal risk groups (low, intermediate and high risk) accounted for 70 %, 24 % and 6 % of patients, respectively. The research faced the following complications: 1) the participation in the research was postponed for 29 % of patients due to the reassessment of the results of molecular genetic studies (irregular monitoring in the history, a short observation period) or due to the long period pending the patient's consent; 2) 18 % of patients refused to participate in the study for: fear of relapse, inability to visit the center for monitoring frequently enough, personal reasons (elderly patients and patients who did not want to change their lifestyle and treatment regimen). In 6 % of patients, MO4 was not confirmed during a second exam. The demographic characteristics of the group of 38 included in the study patients were: 76 % of patients had a degree, 19 % of patients had completed a secondary education only, 5 % of patients offered no data; most of them never smoked (89 %) or had quit smoking (5 %). At the time of the analysis, the median follow-up time without therapy in 38 patients was 4.5 months (range 0.1–16.1 months), while 26 patients had a follow-up period of more than 6 months. Observation without therapy was continued for 26 (70 %) of 38 patients. When analyzing the results in 26 of 38 patients with a follow-up period of more than 6 months, it was discovered that RWT after 6 months was 58 %. The median time before the return to therapy was 3.4 months (range 1.9–5.1 months).

Conclusion. The preliminary results of the study show a significant probability of retaining of RWT. Insufficient monitoring and lack of patients' awareness is an important problem for the inclusion of patients in the protocol. The inclusion of patients in a prospective study requires a thorough preparation to ensure safe observation without therapy. Understanding the benefits of observation without therapy and motivating patients is important to incorporate RWT into routine clinical practice.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ НА ОСНОВЕ БОРТЕЗОМИБА

Ю.Б. Черных, А.К. Голенков, Е.Ю. Рыбалкина, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, К.А. Белоусов, С.Г. Захаров, Т.А. Митина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Н.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Влияние активности генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) на развитие резистентности к лечению ингибитором протеасом 1-го поколения бортезомибом в настоящее время подлежит активному изучению. Основным показателем эффективности лечения множественной миеломы (ММ) является выживаемость пациентов.

Цель. Оценить влияние экспрессии генов МЛУ, таких как *MDR1, MRP1, BCRP, LRP*, на общую выживаемость (ОВ) пациентов с впервые выявленной и резистентной/рецидивной ММ, получающих лечение на основе бортезомиба.

Материалы и методы. Интенсивность экспрессии генов МЛУ исследовалась в аспиратах костного мозга 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте 48–77 лет (медиана 60 лет) с ММ III стадии по классификации Durie-Salmon. Из них 15 больных вошли в группу впервые выявленной ММ, 15 — в группу рецидивной/резистентной ММ к лечению алкилирующими препаратами. В дальнейшем все пациенты получали терапию на основе бортезомиба. Интенсивность экспрессии мРНК генов МЛУ изучалась методом ПЦР с обратной транскрипцией. Числовые значения, соответствующие интенсивности экспрессии мРНК каждого из исследуемых генов, представлены в баллах от 0 (отсутствие электрофоретической полоски) до 4 (яркое свечение транскрипта). ОВ анализировалась по методу Каплана—Мейера с применением критерия Кокса—Мантеля. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В процессе исследования выявлена базовая первичная экспрессия мРНК генов МЛУ (*MDR1, MRP1, BCRP, LRP*) в аспирате костного мозга больных с впервые выявленной ММ. Развитие клинической резистентности к лечению алкилирующими препаратами сопровождается повышением интенсивности экспрессии мРНК всех изучаемых генов, однако статистически значимое повышение получено только для гена *LRP* (средняя интенсивность экспрессии мРНК гена *LRP* при впервые выявленной ММ составила 0,9 ± 0,24 балла, при рецидивной/резистентной ММ — 1,93 ± 0,34 балла; $p < 0,05$). Для мРНК гена *MDR1* показатель средней интенсивности экспрессии при впервые выявленной ММ составила 1,50 ± 0,34 балла, при рецидивной/резистентной ММ — 1,67 ± 0,31 балла ($p > 0,05$); средняя интенсивность экспрессии генов *MRP1* и *BCRP* при ММ до начала терапии составляет 1,07 ± 0,21 и 1,63 ± 0,15 балла соответственно; с развитием резистентности к алкилирующим препаратам показатели средней интенсивности экспрессии генов повышаются до 1,73 ± 0,31 и 2,13 ± 0,35 балла соответственно ($p = 0,06$). ОВ анализировали в подгруппах пациентов с интенсивностью экспрессии каждого из генов МЛУ выше и ниже среднего показателя. Статистически значимые различия ОВ выявлены только для гена *LRP* при впервые выявленной ММ. Медиана ОВ в подгруппе пациентов с высокой интенсивностью экспрессии гена *LRP* составляет 17 мес., а в подгруппе пациентов с низкой/отсутствием экспрессии гена *LRP* — 62 мес. (тест Кокса—Мантеля; $p < 0,05$).

THE IMPACT OF THE EXPRESSION LEVELS OF MULTIPLE DRUG RESISTANCE GENES ON THE OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA RECEIVING BORTEZOMIB TREATMENT

YuB Chernykh, AK Golenkov, EYu Rybalkina, LL Vysotskaya, EV Kataeva, EV Trifonova, KA Belousov, SG Zakharov, TA Mitina

NF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

Background. The impact of the expression of multiple drug resistance (MDR) genes on the drug resistance to the first generation proteasome inhibitor bortezomib is currently under active study. The main indicator of the treatment efficacy in patients with multiple myeloma (MM) is the survival of patients.

Aim. To assess the impact of MDR expression such as *MDR1*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP* on the overall survival (OS) of patients with newly diagnosed and relapsed/resistant MM receiving bortezomib treatment.

Materials & Methods. The expression level of MDR genes was studied in bone marrow aspirates of 30 patients (12 men and 18 women) aged 48–77 years (median age 60 years) with stage III MM according to the Durie-Salmon staging system. Of these, 15 patients comprised the newly diagnosed MM group and 15 patients were included in the group with relapsed MM and/or MM resistant to treatment with alkylating agents. All patients received treatment based on bortezomib. The intensity of mRNA expression of MDR genes was studied by RT-PCR. Numerical values corresponding to the intensity of mRNA expression of each of the studied genes are given in points from 0 (no electrophoretic band) to 4 points (bright glow of the transcript). OS was analysed with Kaplan-Meier test, using the Cox-Mantel criterion. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A basic primary mRNA expression of MDR genes (*MDR1*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*) in bone marrow aspirate of patients with newly diagnosed MM was detected. The development of clinical resistance to treatment with alkylating agents was accompanied by an increase in the intensity of mRNA expression of all studied genes. However, a statistically significant increase in expression intensity was obtained only for the *LRP* gene (the mean expression intensity of mRNA of the *LRP* gene in points for the newly detected MM was 0.9 ± 0.24; that for the relapsed/resistant MM was 1.93 ± 0.34, $p < 0.05$). For *MDR1* mRNA, the average expression intensity in points for the newly diagnosed MM was 1.50 ± 0.34; that for the relapsed/resistant MM was 1.67 ± 0.31, $p > 0.05$. The average expression of *MRP1* and *BCRP* with MM before the start of therapy was 1.07 ± 0.21 and 1.63 ± 0.15 points respectively; with the development of resistance to alkylating agents, the average expression level increased to 1.73 ± 0.31 and 2.13 ± 0.35, respectively, $p = 0.06$. OS rates were analysed in the subgroups of patients with the intensity of expression of each of the MDR genes above and below the average. Statistically significant differences in OS were detected only for the *LRP* gene with the newly diagnosed MM. The median OS in the subgroup of patients with high *LRP* expression intensity was 17 months, while in the subgroup of patients with low/no *LRP* gene expression, it was 62 months (Cox-Mantel test, $p < 0.05$).

Conclusions. The authors concluded that the genetic source of MDR in MM results mainly from the initial drug resistance. Cytostatic drugs slightly increased the MDR expression already existing at the time of diagnosis. Increased expression of the *LRP* gene is associated with worse survival rates in patients with newly diagnosed MM receiving bortezomib-containing polychemotherapy.

Выводы. Генетический ресурс МЛУ при ММ обусловлен в основном исходной резистентностью. Применяемые для лечения ММ цитостатические препараты незначительно повышают уже имеющуюся на момент постановки диагноза активность генов МЛУ за счет повышения интенсивности их экспрессии. Повышенная экспрессия гена *LRP* коррелирует с худшей выживаемостью больных с впервые выявленной ММ, получающих бортезомиб-содержащие программы полихимиотерапии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ/МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ, РАЗВИВШИХСЯ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

К.С. Шашкина, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова, А.Д. Ширин, Г.Р. Аракелян, Н.А. Фалалеева, М.А. Френкель, Е.А. Османов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. В классификации ВОЗ 2008 г. острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС), развившиеся после предшествующего химио- и/или лучевого лечения, рассматриваются в рамках единой нозологической категории. Синоним этого варианта ОМЛ и МДС — вторичный тип неоплазии (вт-ОМЛ/МДС).

Цель. Изучить цитогенетический профиль и прогноз ОМЛ и МДС, связанных с предшествующей противоопухолевой терапией.

Материалы и методы. С 1996 по 2016 г. в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение получало 227 больных: *de novo* ОМЛ (n = 159; 70 %), вт-ОМЛ/МДС (n = 49; 22 %), ОМЛ, трансформировавшиеся из МДС (n = 19; 8 %). Медиана возраста составила 43 года (диапазон 16–79 лет); распределение по полу: мужчины/женщины — 91:117. Наиболее частыми первыми опухолями были лимфома Ходжкина (n = 18; 37 %), рак молочной железы (n = 7; 14 %), неходжкинские лимфомы (n = 6; 12 %), рак яичников (n = 3; 6 %). В большинстве наблюдений (82 %) лечение первого онкологического заболевания было комбинированным и включало алкилирующие препараты, ингибиторы топоизомеразы II ± лучевая терапия.

Результаты. Медиана времени до развития вт-ОМЛ/МДС составила 83 мес. (диапазон 5–164 мес.). Ко времени диагностики вт-ОМЛ/МДС у 17 (35 %) больных отмечалась необходимость в противоопухолевой терапии первой опухоли. При анализе цитогенетического профиля при вт-ОМЛ/МДС по сравнению с *de novo* ОМЛ у половины больных диагностированы хромосомные аномалии неблагоприятного прогноза (48 *vs* 17 %; p = 0,01), в т. ч. сложный кариотип (22 *vs* 4 %; p = 0,03); более низкая частота аномалий кариотипа промежуточного риска (28 *vs* 43 %; p = 0,01), в т. ч. нормальный кариотип (15 *vs* 44 %; p = 0,02). Частота хромосомных изменений благоприятного прогноза была сопоставимой (12 *vs* 16 %). Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) при *de novo* ОМЛ составила 40 %, при вт-ОМЛ/МДС — 7 % (p = 0,006). В группе CBF-ОМЛ (n = 20) результаты терапии при первичном и вторичном характере заболевания не различались: полная ремиссия (ПР) — 73

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Funding. The study received no external funding.

CYTOGENETIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA/MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AFTER PREVIOUS ANTICANCER THERAPY

KS Shashkina, OYu Baranova, AS Antipova, AD Shirin, GR Arakelyan, NA Falaleeva, MA Frenkel', EA Osmanov

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. In the 2008 WHO classification, acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) that develop after previous chemo- and/or radiation therapy are considered within the same nosological category. A synonym for this variant of AML and MDS is a secondary type of neoplasia (sec-AML/MDS).

Aim. To study the cytogenetic profile and prognosis of AML and MDS associated with the previous anticancer therapy.

Materials & Methods. The research included 227 patients treated in the department of chemotherapy of hemoblastoses, NN Blokhin Cancer Research Center, from 1996 to 2016. The total of 159 (70 %), patients had *de novo* AML, 49 (22 %) patients had sec-AML/MDS, and 19 (8 %) patients had AML, transformed from MDS. The median age was 43 years (range 16–79 years); the male-to-female ratio was 91:117. The most frequent primary tumors were Hodgkin's lymphoma (n = 18; 37 %); breast cancer (n = 7; 14 %); non-Hodgkin's lymphoma (n = 6; 12 %); ovarian cancer (n = 3; 6 %). In most cases (82 %), the treatment of the first oncological disease was combined and included alkylating agents, topoisomerase II inhibitors ± radiation therapy.

Results. The median time of the development of sec-AML/MDS was 83 months (range 5–164 months). By the time of diagnosis of sec-AML/MDS, the anticancer therapy for the first tumor was advised for 17 (35 %) patients. During the analysis of the cytogenetic profile with sec-AML/MDS compared to *de novo* AML, chromosomal abnormalities of the adverse prognosis were diagnosed in half of the patients (48 % *vs* 17 %, p = 0.01), including a complex karyotype (22 % *vs* 4 %; p = 0.03); a lower incidence of karyotype anomalies of intermediate risk (28 % *vs* 43 %, p = 0.01), including normal karyotype (15 % *vs* 44 %, p = 0.02). The frequency of chromosomal changes in patients with favorable prognosis was comparable (12 % *vs* 16 %). 5-year OS with *de novo* AML was 40 %, and 7 % with sec-AML/MDS (p = 0.006). In the CBF-AML group (n = 20), the results of therapy for primary and secondary disease did not differ: CR was in 73 and 75 %, 5-year OS was in 66 and 75 %, respectively. In the group of unfavorable cytogenetic risk (n = 47), the resistance rate was in 56 % and 37 %, the 5-year OS was in 8 % and 10 %, respectively. Significant differences were found only in the intermediate prognosis group (n = 83): CR was in 80 % and 56 %, 5-year OS was in 42 % and 0 %, respectively

и 75 %, 5-летняя ОВ — 66 и 75 % соответственно. В группе неблагоприятного цитогенетического риска (n = 47) частота резистентности составила 56 и 37 %, 5-летняя ОВ — 8 и 10 % соответственно. Статистически значимые различия получены только в группе промежуточного прогноза (n = 83): ПР — 80 и 56 %, 5-летняя ОВ — 42 и 0 % соответственно (p = 0,01). Отдельно проведен сравнительный анализ вт-ОМЛ (n = 27) и вт-МДС (n = 22). Анализируемые группы имели сходный цитогенетический профиль и неблагоприятный прогноз. Хромосомные аномалии неблагоприятного прогноза диагностированы у 57 и 45 % пациентов соответственно, промежуточного — у 42 и 31 %. Отмечалась тенденция к более высокой частоте аномалий 11q23 и нормального кариотипа при вт-ОМЛ по сравнению с вт-МДС. Частота ПР составила 19 % при вт-ОМЛ и 32 % при вт-МДС, резистентности — 65 и 56 %, 3-летняя ОВ — 10 и 0 % соответственно. Распределение больных вт-МДС по шкале IPSS: промежуточный-1 — 45 %, промежуточный-2 — 50 %, высокий — 5 %. Трансформация в ОМЛ отмечена у 7 (32 %) пациентов. Медиана времени до трансформации составила 3 мес. (диапазон 1–11 мес.).

Заключение. ОМЛ и МДС, связанные с предшествующим противоопухолевым лечением, характеризуются высокой частотой прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа и крайне низкими результатами терапии. При вт-ОМЛ и вт-МДС отмечаются сходный цитогенетический профиль и неблагоприятный прогноз. Результаты терапии CBF-ОМЛ и ОМЛ с неблагоприятным цитогенетическим прогнозом не зависят от вторичного характера заболевания.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Османов, главный редактор, А.Д. Ширин, ответственный секретарь, и М.А. Френкель, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

ТИМИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, АССОЦИИРОВАННАЯ С MYASTHENIA GRAVIS

К.П. Шрути, Н.Р. Инду, К.Р. Баласубрамониам, К. Павитран

Амритский институт медицинских наук, Амритский университет, Коччи, Индия

Мужчина, 72 года, обратился с жалобами на одышку и кашель в течение 3 лет. Он отметил, что в последнее время появились легкая утомляемость и опущение угла глаза. Лихорадки или потери массы тела не было. Пациент консультировался у врача по месту жительства, была выполнена рентгенография грудной клетки. Диагностировано расширение средостения. КТ-исследование показало затемнение размером 4,8 × 4,4 × 5,2 см с плавными краями в верхнем и заднем средостении, вызывавшее боковое смещение трахеи. Оно примыкало кпереди и вправо к дуге аорты и крупным сосудам шеи. В этой связи пациент обратился в нашу клинику. При обследовании выявлены хрипы в легких с обеих сторон и птоз левого глаза. В ходе дифференциальной диагностики подозревались бронхогенная киста с гипертензивным содержимым или опухоль средостения. Клинический диагноз — тимома с myasthenia gravis. Клинический анализ крови, функция почек и печени были в норме. Электрофизиологическое исследование показало наличие дисфункции постсинаптической нервно-мышечной си-

MARGINAL ZONE LYMPHOMA OF THE THYMUS ASSOCIATED WITH MYASTHENIA GRAVIS

KP Shruti, NR Indus, KR Balasubramonyam, K Pavitran

Amrita Institute of Medical Sciences of Amrita University, Kochi, India

A man, 72 years old, presented with 3 year-long shortness of breath and cough. He complained of mild fatigue and lowering of the angle of the eye that appeared lately. He had no fever or weight loss. He consulted a doctor at his local hospital; chest X-ray was performed. The mediastinum expansion was diagnosed. A CT scan showed a shadow of 4.8 × 4.4 × 5.2 cm with smooth edges in the upper and posterior mediastinum, causing a lateral displacement of the trachea. It adjoined the arch of the aorta and the large vessels of the neck at the front and right side. In this regard, he applied to our clinic. After the examination, rales in both lungs and ptosis of the left eye were discovered. Radiological differential diagnosis was a bronchogenic cyst with hypertensive contents or a tumor of the mediastinum. Clinical diagnosis was a thymoma with myasthenia gravis. Clinical blood test, kidney and liver function were normal. An electrophysiological test revealed the dysfunction of the postsynaptic neuromuscular system. Acetylcholine-receptor antibody was positive in serum. The patient underwent thoracoscopic removal of the mediastinal tumor. The tumor was 6 × 4 cm of size. The histological test showed a slightly differentiated neoplasm. In immunohistochemical tests, tumor cells were posi-

(*p* = 0.01). A separate comparative analysis of sec-AML (n = 27) and sec-MDS (n = 22) was performed. The groups under analysis had a similar cytogenetic profile and an unfavorable prognosis. Chromosomal abnormalities of the unfavorable prognosis were diagnosed in 57 and 45 % of patients, respectively, and chromosomal abnormalities of the intermediate prognosis were diagnosed in 42 % and 31 % of patients. There was a trend towards a higher incidence of 11q23 anomalies and a normal karyotype in the patients with sec-AML compared to the patients with sec-MDS. The frequency of CR was 19 % for sec-AML and 32 % for sec-MDS, resistance was noted in 65 % and 56 %, 3-year OS was noted in 10 % and 0 % of cases, respectively. According to IPSS the risk groups of patients with sec-MDS were: 45 % intermediate-1, 50 % intermediate-2, 5 % high. Transformation in AML was observed in 7 (32 %) patients. The median time before the transformation was 3 months (range 1–11 months).

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest. The members of editorial stuff of "*Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*" EA Osmanov (editor-in-chief), AD Shirin (executive editor), and MA Frenkel' (member of editorial board) did not participate in the peer-review process.

Funding. The study received no external funding.

стемы. Ацетилхолин-рецепторное антитело было положительным в сыворотке. Больному выполнено торакоскопическое удаление медиастинальной опухоли. Удалена опухоль размером 6 × 4 см. Гистологическое исследование показало слабодифференцированное новообразование. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки были положительны на LCA, CD20, BCL2 и отрицательны на CK, p63, CD3, BCL6, CD10, CD5, CD23 и Tdt. Показатель Ki-67 составлял менее 10 %. CD23-позитивные клетки не относились к опухолевым. Установлена тимическая лимфома из клеток маргинальной зоны. После удаления образования пациент находится под наблюдением.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

tive for LCA, CD20, BCL2 and negative for CK, p63, CD3, BCL6, CD10, CD5, CD23 and Tdt. Ki-67 was less than 10 %. CD23-positive cells were not tumoral. The patient was diagnosed with marginal zone lymphoma of the thymus. After the removal of the tumor, the patient is doing well and is on regular follow-up.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no external funding.