

ОНКО клиническая
ГЕМАТОЛОГИЯ

ONCO clinical
HEMATOLOGY



**СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ**

**CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA**

**Материалы IV Евразийского
гематологического форума
(март 2016 г., Санкт-Петербург)**

Симпозиум памяти профессора Андрея Новика

Рефераты

**Materials of the IV Eurasian
Hematology Forum
(March, 2016; Saint Petersburg)**

Professor Andrey Novik Memorial Symposium

Abstracts

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В КУЛЬТУРЕ ДО НАЧАЛА И ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ

О.А. Абрамова, П.А. Бутылин, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное заболевание с вовлечением мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток. ХМЛ характеризуется ускоренной и неконтролируемой пролиферацией миелоидных клеток костного мозга с последующим их накоплением в крови. Большинство клеток миелоидного ряда, за исключением нормальных, содержит онкоген *BCR-ABL*. В то же время мезенхимные стромальные клетки (МСК) костного мозга не несут онкогенную мутацию. МСК способны к формированию стромального микроокружения, они участвуют в морфогенезе и гемостатических реакциях организма. Остается неясным, как изменяются МСК при ХМЛ и насколько это связано с прогрессированием заболевания.

Цель. Получить и сравнить основные характеристики МСК костного мозга пациентов с ХМЛ до начала терапии (первичных), на фоне лечения (резистентных) и у здоровых доноров.

Методы. Для получения культуры МСК из костного мозга выделяли мононуклеары методом разделения на фиколле. Мононуклеары помещались во флаконы со средой α -МЕМ, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, 5 % антибиотика/антимикотика, 5 % L-глутамина, 0,1 % гентамицина. Через 24 ч неприкрепившиеся клетки смывали фосфатно-

солевым раствором, а прикрепившиеся — культивировали в приготовленной среде до 3-го пассажа. На каждом пассаже оценивали время удвоения клеток в культуре, репликативное старение (количество клеток β -gal+), количество колониеобразующих единиц, способность клеток к дифференцировке в адипоцитарном и остеогенном направлениях.

Результаты. Показано, что время удвоения МСК от здоровых доноров незначительно увеличивается с 1-го по 3-й пассаж. У больных с резистентностью время удвоения увеличивается на 1-м пассаже, далее стабилизируется и остается неизменным со 2-го по 3-й пассаж. У первичных пациентов с ХМЛ время удвоения резко возрастает к 3-му пассажу. При этом колониеобразование МСК у пациентов с резистентным течением ХМЛ на 2-м пассаже незначительно снижается, тогда как в норме и у первичных больных оно возрастает. При сравнении колониеобразования МСК между пассажами отмечено, что у пациентов с резистентностью этот показатель ниже в сравнении с МСК здоровых доноров и первичных больных. Уровень адипоцитарной дифференцировки МСК от резистентных пациентов и в норме с 1-го по 3-й пассаж снижается, а от первичных больных — увеличивается. При этом на 1-м и 2-м пассажах максимальная адипоцитарная дифференцировка наблюдалась в МСК от здоровых доноров, а на

3-м — от первичных больных. Остеогенная дифференцировка в норме постепенно возрастает с 1-го по 3-й пассаж. У пациентов с резистентным ХМЛ происходит снижение способности МСК к дифференцировке в остеогенном направлении с 1-го по 3-й пассаж. У первичных пациентов пик дифференцировки МСК приходится на 2-й пассаж. На 1-м и 2-м пассажах остеогенная дифференцировка МСК наиболее выражена у первичных больных и менее всего — у здоровых лиц. Однако на 3-м пассаже МСК здоровых доноров характеризуются наиболее выраженной остеогенной дифференцировкой. Менее всего в остеогенном направлении дифференцируются МСК от пациентов с резистентным ХМЛ. Существенные различия

выявлены при сравнении количества клеток, положительно окрашиваемых на β -галактозидазу. Так, в культуре МСК всех пациентов с ХМЛ (как первичных, так и резистентных) на 2-м и 3-м пассажах большее число клеток было β -gal+. Возможно, это связано со стрессорными факторами, воздействующими на клетки *in vivo*.

Заключение. МСК пациентов с ХМЛ и здоровых доноров различались по своим культуральным характеристикам.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MESENCHYMAL BONE MARROW STEM CELLS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN PATIENTS BEFORE AND DURING THERAPY

ОА Abramova, PA Butylin, AYU Zaritskii

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease with involvement of multipotent hematopoietic stem cells. CML is characterized by rapid and uncontrolled proliferation of bone marrow myeloid cells with subsequent accumulation in blood. Most myeloid blood cells (except normal cells) carry the mutated *BCR-ABL* oncogene, while mesenchymal stromal cells (MSC) in bone marrow carry no mutations. MSCs can form stromal microenvironment; they participate in the morphogenesis and hemostatic reactions. However, it is unclear how MSCs change due to CML and how it is related to the disease progression.

Aim. To obtain and compare major characteristics of bone marrow MSC of CML patients before therapy (primary), during therapy (resistant), and in healthy donors.

Methods. In order to obtain MSC cultures, mononuclear cells were separated from bone marrow using ficoll separation technique. Mononuclear cells were put into vials with α -MEM medium containing 10 % of fetal bovine serum, 5 % of an antibiotic/antimycotic, 5 % of L-glutamine, 0.1 % of gentamycin. 24 hours later, unattached cells were washed with a phosphate-buffered saline, whereas the attached ones were cultivated in the prepared medium up to the third passage. During each passage, the population doubling (PD) time was assessed, as well as replicative aging (β -gal+ cell count), the number of colony-forming units, and the differentiation to adipocytes and osteocytes.

Results. The study demonstrated that the healthy donors' MSC doubling increased insignificantly from the 1st to the 3rd passage. In patients with resistance, the doubling time increased during the 1st passage, and then it stabilized and remained unchanged from the 2nd to the 3rd passage. The PD time precipitously in-

creased in primary CML patients by the 3rd passage. At that, MSC colony forming in patients with resistant CML insignificantly decreased during the 2nd passage, whereas it normally increased in primary patients. Comparison of MSC colony formation between passages demonstrated that this parameter is lower in patients with the resistant disease than that in healthy donors and primary patients. Normally and in resistant patients, the level of differentiation to adipocytes decreased from the 1st to the 3rd passage, whereas in primary patients it increased. At that, the peak adipocyte differentiation was observed in healthy donors' MSC during the 1st and 2nd passages and during the 3rd passage in primary patients' MSC. Normally, osteogenic differentiation gradually increased from the 1st to the 3rd passage. In primary patients, the peak MSC differentiation is observed during the 2nd passage. During the 1st and the 2nd passages, the osteogenic MSC differentiation is more pronounced in primary patients and less pronounced in healthy persons. However, during the 3rd passage the healthy donors' MSCs are characterized by the highest osteogenic differentiation. The osteogenic differentiation of MSCs from patients with resistant CML was the lowest. A significant difference was found in comparison of the number of cells stained for beta galactosidase. For example, in the MSC culture of all CML patients (both primary and resistant) the number of β -gal+ cells was higher during the 2nd and the 3rd passages. It may be related to stress factors affecting the cells *in vivo*.

Conclusion. There were significant differences in MSC from bone marrow of healthy volunteers and CML patients.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ СО СМЕШАННЫМ ФЕНОТИПОМ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ

А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, М.А. Френкель, А.Д. Ширин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Острые лейкозы со смешанным фенотипом (ОЛСФ) — редкие варианты острых лейкозов (ОЛ). Они

включают биклональные и бифенотипические ОЛ, которые более не выделяются самостоятельно.

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности и оценить прогноз при ОЛСФ.

Методы. Среди 161 первичного больного ОЛ, обследованного в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2014 г., диагноз ОЛСФ был установлен у 5 (3,1 %). В целом группу ОЛСФ составило 13 больных, включенных в настоящее исследование. Из них только 5 пациентов находились под наблюдением в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а 8 — в четырех других гематологических стационарах г. Москвы. Диагноз установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. Средний возраст пациентов составил 48 лет (диапазон 20–75 лет).

Результаты. Специфических клинических симптомов при ОЛСФ не обнаружено. Экстрamedулярные проявления были редкими. У большинства пациентов установлен миелоидный/В-клеточный иммуноподвариант заболевания ($n = 11$) и только у 2 — М/Т-подвариант. Экспрессия антигена CD34 отмечалась практически у всех больных (12 из 13) и составила в среднем 75,2 %. При цитогенетическом и/или молекулярно-генетическом исследовании $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL$ были выявлены у 8 из 9 обследованных на эти маркеры больных. Таким образом, диагноз Ph+ ОЛСФ был установлен у 9 больных. Транскрипты p190 и p210 обнаруживались в равном соотношении. Выбор лечения определялся молекулярно-цитогенетическим профилем заболевания. В группе Ph+ ОЛСФ больные получали иматиниб в комбинации со схемами полихимиотерапии, разработанными для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) ($n = 8$). В группе Ph– ОЛСФ с целью индукции ремиссии

использовались схемы, разработанные для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), или схемы, включающие цитостатические агенты, назначаемые как при ОМЛ, так и при ОЛЛ ($n = 4$). Частота полной ремиссии составила 66,7 %, ранняя летальность — 8,3 %. Вместе с тем отдаленные результаты терапии расценены как неудовлетворительные. Общая 3-летняя выживаемость составила 20,4 % (медиана 28 мес.), 3-летняя безрецидивная выживаемость — 15 % (медиана 16 мес.). В группе Ph+ ОЛСФ полные ремиссии достигнуты у всех 8 больных.

Заключение. При Ph+ ОЛСФ обязательный компонент терапии — ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) 1-го или 2-го поколения. Представляется более перспективным использовать сочетание ИТК с режимами лечения ОЛЛ. Важным компонентом программного лечения является мониторинг молекулярного и цитогенетического ответов на терапию ИТК, а также использование аллоТГСК на постконсолидационном этапе. Лечение пациентов с Ph– ОЛСФ остается нерешенной проблемой. Требуются дальнейшие исследования по изучению молекулярно-цитогенетического профиля этой категории ОЛ с целью разработать оптимальные режимы терапии.

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

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

MIXED PHENOTYPE ACUTE LEUKEMIA: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND PROGNOSIS

AS Antipova, OYu Baranova, MA Frenkel', AD Shirin

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) is a rare type of acute leukemia. It includes biclonal and biphenotypic AL which are not considered separate entities.

Aim. To determine the clinical and laboratory features and prognosis in MPAL patients.

Methods. Among 161 primary AL patients treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center over the period from 2000 to 2014, MPAL was diagnosed in 5 cases (3.1 %). In total, the MPAL group consisted of 13 patients enrolled in this study. Only 5 of them were treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, whereas the remaining 8 patients were in four other hematology departments in Moscow. The disease was diagnosed according to 2008 WHO criteria. The median age was 48 years (ranged from 20 to 75).

Results. MPAL-specific clinical features were not found. Extramedullary lesions were very rare. Myeloid/B-phenotype was found in most patients ($n=11$), and M/T was found only in 2 patients. The CD34 antigen expression was observed almost in all patients (12 of 13) and was about 75.2 %. $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL$ were detected by cytogenetic/molecular genetic PCR in 8 of 9 patients. Therefore, Ph+ MPAL was diagnosed in 9 patients. p190 and p210 transcripts were found in equal proportions. Treatment strategy was determined by molecular-cytogenetic profile of the disease. In the Ph+ MPAL group, patients received imatinib in combination with polychemotherapy

regimens for acute lymphocytic leukemia (ALL) ($n = 8$). In the Ph– MPAL group, regimens for AML and regimens with cytostatic agents prescribed for both AML and ALL were used to induce remission ($n = 4$). The rate of complete remissions was 66.7 %, and the early mortality rate was 8.3 %. However, long-term results of therapy were unsatisfactory: 3-year overall survival was 20.4 % (median 28 months), 3-year relapse-free survival was 15 % (median 16 months). Complete remission was induced in all eight Ph+ MPAL patients.

Conclusion. In Ph+ MPAL, the use of the 1st or 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) is the obligatory part of the therapy. A combination of TKI and ALL-regimens seems more promising. The monitoring of the molecular and cytogenetic responses to TKI therapy, as well as the allo-HSCT in post consolidation phase also plays an important role in the treatment. The problem of the treatment of Ph– MPAL patients remains unresolved. Further studies of the molecular cytogenetic profile of this AL category are required for elaboration of optimal treatment regimens.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper. MA Frenkel', a member of the editorial board of the *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice Journal*, was not involved in the peer-reviewing.

Funding. The study had no financial support.



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ МОБИЛИЗАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Д.В. Бабенецкая

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность и безопасность разных режимов мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Методы. Анализу подвергнуты истории болезни 141 больного множественной миеломой. Мобилизация колониестимулирующими факторами проведена 88 пациентам в монорежиме (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — GCSF). Мобилизация с применением циклофосфамида в дозе 4 г/м² и GCSF (Cy-GCSF) предпринята 26 пациентами. Мобилизация с применением цитарабина в дозе 1,6 г/м² и GCSF (AraC-GCSF) выполнена 27 больным.

Результаты. У 91 % (130 из 141) пациентов получен трансплантат достаточной клеточности. Не выявлено влияния возраста пациентов на эффективность мобилизации ($p > 0,1$). У пациентов в полной ремиссии количество клеток CD34+, собранных за 1 сеанс афереза и за всю мобилизацию, было больше, чем у пациентов с частичной ремиссией (медиана CD34+ 3,96 и 1,52 × 10⁶/кг массы тела за 1 сеанс; 4,84 и 3,3 × 10⁶/кг за всю мобилизацию соответственно; $p < 0,05$). Выявлена корреляция между количеством CD34+ в крови в день проведения афереза и клеточностью трансплантата ($p < 0,05$). Общее количество полученных клеток CD34+ выше в группе мобилизации с использованием химиопрепаратов (медиана 3,3 × 10⁶/кг при GCSF; 7,6 × 10⁶/кг при Cy-GCSF и 8,2 × 10⁶/кг при AraC-GCSF; $p < 0,05$). В группе мобилизации с применением химиопрепаратов достаточное количество клеток CD34+ (медиана 7 × 10⁶/кг) получено уже после 1 сеанса афереза. В группе GCSF показатели хуже (медиана 1,7 × 10⁶/кг за 1 сеанс), что потребовало увеличить число аферезов ($p < 0,05$). Сравнение двух групп

мобилизации с химиопрепаратами показало, что количество клеток CD34+ в крови в день афереза выше в группе AraC-GCSF ($p < 0,05$). Выявлена меньшая токсичность в группе AraC-GCSF. Медиана длительности агранулоцитоза в группе Cy-GCSF составила 3 дня, у 38 % (10 из 26) пациентов наблюдались инфекционные осложнения. В группе AraC-GCSF не отмечалось значимой нейтропении. Частота тромбоцитопении IV степени в группе Cy-GCSF была в 2 раза больше. По данным различных нерандомизированных международных исследований, показана высокая эффективность мобилизационного режима с использованием AraC в средних дозах в сравнении со стандартными режимами мобилизации с применением химиопрепаратов в дозе, указанной выше, у пациентов со злокачественными лимфопрлиферативными заболеваниями. В Российской Федерации подобных исследований не проводилось. В исследовании показана высокая эффективность и приемлемая токсичность применения мобилизации AraC у больных множественной миеломой — кандидатов на проведение аутоТГСК.

Выводы:

1. Применение мобилизации с использованием химиопрепаратов при сравнительно удовлетворительной переносимости позволяет уменьшить количество аферезов и заготавливать большее количество клеток CD34+/кг.
2. Режим AraC-GCSF более эффективен в сравнении с режимом Cy-GCSF и связан с меньшей токсичностью.

Конфликты интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

RESULTS OF USING DIFFERENT MOBILIZATION REGIMENS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

DB Babenetskaya

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim. To evaluate the efficiency and safety of different regimens of mobilization autologous hematopoietic stem cells (autoHSC).

Methods. Case records of 141 patients with multiple myeloma (MM) were analyzed. Mobilization with colony-stimulating factors monotherapy (granulocyte colony-stimulating factor, GCSF) was performed in 88 patients. Mobilization with cyclophosphamide at a dose of 4 g/m² and GCSF (Cy-GCSF) was performed in 26 patients. Mobilization with cytarabine at a dose of 1.6 g/m² and GCSF (AraC-GCSF) was performed in 27 patients.

Results. Grafts with satisfactory cellularity were obtained in 91 % (130/141) of patients. No influence of patients' age on the efficiency of mobilization was found ($p > 0.1$). The total number of CD34+ cells obtained during the first apheresis and during the whole mobilization period in patients with complete remission were higher than that in patients with partial remission (median CD34+ 3.96 and 1.52 × 10⁶/kg bw per session; 4.84 and 3.3 × 10⁶/kg per mobilization, respectively;

$p < 0.05$). There was a correlation between the total CD34+ cell count yielded from apheresis and the graft cellularity ($p < 0.05$). The total number of CD34+ cells was higher in the chemomobilization group (median 3.3 × 10⁶/kg with GCSF; 7.6 × 10⁶/kg with Cy-GCSF and 8.2 × 10⁶/kg with AraC-GCSF; $p < 0.05$). The sufficient number of CD34+ cells (median 7 × 10⁶/kg) was obtained right after the first apheresis in the chemomobilization group. In the GCSF group, the yield was lower (median 1.7 × 10⁶/kg per session) requiring more apheresis sessions. Comparison of two chemomobilization groups demonstrated that the number of CD34+ in peripheral blood on the day of apheresis was higher in the AraC-GCSF group ($p < 0.05$). A lower toxicity was observed in the AraC-GCSF group. Median duration of agranulocytosis in the Cy-GCSF group was 3 days; 38 % (10 of 26) of patients presented infection complications. No significant neutropenia was detected in the AraC-GCSF group. In the Cy-GCSF group, the incidence of the 4 degree thrombocytopenia was twice as much as in other

groups. Different non-randomized international trials demonstrated the high effectiveness of the mobilization regimen using AraC at medium doses as compared to standard mobilization regimens using chemotherapeutic agents at a dose mentioned above in patients with lymphoproliferative malignancies. No similar studies were conducted in the Russian Federation. The study demonstrates a high effectiveness and an acceptable toxicity level of the AraC mobilization regimen in the MM patients who are candidates for autoHSCT.

Conclusions:

1. Chemomobilization is relatively well tolerated and permits to reduce the number of apheresis sessions and to obtain more CD34+ cells/kg.
2. The AraC-GCSF regimen is more effective than the Cy-GC-SF regimen and is associated with a lower toxicity.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ПЛОТНОСТЬ СОСУДОВ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ БОЛЕЗНИ КАСЛМАНА

С.С. Бессмельцев, В.В. Байков, А.М. Михайлов, А.Ю. Зарицкий, Н.В. Ильин, Ю.А. Криволапов, Г.А. Раскин, В.И. Ругаль, Н.Ю. Семенова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Болезнь Каслмана (БК) — редкое, мало изученное заболевание, протекающее в двух морфологических вариантах: плазмноклеточном и гиалиново-васкулярном. Одним из морфологических признаков БК является обильное развитие новых сосудов в ткани лимфатического узла (ЛУ). В литературе нет сведений о количественной оценке неоангиогенеза при различных вариантах БК.

Цель. Сопоставить морфологический вариант БК с долей площади, занимаемой сосудами в ткани ЛУ.

Методы. Обследовано 28 больных БК (14 мужчин, 14 женщин) в возрасте 24–65 лет. Диагноз БК установлен при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях тканей, подвергнутых биопсии ЛУ. Количество и распределение плазматических клеток определяли с помощью антител к CD138. Эндотелий сосудов маркировали антителами к CD34. Площадь сосудов определяли по программе Panoramic Viewer в препаратах после сплошного сканирования. Для статистического анализа данных использовался *t*-критерий Стьюдента. Контрольную группу составили 3 операционных ЛУ без признаков метастазирования.

Результаты. Плазмноклеточный вариант БК был диагностирован у 8 больных, а гиалиново-васкулярный — у 20. В ткани ЛУ контрольной группы сосуды занимали $10,6 \pm 1,0$ % площади. У больных с плазмноклеточным ва-

риантом БК площадь сосудов была выше — $15,1 \pm 1,4$ % ($p \leq 0,05$). Больные с гиалиново-васкулярным вариантом БК в зависимости от величины изученного показателя составили гетерогенную группу и были разделены на две подгруппы. У 15 (75 %) пациентов площадь сосудов не превышала показатель в контрольных ЛУ — $6,8 \pm 2,3$ %. Это было ниже, чем у больных с плазмноклеточным вариантом БК ($p \leq 0,05$). У 5 (25 %) пациентов площадь сосудов ($12,3 \pm 1,5$ %) не отличалась от уровня в контрольной группе и группе с плазмноклеточным вариантом БК, однако была выше по сравнению с больными первой подгруппы ($p \leq 0,05$).

Заключение. У всех пациентов с плазмноклеточным вариантом БК наблюдается увеличение площади сосудов в ткани ЛУ. При гиалиново-васкулярном варианте этот показатель значительно варьирует, что отражает биологическую гетерогенность этого варианта БК.

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

Источники финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

LYMPH NODES VESSEL DENSITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT MORPHOLOGICAL VARIANTS OF CASTLEMAN'S DISEASE

SS Bessmeltsev, VV Baykov, AM Mikhailov, AYU Zaritskii, NV Il'in, YuA Krivolapov, GA Raskin, VI Rugal', NYu Semenova

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Castleman's disease (CD) is a rare, insufficiently explored disease having two morphological subtypes: plasma cell and hyaline-vascular CD. Excessive growth of new vessels in the lymph node (LN) tissue is considered one of morphological signs of the disease. No data on the quantitative assessment of neoangiogenesis in different CD subtypes were found in the literature.

Aim. To compare the areas occupied by vessels in the LN tissue in different CD subtypes.

Methods. 28 CD patients (14 men and 14 women) aged 24–65 years were examined. The CD was confirmed by histological and immunohistochemical examinations of tissues obtained from LN biopsies. The number and distribution of plasma cells were assessed using anti-CD138 antibodies. The vascular endothelium was labeled by anti-CD34 antibodies. The vessel area was determined using the Panoramic Viewer software after continuous scanning. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test. Three LN without

metastasis removed during surgery were included in the reference group.

Results. The plasma cell CD was diagnosed in 8 patients, and the hyaline-vascular variant in 20 patients. In the reference LN tissue, the vessels occupied 10.6 ± 1.0 % of the area. In patients with the plasma cell CD, the vascular density was higher: 15.1 ± 1.4 % ($p \leq 0.05$). The vascular density in the LN of hyaline-vascular CD patients demonstrated heterogeneity depending on the parameters studied and the patients were divided into 2 subgroups. In 15 (75 %) patients, the vascular density was not lower than that in the reference LN (6.8 ± 2.3 %). It was lower than that in patients with the plasma cell CD ($p \leq 0.05$). In 5 (25 %) patients, the area of vessels (12.3 ± 1.5 %) did

not differ from the reference group and of the plasma cell CD, however, it was higher than that in patients of the first subgroup ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The increase of the area occupied by vessels in the LN tissue is observed in all patients with the plasma cell CD. However, in the hyaline-vascular CD, this parameter varies, thus reflecting the biological heterogeneity of this subtype.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper. NV Il'in, a member of the editorial board of the *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice Journal*, was not involved in the peer-reviewing.

Funding. The study had no financial support.



■ СТАТУС ГЕНА *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Е.Н. Воропаева¹, Т.И. Поспелова², М.И. Воевода¹, В.Н. Максимов¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Показано, что в лимфогенез вовлечены различные механизмы повреждения функции гена *TP53*: делеция, гиперметилирование промотора и мутации.

Цель. Изучить частоту потери гетерозиготности (ЛОН), гиперметилирования промотора, а также частоту, спектр и функциональную значимость мутаций гена *TP53* у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Методы. Был выполнен анализ последовательности гена *TP53* у 74 пациентов с ДВКЛ методом прямого секвенирования. ЛОН гена *TP53* изучалась методом ПЦР по микросателлитному локусу D17S796 в опухолевой и здоровой тканях пациентов. Статус метилирования промотора гена *TP53* анализировался методом метил-специфичной ПЦР.

Результаты. В кодирующей последовательности гена *TP53* у 74 обследованных пациентов было выявлено 28 мутаций: 18 (64,29 %) — миссенс, 6 (21,43 %) — сайлент, 2 (7,28 %) — нонсенс, 1 (3,5 %) — со сдвигом рамки считывания и 1 (3,5 %) — мутация, приводящая к нарушению сплайсинга. Множественные мутации были у 4 пациентов. Мутации p.Cys275Ser, p.Val272Glu, p.Thr155Ile и p.Arg212Term встречались в анализируемой выборке паци-

ентов неоднократно. Мутации, потенциально нарушающие функцию *TP53*, имели 17 (22,9 %) пациентов. Среди нарушений в интронах следует отметить следующие значимые замены: IVS4–30T > C, IVS6–36G > C и IVS9+12T > C. ЛОН *TP53* была зафиксирована в 11,8 % случаев, имеющих мутации, которые нарушают функцию гена. Частота гиперметилирования промотора *TP53* в нашем исследовании составила 5,4 %.

Заключение. В настоящем исследовании кодоны 275, 155, 272 и 212 были «горячими точками» мутаций. Преобладание (95 %) мутаций *TP53* в участках гена, кодирующих ДНК-связывающий регион, отражает их функциональную селекцию. Частота гиперметилирования промотора и ЛОН гена *TP53* в нашей работе оказалась небольшой. В дальнейшем планируется оценка эффективности иммунохимиотерапии в исследованной группе больных ДВКЛ в зависимости от статуса гена *TP53*.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

■ *TP53* GENE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

EN Voropaeva¹, TI Pospelova², MI Voevoda¹, VN Maximov¹

¹ Scientific Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. Different mechanisms of *TP53* gene impairment are involved in lymphomogenesis, such as deletions, promoter hypermethylation and mutations.

Aim. To study the frequency of loss of heterozygosity (LOH), promoter hypermethylation and frequency, spectrum and functional significance of *TP53* gene mutations in patients with diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL).

Methods. Direct sequence analysis of *TP53* gene in 74 DLBCL patients was performed. LOH in the *TP53* gene was determined by PCR using D17S796 microsatellite locus in tumoral and

normal tissue. The methylation status of *TP53* promoter was studied using the methylation-specific PCR.

Results. 28 mutations were found in the coding sequence of the *TP53* gene in 74 patients: 18 (64.29 %) missense, 6 (21.43 %) silent, 2 (7.28 %) nonsense, 1 (3.5 %) frameshift, and 1 (3.5 %) splice. Four patients had a multiple mutations. p.Cys275Ser, p.Val272Glu, p.Thr155Ile and p.Arg212Term mutations were found several times in the analyzed patient cohort. Mutations that may potentially impair the *TP53* functions were found in 17 (22.9 %) patients.

The following significant replacements should be noted among intron impairments: IVS4–30T > C, IVS6–36G > C and IVS9+12T > C. LOH in the *TP53* gene was detected in 11.8 % cases with mutations potentially affecting the gene function. The frequency of *TP53* promoter hypermethylation was 5.4 % in this study.

Conclusion. In this trial, codons 275, 155, 272 and 212 were mutation “hot spots”. The prevalence (95 %) of the *TP53* mutations

in gene regions encoding the DNA-binding region reflects their functional selection. The frequencies of *TP53* promoter hypermethylation and LOH in the *TP53* gene were very low in this study. The assessment of immune-chemotherapy effect in the studied cohort of DLBCL patients depending on the *TP53* status is planned.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ КЛОНАЛЬНЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

А.Д. Гарифуллин, И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, А.Ю. Кувшинов, Л.С. Мартыненко, Е.В. Клейна, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и проточная цитометрия обычно используются для определения клональности плазматических клеток (ПлК). Генетические аномалии приводят к появлению злокачественных ПлК, обладающих определенным фенотипом.

Цель. Определить потенциальные взаимоотношения между генетическими аномалиями (ГА) и иммунофенотипическими особенностями ПлК.

Методы. Обследовано 27 больных множественной миеломой (медиана возраста 57,5 года, диапазон 38–80 лет; соотношение мужчины/женщины 1,17:1,0). Цитогенетическое исследование костного мозга проводилось по стандартному GTD-методу. Метафазный FISH-анализ использовался с пробами ДНК: LSI 13(*RB1*)13q14, *IGH/CCND1*, *IGH/FGFR3*, LSI *TP53* (17q13.1). Проточная 8-цветная цитометрия применялась с антителами к антигенам CD45, CD38, CD138, CD56, CD19, CD20, CD27 и CD117.

Результаты. Транслокация t(11;14)(q13;q32) выявлена у 3 (17,6 %) из 16 пациентов, del(13q) — у 3 (17,6 %) из 17, t(4;14) — у 1 (5,9 %) из 17, гиподиплоидия — у 1 (4,5 %) из 26, del(17 p) — у 3 (17,6 %) из 17, гипердиплоидия не встречалась. Фенотип, характерный для клональных ПлК (CD38⁺CD138⁺CD45⁻), установлен у всех 27 пациентов.

Экспрессия CD56⁺ обнаружена у 13 (50 %) из 26 пациентов, CD19⁺ — у 13 (50 %) из 26, CD117⁺ — у 6 (23,1 %) из 26, CD27⁺ — у 6 (23,1 %) из 26, CD20⁺ — у 6 (11,5 %) из 26. ГА составили 38,4 % (5/13) при фенотипе CD56⁺, 33,3 % (1/3) — при CD20⁺, 30,8 % (4/13) — при CD19⁻, 30 % (6/20) — при CD27⁻, 30 % (6/20) — при CD117⁻, 26,1 % (6/23) — при CD20⁻, 23,1 % (3/13) — при CD19⁺, 20 % (1/5) — при CD117⁺, 16,7 % (1/6) — при CD27⁺, 15,9 % (2/13) — при CD56. В группе стандартного и промежуточного риска (шкала mSMART 2.0) пациенты с ГА чаще имели CD56-негативный фенотип ПлК против CD56-позитивного в группе высокого риска. Выживаемость без прогрессирования за 5 лет в группе стандартного риска с CD56-негативным фенотипом составила 79 %, с CD56-позитивным — 66 %.

Заключение. Выявление прогностически неблагоприятных ГА коррелирует с CD56-позитивным фенотипом ПлК. Комплексное определение иммунофенотипических особенностей ПлК и ГА позволит улучшить стратификацию рисков при множественной миеломе.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FREQUENCY OF GENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH DIFFERENT IMMUNE PHENOTYPE OF CLONAL PLASMA CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

AD Garifullin, IS Martynkevich, SV Voloshin, AYU Kuvshinov, LS Martynenko, EV Kleina, KM Abdulkadyrov

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and flow cytometry are usually used for establishing the plasma cell clonality. Genetic abnormalities lead to formation of clonal plasma cells with a certain phenotype.

Aim. To investigate potential relationship between genetic abnormalities (GA) and different immunophenotypic features of the plasma cell clonality.

Methods. We analyzed 27 patients with multiple myeloma (median age 57.5 years, range 38–80 years; male/female ratio: 1.17:1.0). A cytogenetic analysis was performed on bone marrow samples using a standard GTD-method. Metaphase FISH analysis was performed using DNA samples:

LSI 13(*RB1*)13q14, *IGH/CCND1*, *IGH/FGFR3*, LSI *TP53* (17q13.1). 8-color flow cytometry was performed using antibodies against CD45, CD38, CD138, CD56, CD19, CD20, CD27, and CD117.

Results. Translocation t(11;14)(q13;q32) was detected in 3/16 (17.6 %) patients, del(13q) in 3/17 (17.6 %) patients, t(4;14) in 1/17 (5.9 %) patients, hypodiploidy in 1/26 (4.5 %) patients, del(17 p) in 3/17 (17.6 %) patients, and hyperdiploidy was not detected. The phenotype typical for clonal plasma cells (CD38⁺CD138⁺CD45⁻) was detected in all 27 patients. The CD56⁺ expression was found in 13/26 (50 %) patients, CD19⁺ in 13/26 (50 %), CD117⁺ in 6/26 (23.1 %), CD27⁺ in 6/26

(23.1 %), and CD20⁺ in 6/26 (11.5 %) patients. The frequency of GA was 38.4 % (5/13) in CD56⁺ phenotype, 33.3 % (1/3) in CD20⁺, 30.8 % (4/13) in CD19⁻, 30.0 % (6/20) in CD27⁻, 30.0 % (6/20) in CD117⁻, 26.1 % (6/23) in CD20⁻, 23.1 % (3/13) in CD19⁺, 20 % (1/5) in CD117⁺, 16.7 % (1/6) in CD27⁺ and 15.9 % (2/13) in CD56⁻ phenotype. Patients in standard and intermediate risk groups (according to mSMART 2.0 scale) with GA had CD56-negative plasma cells phenotype vs. the CD56-positive phenotype in patients of high-risk group. The 5-year progres-

sion-free survival in the standard risk group was 79 % for the CD56-negative phenotype and 66 % for the CD56-positive phenotype.

Conclusion. Identification of adverse GA correlates with CD56⁺ plasma cells phenotype. The combined definition of plasma cells phenotype and GA can improve the system of risk stratification in multiple myeloma.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СХЕМЫ R-DA-EPOCH/R-HMA

О.А. Гаврилина, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Н.Г. Габеева, И.Ю. Торопова, В.А. Лапин, В.В. Канин, А.В. Губкин, С.М. Куликов, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) с факторами неблагоприятного прогноза характеризуется агрессивным течением и неудовлетворительными результатами стандартной терапии по схеме R-CHOP: общая 5-летняя выживаемость не превышает 42 %. Для данной группы больных наиболее эффективная схема терапии до настоящего времени не определена.

Цель. Оценить эффективность и токсичность протокола R-DA-EPOCH/R-HMA у больных ДВКЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Методы. С августа 2013 г. по январь 2016 г. на лечение по протоколу было включено 34 пациента в 4 центрах с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Характеристика включенных в исследование больных: медиана возраста — 55 лет (диапазон 27–76 лет); соотношение женщины/мужчины — 15 (44 %)/19 (56 %); возраст ≥ 55 / < 55 лет — 17 (50 %)/17 (50 %); стадия заболевания II–IV; статус по шкале ECOG 0–3 балла; международный прогностический индекс II/III/IV — 9 (26 %)/12 (35 %)/13 (39 %); поражение костного мозга — 7 (20 %) случаев. Всем пациентам выполнено 4–8 курсов противоопухолевой терапии. Больным старше 55 лет дозы в схеме R-HMA редуцировали. У 5 больных ДВКЛ с вовлечением костного мозга выполнены кондиционирование в режиме BEAM и аутоТГСК.

Результаты. Медиана наблюдения составила 16 мес. (диапазон 2–29 мес.). Летальных исходов в процессе терапии не было. Полная ремиссия достигнута у 30 (88 %) пациентов. В 4 (12 %) случаях наблюдалось прогрессирование после 2–4 курсов химиотерапии. У пациентов в возрасте 55 лет и старше наблюдали 2 события: 1 — рецидив через 13 мес. (при пересмотре — фолликулярная лимфома), 1 — летальный исход через 3 мес. после окончания терапии (рак щитовидной железы). При медиане наблюдения 16 мес. общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 78,8 и 79,4 % соответственно. Анализ эффективности в группах по возрасту ≥ 55 и < 55 лет: 2-летняя ОВ — 91,7 vs 68,3 % ($p = 0,08$), 2-летняя БСВ — 81,7 vs 76 % ($p = 0,3$) соответственно.

Заключение. Схема терапии по протоколу R-DA-EPOCH/R-HMA может быть оптимальным высокоэффективным подходом в лечении ДВКЛ с факторами неблагоприятного прогноза в старшей возрастной группе.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH UNFAVORABLE PROGNOSIS FACTORS: FIRST RESULTS OF RUSSIAN MULTICENTER PILOT STUDY OF R-DA-EPOCH/R-HMA PROTOCOL

OA Gavrulina, EE Zvonkov, EN Parovichnikova, VV Troitskaya, NG Gabeeva, IYu Toropova, VA Lapin, VV Kanin, AV Gubkin, SM Kulikov, VG Savchenko

Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with unfavorable prognosis factors is characterized by an aggressive course and poor response to the standard R-CHOP chemotherapy: the 5-year overall survival rate of less than 42 %. For this group of patients, the most effective regimen has not been determined yet.

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH/R-HMA protocol in patients with untreated DLBCL with unfavorable prognosis factors.

Methods. 34 patients with newly diagnosed DLBCL in 4 centers were enrolled for the per protocol treatment study from August, 2013, till January, 2016; the median age was 55 years (range 27–76); the female/male ratio was 15 (44 %)/19 (56 %); the age ≥ 55 / < 55 ratio was 17 (50 %)/17 (50 %); the stage was II–IV; ECOG status was 0–3; the International Prognostic Index (IPI) II/III/IV was 9 (26 %)/12 (35 %)/13 (39 %), respectively; and bone marrow involvement was observed in 7 (20 %)

cases. All patients underwent 4–8 courses of the antitumor chemotherapy. For patients older than 55 years, the dose of R-HMA was reduced. In 5 DLBCL patients with bone marrow involvement, BEAM conditioning and autoHSCT were applied. **Results.** The median follow-up is 16 months (range 2–29 months). No lethal outcomes were registered during the therapy. A complete remission was achieved in 30 (88 %) patients. In 4 (12 %) cases, progression of the disease after 2–4 courses of the chemotherapy. Two events were registered in patients older than 55 years: one relapse 13 months later (follicular lymphoma was diagnosed after relapse), and 1 lethal outcome was observed 3 months after the end of the treatment (thyroid cancer). With a 16-month median follow-

up, the overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 78.8 % and 79.4 %, respectively. The analysis of the effectiveness in groups of patients of ≥ 55 and < 55 years old demonstrated that the 2-year OS was 91.7 % vs. 68.3 % ($p = 0.08$), and the 2-year EFS was 81.7 % vs. 76 % ($p = 0.3$), respectively.

Conclusion. The R-DA-EPOCH/R-HMA treatment protocol may be considered an optimal highly effective approach in the treatment of elderly DLBCL patients with unfavorable prognosis factors.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) относится к периферическим Т-клеточным опухолям, составляет 10–12 % среди всех заболеваний в данной группе. По классификации ВОЗ 2008 г., АККЛ разделяют на два подтипа в зависимости от перестроек гена *ALK*: *ALK*-позитивные (АККЛ *ALK*+) и *ALK*-негативные (АККЛ *ALK*-). АККЛ *ALK*+ имеет благоприятный прогноз. При использовании курсов СНОР в группе пациентов без факторов неблагоприятного прогноза 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) достигает 70–75 %. При АККЛ *ALK*- результаты лечения хуже: 5-летние общая (ОВ) выживаемость и БСВ при использовании схемы СНОР составляют не более 50 %. Преимущество имеет высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у пациентов в первой полной ремиссии.

Цель. Оценка результатов высокодозных программ лечения при АККЛ *ALK*+ и АККЛ *ALK*-.

Методы. В исследование включено 64 больных АККЛ (38 — АККЛ *ALK*+, 26 — АККЛ *ALK*-). Унифицированное лечение по протоколу NHL BFM-90 получили 36 пациентов с АККЛ *ALK*+: 5-летние ОВ и БСВ составили 90 и 83 % соответственно, медиана ОВ — 67 мес. У 16 пациентов с АККЛ

ALK- применялся протокол NHL BFM-90; общий ответ составил 50 % (8 из 16). Однако у 6 пациентов отмечено прогрессирование болезни, а у 3 — рецидивы.

Результаты. Таким образом, 5-летние ОВ и БСВ составили 37,5 и 31,0 % соответственно. По протоколу TL-REZ-09 лечение получили 8 пациентов. Полная (ПР)/частичная (ЧР) ремиссии достигнуты у 4 больных, прогрессирование констатировано у 3. Наибольшая эффективность отмечена в группе пациентов ($n = 5$) с аутоТГСК в первой ПР. У 4 из 5 пациентов сохраняется ПР, у 1 — диагностирован рецидив.

Заключение. Пациенты с АККЛ *ALK*+ имеют благоприятный прогноз и удовлетворительные результаты лечения при использовании протокола NHL BFM-90. Нерешенным остается вопрос о выборе оптимального индукционного режима химиотерапии у пациентов с АККЛ *ALK*- с целью достичь ПР/ЧР с последующей высокодозной химиотерапией с аутоТГСК. У больных, не достигших ПР/ЧР, в качестве терапии второй линии можно использовать схему Dexamethasone BEAM с последующей аутоТГСК.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

RESULTS AND PERSPECTIVES OF TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

LG Gorenkova, SK Kravchenko

Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) represents a subgroup of peripheral T-cell lymphomas and constitutes 10–12 % of all diseases of this group. According to the 2008 WHO classification, ALCL is subdivided into two types depending on the *ALK* gene rearrangement: *ALK*-positive (ALCL *ALK*+) and *ALK*-negative (ALCL *ALK*-). ALCL *ALK*+ has a favorable prognosis. With the use of the CHOP regimen in patients without adverse prognostic factors, the 5-year event-free survival (EFS) reaches 70–75 %. ALCL

ALK- has worse treatment results: the 5-year overall survival (OS) and EFS do not exceed 50 % with the use of CHOP. The high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) in first complete remission should be preferred.

Aim. To estimate results of high-dose chemotherapy in treatment of ALCL *ALK*+ and ALCL *ALK*-.

Methods. The study included 64 ALCL patients (38 with ALCL *ALK*+, and 26 with ALCL *ALK*-). 36 patients with ALCL

ALK+ were treated according to the NHL BFM-90 protocol: the 5-year OS and EFS were 90 % and 83 %, respectively, median OS was 67 months. In 16 patients with ALCL ALK–, the NHL BFM-90 protocol was used; the overall response was achieved in 50 % (8/16) of patients. However, 6 patients had disease progression and 3 patients had relapses.

Results. Therefore, the 5-year OS and EFS were 37.5 % and 31.0 %, respectively. 8 patients were treated according to the TL-REZ-09 protocol. Complete (CR)/partial (PR) remissions were achieved in 4 patients, 3 patients presented disease progression. The highest efficacy was observed in the autoHSCT group ($n = 5$) in the first CR. PR retained in 4 of 5 patients, and relapse was diagnosed in 1 patient.

Conclusion. Patients with ALCL ALK+ have a favorable prognosis and satisfactory treatment results using the NHL BFM-90 protocol. However, the problem of selection of an optimal induction chemotherapy regimen for patients with ALCL ALK– to achieve the CR/PR with subsequent high-dose chemotherapy with autoHSCT remains unsolved. In patients who did not achieve the CR/PR the DexamBEAM protocol with subsequent autoHSCT may be used as a second line therapy.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ В СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ МИЕЛораДИКУЛОПАТИЕЙ

А.К. Голенков¹, Е.В. Трифонова¹, Т.А. Митина¹, О.В. Москалец¹, К.А. Белоусов¹,
Е.В. Катаева¹, А.В. Кедров¹, И.Н. Когарко², Б.С. Когарко², В.В. Яздовский¹, А.В. Караулов³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

²ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН», Москва, Российская Федерация

³ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Сформулировать концепцию опухолевой плазмоклеточной пролиферации в ЦНС при множественной миеломе (ММ), осложненной миелорадикулопатией, на основании модели градиентов концентраций свободных легких цепей сыворотки крови (СЛЦ СК) и свободных легких цепей спинномозговой жидкости (СЛЦ СМЖ).

Методы. Обследовано 12 больных ММ, осложненной миелорадикулопатией. Иммунохимические варианты: моноклональный иммуноглобулин (парапротеин, P_{Ig}) G_κ — 3, P_{Ig} G_λ — 3, P_{Ig} M/κ — 1, миелома Бенс-Джонса λ — 5. Впервые выявленная ММ имела место у 5 больных, с резистентным течением — у 4, поддерживающее лечение получали 3 больных. Всем пациентам проводилось противоопухолевое лечение, включавшее бортезомиб, мелфалан/циклофосфамид и преднизолон/дексаметазон. Леналидомид назначали при констатации резистентности. Определение СЛЦ СК и СЛЦ СМЖ κ- и λ-типов проводили иммуноферментным методом на спектрофотометре (Kenstar, США).

Результаты. При анализе концентрации κ-СЛЦ СК средние показатели составили $15,9 \pm 4,0$ мг/л, что превышало значения у здоровых лиц ($7,3$ мг/л). Диапазон концентраций относительно средней величины составил от $6,7 \pm 2,0$ до $28,9 \pm 7,0$ мг/л. При

этом среднее значение κ-СЛЦ СМЖ было $0,03 \pm 0,01$ мг/л (диапазон от $0,02 \pm 0,05$ до $0,05 \pm 0,02$ мг/л). Средняя концентрация λ-СЛЦ СК составила $54,3 \pm 16,4$ мг/л (у здоровых лиц — $12,7$ мг/л), диапазон — от $12,6$ до $98,7$ мг/л. Концентрация λ-СЛЦ СМЖ равнялась $0,5 \pm 0,18$ мг/л с диапазоном $0,17-0,83$ мг/л. Для определения градиента концентраций СЛЦ СК и СМЖ вначале κ- и λ-СЛЦ анализировали раздельно. Затем вычисляли отношение показателей СК/СМЖ, которое составило 1,7 для κ-СЛЦ и 1,6 для λ-СЛЦ. Сопоставление данной фильтрационной модели с показателями каждого больного продемонстрировало, что у 6 из 12 больных результаты были ниже значений 1,7 или 1,6, что свидетельствовало об опухолевом плазмоклеточном поражении ЦНС. Следует отметить, что опухолевый цитоз в СМЖ был выявлен только у 1 из 12 пациентов, включенных в исследование.

Заключение. Полученные результаты могут служить основанием для предположения о необходимости неинтратекальной химиотерапии при ММ, осложненной миелорадикулопатией.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

SIGNIFICANCE OF STUDIES OF FREE LIGHT CHAIN CONCENTRATIONS IN CEREBROSPINAL FLUID FOR PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY MYELORADICULOPATHY

AK Golenkov¹, EV Trifonova¹, TA Mitina¹, OV Moskalets¹, KA Belousov¹, EV Kataeva¹, AV Kedrov¹, IN Kogarko², BS Kogarko²,
VV Yazdovskii¹, AV Karaulov³

¹M.F. Vladimirkii Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

²N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Medical State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. To formulate the concept of the tumor plasma cell proliferation into the CNS in patients with multiple myeloma

(MM) complicated with myeloradiculopathy, based on the model of concentration gradients of free light chains in se-

rum (sFLC) and the free light chain in cerebrospinal fluid (FLC CSF).

Methods. 12 patients with MM complicated with myeloradiculopathy were enrolled in this study. There were the following immunochemical variants: monoclonal immunoglobulin (paraprotein, PIg) G κ in 3 patients, PIg G λ in 3 patients, PIg M/ κ in 1 patient, and Bence-Jones myeloma λ in 5 patients. A newly diagnosed MM was found in 5 patients, a resistant MM was diagnosed in 4 patients; 3 patients received the maintenance treatment. All patients received chemotherapy treatment, including bortezomib, melphalan/cyclophosphamide and prednisone/dexamethasone. Lenalidomide was prescribed in case of tumor resistance. Concentrations of sFLC and FLC CSF (κ - and λ -types) were measured by ELISA using a spectrophotometer (Kenstar, USA).

Results. The average concentrations of κ -sFLC were 15.9 ± 4.0 mg/L, which was greater than that for healthy individuals (7.3 mg/L). Distribution of values for concentrations reached 6.7 ± 2.0 and 28.9 ± 7.0 mg/L. At that, the average value of κ -FLC CSF was 0.03 ± 0.01 mg/L (range 0.02 ± 0.05

to 0.05 ± 0.02 mg/L). The average concentration of λ -sFLC was 54.3 ± 16.4 mg/L (12.7 mg/L in healthy individuals) (range 12.6 to 98.7 mg/L). The concentration of λ -FLC CSF was 0.5 ± 0.18 mg/L (range 0.17 to 0.83 mg/L). To determine the concentration gradient for sFLC and FLC CSF the concentrations of κ - and λ -FLC were determined separately. Then the sFLC/FLC CSF ratios were calculated for κ -FLC and for λ -FLC, which were equal to 1.7 and 1.6, respectively. The comparison of this model with the performance of each patient showed that 6 of 12 results were less than 1.7 or 1.6, thus indicating the tumor plasma cell involvement of CNS. Tumor cytosis in cerebrospinal fluid was determined in one of 12 patients enrolled in the study.

Conclusion. The results of this study could serve indicators for non-intrathecal chemotherapy for MM complicated by myeloradiculopathy.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ю.Н. Дубинина, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин, Е.Г. Смирнова, В.Я. Мельниченко, А.Е. Банникова, М.Н. Замятин, В.Г. Гусаров, Е.С. Прохорова

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Своевременная диагностика инфекционных осложнений аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) способствует снижению летальности и позволяет оценить эффективность комплексной антибактериальной терапии у онкогематологических больных.

Цель. Оценка прогностической значимости трех маркеров воспаления: пресепсина (ПСП), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ).

Методы. ПСП, ПКТ и СРБ определяли в день госпитализации (ДГ), в Д+1, Д+3, Д+7 и в день выписки (ДВ). В исследование включено 52 пациента (24 — с лимфомой Ходжкина, 10 — с неходжкинскими лимфомами, 18 — со множественной миеломой). В зависимости от наличия инфекционных осложнений пациенты были разделены на две группы: 1-я — пациенты без инфекционных осложнений ($n = 22$), 2-я — пациенты с развитием инфекционных осложнений ($n = 30$; 28 больных с нейтропенической лихорадкой и 2 — с сепсисом).

Результаты. В ДГ медиана ПСП в 1-й группе составила 191,5 пг/мл, а в ДВ — 228,5 пг/мл ($p = 0,13$). Медианы ПСП во 2-й группе в ДГ, а также в ДВ существенно не от-

личались ($p = 0,06$). В сравнительном анализе ПСП в 1-й и 2-й группах не было существенной разницы в ДГ и Д+1. Разница в ПСП между группами была в Д+3 и Д+7. Было выявлено повышение ПКТ на фоне проведения ТГСК в обеих группах. Медиана ПКТ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 0,031 и 0,16 нг/мл соответственно ($p = 0,0003$), во 2-й группе — 0,05 и 0,13 нг/мл соответственно ($p = 0,00003$). В отличие от ПСП ПКТ значимо не отличался в 1-й и 2-й группах после проведения аутоТГСК. Обнаружено повышение СРБ в обеих группах. Медиана СРБ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 2,2 и 17,9 мг/л соответственно ($p = 0,00005$), тогда как во 2-й группе — 2,8 и 16,7 мг/л соответственно ($p = 0,00003$). Однако при исследовании СРБ существенного различия между группами не выявлено.

Заключение. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что пресепсин является наиболее важным маркером инфекционных осложнений аутоТГСК у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

BIOCHEMICAL INFLAMMATION MARKERS IN EARLY DIAGNOSIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE MALIGNANCIES UNDERGOING AUTOLOGOUS HSCT

YuN Dubinina, VO Sarzhevskii, NE Mochkin, EG Smirnova, VYa Mel'nichenko, AE Bannikova, MN Zamyatin, VG Gusarov, ES Prokhorova

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Background. Timely diagnosing of infectious complications of the autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) can reduce the mortality rate and help to access the efficacy of a complex antimicrobial therapy in oncohematological patients.

Aim. To evaluate the prognostic relevance of three inflammation markers: presepsin (PSP), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP).

Methods. PSP, PCT and CRP were evaluated on the day of admission (DA), D+1, D+3, D+7 and on the day of discharge (DD). 52 patients were enrolled in the study (24 with Hodgkin's lymphoma, 10 with non-Hodgkin's lymphoma, and 18 with multiple myeloma). Depending on the presence of infectious complications, the patients were divided into 2 groups: Group 1 — patients without complications ($n = 22$), Group 2 — patients with complications ($n = 30$; 28 with febrile neutropenia and 2 — with sepsis).

Results. On the DA, the median PSP in Group 1 was 191.5 pg/mL, on the DD 228.5 pg/mL ($p = 0.13$). Median PSP in Group 2 on the DA and on the DD did not differ significantly ($p = 0.06$). The comparative analysis of PSP in Groups 1 and

2 demonstrated no significant difference on the DA and on the D+1. Significant difference in PSP between the analyzed groups was on the D+3 and on the D+7. A significant increase in the PCT in both groups was found after HSCT. Median PCT on the DA and the DD in Group 1 were 0.031 ng/mL and 0.16 ng/mL, respectively ($p = 0.0003$); and in Group 2 the values were 0.05 ng/mL and 0.13 ng/mL, respectively ($p = 0.00003$). Unlike the PSP, the PCT did not significantly differ between Groups 1 and 2 after autoHSCT. A significant increase in the CRP level was found in both groups. Median CRP on the DA and the DD in Group 1 were 2.2 mg/L and 17.9 mg/L, respectively ($p = 0.00005$), while in Group 2 they were 2.8 mg/L and 16.7 mg/L, respectively ($p = 0.00003$). But CRP did not significantly differ between groups during the study.

Conclusion. The preliminary data show that PSP is the most appropriate early predictor of infections in patients with lymphoproliferative malignancies undergoing autoHSCT.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ВЛИЯНИЕ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО-2 РИСКА

Г.А. Дудина, С.В. Семочкин

Московский клинический научно-практический центр, Москва, Российская Федерация
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии, Москва, Российская Федерация

Цель. Изучение влияния азацитидина на качество жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) старше 60 лет.

Методы. Под наблюдением находилось 18 пациентов с МДС высокого и промежуточного-2 риска прогрессирования в острый лейкоз (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 60–78 лет. Средний возраст составил 67 лет. Больные получали лечение азацитидином в дозе 75 мг/м² п/к ежедневно в течение 7 дней. Суммарная доза препарата за 1 цикл терапии составляла 525 мг/м². Оценка результатов проводилась после 4-го цикла лечения.

Результаты. До начала лечения средний уровень гемоглобина составил $67,8 \pm 3,1$ г/л, после проведения 4 циклов — $96,5 \pm 4,8$ г/л ($p = 0,05$). Количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с $84,6 \pm 5,0$ до $152,2 \pm 4,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,01$). Отмечено снижение числа бластных клеток в костном мозге с $14,2 \pm 2,1$ до $4,4 \pm 0,8$ % ($p < 0,01$) после проведения 4-го цикла. Количество трансфузий эри-

троцитной массы уменьшилось в среднем с 5 до 3 доз, что способствовало значительному улучшению качества жизни пожилых пациентов, уменьшению симптомов сердечной недостаточности при анемическом синдроме. Средний индекс коморбидности уменьшился с 8 баллов в начале лечения до 6 баллов после 4-го цикла терапии.

Заключение. Азацитидин вызывает положительный клинико-гематологический эффект при МДС высокого и промежуточного-2 риска прогрессирования в острый лейкоз у больных старше 60 лет. Пациенты, ответившие на терапию азацитидином, не нуждаются в трансплантации костного мозга или курсах интенсивной химиотерапии. Уменьшается их потребность в гемотрансфузиях, что, в свою очередь, существенно улучшает качество жизни.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

EFFECT OF HYPOMETHYLATING THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN ELDERLY PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH HIGH AND INTERMEDIATE-2 RISK

GA Dudina, SV Semochkin

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russian Federation
The N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. To assess the effect of azacitidine on the quality of life of elderly patients over 60 years with myelodysplastic syndrome (MDS).

Methods. We evaluated data on 18 patients (10 men and 8 women) at the age of 60–78 years with MDS of high and intermediate-2 risk of progression to acute leukemia. The median age was 67 years. Azacitidine was administered subcutaneously at a dose of 75 mg/m² every day for 7 days. Total azacitidine dosage per therapy cycle was 525 mg/m². Results were evaluated after the 4th treatment cycle.

Results. The mean hemoglobin level before treatment was 6.78 ± 0.31 g/dL, and after 4 treatment cycles it was 9.65 ± 0.48 g/dL ($p = 0.05$). The platelet count increased from 84.6 ± 5.0 × 10⁹/L before treatment to 152.2 ± 4.3 × 10⁹/L ($p < 0.01$). Blast cell count in the bone marrow decreased from 14.2 ± 2.1 % to 4.4 ± 0.8 % after 4 cycles of therapy ($p < 0.01$). The number of RBC transfusions decreased from

5 to 3 doses, which has contributed to a better quality life and decreased cardiovascular insufficiency due to anemia in elderly patients. Median comorbidity index decreased from 8 before treatment to 6 after 4 cycles of azacitidine treatment.

Conclusion. Azacitidine therefore is effective in treatment of elderly patients over 60 years old with MDS of high and intermediate-2 risk of progression to acute leukemia, resulting in positive clinical and hematological response. There is no need in bone marrow transplantation or intensive chemotherapy regimens in patients with positive response to azacitidine treatment. The need in blood transfusions also decreases, thus improving the quality of life.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ТЕРАПИЯ ДАЗАТИНИБОМ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Т.И. Ионова¹, Н.Б. Булиева², О.Ю. Виноградова³, Н.В. Новицкая³, Т.А. Гриценко⁴, Л.К. Козлова⁵, Г.Б. Кучма⁶, К.А. Курбатова¹, Т.П. Никитина¹, А.Ю. Родионова¹, Е.Г. Ломаиа⁶, Е.Р. Мачюлайтене⁷, Е.И. Усачева⁸, Т.В. Шнейдер⁹

¹Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация

³Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Городской гематологический центр, Москва, Российская Федерация

⁴Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁵Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

⁶ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Поликлиника с клинико-диагностическим центром, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение и цели. На основании данных многоцентровых проспективных наблюдательных исследований изучены показатели качества жизни и симптомы у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХФ ХМЛ) при терапии дазатинибом первой и второй линий в условиях реальной клинической практики.

Методы. В анализ включено 102 больных: медиана возраста — 49 лет; соотношение мужчины/женщины — 55:47. Больные заполняли опросник оценки качества жизни SF-36 и опросник оценки симптомов CSP Leuk-CML до начала терапии, через 1, 3, 6 и 12 мес. лечения.

Результаты. Через 12 мес. терапии первой линии выявлено улучшение социального (63 vs 85) и ролевого эмоционального функционирования (50 vs 89), психического здоровья (57 vs 74) и жизнеспособности (53 vs 71). Интегральный показатель качества жизни был выше, чем до лечения (0,53 vs 0,36; величина эффекта [ES] = 1,8). Через 12 мес. терапии второй линии зарегистрировано улучшение жизнеспособно-

сти (54 vs 60), социального функционирования (66 vs 75), психического здоровья (59 vs 65) и умеренная боль (66 vs 73). Интегральный показатель качества жизни выше, чем до лечения (0,42 vs 0,34; $p < 0,05$). В процессе лечения дазатинибом в обеих группах показано уменьшение индекса выраженности актуальных симптомов: 2,83 vs 1,83 (ES = 0,9) при первой линии терапии и 2,58 vs 1,94 (ES = 0,26) на фоне второй линии.

Заключение. Полученные в условиях реальной клинической практики данные о положительной динамике качества жизни и симптомов у больных ХФ ХМЛ при терапии дазатинибом свидетельствуют об эффективности лечения с позиции пациента и являются важным дополнением клинической информации при оценке исходов лечения.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FIRST AND SECOND LINE THERAPY WITH DASATINIB IN CLINICAL PRACTICE: QUALITY OF LIFE PARAMETERS AND SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

TI Ionova¹, NB Bulieva², OYu Vinogradova³, NV Novitskaya³, TA Gritsenko⁴, LK Kozlova⁵, GB Kuchma⁵, KA Kurbatova¹, TP Nikitina¹, AYu Rodionova¹, EG Lomaia⁶, ER Machulaitene⁷, EI Usacheva⁸, TV Shnelder⁹

¹ International Quality of Life Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

³ S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Municipal Hematological Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁵ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

⁶ V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Outpatients' Clinic with a Diagnostic Center, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

Background & Aims. Multicenter prospective observational studies assessed the quality of life (QoL) and symptoms in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase (CP CML) undergoing 1st and 2nd line therapy with dasatinib in everyday clinical practice.

Methods. 102 patients were enrolled in the study: median age was 49 years; the male/female ratio was 55:47. All the patients filled the QoL SF-36 questionnaire and CSP Leuk-CML questionnaire for symptom assessment before and 1, 3, 6 and 12 months after the treatment.

Results. 12 months after the 1st line treatment, the improvement of social (63 vs. 85) and role emotional functioning (50 vs. 89), mental health (57 vs. 74) and vitality (53 vs. 71) was registered. The Integral QoL Index increased (0.53 vs. 0.36; effect size [ES] = 1.8). 12 months after the 2nd line treatment,

improvement of vitality (54 vs. 60), social functioning (66 vs. 75), mental health (59 vs. 65) and pain (66 vs. 73) was observed; the Integral QoL Index also increased (0.42 vs. 0.34; $p < 0.05$). Symptom severity index decreased during the treatment with dasatinib: 2.83 vs. 1.83 during the 1st line therapy (ES = 0.9) and 2.58 vs. 1.94 during the 2nd line therapy (ES = 0.26).

Conclusion. Data obtained in everyday clinical practice show positive changes in the quality of life and symptom profile of CP CML patients the treatment with dasatinib. They confirm the treatment efficacy for the patient and provide important additional information about treatment outcomes.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЧАСТОТА МОБ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕМИССИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

А.Ю. Кувшинов, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, А.Д. Гарифуллин, Е.В. Клеина, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Генетические аномалии и ремиссии без минимальной остаточной болезни (МОБ) являются значимыми прогностическими факторами течения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ).

Цель. Определить влияние генетических аномалий (ГА) на достижение МОБ-отрицательной ремиссии у больных ХЛЛ.

Методы. В исследование включено 26 пациентов (15 мужчин и 11 женщин) с ХЛЛ, которым проведена терапия первой линии. Медиана возраста составила 57 лет (диапазон 35–67 лет). Диагноз ХЛЛ был установлен по результатам комплексного обследования (клинический анализ крови, проточная цитометрия периферической крови и костного мозга, биопсия лимфатического узла, трепанобиопсия костного мозга с иммуногистохимическим исследованием, компьютерная томография). Цитогенетические исследования были выполнены стандартным GTG-методом. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) проводилась с использованием зондов LSI 13(RB1)13q14, LSI ATM(11q22), CEP12, LSI TP53(17p13.1). Показания к началу лечения и эффективность терапии оценивались в соответствии с

международными рекомендациями IWCLL. Все пациенты получали режим химиотерапии с ритуксимабом (FCR или RB). Оценка МОБ проводилась методом проточной цитометрии костного мозга.

Результаты. ГА были выявлены у 46 % (12/26) пациентов: у 11,5 % (3/26) — при стандартном цитогенетическом исследовании, у 42,3 % (11/26) — при FISH-анализе и у 7,7 % (2/26) — при использовании обоих методов. Стратификация пациентов по прогностическим группам основывалась на выявленных ГА. Группа благоприятного прогноза (1-я группа) включала пациентов с del(13q) ($n = 5$); промежуточного (2-я группа) — с нормальным кариотипом ($n = 14$) или трисомией хромосомы 12 ($n = 3$); неблагоприятного (3-я группа) — с del(11q) ($n = 3$) или комплексным кариотипом ($n = 1$). Статистически значимые различия в частоте достижения МОБ-отрицательных ремиссий в зависимости от проведенной иммунохимиотерапии не выявлены: FCR — 7 из 14, RB — 5 из 12. МОБ-отрицательные полные ремиссии (ПР) чаще встречались в группе RB — 4 vs 2 в группе FCR. Частота общего ответа составила 100 %; ПР — 38,5 % (10/26);

1-я группа — 1, 2-я группа — 7, 3-я группа — 2; частичная ремиссия — 61,5 % (16/26): 1-я группа — 4, 2-я группа — 10, 3-я группа — 2. МОБ-отрицательные ремиссии были достигнуты у 12 пациентов: 1-я группа — у 2 (40 %) из 5, 2-я группа — у 7 (41,2 %) из 17, 3-я группа — у 3 (75 %) из 4. Статистически значимых различий между группами в достижении МОБ-отрицательных ремиссий не выявлено. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах МОБ-отрицательных и МОБ-положительных пациентов имела статистически значимые различия ($p = 0,01$) и не зависела от программы иммунохимиотерапии и группы риска. Медиа-

на ВБП в группе МОБ-отрицательных пациентов не достигнута, а в группе МОБ-положительных составила 27,9 мес.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения взаимного влияния различных прогностических факторов течения ХЛЛ. Это поможет понять наиболее значимые факторы, влияющие на показатели общей выживаемости и ВБП.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FREQUENCY OF ACHIEVING MRD-NEGATIVE REMISSIONS IN DIFFERENT PROGNOSTIC GROUPS OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

AYu Kuvshinov, SV Voloshin, IS Martynkevich, LS Martynenko, AD Garifullin, EV Kleina, KM Abdulkadyrov

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Genetic abnormalities and remissions without the minimal residual disease (MRD) are important prognostic factors of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Aim. To determine the influence of genetic abnormalities (GA) on achieving MRD-negative remissions in CLL patients.

Methods. Twenty-six CLL patients (15 men, 11 women) who received first line therapy were enrolled in the study. Median age was 57 years (range 35–67). CLL was diagnosed using a complex examination (clinical blood count, flow cytometry of peripheral blood and bone marrow, lymph node biopsy, bone marrow biopsy with the immunohistochemical test, CT). Cytogenetic studies were performed using the standard GTG-method. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) was performed using LSI 13(*RB1*)13q14, LSI *ATM* (11q22), CEP12, LSI *TP53* (17p13.1) probes. Therapeutic indications and treatment efficacy were assessed in accordance with international IWCLL guidelines. All patients received the rituximab-based chemotherapy (FCR or RB). The MRD was assessed using the bone marrow flow cytometry.

Results. GAs were diagnosed in 46 % (12/26) of patients: in 11.5 % (3/26) by conventional cytogenetic test, in 42.3 % (11/26) by FISH analysis, and in 7.7 % (2/26) using both methods. Stratification of patients into prognostic groups was based on the identified GAs. The favorable prognosis group (Group 1) consisted of patients with del(13q) ($n = 5$); the intermediate prognosis group (Group 2) included patients with normal karyotype ($n = 14$) or chromosome 12 trisomy ($n = 3$); the unfavorable prognosis group (Group 3) consisted of patients

with del(11q) ($n = 3$) or complex karyotype ($n = 1$). Statistically significant differences in the frequency of achieving MRD-negative remissions depending on the immunochemotherapy were not detected: FCR (7/14) vs. RB (5/12). MRD-negative complete remissions (CR) were achieved more frequently in the RB group, than in the FCR group: 4 vs. 2. Overall response was reached in 100 % patients. CR was achieved in 38.5 % (10/26) of patients: 1 in Group 1, 7 in Group 2, 3 in Group 3; partial remissions were achieved in 61.5 % (16/26) of patients: 4 in Group 1, 10 in Group 2, 2 in Group 3. The MRD-negative remissions were reached in 12 patients: in 2/5 (40 %) patients in Group 1, in 7/17 (41.2 %) patients in Group 2, and in 3/4 (75.0 %) patients in Group 3. No statistically significant differences in achieving of MRD-negative remission were detected between the prognostic groups. Statistically significant differences in the progression-free survival (PFS) were detected between MRD-negative and MRD-positive groups ($p = 0.01$) and it did not depend on the immunochemotherapy regimen and the risk group. Median PFS in the group of MRD-negative patients has not been reached. Median PFS in the group of MRD-positive patients was 27.9 month.

Conclusion. Further researches are required to specify the interrelation between different prognostic factors of CLL. It will help to understand the most important factors affecting the overall survive and PFS.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАЛТ-ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА И ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

М.В. Копп, Ю.В. Косталанова, И.А. Королева, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Т.А. Гриценко

Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Введение. Распространенность инфекции *H. pylori* на территории России варьирует от 71 до 88 %. Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит вызывает атрофию слизистой оболочки желудка (СОЖ), кишечную метаплазию и дисплазию. Эти изменения приводят к развитию МАЛТ-лимфомы желудка. При хроническом гастрите с лимфоидной

гиперплазией (ЛГ) диагностика затруднена. Иммуногистохимический метод позволяет дать более достоверную характеристику слизистой желудка при МАЛТ-лимфоме и хроническом гастрите.

Цель. Оценить иммуногистохимические характеристики МАЛТ-лимфом желудка.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с I и II стадиями MALT-лимфомы желудка в возрасте 60–76 лет. Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (ХНГ) в сочетании с ЛГ СОЖ I–II степени, 30 пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (ХАГ) в сочетании с ЛГ I–II степени и 30 больных с ХАГ в сочетании с ЛГ III–IV степени. Проводилось иммуногистохимическое исследование с оценкой Ki-67, Bcl-2 и p53 в эпителии СОЖ и лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой.

Результаты. Экспрессия Ki-67 в эпителии СОЖ у пациентов с MALT-лимфомой превышала таковую у больных с ХАГ ($p < 0,05$). Экспрессия p53 у больных MALT-лимфомой была

выше, чем при ХАГ ($p < 0,05$). Экспрессия Bcl-2 в СОЖ статистически значимо выше у пациентов с ХАГ и ЛГ III–IV степени, а также с MALT-лимфомой желудка ($p < 0,05$) по сравнению с ХНГ и ХАГ и ЛГ I–II степени.

Заключение. У больных с MALT-лимфомой желудка наблюдается экспрессия молекул Ki-67, p53 и Bcl-2 в клетках эпителия и лимфоидных структурах СОЖ. Экспрессия маркеров статистически значимо отличается от таковой у пациентов с ХНГ и ХАГ, сопровождающихся ЛГ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF MALT-LYMPHOMA OF STOMACH AND CHRONIC GASTRITIS

MV Kopp, YuV Kostalanova, IA Koroleva, IL Davydkin, AM Osadchuk, TA Gritsenko

Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

Background. The prevalence of *H. pylori* infection in the Russian Federation varies from 71 % to 88 %. Chronic *H. pylori*-associated gastritis leads to atrophy of gastric mucosa and results in intestinal metaplasia and dysplasia. These changes may cause MALT-lymphoma of the stomach. Chronic gastritis complicated with lymphoid hyperplasia (LH) makes the diagnosis difficult. The immunohistochemical method provides more precise characteristics of the mucous membrane in MALT-lymphoma and chronic gastritis.

Aim. To evaluate immunohistochemical characteristics of gastric MALT-lymphoma.

Materials & Methods. In the total, 50 patients with MALT-lymphoma (I and II stages) aged 60–76 years were enrolled in the study. The reference groups consisted of 30 patients with chronic non-atrophic *H. pylori*-associated gastritis (CNG) combined with LH of gastric mucous membrane (stage I–II), 30 patients with chronic atrophic *H. pylori*-associated gastritis (CAG) combined with LH of gastric mucous coat, stage I–II and 30 patients with CAG combined with stage III–IV LH. The immunohistochemical

analysis of Ki-67, Bcl-2 and p53 in the gastric mucosa epithelium and lymphoid tissue in the lamina propria was performed.

Results. Ki-67 expression in the gastric mucosa epithelium of patients with MALT-lymphoma exceeded that in patients with CAG ($p < 0.05$). Expression of p53 in patients with MALT-lymphoma was higher as compared to patients with CAG ($p < 0.05$). Bcl-2 expression in the gastric mucosa was significantly higher in patients with CAG combined with stage III–IV LH, and in patients with MALT-lymphoma ($p < 0.05$) as compared to patients with CNG or CAG combined with stage I–II LH.

Conclusion. Expression of Ki-67, p53 and Bcl-2 in epithelium and lymphoid structures of the gastric mucous membranes in patients with MALT-lymphoma was observed. Expression of markers statistically differed from that in patients with CNG or CAG combined with LH.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.

АНАЛИЗ ДЕЛЕЦИЙ/ДУПЛИКАЦИЙ В ГЕНАХ ЦИТОХРОМОВ МОЖЕТ ПОМОЧЬ В ПРОГНОЗЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

А.В. Лавров^{1,2}, О.А. Устаева³, Э.П. Адилгереева¹, С.А. Смирнихина¹, Е.Ю. Челышева⁴, О.А. Шухов⁴, С.В. Морданов³, А.Г. Туркина⁴, С.И. Куцев^{1,2}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) характеризуется наличием во всех лейкозных клетках патогномичной транслокации t(9;22)(q34;q11.2). В результате транслокации образуется химерный ген *BCR-ABL*, продукт которого, неспецифическая тирозинкиназа, приводит к усилению пролиферации, блокированию апоптоза и увеличению геномной нестабильности. Таргетные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) являются высокоэффективными препаратами, позволяющими контролировать и излечивать

ХМЛ. Вместе с тем до 25 % пациентов имеют неудовлетворительный ответ на терапию, причины которого остаются неизвестными. Одной из причин различий в ответе на лечение может быть разная скорость метаболизма, в т. ч. лекарственных средств.

Цель. Поиск новых прогностических факторов ответа на таргетную терапию при анализе делеций/дупликаций в генах цитохромов и метилтрансфераз у больных ХМЛ с разным ответом на терапию ИТК.

Методы. В исследование включено 25 больных ХМЛ с оптимальным ответом и 86 — с неудачей терапии, согласно критериям ELN-2013. Для контроля использовали образцы крови от 53 здоровых доноров. Генотипирование проводили с использованием SALSA MLPA P128-C1 Cytochrome P450 probe mix (MRC-Holland). Статистический анализ выполнен с использованием метода χ^2 .

Результаты. Изменение числа копий анализируемых генов обнаружили в 11 из 14 протестированных генов. Сравнение групп пациентов с оптимальным ответом на терапию, ее неудачей и здоровых доноров показало, что среди пациентов с неудачей терапии значительно выше доля лиц с генотипами дикого типа по всем проанализированным генам (35 vs

4 % у оптимально ответивших и 9 % контрольной группы; $p = 0,0007$).

Заключение. Показано, что у больных ХМЛ с неудачей терапии в 4–9 раз чаще встречается генотип дикого типа по генам цитохромов и метилтрансфераз, чем у пациентов с оптимальным ответом, а также в контрольной группе. Данные гены могут играть роль в метаболизме иматиниба и других ИТК. Генотипирование по полиморфизмам в этих генах может использоваться для прогноза ответа на терапию.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ANALYSIS OF DELETIONS/DUPLICATIONS IN CYTOCHROME GENES MAY PREDICT THERAPY OUTCOME IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

AV Lavrov^{1,2}, OA Ustaeva³, EP Adilgereeva¹, SA Smirnikhina¹, EYu Chelysheva⁴, OA Shukhov⁴, SV Mordanov³, AG Turkina⁴, SI Kutsev^{1,2}

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Background. Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the presence of pathognomonic t(9;22)(q34;q11.2) translocation in all leukemic cells. A chimeric *BCR-ABL* gene is formed as a result of the translocation, and its product (non-specific tyrosine kinase) leads to the increased proliferation, blocked apoptosis, and increased genome instability. Target tyrosine kinase inhibitors (TKI) are highly effective agents permitting to control and cure CML. At the same time, up to 25 % of patients demonstrate an unsatisfactory response to the treatment for unknown reasons. The difference in responses may be explained by different metabolic rates (including the metabolism of drugs).

Aim. To find new prognostic factors of responses to the target therapy in the analysis of deletions/duplications in genes of cytochromes and methyltransferases in CML patients with different responses to the TKI therapy.

Methods. 25 CML patients with an optimal response and 86 with therapy failure according to ELN-2013 criteria were enrolled in the study. Blood samples from 53 healthy volunteers were used as a reference group. Genotyping was done using

SALSA MLPA P128-C1 Cytochrome P450 probe mix (MRC-Holland). The statistical analysis was performed using χ^2 -test.

Results. We detected the copy number variation in 11 of 14 analyzed genes. The comparison of groups with the optimal response to the therapy, with therapy failure, and healthy donors demonstrated that the number of patients with the wild type genotype in all analyzed genes is higher among patients with therapy failure (35 % vs. 4 % in those with optimal response and 9 % in the reference group, $p = 0.0007$).

Conclusion. The study demonstrated that the wild type genotype in genes of cytochromes and methyltransferases was found 4–9 times more often in CML patients with therapy failure, than in patients with optimal response, and in the reference group. These genes may participate in metabolizing imatinib and other TKI and their genotyping may be used for response prognosis.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ИЛИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

Н.С. Лазорко, Е.Г. Ломаиа, А.Ю. Зарицкий, Е.Г. Овсянникова, Е.Г. Сбитякова, Н.М. Матюкина, Е.Р. Мачулайтене, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, М.С. Фоминых, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение и цели. На фоне применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) показатели выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХФ ХМЛ) значительно улучшились. Однако около половины пациентов по разным причинам прекращают терапию первой линии иматинибом (ИМ), а второй линии — еще 50 % из них. Та-

ким образом, 20–25 % всех больных ХФ ХМЛ нуждаются в терапии ИТК третьей линии.

Методы. В исследование включено 53 больных ХФ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью двух ИТК (ИМ в первой линии и любой другой ИТК во второй линии). Нилотиниб, дазатиниб и босутиниб применялись в третьей линии

терапии у 18 (33,9 %), 30 (56,6 %) и 5 (9,4 %) из 53 пациентов соответственно.

Результаты. Медиана длительности терапии ИТК третьей линии составила 21 мес. (диапазон 1–67 мес.). На момент начала терапии полный гематологический ответ (ПГО) отсутствовал у 19 (35,8 %) из 53 пациентов. Среди больных с ПГО цитогенетический ответ (ЦГО) отсутствовал у 11 (36 %), а малый + минимальный ЦГО, большой ЦГО (БЦГО) и полный ЦГО (ПЦГО) отмечались у 8 (15 %), 8 (15 %) и 7 (13 %) из 53 пациентов соответственно. ПГО и БЦГО впервые достигнуты у 16 (84 %) из 19 и 9 (23 %) из 38 пациентов соответственно. Общая частота ПЦГО составила 17/53 (32 %). ПЦГО достигнут у 7 (87,5 %) из 8 и 4 (10 %) из 38 больных при наличии или отсутствии частичного ЦГО на момент начала терапии. Большой молекулярный ответ у 6 (35 %) из 17 пациентов с ПЦГО стабильно сохранялся весь период наблюдения. Терапия третьей линии ИТК прекращена у 21 (40 %)

из 53 пациентов; частота отмены из-за непереносимости низкая — 5 (24 %) из 21 случая. Прогрессирование в фазу акселерации (ФА) и бластного криза на фоне терапии или после ее отмены зафиксировано у 10 (18 %) из 53 пациентов. Трансплантация костного мозга (ТКМ) выполнена 6 пациентам в первой ХФ и у 1 больного в ФА. Всего умерло 15 (28,3 %) из 53 пациентов: 10 (67 %) — в связи с прогрессированием ХМЛ, 3 (20 %) — после ТКМ и 2 (13 %) — из-за сопутствующих заболеваний. Терапия ИТК в третьей линии эффективна у пациентов с предшествующим лечением.

Заключение. Данная тактика должна применяться при невозможности использования других методов терапии, например ТКМ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

EFFICACY OF THIRD LINE TARGET THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE AFTER FAILURE OR INTOLERANCE OF TWO TYROSINE KINASE INHIBITORS

NS Lazorko, EG Lomaia, AYU Zaritskii, EG Ovsyannikova, EG Sbityakova, NM Matyukina, ER Machyulaitene, VA Shuvaev, IS Martynkevich, MS Fominykh, KM Abdulkadyrov

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background & Aims. Overall survival (OS) of patients in chronic phase (CP) of chronic myeloid leukemia (CML) dramatically increased due to administration of tyrosine kinase inhibitors (TKI). Nearly a half of patients discontinue the 1st line therapy with imatinib for different reasons, and 50 % of them discontinue the 2nd line therapy. Therefore, 20–25 % of CP CML patients require the 3rd line TKI therapy.

Methods. We have analyzed 53 CP CML patients resistant or intolerant to 2 TKIs (Imatinib as the 1st line and any other TKI as the 2nd line). Nilotinib, dasatinib or bosutinib were used as the 3rd line therapy for 18 (33.9 %), 30 (56.6 %), and 5 (9.4 %) of 53 patients, respectively.

Results. The median duration of the 3rd line TKI therapy was 21 months (range 1–67 months). At baseline, no complete hematological response (CHR) was observed in 19/53 (35.8 %) patients. Among patients with CHR no cytogenetic response (CyR), minor + minimal CyR, major CyR (MCyR) and complete CyR (CCyR) were observed in 11/53 (36 %), 8/53 (15 %), 8/53 (15 %), 7/53 (13 %) patients, respectively. CHR, MCyR were newly achieved in 16/19 (84 %) and 9/38

(23 %) patients, respectively. Overall CCyR rate was 17/53 (32 %). CCyR was achieved in 7/8 (87.5 %) and 4/38 (10 %) patients with or without partial CyR at baseline. Major molecular response was achieved and remained stable in 6/17 (35 %) patients with CCyR. The 3rd line TKI therapy was discontinued in 21/53 (40 %) patients; the discontinuation rate due to intolerance was low: in 5/21 (24 %) patients. Progression to acceleration phase and blast crisis during therapy or after its discontinuation occurred in 10/53 (18 %) patients. Bone marrow transplantations (BMT) were performed in 6 patients in the first CP and 1 patient in the acceleration phase. There were 15/53 (28.3 %) deaths: 10 (67 %) patients died due to progression of CML, 3 (20 %) patients died after BMT, and 2 (13 %) died due to comorbidities. The third-line TKI therapy might be effective in some heavily pretreated patients.

Conclusion. This strategy should be used, if other therapeutic options (i.e. BMT) cannot be applied.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Т.А. Митина, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева, К.А. Белоусов, Л.Л. Высоцкая, Ю.Б. Черных, Е.Ф. Клинушкина, С.Г. Захаров, А.М. Фомин

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

Цель. Изучить эффективность сочетанного применения бортезомиб-содержащих программ лечения и поддержки методами гемодиализа при множественной миеломе (ММ), осложненной почечной недостаточностью (ПН).

Методы. В исследование включено 27 пациентов с ММ, осложненной ПН. ММ диагностирована у 29,6 % больных, в

70,3 % случаев протеинурия Бенс-Джонса сочеталась с интактной молекулой моноклонального иммуноглобулина (парапротеина; P_{Ig}). В период первичной диагностики ММ у 21 (77,7 %) из 27 пациентов имелись признаки ПН. У 2 из них были дополнительные факторы воздействия на почки (аминогликозиды, бисфосфонаты), потребовавшие экстренного

применения гемодиализа (ГД). Противоопухолевое лечение проводилось на основе бортезомиба.

Результаты. В целом частота ПН при ММ составила 77,7 %, в 51,8 % случаев был необходим ГД при пороговых значениях клубочковой фильтрации (КФ) ≤ 20 мл/мин. В группе больных, у которых применяли противоопухолевое лечение + ГД, у 57,2 % пациентов ГД был постоянным, у 14,3 % — возобновляемым, у 28,5 % — ГД прекращен. У больных ММ, осложненной ПН с КФ > 20 мл/мин, про-

водили только противоопухолевое лечение. При этом было зафиксировано значительное улучшение функции почек.

Заключение. Медианы общей выживаемости в двух группах больных с ГД и без него практически не различались и составили 38 и 40 мес. соответственно.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA WITH RENAL FAILURE

TA Mitina, AK Golenkov, EV Trifonova, EV Kataeva, KA Belousov, LL Vysotskaya, YuB Chernykh, EF Klinushkina, SG Zakharov, AM Fomin

M.F. Vladimirkii Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the efficacy of a combination of bortezomib-containing treatment regimens and dialysis support in multiple myeloma (MM) complicated by renal failure (RF).

Methods. 27 patients with MM complicated by RF were enrolled in the study. MM was diagnosed in 29.6 % of patients, and Bence-Jones proteinuria was combined with the intact molecule of the monoclonal immunoglobulin (paraprotein; PIg). At the time of primary MM diagnosis, 21 of 27 patients (77.7 %) had signs of RF; two of them had additional factors affected kidneys (aminoglycosides, bisphosphonates) that required urgent use of hemodialysis (HD). Antitumor treatment was conducted with bortezomib-containing regimens.

Results. In overall incidence of RF in MM was 77.7 %; in 51.8 % cases HD with annual depletion rate of glomerular filtration

(GF) ≤ 20 mL/min was needed. In the group of patients where chemotherapy was applied together with HD, 57.2 % of patients needed constant HD, 14.3 % of patients needed it from time to time, and in 28.5 % HD was discontinued. Patients with MM complicated by RF with GF > 20 mL/min received chemotherapy alone. At that, a considerable improvement of renal function was observed.

Conclusion. The median overall survival in two groups of patients on HD or without it was 38 and 40 months, respectively.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ИМАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Е.Г. Овсянникова, Н.С. Лазорко, Е.Г. Сбитякова, Е.Г. Ломаиа, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, К.М. Абдулкадыров, Е.Р. Мачулайтене, Н.В. Ильина, Е.В. Корягина, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время для выбора тактики лечения пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХФ ХМЛ) в России и Европе используются рекомендации Европейской сети лейкозов (ELN). Четко определена тактика терапии у пациентов с оптимальным ответом и неудачей лечения. Тактика ведения в группе «предупреждение» остается неясной в основном из-за недостаточности данных в отношении прогноза заболевания.

Цель. Оценить отдаленные результаты терапии иматинибом (ИМ) у пациентов группы риска «предупреждение».

Методы. В исследование включено 175 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших ИМ 400 мг в сутки в первой линии терапии. Оценка эффективности ИМ проводилась согласно критериям ELN-2013 по уровню цитогенетического ответа (ЦГО) через 3 мес. от начала лечения.

Результаты. Критериям «оптимального ответа», «предупреждения» и «неудачи лечения» через 3 мес. терапии соответствовали 50, 23 и 15 пациентов. В группе «предупреждение» не было смены терапии или эскалации дозы ИМ. Оценка ЦГО через 6 мес. терапии проводилась у 19 из

23 пациентов данной группы: 3 достигли оптимального ответа, 8 сохранили показатели в рамках критериев «предупреждения», еще у 8 зарегистрирована неудача лечения. В целом полный ЦГО в группе «предупреждение» на фоне продолжающейся терапии ИМ составил 65 % с медианой 12,8 мес. Этот показатель в группе оптимального ответа был 84 % среди пациентов с частичным ЦГО через 3 мес. терапии. Показатели общей выживаемости в группе «предупреждение» также оказались статистически значимо хуже по сравнению с группой оптимального ответа ($p = 0,02$). В то же время разницы с группой неудачи лечения не отмечено ($p = 0,125$). **Заключение.** Учитывая низкие показатели полного ЦГО и общей выживаемости пациентов из группы риска «предупреждение», выявление соответствия критериям «предупреждение» может служить основанием для проведения более агрессивной терапии.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EARLY ASSESSMENT OF RESPONSE TO FIRST LINE THERAPY WITH IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

EG Ovsyannikova, NS Lazorko, EG Sbityakova, EG Lomaia, VA Shuvaev, IS Martynkevich, KM Abdulkadyrov, ER Machyulaitene, NV Il'ina, EV Koryagina, AYU Zaritskii

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. At present, guidelines of the European Leukemia Network (ELN) are applied in choosing treatment strategy for patients in chronic phase of chronic myeloid leukemia (CP CML). Therapy strategy is clearly defined for patients with an optimal response and therapeutic failure. The treatment strategy in the “warning” group is not clear due to lack of data on the disease prognosis.

Aim. To evaluate long-term results of the first line imatinib therapy in the “warning” group patients.

Methods. The study included 175 patients with CP CML who received the first line treatment with imatinib (IM) 400 mg/day. The IM efficacy was assessed in accordance with ELN-2013 criteria based on the cytogenetic response (CyR) 3 months after initiation of the treatment.

Results. 50, 23, and 15 patients met the “optimal response”, “warning”, and “therapeutic failure” criteria after a 3-month treatment. In the “warning” group, there were no treatment changes or IM dose escalation. Assessment of the CyR after a

6-month therapy was performed in 19 of 23 patients in this group: 3 patients achieved the optimal response, 8 patients remained in the “warning” group, and the therapeutic failure was registered in 8 more patients. In general, a complete CyR was 65 % (with median 12.8 months) in the “warning” group on the background of ongoing treatment with IM. In the “optimal response” group, the complete CyR was 84 % among patients with partial cytogenetic response after the 3-month therapy. Overall survival in the “warning” group was also significantly lower than that in the “optimal response” group ($p = 0.02$), whereas there was no difference with “therapeutic failure” group ($p = 0.125$).

Conclusion. Since patients in the “warning” group demonstrate lower overall survival and lower CyR, meeting the “warning” group criteria may be an indication for more aggressive treatment strategies.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЛИМФОМА С ПЕРВИЧНЫМ ВОВЛЕЧЕНИЕМ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ДЕБЮТИРОВАВШАЯ БОЛЕЗНЬЮ АДДИСОНА

К.П. Штутухи, М. Винаяк, И. Наир, К. Павитран

Институт медицинских наук Амриты, Керала, Индия

Введение. Лимфома с первичным поражением надпочечников является крайне редким заболеванием и составляет менее 1 % среди всех неходжкинских лимфом. В литературе имеется описание менее 200 наблюдений. Лимфома с первичным вовлечением надпочечников чаще всего билатеральная, т. е. имеет место поражение обоих надпочечников. Встречается чаще у мужчин, медиана возраста составляет 65 лет. Представлено клиническое наблюдение первичной лимфомы надпочечников, дебютировавшей болезнью Аддисона. Первичная мантийно-клеточная лимфома надпочечников ранее не была описана.

Клиническое наблюдение. Мужчина, 56 лет, страдающий сахарным диабетом, гипертонической болезнью и хроническим гепатитом, обратился с жалобами на легкую утомляемость и прогрессивное изменение цвета лица за последние 3 мес. При осмотре обнаружена двусторонняя отечность и гиперпигментация на лице и туловище. Других системных нарушений не выявлено. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составлял 348 ЕД/л. Уровень кортизола в 8.00 утра в сыворотке был 0,9 нмоль/л. При КТ органов брюшной полости левый надпочечник был замещен дольчатыми образованиями, а в правом надпочечнике выявлены множественные узловатые образования, напоминающие злокачественную опухоль. Биопсия образования надпочечника, выполненная под КТ-контролем, позволила определить опухолевые клетки. По данным имму-

ногистохимического исследования опухолевые клетки экспрессировали LCA, CD20, CD5, BCL2 и циклин D1, индекс Ki-67 составил 90 %. По данным ПЭТ-КТ выявлено двустороннее вовлечение надпочечников и регионарных лимфатических узлов. Данных за поражение костного мозга не получено. Была начата полихимиотерапия по схеме R-СНОР. После 3 курсов по данным ПЭТ-КТ подтверждена полная ремиссия. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови не выполнена из-за сопутствующих заболеваний. В настоящее время после 6 курсов R-СНОР сохраняется полная ремиссия. Период наблюдения составил 18 мес. после достижения ремиссии. Функция надпочечников была восстановлена.

Заключение. Представлен пациент с надпочечниковой недостаточностью и диагностированной лимфомой из клеток мантийной зоны. Лимфому надпочечников следует подозревать у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью и повышенным уровнем ЛДГ, а также при обнаружении методом КТ образований переменной плотности с деформацией надпочечников. Применение схемы R-СНОР улучшает показатели выживаемости этих пациентов.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

PRIMARY ADRENAL LYMPHOMA PRESENTING AS ADDISON'S DISEASE

KP Shruthi, M Vinayak, Indu R Nair, K Pavithran

Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, Amrita Viswavidyapeetham, Kochi, Kerala, India

Background & Aims. Primary adrenal lymphoma (PAL) is an extremely rare disease and accounts for less than 1 % of all non-Hodgkin's lymphoma with less than 200 cases reported in the literature. PAL is usually bilateral, i.e. both adrenal glands are involved. It occurs more often in males with a median age of 65 years. We report a case of PAL presenting as Addison's disease. PAL of mantle cell type has not been reported previously.

Case report. A 56-year-old man, suffering from diabetes mellitus, hypertension and chronic hepatitis presented complaints on mild fatigability and progressive discoloration of the face over the last 3 months. Clinical examination showed bilateral edema and hyperpigmentation over the face and trunk. No other systemic disorders were found. The lactate dehydrogenase (LDG) was 348 U/L. The serum cortisol level was 0.9 nmol/L at 8.00 am. CT scan of the abdomen demonstrated that the left adrenal gland was replaced by a lobulated mass; it also showed multiple nodules in the right adrenal gland resembling a malignancy. CT-guided biopsy of the adrenal mass demonstrated tumor cells. Immunohistochemistry showed that tumor cells expressed LCA, CD20,

BCL2, CD5, and Cyclin D1 with a Ki-67 index of 90 %. PET-CT scan showed involvement of both adrenals and regional nodules involvement. No bone marrow impairment was found. A poly-chemotherapy according to the R-CHOP regimen was initiated. PET-CT confirmed complete remission after 3 courses. No autologous hematopoietic stem cells transplantation was performed because of comorbidities. The complete remission retains after 6 courses of R-CHOP. The follow-up period was 18 months after the remission. The adrenal function was recovered.

Conclusion. We presented a patient with signs of adrenal insufficiency and the diagnosed mantle cell type lymphoma. PAL should be considered as a potential diagnosis in patients with primary adrenal insufficiency who have elevated LDG and CT findings of an adrenal mass of variable density with the adrenal glands deformity. The use of the R-CHOP regimen results in improved survival.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ПРИМЕНЕНИЕ РУКСОЛИТИНИБА ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ: ОПЫТ МОСКОВСКОГО ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

М.М. Панкрашкина, Н.В. Новицкая, Л.А. Муха, Е.Г. Аршанская, Е.Е. Маркова, В.Л. Иванова, О.Ю. Виноградова

Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Введение. Руксолитиниб — таргетный препарат, блокирующий активность JAK2-киназ мутантного и дикого типов, направленный на ключевое звено патогенеза первичного миелофиброза (ПМФ) — сигнальный путь JAK-STAT. Цель современной терапии ПМФ заключается в сдерживании прогрессирования заболевания и купировании его симптомов с улучшением качества жизни больных.

Цель. Оценить клинико-гематологическую эффективность и безопасность руксолитиниба, а также качество жизни пациентов с ПМФ, получающих данную терапию.

Методы. В исследование включено 12 пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом (8 мужчин, 4 женщины), получавших руксолитиниб. При резистентном течении ПМФ препарат у всех пациентов применялся при резистентности или неэффективности стандартной циторедуктивной терапии, прогрессирующей спленомегалии, в качестве второй и последующей линий лечения. Медиана возраста пациентов составила 55 лет (диапазон 34–67 лет). У 11 пациентов был диагностирован ПМФ, в 1 наблюдении трактовался как исход истинной полицитемии.

Мутацию *JAK2V617F* имели 10 больных. У 2 пациентов данная мутация не выявлена, при этом у одного из них определялась мутация в гене *CALR*.

Результаты. Из 12 пациентов эффект достигнут у 9 (75 %): частичный — у 3 (25 %), полный клинико-гематологический ответ — у 6 (50 %), у 2 больных сохранялась только стабилизация болезни. У 1 пациентки зарегистрировано прогрессирование на фоне терапии. У всех больных отмечено улучшение показателей качества жизни, оцененного по данным, указанным пациентами в опросниках.

Заключение. Терапия руксолитинибом у пациентов с ПМФ оказалась высокоэффективной. Клинико-гематологический ответ получен у 75 % больных ПМФ. У большинства пациентов уменьшились симптомы интоксикации и повысилась толерантность к физическим нагрузкам, а также улучшились показатели качества жизни.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

RUXOLITINIB IN PRIMARY MYELOFIBROSIS: EXPERIENCE OF MOSCOW MUNICIPAL HEMATOLOGY CENTER

MM Pankrashkina, NV Novitskaya, LA Mukha, EG Arshanskaya, EE Markova, VL Ivanova, OYu Vinogradova

S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Background. Ruxolitinib is a targeted drug blocking the activity of mutant and wild type JAK2-kinases, aimed at the key link of the pathogenesis of primary myelofibrosis (PMF), a JAK-STAT signaling pathway. The objective of modern therapy of the PMF is to inhibit the disease progression and relieve symptoms of this disease with improvement of the quality of life.

Aim. To evaluate the clinical and hematological efficacy and safety of ruxolitinib and the quality of life of PMF patients who received this therapy.

Methods. 12 patients with primary and secondary myelofibrosis (8 men, 4 women) who received ruxolitinib were enrolled in the study. In resistant PMF, the drug was used in all patients either in the case of resistance or inefficiency of the standard cytoreductive therapy, progressive splenomegaly, and as the second and subsequent lines of the therapy. The median age of patients was 55 years (range 34–67). 11 patients were diagnosed with PMF, in 1 case it was the outcome of polycythemia vera. 10 pa-

tients had a mutation in *JAK2V617F* gene. In 2 patients this mutation was not identified; at that, one of them had the *CALR* gene mutation.

Results. The effect was achieved in 9 (75 %) of 12 patients: a partial response in 3 (25 %) and a complete clinical and hematological response in 6 (50 %) patients. The disease was stable in 2 patients. Disease progression during therapy was registered in one patient. All patients noted improvement in the quality of life (based on questionnaires data).

Conclusion. Therapy of patients with PMF with ruxolitinib proved to be very effective. The clinical and hematological response was registered in 75 % of patients. Most patients observed the relief of intoxication symptoms and increased exercise tolerance. Their quality of life was also improved.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *IL-1R* И *IL-1RA* В РАЗВИТИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

А.А. Павлова, Л.Н. Бубнова, С.С. Бессмельцев, И.Е. Павлова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Цитокины играют значительную роль в развитии опухолевого клона при множественной миеломе (ММ). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в регуляторных областях генов цитокинов могут воздействовать на продукцию цитокинов, что может влиять на развитие и течение заболевания.

Цель. Определить SNP генов *IL-1R* (pst11970C/T) и *IL-1RA* (mspa111100T/C), связанных с развитием ММ у жителей Северо-Западного региона России, а также тяжесть поражения костной ткани.

Методы. Обследовано 44 больных ММ: 1-я группа — 20 пациентов с выраженными остеолитическими поражениями костной ткани (III степень по классификации Durie—Salmon); 2-я группа — 24 пациента с проявлениями остеопороза и единичными очагами лизиса (II степень по классификации Durie—Salmon). Контрольная группа — 40 здоровых добровольцев (жители г. Санкт-Петербурга). Определение указанных выше SNP проводили методом PCR-SSP (полимеразная цепная реакция со сайт-специфическими праймерами).

Результаты. Установлено, что частота генотипов *IL-1RTT* и *IL-1RATT* в контроле и группе больных составила 0,33 vs 0,16 и 0,28 vs 0,46 соответственно. В 1-й группе генотип *IL-1RTT*

была выше, чем во 2-й группе (0,33 vs 0,06). Генотип *IL-1RCT* во 2-й группе встречался намного чаще, чем в 1-й и контрольной группах: 0,50 vs 0,33 vs 0,33 соответственно. Генотип *IL-1RTT* во 2-й группе определялся значительно реже, чем в 1-й и контрольной группах: 0,06 vs 0,33 vs 0,33 соответственно. Генотип *IL-1RATT* в контрольной группе встречался существенно реже (0,28), чем в обеих группах пациентов (0,45 и 0,47). Генотип *IL-1RACT* реже выявлялся в 1-й и 2-й группах (0,33 и 0,40), чем в контрольной группе (0,50).

Заключение. Генотип *IL-1RATT* служит маркером, определяющим предрасположенность к развитию ММ, тогда как генотип *IL-1RACT* можно рассматривать как протективный фактор. Генотип *IL-1RTT* связан с развитием тяжелых остеолитических поражений костей при ММ, а генотип *IL-1RCT* является иммуногенетическим маркером более легкой формы костной болезни, проявляющейся остеопорозом и единичными очагами лизиса.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ROLE OF *IL-1R* AND *IL-1RA* GENES POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF MULTIPLE MYELOMA

AA Pavlova, LN Bubnova, SS Bessmeltsev, IE Pavlova

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Cytokines play a significant role in the development of tumor clone in multiple myeloma (MM). Single nucleotide poly-

morphisms (SNP) in the gene regulatory regions can influence cytokines production and affect the development of the disease.

Aim. To identify SNP of *IL-1R* (pst11970C/T) and *IL-1RA* (mspa111100T/C) associated with the development of MM among the residents of the North-West region of Russia, as well as to determine the degree of bone tissue damage.

Methods. We analyzed 44 MM patients: Group 1 included 20 patients with marked osteolytic bone lesions (III stage, Durie-Salmon classification); Group 2 consisted of 24 patients with manifestations of osteoporosis and isolated foci of lysis (II stage, Durie-Salmon classification). The reference group consisted of 40 healthy volunteers (living in Saint Petersburg). The detection of SNPs mentioned above was performed by PCR-SSP (single specific primer-polymerase chain reaction).

Results. We found that the incidence of IL-1RTT and IL-1RATT genotypes in the reference group and the patient group was 0.33 vs. 0.16 and 0.28 vs. 0.46, respectively. However, the IL-1RTT genotype in Group 1 occurred more often than in Group 2 (0.33 vs. 0.06). The IL-1RCT genotype in Group 2 was registered more frequently as compared to Group 1 and the reference

group: 0.50 vs. 0.33 vs. 0.33, respectively. The IL-1RTT genotype was less frequent in Group 2 than in Group 1 and reference groups (0.06 vs. 0.33 vs. 0.33, respectively). The IL-1RATT genotype incidence was less common in healthy people (0.28) as compared to both MM patient groups (0.45 and 0.47, respectively). Finally, the IL-1RACT genotype was more common in the reference group (0.50) as compared to Groups 1 (0.33) and 2 (0.40).

Conclusion. The IL-1RATT genotype is a marker associated with the development of MM, and the IL-1RACT genotype should be considered a protective factor. The IL-1RTT genotype is associated with the development of severe osteolytic bone lesions in MM; in turn, the IL-1RCT genotype acts as a marker of a more mild form of bone disease with such manifestations as osteoporosis and solitary lysis foci.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНЕЙ

Т.И. Поспелова, И.Н. Нечунаева, А.В. Мишенин, Г.С. Солдатова, Л.Н. Грицай

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Методы оценки качества жизни (КЖ) широко используются в медицинской практике, т. к. позволяют получить наиболее полное представление о здоровье пациента как до начала терапии, так и в процессе ее проведения.

Цель. Определение КЖ пациентов с онкогематологическими заболеваниями ко времени постановки диагноза, в период проведения противоопухолевого лечения и в период полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР).

Методы. Группу обследуемых составило 170 пациентов (89 [52,4 %] женщин, 81 [47,6 %] мужчина). Средний возраст был $44,5 \pm 3,75$ года. Контрольную группу составили 170 здоровых лиц. Для оценки КЖ использовался международный опросник SF-36.

Результаты. У онкогематологических больных до начала лечения выявлено статистически значимое снижение показателей КЖ по всем исследуемым шкалам в сравнении с группой контроля. В период проведения программной противоопухолевой терапии показатели КЖ пациентов оставались статистически значимо низкими в сравнении с группой

контроля. В то же время анализ КЖ онкогематологических больных в период проведения противоопухолевого лечения выявил статистически значимое повышение показателей в сравнении с группой пациентов до начала терапии по шкалам боли, общего здоровья и жизнеспособности. Сравнительный анализ КЖ в динамике противоопухолевой терапии и в период ПКГР свидетельствовал о статистически значимом повышении показателей по всем исследуемым шкалам. Однако в сравнении с группой контроля показатели КЖ больных оставались статистически значимо низкими по большинству исследуемых шкал.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено снижение КЖ у онкогематологических больных до начала терапии. Программное противоопухолевое лечение у этой категории больных приводит к улучшению показателей КЖ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

TI Pospelova, IN Nechunaeva, AV Mishenin, GS Soldatova, LN Gritsai

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Background. The evaluation of quality of life (QoL) is widely used in medical practice, as it allows obtaining comprehensive information about patient health status before initiation of and during treatment.

Aim. To determine quality of life in patients with hematological malignancies (HM) at the time of diagnosis, at the time of chemotherapy and during complete clinical remission (CCR).

Methods. Surveyed group consisted of 170 patients (89 [52.4 %] women, 81 [47.6 %] men). Mean age is 44.5 ± 3.75

years. The reference group consisted of 170 healthy individuals. The QoL was estimated by the SF-36 questionnaire.

Results. We noticed a significant reduction of QoL for all investigated scales of the SF-36 in HM group before treatment as compared to the reference group. During the chemotherapy program, the QoL of patients with HM was significantly lower as compared to the reference group. At the same time, the analysis of the QoL of patients with HM during the antitumor therapy showed a significant increase QoL compared with patients

before treatment for the pain scale, general health and vitality. Comparative analysis of the QoL during the therapy and CCR showed the significant increase in the QoL for all investigated scales of the SF-36, but in comparison with the control group, the QoL in patients with HM were significantly lower for majority of the studied scales.

Conclusion. The study showed the reduction of quality of life in patients with HM before therapy. The antitumor therapy in patients with HM can improve the quality of life.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С АНЕМИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ И ЭРИТРОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Н.А. Романенко, Н.А. Потихонова, С.А. Тиранова, А.Е. Романенко, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Сравнить качество жизни (КЖ) пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) на фоне коррекции анемии с помощью трансфузий эритроцитов (ТЭ) и назначения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП).

Методы. В исследование включены больные ЛПЗ с анемией. Эффективность коррекции анемии с помощью ТЭ и назначения ЭПСП оценивали по гемограммам, а КЖ — с помощью опросника FACT-An. В 1-ю группу включены больные ($n = 54$) с тяжелой или средней степенью тяжести анемии с исходным гемоглобином $70,0 \pm 1,6$ г/л. Для коррекции анемии им назначали ТЭ. После трансфузий (медиана 3 дозы) уровень гемоглобина повышался до $93,1 \pm 1,2$ г/л. Во 2-ю группу включены пациенты ($n = 77$) с легкой и средней степенью тяжести анемии с исходным гемоглобином $88,4 \pm 1,4$ г/л, которые получали ЭПСП. Положительный ответ на ЭПСП в виде повышения уровня гемоглобина на 20 г/л и более отмечен у 52 (67,5 %) из 77 больных. При этом у пациентов с положительным ответом на ЭПСП уровень гемоглобина повысился до $123,1 \pm 2,4$ г/л.

Результаты. Существенные изменения динамики КЖ у больных после ТЭ выявлены в шкалах «Физическое благо-

получие», «Эмоциональное благополучие», «Благополучие в повседневной жизни» и «Анемия». После терапии ЭПСП значительное улучшение КЖ отмечалось в показателях по шкалам «Физическое благополучие» и «Анемия». Однако при сравнительном анализе КЖ обеих групп максимальное улучшение установлено по шкалам «Физическое благополучие» (в 1-й группе после ТЭ — с $12,9 \pm 0,7$ до $11,0 \pm 0,8$ балла, $p < 0,001$; во 2-й группе после терапии ЭПСП — с $11,6 \pm 0,7$ до $9,6 \pm 0,7$ балла, $p < 0,02$) и «Анемия» (после ТЭ — с $41,1 \pm 2,0$ до $34,2 \pm 2,1$ балла, $p < 0,001$; после терапии ЭПСП — с $34,5 \pm 1,7$ до $30,1 \pm 1,6$ балла, $p < 0,001$).

Заключение. ТЭ и терапия ЭПСП существенно увеличивают гемоглобин и улучшают КЖ. Однако КЖ пациентов после терапии ЭПСП лучше, чем после ТЭ, поскольку уровень гемоглобина при назначении ЭПСП достигал нормальных значений. Тем не менее оба метода коррекции анемии эффективны, а терапия ЭПСП может быть назначена для продолжения лечения анемии после ТЭ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE IN ANEMIC PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS TREATED WITH RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS AND ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS

NA Romanenko, NA Potikhonova, SA Tiranova, AE Romanenko, SS Bessmeltsev, KM Abdulkadyrov

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia

Aim. To compare the quality of life (QoL) in patients with lymphoproliferative disorders (LPD) during anemia correction using red blood cells transfusions (RBCT) and erythropoiesis-stimulating agents (ESA).

Methods. Anemic patients with LPD were enrolled into this study. The efficacy of anemia treatment using RBCT and ESA was assessed on the basis of hemograms, and the QoL was assessed by means of the FACT-An questionnaire. Group 1 consisted of patients ($n = 54$) with severe or moderate anemia with baseline Hb level of 7.0 ± 0.16 g/dL. RBCT was prescribed to correct anemia. After the transfusions (median 3 doses), the Hb level increased up to 9.31 ± 0.12 g/dL. Group 2 included patients ($n = 77$) with mild or moderate anemia with baseline Hb level of 8.84 ± 0.14 g/dL. They were treated with ESAs.

After the ESA-therapy, a positive response (in the form of the increase in Hb by 2 g/dL or more) was achieved in 52 (67.5 %) of 77 patients. At that, the Hb level of patients with the positive response increased up to 12.31 ± 0.24 g/dL.

Results. Analysis of the QoL of patients after RBST demonstrated significant alterations in “Physical well-being”, “Emotional well-being”, “Functional well-being”, and “Anemia” scales. After ESA administration, significant alterations were found in “Physical well-being” and “Anemia” scales. However, a comparative analysis of the QoL in both groups of patients demonstrated the maximal improvement in the scale of “Physical well-being” (in Group 1 after RBCT: from 12.9 ± 0.7 to 11.0 ± 0.8 scores, $p < 0.01$; in Group 2 after ESA: from 11.6 ± 0.7 to 9.6 ± 0.7 scores; $p < 0.02$) and the scale of “Anemia” (after

RBCT: from 41.1 ± 2.0 to 34.2 ± 2.1 scores, $p < 0.01$; after ESA: from 34.5 ± 1.7 to 30.1 ± 1.6 scores; $p < 0.01$).

Conclusion. RBCT and ESA-therapy may significantly increase the Hb levels and contribute to QoL improvement. However, the QoL in patients after ESA-therapy was better than that after RBCT, because the normal Hb level was achieved after ESA

administration. Nevertheless, both methods are effective and ESA-therapy may be prescribed to prolong treatment of anemia after RBCT.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНОМАЛЬНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК МЕТОДОМ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ МЧ-ПЦР ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

В.В. Руденко, А.В. Попа, А.С. Танас, С.А. Казакова, В.С. Немировченко, Т.Л. Гиндина, Е.В. Морозова, Е.Б. Кузнецова, Д.В. Залетаев, В.В. Стрельников

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация

Введение. Диагностический потенциал aberrантного метилирования может быть использован для определения одного из основных прогностических критериев острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей — минимальной остаточной болезни, а также для выявления подтипов ОМЛ, обладающих различной чувствительностью к используемым лечебным схемам, в частности с применением эпигенетических модификаторов.

Цель. Формирование системы маркеров метилирования ОМЛ у детей.

Методы. В исследовании использованы образцы биологического материала костного мозга 50 пациентов с ОМЛ. Определение аномального метилирования ДНК проводили с использованием МЧ-ПЦР (метилчувствительная полимеразная цепная реакция) в формате мультиплексной реакции. Предложена система из 4 мультиплексных реакций с внутренними контролями для определения маркеров метилирования ДНК, соответствующих промоторным областям генов *ABCG4* (22 %), *DLK2* (36 %), *SOX8* (34 %), *AIFM3* (10 %), *KHSRP* (12 %), *MAFA* (44 %), *RXRα* (16 %), *CXCL14* (8 %), *GSG1L* (48 %), *TMEM176A/TMEM176B* (28 %), *CLDN7* (32 %), *EGFLAM* (24 %), *TMEM200B* (24 %). В скобках указана частота метилирования сайта рестрикции фермента

SmaI, входящего в состав изучаемого локуса и служащего в данном случае маркером метилирования. Кроме того, был использован фермент *BstHNI*, имеющий многочисленные сайты рестрикции в пределах изучаемых локусов, для определения гомогенности метилирования CpG-пар региона.

Результаты. Значимых корреляций частоты метилирования изучаемого маркера с клинико-генетическими и цитоморфологическими характеристиками образцов выборки выявлено не было. Промоторные области генов *AIFM3*, *KHSRP*, *MAFA*, *RXRα*, *CXCL14*, *TMEM176A/TMEM176B*, *CLDN7*, *EGFLAM*, *TMEM200B* продемонстрировали высокую гетерогенность метилирования CpG-пар в пределах изучаемых локусов. Аномального метилирования ДНК в образцах ОМЛ после лечения не обнаружено.

Заключение. В исследовании предложен способ профилирования эпигенетических нарушений пациента, предназначенный для формирования индивидуального подхода к терапии ОМЛ у детей.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

IDENTIFICATION OF ABERRANT DNA METHYLATION IN PAEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA BY MULTIPLEX METHYLATION SENSITIVE PCR

VV Rudenko, AV Popa, AS Tanas, SA Kazakova, VS Nemirovchenko, TL Gindina, EV Morozova, EB Kuznetsova, DV Zaletaev, VV Strel'nikov

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Background. The diagnostic potential of aberrant methylation can be used to determine the minimal residual disease, which is one of basic prognostic criteria for acute myeloid leukemia (AML) in children, as well as to identify AML subtypes having different sensitivity to therapeutic regimens, in particular, with the use of epigenetic modifiers.

Aim. To develop a system of methylation markers of AML in children.

Methods. In the current study, biological material obtained from the bone marrow of 50 AML patients. Determination of abnormal DNA methylation was carried out using the multiplex methylation-sensitive polymerase chain reaction (MS-PCR). This study proposes a system of 4 multiplex reactions with the internal controls to determine the DNA methylation markers

corresponding to the promoter region of genes *ABCG4* (22 %), *DLK2* (36 %), *SOX8* (34 %), *AIFM3* (10 %), *KHSRP* (12 %), *MAFA* (44 %), *RXRα* (16 %), *CXCL14* (8 %), *GSG1L* (48 %), *TMEM176A/TMEM176B* (28 %), *CLDN7* (32 %), *EGFLAM* (24 %), and *TMEM200B* (24 %). The frequency of methylation of the *SmaI* restriction site is indicated in parentheses, which is a part of the studied locus and which is the methylation marker in this case. In addition, *BstHNI* enzyme was used having many restriction sites within the loci studied to determine the homogeneity of methylation of CpG pairs across the region.

Results. No significant correlations of the methylation frequency of markers under tests with clinical, cytomorphological and genetic characteristics of the samples were found. The promoter regions of genes *AIFM3*, *KHSRP*, *MAFA*, *RXRα*,

CXCL14, *TMEM176A/TMEM176B*, *CLDN7*, *EGFLAM*, and *TMEM200B* demonstrated high heterogeneity of methylation of CpG pairs within the studied loci. No abnormal DNA methylation was found in AML samples after treatment.

Conclusion. The study provides technical opportunities for profiling the epigenetic abnormalities for a given patient intended

for the development of individualized approaches in the therapy of AML in children.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

С.М. Салек¹, Э.Н. Олива², Т. Ионова^{3,4}

¹ Школа медицинских наук, Университет Хартфордшира, Хартфордшир, Великобритания

² Отдел гематологии, больница «Бианки-Мелакрино-Морелли», Реджо-Калабрия, Италия

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Межнародный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. До настоящего времени разработке и применению новых инструментов для оценки качества жизни внимание уделялось в основном в рамках клинических исследований. При этом информация о возможностях использования новых опросников качества жизни в реальной клинической практике представлена до сих пор недостаточно. В этой связи разработка новых инструментов оценки качества жизни у пациентов с онкогематологическими заболеваниями должна быть ориентирована именно на применение в клинической практике.

Цель. Изучить аспекты качества жизни, которые, по мнению самих больных, представляют наибольшее значение для пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей.

Методы. В исследование включены пациенты с опухолями системы крови (миело- и лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, острые лейкозы, миелодиспластические синдромы), свободно владеющие английским языком и предоставившие информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было построено по принципу интервью пациентов (при личном контакте или по телефону) и опроса в режиме онлайн для получения ответов в произвольной форме.

Результаты. В исследование включено 57 больных (множественная миелома — 46, миелодиспластические синдромы — 8, неходжкинские лимфомы — 1, острые миелоидные лейкозы — 2); соотношение мужчины/женщины — 37/20; средний

возраст — 61,8 года (стандартное отклонение 9,1); средняя длительность заболевания — 3,7 года (стандартное отклонение 3,1). Проблемы, испытываемые пациентами, были сгруппированы в две основные категории: симптомы и качество жизни. Выделено пять групп проблем, связанных с симптомами: нарушения дыхания, переломы, проблемы, связанные с позвоночником, анемия и гематурия. Среди проблем, связанных с качеством жизни, к наиболее важным для себя больные отнесли следующие: раздражительность, избегание больших скоплений людей, напряжение в межличностных взаимоотношениях, неспособность к активной деятельности и медлительность.

Заключение. Результаты пилотного исследования позволили продемонстрировать, что больные со злокачественными опухолями системы крови имеют специфические проблемы. Они требуют особого внимания и контроля со стороны врачей. Кроме того, полученная информация позволяет определить особенности влияния опухолей кроветворной и лимфоидной тканей на физическое и психосоциальное состояние пациента.

Конфликты интересов. Научной рабочей группой ЕНА SWG «Качество жизни и симптомы» получены гранты для разработки инструмента оценки качества жизни (компании Novartis, BMS и Sanofi).

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

SM Salek¹, EN Oliva², T Ionova^{3,4}

¹ School of Life & Medical Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, United Kingdom

² Azienda Ospedaliera “Bianchi Melacrino Morelli”, Reggio Calabria, Italy

³ Saint Petersburg Multifield Center, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ International Quality of Life Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Both development and application of new instruments for assessing the quality of life have been studied only in clinical trials, but their application in routine clinical practice has been largely neglected. Therefore, development of new instruments for assessing the quality of life in patients with hematological malignancies should be conceptualized for use in clinical practice.

Aim. To study aspects of life which are important to patients with hematopoietic and lymphoid tissue malignancies, according to their own opinion.

Methods. Patients with hematological malignancies (myeloid or lymphoid malignancy, multiple myeloma, acute leukemias,

and myelodysplastic syndromes) with high English proficiency and capable to give informed written consent were enrolled into the study. This study employed interviews (face-to-face or by phone) and survey (online) with open-ended questions for data collection.

Results. Fifty-seven patients (46 with multiple myeloma, 8 with myelodysplastic syndromes, one with non-Hodgkin's lymphoma, and 2 with acute myeloid leukemias; male/female ratio was 37/20; median age was 61.8 years (SD = 9.1); median duration of the disease was 3.7 (SD = 3.1)) were enrolled in the study. Issues reported by the patients were grouped into two broad categories:

symptoms and quality of life (QoL). The symptoms were grouped into 5 categories, namely respiratory dysfunction, fractures, spinal problems, anemia and hematuria. Among the QoL-related issues reported by patients, the following problems were considered most important: “feeling angry”, “avoid crowds”, “strain on relationship”, “unable to do any activity” and “doing things slowly”.

Conclusion. The findings of this pilot study demonstrate that patients with hematological malignancies have specific prob-

lems. They require special doctor’s attention and medical supervision. Furthermore, the obtained information permits to determine characteristics of the impact of hematological malignancies on physical and psychosocial functional status.

Conflict of interest. The EHA SWG scientific workgroup “Quality of life and symptoms” received grants for development of instruments for assessing the quality of life (Novartis, BMS, and Sanofi).

Funding. The study had no financial support.



ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В РЕМИССИИ

В.Н. Семелев, Л.А. Тараканова, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Основными причинами развития инфекционных заболеваний в процессе химиотерапии больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), как правило, являются нарушения в иммунной системе.

Цель. Оценить показатели клеточного звена иммунитета у больных ОМЛ в состоянии ремиссии.

Методы. В исследование включено 25 больных с диагнозом ОМЛ, средний возраст составил $54,4 \pm 5,2$ года. Лечение проводилось по унифицированному протоколу для больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ). Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после первого курса индукции. Изучение количественного состава субпопуляций лимфоцитов в крови выполнялось на проточном цитометре FacsScan (Beckman Coulter, США) с использованием двойных и тройных комбинаций прямых моноклональных антител (CD4/CD8/CD3, CD3/CD19, CD16⁺56⁺/CD3, CD25/HLA-DR/CD3, CD25/HLA-DR) и изотипических контролей, произведенных той же компанией.

Результаты. У обследуемой группы больных на фоне лейкопении ($2,7 \pm 0,8 \times 10^9$ /л) выявлены признаки умеренной активации основных субпопуляций Т-клеток, как Т-хелперов, так и цитоток-

сических Т-лимфоцитов. Наблюдался рост доли общих Т-клеток (CD3⁺ — $82,4 \pm 8,5$ %), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺ — $35,3 \pm 5,6$ %), активированных Т-лимфоцитов CD25⁺ (CD3⁺CD25⁺ — $24,6 \pm 3,6$ %) и HLA-DR⁺ (CD3⁺HLA-DR⁺ — $19,8 \pm 4,6$ %), активированных Т-хелперов (CD4⁺CD45RO⁺CD45RA^{+/-} — $35,2 \pm 3,7$ %) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8^{bright}CD38⁺ — $11,5 \pm 1,6$ %). Наряду с этим отмечались рост доли активированных NK-клеток HLA-DR⁺ (CD16⁺CD56⁺HLA-DR⁺ — $3,2 \pm 0,8$ %) и CD38⁺ (CD3⁻CD8^{dim}CD38⁺ — $25,5 \pm 2,8$ %) и резкое снижение относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19⁺ — $1,7 \pm 0,8$ %).

Заключение. У больных ОМЛ в период ремиссии выявлены признаки вторичного Т-клеточного иммунодефицита цитотоксического типа и выраженный вторичный В-клеточный иммунодефицит.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

EVALUATION OF CELLULAR COMPONENT OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA DURING REMISSION

VN Semelev, LA Tarakanova, VV Tyrenko, VYu Nikitin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. The main causes of infectious diseases occurring during chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia (AML) generally include immune system disorders.

Aim. To examine the cellular component of the immune system in patients with AML during remission.

Methods. 25 AML patients aged 54.4 ± 5.2 years were enrolled in the study. Program therapy was performed according to the unified treatment protocol for AML patients under the age of 60 years (Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation). Clinical and hematological remission was obtained after the first course of induction. The enumeration of lymphocyte subset in peripheral blood was conducted by means of the FacsScan flow cytometer (Beckman Coulter, USA) using binary and ternary combinations monoclonal antibodies (CD4/CD8/CD3, CD3/CD19, CD16⁺56⁺/CD3, CD25/HLA-DR/CD3, CD25/HLA-DR) and isotype controls produced by the same company.

Results. Signs of moderate activation of the major subpopulations of T-cells, such as T-helper and cytotoxic T-lymphocytes were observed in the patient group on the background of leukopenia ($2.7 \pm 0.8 \times 10^9$ /L). The increase of the overall percentage of T cells (CD3⁺ 82.4 ± 8.5 %), cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺ 35.3 ± 5.6 %), activated CD25⁺ (CD3⁺CD25⁺ 24.6 ± 3.6 %) and HLA-DR⁺-T-lymphocytes (CD3⁺HLA-DR⁺ 19.8 ± 4.6 %), activated T-helper cells (CD4⁺CD45RO⁺CD45RA^{+/-} 35.2 ± 3.7 %) and the activated cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8^{bright}CD38⁺ 11.5 ± 1.6 %) was observed. At the same time, there was an increase in the percentage of activated HLA-DR⁺ NK-lymphocytes (CD16⁺CD56⁺HLA-DR⁺ 3.2 ± 0.8 %) and activated CD38⁺ NK-cells (CD3⁻CD8^{dim}CD38⁺ 25.5 ± 2.8 %) and a distinct decrease in the relative and absolute number of total B-lymphocytes (CD19⁺ 1.7 ± 0.8 %).

Conclusion. Therefore, AML patients during remission presented signs of secondary T-cell cytotoxic immunodeficiency and severe B-cell immunodeficiency.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



СОЧЕТАННЫЙ АНАЛИЗ СТРОМАЛЬНЫХ СТРУКТУР КОСТНОГО МОЗГА И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Н.Ю. Семенова, С.С. Бессмельцев, В.И. Ругаль

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Дефекты стромы костного мозга (КМ) и лимфатических узлов (ЛУ) имеют важное значение в развитии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), что связано прежде всего с тем, что указанные структуры формируют кроветворную и лимфоидную ниши. Однако практически отсутствуют сведения об их одновременном морфофункциональном анализе у больных ХЛЛ.

Цель. Охарактеризовать морфофункциональное состояние стромальных нишеобразующих структур КМ и ЛУ при ХЛЛ.

Методы. В группу сочетанного анализа включено 45 пациентов с ХЛЛ до начала лечения (средний возраст $59,9 \pm 7,7$ года), у которых получены фрагменты подвздошной кости и биоптаты ЛУ. Использовались стандартные гистологические и иммуногистохимические методы. Была проведена оценка стромальных структур КМ (площадь микрососудов, количество клеток на эндосте, ретикулиновые отложения, экспрессия коллагенов в клетках субэндостальной зоны) и ЛУ (площадь микрососудов, количество фолликулярных дендритных клеток [ФДК], экспрессии коллагенов и белка Zap-70).

Результаты. Нодулярный тип инфильтрации КМ был у 8 (17,8 %) больных, интерстициальный — у 18 (40 %) и

диффузный — у 19 (42,2 %). В КМ существенные изменения стромальных элементов наблюдались при диффузной и интерстициальной инфильтрации. В ЛУ картина была разной — от незначительных изменений плотности сосудов до перестройки всех исследуемых стромальных элементов. Общая тенденция такова, что при диффузной и интерстициальной инфильтрации КМ в ЛУ у пациентов отмечалось увеличение экспрессии Zap70, усиление сосудистого компонента и сокращение сети ФДК (33 случая, 89,2 %). В то же время нодулярная инфильтрация КМ коррелировала со слабыми изменениями стромы как КМ, так и ЛУ (6 случаев, 75 %).

Заключение. Дефекты паренхиматозно-стромальных соотношений КМ и ЛУ свидетельствуют о вовлечении стромальных структур кроветворного и лимфоидного микроокружения в генез неопластической трансформации лимфоидных предшественников опухолевых клеток при ХЛЛ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

COMBINED ANALYSIS OF THE STROMAL STRUCTURES OF BONE MARROW AND LYMPH NODES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

NYu Semenova, SS Bessmeltsev, VI Rugal'

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. Stromal defects of bone marrow (BM) and lymph nodes (LN) contribute to the development of chronic lymphocytic leukemia (CLL), which is primarily associated with the fact that these structures form hematopoietic and lymphoid niches. However, there are almost no data on their morphological and functional analysis in patients with CLL.

Aim. To determine the morphofunctional features of stromal niche-forming structures of BM and LN in CLL.

Methods. 45 CLL patients (median age 59.9 ± 7.7 years) were included in the combined analysis group before treatment. Fragments of ileum and LN biopsies were obtained from all subjects. Standard histological and immunohistochemical methods were used. BM stromal elements (the area of the microvessels, the number of cells at the endosteum, reticulin deposits, changes in the expression of collagens in cells subendosteal areas), and LN (the area of the microvessels, the number of follicular dendritic cells (FDC), the expression of collagens and the protein Zap-70) were evaluated.

Results. The nodular type of BM infiltration was found in 8 cases (17.8 %), the interstitial type in 18 (40 %) and the diffuse one in 19 (42.2 %) cases. Significant changes of the BM stromal elements were observed in the case of diffuse and interstitial infiltration. The situation with LN varied: from minor changes in vessel density to rearrangements of all analyzed stromal elements. The trend is that the diffuse and interstitial BM infiltration in LN of these patients increased expression of Zap70, increased vascular component and reduced the FDC network (33 cases, 89.2 %). At the same time, nodular BM infiltration correlated with mild stromal changes of the BM and LN (6 cases, 75 %).

Conclusion. Defects of the parenchyma-stromal interactions between BM and LN indicate the involvement of stromal structures of the hematopoietic and lymphoid microenvironment in the genesis of neoplastic transformation of lymphoid precursors in CLL.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРА АНГИОГЕННОЙ ФОРМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ VEGF В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

О.Б. Серегина¹, Т.И. Поспелова^{1,2}, Ю.В. Долгушина¹, М.А. Колесникова^{1,2}

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

²ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Российская Федерация

Введение. Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) — полифункциональный цитокин, играющий центральную роль в развитии как физиологического, так и патологического ангиогенеза. Кроме того, он является мощным митогеном по отношению к эндотелиальным клеткам и может способствовать лизису эндотелиального матрикса. Повышенная концентрация VEGF в сыворотке служит маркером ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции, развивающейся при многих патологических состояниях. Так, при злокачественных опухолях повышенная секреция VEGF обеспечивает неоангиогенез сосудов, кровоснабжающих растущую опухоль. VEGF также играет ключевую роль в разрушении эндотелия при воспалении за счет вазодилатации и повышения сосудистой проницаемости.

Цель. Исследовать уровень VEGF в сыворотке больных агрессивными и индолентными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) на различных этапах противоопухолевого лечения.

Методы. На базе городского гематологического центра г. Новосибирска было обследовано 104 пациента с НХЛ. Определялся уровень VEGF в сыворотке. Исследование проводилось до начала противоопухолевого лечения, после 1–2 и 6–8 курсов, а также в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии и через год после полного

окончания лечения. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев.

Результаты. Отмечалось увеличение среднего уровня VEGF у больных НХЛ на всех этапах исследования, включая отдаленный период полной клинико-гематологической ремиссии. Так, до начала противоопухолевого лечения уровень VEGF в группе больных с агрессивными лимфомами был в 8,8 раза выше ($p < 0,001$), после 1–2 курсов — в 12 раз выше ($p < 0,01$), после 6–8 курсов — в 13,6 раза выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В отдаленный период ремиссии уровень VEGF в 9,7 раза превышал таковой в группе контроля ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных НХЛ ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции на всех этапах противоопухолевого лечения и в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии. Это необходимо учитывать при планировании сопроводительной терапии у данной категории пациентов.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

SERUM LEVEL OF ANGIOGENIC TYPE OF ENDOTHELIAL VEGF DYSFUNCTION IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS

OB Seregina¹, TI Pospelova^{1,2}, YuV Dolgushina¹, MA Kolesnikova^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Municipal Novosibirsk Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russian Federation

Background. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is a multifunctional cytokine playing the pivotal role in physiological and pathological angiogenesis. In addition, it acts as a potent mitogen of endothelial cells and can promote lysis of the endothelial matrix. High levels of VEGF in blood serum are a marker of angiogenic form of endothelial dysfunction, associated with many pathological conditions. Thus, overexpression of VEGF in cancer provides neoangiogenesis of tumor vessel. Besides, VEGF plays a crucial role in the destruction of endothelium during inflammation, provoking vasodilatation and increasing vascular permeability.

Aim. To estimate the level of VEGF in blood serum of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients at different stages during chemotherapy.

Methods. VEGF levels were measured in serum samples from 104 NHL patients treated in the Novosibirsk Hematological Centre. The measurement was performed before chemotherapy, after 1–2, and 6–8 courses of chemotherapy and during long-term clinico-hematological remission and a year after treatment completion. The reference group consisted of 20 healthy volunteers.

Results. Increased levels of VEGF were observed in NHL patients at all stages of the study, including the long-term complete clinico-hematological remission. The level of VEGF in blood serum of pretreated patients increased by 8.8-fold ($p < 0.001$), after 1–2 courses of chemotherapy by 12-fold ($p < 0.001$), and after 6–8 courses of chemotherapy by 13.6-fold ($p < 0.001$) as compared to the reference group. The elevated level of VEGF remained during the long-term complete remission. It increased by 9.7-fold ($p < 0.001$) as compared to the reference group.

Conclusion. These findings suggest that NHL patients have the angiogenic form of endothelial dysfunction at all stages of the chemotherapy, as well as during the long-term complete remission. It should be taken into account at planning the maintenance therapy for these patients.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Д.А. Федоренко¹, Т.И. Ионова^{1,2}, В.Я. Мельниченко¹, Н.Е. Мочкин¹, К.А. Курбатова²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Межнародный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является методом выбора при лечении рецидивов и прогрессировании лимфом. Основные исследования качества жизни у больных лимфомами при трансплантации ограничивались оценкой динамики показателей в ранний и поздний посттрансплантационные периоды.

Цель. Оценить показатели качества жизни пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) до трансплантации и определить их прогностическую значимость.

Методы. В исследование включено 124 пациента с ЛХ, которым проведена аутоТГСК. Больные были в возрасте 19–65 лет (средний возраст 34 года), мужчин — 42,7 % ($n = 53$), женщин — 57,3 % ($n = 71$). Установлено, что популяция больных ЛХ до трансплантации характеризуется гетерогенностью с точки зрения показателей качества жизни. Практически у $1/3$ больных выявлено критическое или значительное снижение интегрального показателя (ИП) качества жизни.

Результаты. Проведенный анализ показателей качества жизни у больных до аутоТГСК с разным ответом опухоли на предшествующее лечение демонстрирует незначительные различия у пациентов с химиочувствительной и химио-

резистентной лимфомой. В рамках данного исследования проведен анализ исходов аутоТГСК в изучаемой популяции больных ЛХ. При медиане наблюдения 18 мес. общая выживаемость (ОВ) после трансплантации составила 72 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 56–84), а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 64 % (95% ДИ 53,3–73,2). Показатели ОВ и БСВ были статистически значимо выше в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой, чем у пациентов при химиорезистентности опухоли. Кроме того, было установлено, что ОВ и БСВ в группе больных с отсутствием или незначительным снижением ИП качества жизни и в группе со значительным или критическим снижением ИП качества жизни различаются.

Заключение. Выявленные различия в показателях ОВ и БСВ между группами позволили рассматривать пациентов первой группы как лиц с благоприятным прогнозом в отношении исхода аутоТГСК, а пациентов второй — с неблагоприятным прогнозом.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

QUALITY OF LIFE AND ITS PROGNOSTIC VALUE IN HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS UNDERGOING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

DA Fedorenko¹, TI Ionova^{1,2}, VYa Mel'nichenko¹, NE Mochkin¹, KA Kurbatova²

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

² International Quality of Life Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. At present, the autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) is a method of choice for treatment of relapses and progression of lymphomas. Principal studies of the quality of life of lymphoma patients undergoing transplantation were limited to the assessment of the quality of life dynamics at early and late post-transplantation periods.

Aim. To study the quality of life of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) before the transplantation and to examine its prognostic value.

Methods. A total of 124 HL patients who underwent autoHSCT were enrolled in the study. The median age was 34 years (range 19–65 years); 42.7 % ($n = 53$) of patients were men and 57.3 % ($n = 71$) women. The study demonstrated that the HL population prior to transplantation presented a great variability of the quality of life parameters. About $1/3$ of patients presented a critical or significant decrease in the Integral QoL Index.

Results. The QoL analysis in patients with different responses to the previous treatment performed before autoHSCT demon-

strates insignificant differences between patients with chemosensitive and chemoresistant lymphomas. In this trial, an analysis of autoHSCT outcomes in the investigated population of HL patients was performed. The median follow up was 18 months. The overall survival (OS) after transplantation was 72 % (95% CI 56–84), and the event-free survival (EFS) was 64 % (95% CI 53.3–73.2). OS and EFS were significantly higher for patients with chemosensitive lymphoma, than those with chemoresistant lymphoma. Besides, OS and EFS differ between groups of patients with the absence or insignificant increase of the Integral QoL Index and with severe and critical QoL impairment.

Conclusion. The OS and EFS differences allowed to consider the first group of patients as those having a favorable prognosis for autoHSCT outcome, and the second group of patients as those with the unfavorable one.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕНДАМУСТИНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Т.В. Чагорова

Региональный онкологический диспансер, Пензенская область, Российская Федерация

Введение. В качестве новой опции терапии при рецидивах и рефрактерной множественной миеломе (РРММ) является бендамустин, который обладает свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина.

Цель. Оценить эффективность и безопасность бендамустина в лечении РРММ. Оценка ответа на лечение проводилась по критериям ЕВМТ. Профиль токсичности оценивался в соответствии с критериями СТСАЕ (версия 4.0).

Материалы и методы. Проанализирован первый опыт применения бендамустина у 14 пациентов с РРММ. Средний возраст пациентов — 58 лет. Все больные ранее получили 2–5 линий терапии, содержащих бортезомиб. В среднем пациенты получили по 4 курса лечения (диапазон 3–6 курсов) по программе: бендамустин 80 мг/м² в 1-й и 4-й дни + бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни + дексаметазон 20 мг в 1, 4, 8 и 11-й дни.

Результаты. При использовании данного режима терапии при РРММ общий ответ составил 64 % ($n = 9$). Полная ре-

миссия или близкая к полной ремиссия достигнуты у 2 (14 %) больных, частичный ответ — у 5 (36 %), минимальный ответ — у 2 (14 %). Медиана времени до достижения ответа составила 3 мес., медиана длительности ответа — 6,5 мес. Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, зарегистрированы у 10 (71 %) пациентов. Основные НЯ — это нейтропения и тромбоцитопения I–II степени, отмечены у 9 пациентов (у 1 — IV степени). У 1 пациента развилась диарея III степени (негематологическая токсичность). Все НЯ полностью разрешились. Дозы бендамустина не снижались.

Заключение. Применение бендамустина при РРММ показало удовлетворительную эффективность. Препарат обладает благоприятным профилем токсичности и хорошо переносится больными.

Конфликты интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

EFFICACY AND SAFETY OF BENDAMUSTINE IN TREATMENT OF REFRACTORY AND RELAPSED MULTIPLE MYELOMA

TV Chagorova

Regional Oncology Dispensary, Penza Oblast, Russian Federation

Background. Bendamustine is a new drug used in treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) and it has the same characteristics as alkylating agents and purine analogues. **Aim.** To assess efficacy and safety of bendamustine in the treatment of RRMM. EBMT criteria were used in treatment response assessment. The toxic profile was evaluated based on CTCAE criteria (version 4.0).

Materials & Methods. The first experience of the use of bendamustine in treatment of 14 RRMM patients has been analyzed. Median age was 58 years. All patients received 2–5 lines of bortezomib-containing therapy previously. In the average, patients received 4 courses (range 3–6) according to the following scheme: bendamustine 80 mg/m² on days 1 and 4 + bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8 and 11 + dexamethasone 20 mg on days 1, 4, 8 and 11.

Results. The overall response to the above RRMM treatment regimen was 64 % ($n = 9$). 2 patients (14 %) had complete

or near to complete remission; 5 patients (36 %) demonstrated partial response and the remaining 2 (14 %) minimal response. Median time to the response was 3 months, median response duration was 6.5 months. 10 patients (71 %) have experienced adverse events (AE) related to the treatment. The major AE were as follows: I–II degree neutropenia and thrombocytopenia occurred in 9 cases (IV degree registered in 1 patient). One patient suffered from III degree diarrhea (non-hematological toxicity). All AEs have been resolved. Bendamustine doses have not been reduced.

Conclusions. The use of bendamustine for RRMM demonstrated a satisfactory effectiveness. The drug has a favorable toxicity profile and is tolerated well by patients.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ БЕЗ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

Е.Ю. Чельшева¹, А.Г. Туркина¹, В.А. Шуваев², Г.А. Гусарова¹, А.В. Быкова¹, О.А. Шухов¹, И.С. Мартынкевич², М.С. Фоминых², А.Б. Судариков¹, К.М. Абдулкадыров²

¹ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В связи с длительной выживаемостью и значительной частотой глубокого молекулярного ответа (МО) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) актуален вопрос возможности ведения больных в ремиссии без терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Цель. Оценить возможности наблюдения больных ХМЛ с глубоким МО без терапии ИТК. **Материалы и методы.** В анализ включено 55 больных ХМЛ. Отмена ИТК выполнена при глубоком МО — МО4 (BCR-ABL < 0,01 %). Терапию возобновляли при потере большого молекулярного ответа (БМО) — BCR-ABL > 0,1 %. Уровень экспрессии BCR-ABL оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени по международной шкале (IS). Причины отмены ИТК: нежелательные явления ($n = 25$), самостоятельное решение пациента/отсутствие ИТК ($n = 14$), беременность ($n = 16$). ИТК перед остановкой лечения: иматиниб ($n = 38$), ИТК второго поколения ($n = 18$). Ранее проводилось лечение интерфероном у 20 (36 %) больных. Медиана наблюдения от отмены ИТК до даты последнего контакта составила 31 мес. (диапазон 4–120 мес.). Оценивали выживаемость без потери БМО, частоту, срок и уровень BCR-ABL при потере БМО.

Результаты. Вероятность 5-летней выживаемости без потери БМО равнялась 47,8 %, потери гематологических ответов не было. Медиана срока потери БМО была 5 мес. (диапазон 1–22 мес.). У 19 из 27 больных потеря БМО зарегистрирована в течение не более 6 мес. В период наблюдения более 2 лет без терапии потери БМО не было. При потере БМО уровень BCR-ABL составлял 0,1–13 %. У 6 из 28 больных терапия ИТК возобновлена по решению врача без потери БМО при уровне BCR-ABL 0–0,082 %. Из-за сопутствующей патологии умерло 2 пациента с глубоким МО. Продолжают наблюдаться без терапии ИТК 20 (36 %) пациентов.

Заключение. Наблюдение без потери БМО после отмены ИТК у больных ХМЛ возможно примерно в половине случаев. Потери БМО наиболее часто происходят в первые 6 мес. после отмены ИТК. Безопасное наблюдение больных ХМЛ с глубоким МО без терапии ИТК возможно при тщательном контроле уровня BCR-ABL.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

RESULTS OF FOLLOW-UP IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH DEEP MOLECULAR RESPONSE WITHOUT TYROSINE KINASE INHIBITORS THERAPY

EYu Chelysheva¹, AG Turkina¹, VA Shuvaev², GA Gusarova¹, AV Bykova¹, OA Shukhov¹, IS Martynkevich², MS Fominykh², AB Sudarikov¹, KM Abdulkadyrov²

¹ Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Background. A possibility of follow-up without tyrosine kinase inhibitors (TKI) treatment in chronic myeloid leukemia (CML) patients is of great importance due to long-term survival and significant rates of deep molecular response (MR).

Aim. To evaluate the possibility of follow-up in CML patients with deep MR without TKI therapy.

Materials & Methods. The analysis included 55 CML patients. TKI therapy was discontinued in deep MR — MR4 (BCR-ABL < 0.01 %). The treatment was resumed at major molecular response (MMR) loss — BCR-ABL > 0.1 %. BCR-ABL expression was evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction using International Scale (IS). The reasons of TKI withdrawal were: adverse events ($n = 25$), patients' decisions/absence of TKI ($n = 14$), pregnancy ($n = 16$). The following TKI were used before treatment cessation: imatinib ($n = 38$), second generation TKI ($n = 18$). Interferon pretreatment was performed in 20 (36 %) of patients. Median follow-up from TKI termination to the last visit was 31 month (range 4–120 months). MMR loss free survival, frequency, duration and BCR-ABL level at the time of MMR loss were evaluated.

Results. The probability of the 5-year survival without MMR loss was 47.8 %, no loss of hematological response was observed. Median time of MMR loss was 5 months (range 1–22 months). In 19 of 27 patients MMR loss was observed within 6 months or less. No MMR loss was observed after 2 years without therapy. BCR-ABL level at MMR loss was 0.1–13 %. In 6 of 28 patients TKI were resumed by physician's decision without MMR loss and BCR-ABL level 0–0.082 %. Two patients died being in deep MR due to concomitant diseases. Twenty (36 %) patients are alive, and continue treatment free follow-up.

Conclusion. Follow-up without MMR loss after TKI withdrawal in CML patients is possible approximately in a half of cases. The MMR loss is most frequent during first 6 months after TKI termination. A safe treatment-free follow-up in CML patients with deep MR without TKI therapy is possible with careful monitoring of BCR-ABL.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

О.А. Шухов, А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева, Г.А. Гусарова, О.В. Лазарева, А.В. Быкова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) показали высокую эффективность при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ), а достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) является ключевым фактором общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализ отдаленных результатов терапии чрезвычайно важен для оценки эффективности лечения и стабильности ответов.

Цель. Оценить отдаленные результаты последовательной терапии иматинибом (ИМ) и ИТК второго поколения (ИТК2) у больных ХМЛ в ранней (РХФ) и поздней ХФ (ПХФ).

Методы. В исследование включено 235 взрослых пациентов с ХФ ХМЛ, которым была начата терапия ИМ в период с июля 2000 г. по апрель 2007 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ. На момент начала терапии 37 % (86/235) пациентов были в РХФ (≤ 12 мес. до начала терапии ИМ). Медиана возраста на начало ИМ составила 42 года (диапазон 18–66 лет), мужской пол — 49 %, группы высокого риска по Sokal, Euro и EUTOS — 16, 7 и 6 % соответственно. Медиана терапии ИТК равнялась 123 мес. (диапазон 9–162 мес.). Проведена оценка ОВ и ВБП, общей (comCf) и текущей (CCI) кумулятивной частоты ПЦО.

Результаты. Остается под наблюдением 81 % больных, продолжают терапию ИМ — 54 %, переведены на ИТК2 — 34 %, умерли во время терапии ИТК2 — 7 %. Причины прекращения терапии ИМ: неэффективность (31 %), смерть (12 %), токсичность и другие причины (4 %); выбыли из-под наблюдения 4 % больных. ComCf ПЦО в РХФ и ПХФ составила 89 и 77 % соответственно ($p < 0,0001$). CCI ПЦО в РХФ была выше, чем в ПХФ, за весь период наблюдения. Переклечение на ИТК2 позволило увеличить CCI ПЦО во всей группе с 51 до 74 % к 12-му году терапии. ОВ 12-летняя в РХФ и ПХФ составила 90 и 74 % соответственно ($p = 0,017$), 12-летняя ВБП — 94 и 77 % соответственно ($p = 0,006$).

Заключение. Начало терапии ИМ в РХФ статистически значимо увеличивает вероятность достижения и сохранения ПЦО, показатели ОВ и ВБП по сравнению с ПХФ. Переклечение на ИТК2 позволило повысить вероятность достижения и сохранения ПЦО у больных как в ранней, так и поздней ХФ ХМЛ.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

LONG-TERM RESULTS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS TREATMENT IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN EARLY AND LATE CHRONIC PHASE

OA Shukhov, AG Turkina, EYu Chelysheva, GA Gusarova, OV Lazareva, AV Bykova

Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation

Background. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are remarkably effective in chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP). Complete cytogenetic response (CCyR) is the main factor for overall survival (OS) and the event-free survival (EFS). The analysis of delayed results of the treatment is extremely important for assessment of the treatment efficacy and stability.

Aim. To evaluate the delayed results of treatment with imatinib (IM) and second generation TKI (TKI2) in early and late CP CML.

Methods. A total of 235 adult patients with CP CML started IM from July 2000 till April 2007 in the Hematology Research Center. At the time of therapy initiation, 37 % (86/235) patients were in early CP (≤ 12 months of pretreatment before IM). Median age was 42 years (range 18–66 years); 49 % of patients were men; 16 %, 7 % and 6 % of patients were at high risk (according to Sokal, Euro and EUTOS, respectively). Median TKI therapy duration was 123 months (range 9–162 months). Common (comCf) and current (CCI) cumulative incidences of CCyR, PFS and OS were evaluated.

Results. 81 % of patients remain still monitored; 54 % are still on IM treatment; 34 % were switched to TKI2; 7 % died on TKI2. The reasons for IM discontinuation were: lack of efficacy (31 %), death (12 %), toxicity and other reasons (4 %); 4 % of patients were lost to follow-up. ComCf of CCyR in early CP and late CP was 89 % and 77 %, respectively ($p < 0.0001$). The CCI of CCyR in early CP was higher than in late CP throughout the follow-up period. Switching to TKI2 allowed to increase the CCI of CCyR from 51 % to 74 % in the overall group by 12 years therapy. The 12-year OS for early CP and late CP was 90 % and 74 %, respectively ($p = 0.017$); the 12-year PFS for early CP and late CP was 94 % and 77 %, respectively ($p = 0.006$).

Conclusions. The initiation of IM treatment in early CP significantly increases the probability of achievement and maintenance of the CCyR, OS and PFS as compared to late CP CML. Switching to TKI2 allows to increase the probability of achievement and maintenance of CCyR in early and late CP CML.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Funding. The study had no financial support.