

Мутации в гене *TP53* – значимый фактор прогноза высоко агрессивной В-клеточной лимфомы

^{1,2} Мисюрина А.Е., ^{2,3} Мисюрин В.А., ^{2,3} Мисюрин А.В., ¹ Ковригина А.М., ¹ Кравченко С.К., ⁴ Барях Е.А.,
¹ Магомедова А.У., ^{2,3} Пушкова Е.Н., ^{2,3} Финашутина Ю.П.

¹ ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва; ² ООО «Генотехнология», Москва; ³ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва; ⁴ ГКБ №52, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Мутации в гене *TP53* приводят к блокированию апоптоза в клетках и возникновению в них дополнительных онкогенных событий. Доказано, что мутации в гене *TP53* оказывают негативное влияние на прогноз больных как с солидными опухолями, так и больных лимфомами, в частности В-клеточным хроническим лимфолейкозом, диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Тем не менее, не ясна роль мутаций в гене *TP53* при высоко агрессивных В-клеточных лимфомах (high grade B-cell lymphoma, HGBL) в сочетании с другими генетическими нарушениями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период наблюдения (медиана наблюдения 29,1 мес. (6,3–99,8)) в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ получали лечение 23 пациента с установленным диагнозом высоко агрессивной В-клеточной лимфомы; соотношение мужчин и женщин составило 1:2,3. Медиана возраста – 49 (30–76) лет. У 7 пациентов был диагностирован double-hit вариант лимфомы (DHL); у 5 – транслокация с участием локуса гена *c-MYC* и транслокация с участием локуса гена *BCL2* (*MYC*+/*BCL2*+), у двух больных – *MYC*+/*BCL6*+. В данной группе пациентов реаранжировка гена *c-MYC* выявлена у 17 (74%) больных. 11/23 (48%) больных имели double-expressor (DE) вариант лимфомы (коэкспрессия *MYC* ≥ 40% и *BCL2* ≥ 50%). 19 (82%) пациентов относились к группе высокого и промежуточно высокого риска согласно международному прогностическому индексу (МПИ). 16 пациентов проходили лечение по протоколу ЛБ-М-04 с ритуксимабом, 5 – R-(DA)-EPOCH, два – R-CHOP-21. В 5 случаях была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

Секвенирование методом Сэнгера проводилось для выявления мутаций в экзонах 5–8, кодирующих ДНК-связывающий домен гена *TP53* на материале ДНК, выделенной из парафиновых блоков биоптатов опухоли («Extra DNA» kit, ООО «Генотехнология»). Праймеры к гену *TP53* были синтезированы в компании «Евроген» на основании данных о нуклеотидных последовательностях, доступных онлайн (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Для оценки влияния на общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования заболевания (ТТР) таких факторов, как наличие мутации в гене *TP53* (*TP53mut*), транслокация с участием локуса гена *c-MYC* (*MYC*-R), DHL, DE-лимфома, пол, вариант терапии проведен однофакторный событийный анализ (критерий Каплана-Мейера, логранговый тест) и многофакторный Кокс-регрессионный анализ (STATISTICA 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мутации в гене *TP53* выявлены в 8 (35%) случаях: с.535C>T 45,6% p.H179Y, с.524G>C 15,6% p.R175P, с.743G>A 75,6% p.R247Q, с.487T>A 25,2% p.Y163N, с.824G>A 75% p.C275Y, с.713G>A 87,7% p.C238Y, с.745A>G 31,9% p.R249G, с.639A>G 41,8% p.R213R. Согласно результатам однофакторного (рис. 1) и многофакторного анализа пациенты с *TP53mut* имели худшие результаты лечения в сравнении с пациентами без мутаций *TP53*: Медиана ОВ больных с *TP53mut* составила 6,2 мес (0,7–9,5) против 25,5 мес (0,7–99,8) у больных без мутаций *TP53*, $p=0,004$. Больные с *TP53mut* имели более короткое время до прогрессирования заболевания в сравнении с пациентами без мутаций *TP53*: Медиана ТТР составила 3,5 мес (0,7–9,5) против 23,1 мес (0,7–99,8), соответственно, $p=0,027$. Негативный эффект *TP53mut*, вероятнее всего, реализуется при наличии дополнительного фактора – транслокации с участием гена *c-MYC*. Так, 7/8 пациентов с *TP53mut* имели *MYC*-R, 2 из 8 – DHL.

В случае выявления у больного одновременно транслокации с участием локуса гена *c-MYC* и *TP53mut* (5 больных) была выявлена тенденция к более короткому времени до прогрессирования, чем у больных с сочетанием транслокации с участием гена *c-MYC* с реаранжировкой генов *BCL2*/*BCL6* (DHL) без мутаций гена *TP53* (5 больных): 3,4 мес (1,1–9,5) против 7,3 (0,6–67,1) мес, соответственно, $p=0,07$.

При многофакторном анализе double-hit статус оказывал негативное влияние на ОВ ($p=0,022$), но с меньшей статистической значимостью, чем фактор

TP53mut ($p=0,004$). Выявление реаранжировки гена *c-MYC*, DE-лимфома и вариант терапии не оказывали статистически значимого влияния на показатели ОВ и ТТР при многофакторном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение мутаций в ДНК-связывающем домене гена *TP53* является важным и необходимым этапом диагностики высоко агрессивных В-клеточных лимфом наряду с определением реаранжировок генов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6*. Мутации в гене *TP53* – значимый фактор прогноза у больных высоко агрессивными В-клеточными лимфомами, оказывающий негативное влияние на ОВ и вероятность прогрессирования заболевания.

Рис. 1

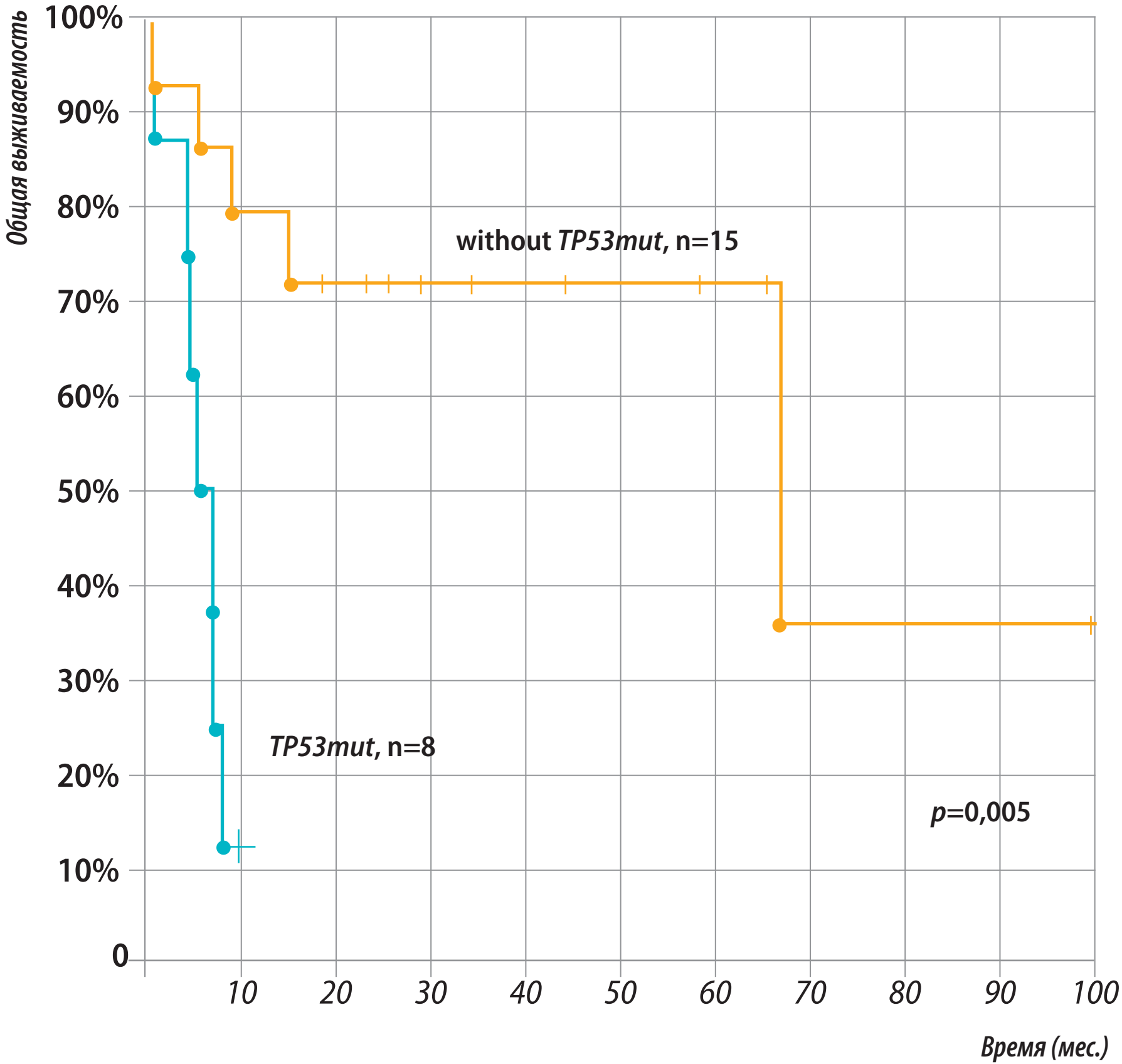


Рис. 2

