

literature. J. Anat., 2001, 199(5):547-566.

10. Shubha R., Sudarshan Babu K. G., Mekala D., Jeyanthi K., Lalitha C. An anatomical study of variations in termination of brachial artery: embryological basis and clinical implication. J. Dent. Med. Sci., 2013; 9(1):68-75.

11. Teramoto T. et al. Successful revascularization improves long term clinical outcome in patients with chronic coronary total occlusion. Int. J. Cardiol. Heart Vasc., 2016, 14:28-32.

12. Vandana R., Suresh N. M., Lakshmi Prabha R., Veena Pai Variation in Course and Branching Pattern of Brachial Artery. Anatomica Karnataka, 6(3), 2012, p. 42-48.

## **ВЛИЯНИЕ КАРИОТИПА И МУТАНТНОГО СТАТУСА ВЕДУЩИХ ГЕНОВ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ $\geq 60$ ЛЕТ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ЗА 2012-2015 ГГ.**

**Зуховицкая Е<sup>1</sup>., Фиясь А<sup>1</sup>., Пищик Е<sup>2</sup>., Селило Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница

Терапия острого миелоидного лейкоза у пожилых пациентов требует особого подхода. Если пациенты являются приемлемыми для интенсивной химиотерапии, можно применять протоколы терапии, используемые у молодых пациентов. У части таких пациентов при применении постремиссионной терапии может быть достигнута долгосрочная общая выживаемость (ОВ) и продолжительная полная ремиссия (ПР). При этом ОВ у пациентов, получавших интенсивную химиотерапию и полноценную терапию консолидации значительно выше, чем при проведении паллиативной терапии. Конечно, надо учитывать наличие других прогностических факторов для выделения подгрупп пациентов, которые могут выиграть от применения интенсивной терапии. Поэтому для прогнозирования исхода у пациентов необходимо учитывать хромосомные aberrации и мутационный статус ведущих генов; однако у пожилых пациентов с ОМЛ клональные хромосомные aberrации определяются только в 40-50% случаев. К тому же, ОВ и продолжительность ПР индивидуально различается у пациентов без хромосомных aberrаций; это также относится и к пациентам с наличием хромосомных aberrаций.

За период с 01.01.2012 по 31.12.2015 гг. под наблюдением отделения гематологии УЗ «Гродненская областная клиническая

больница» находилось 29 пациентов  $\geq 60$  лет с первично установленным диагнозом острого миелоидного лейкоза (исключая острый промиелоцитарный лейкоз). Из них 24 пациента с ОМЛ *de novo*, 5 пациентов с исходом в ОМЛ после предшествующего миелодиспластического синдрома (МДС). Не было выявлено пациентов с ОМЛ-М6 и ОМЛ-М7). Все пациенты были сгруппированы согласно критериям FAB-классификации с использованием Клинические и лабораторные параметры включали пол, вариант ОМЛ по классификации ВОЗ (2016) [1], уровень лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), данные цитогенетического и молекулярно-генетического исследования. в момент установления диагнозов [2]. Средний возраст пациентов составил 68 лет (диапазон 60-82 гг); из них мужчин – 12(42%), женщин – 17(58%).

У пациентов с аномальным кариотипом при отсутствии мутаций вышеуказанных генов выход в ПР составил 75%(3/4) при средней ОБ в этой группе 7,7 месяца, что позволяет думать о превалировании значимости мутационного статуса над аномальным кариотипом в частоте достижения ПР. В группе пациентов с мутациями *NPM1* без *FLT3-ITD* (но в сочетании с мутацией *IDH1*) частота ПР составила 100%(3/3) при средней ОБ 23,7 месяца; при наличии сочетания мутаций *NPM1* и *FLT3-ITD* ремиссии не достигнуто. Наличие сочетанной мутации *c-KIT* и *CEBPA* выявлено в 1 случае с исходом в ПР при продолжительности ОБ 3 месяца. Мутации гена *NRAS* в 2(40%) случаях сочетались с мутацией *FLT3-ITD* (средняя ОБ 1,8 месяца). В одном случае имело место сочетание мутаций *NRAS*, *NPM1* и *FLT3-ITD*, достигнута ПР с ОБ 19 месяцев. Изолированная мутация *c-KIT* является неблагоприятным прогностическим признаком (достижение ПР в 50% случаев при ОБ 1,5 месяца); в то же время ее сочетание с мутацией *NPM1* и с мутацией *IDH1/2* (даже при наличии *FLT3-ITD* с низким аллельным соотношением) не имеет негативных последствий, что согласуется с литературными данными [3,4].

Ранняя летальность (до 28 дней) независимо от причины выявлена в 8(27%) случаях. ОБ во всей группе пациентов составила 10,0 месяцев; в группе пациентов, вошедших в ПР – 13,7 месяцев (данные на 30.06.2016 г.); в живых осталось 6(21%) пациентов при средней ОБ 23,0 месяца.

Ассоциация данных обследования с частотой ПР, средней ОБ и

продолжительностью ОВ у пациентов при достижении ПР приведены в табл.1.

Таблица. Влияние некоторых параметров пациентов с ОМЛ на частоту ПР, их продолжительность и среднюю ОВ

Параметры	Пациенты, к-во, (%)	Ремиссии, к-во, (%)	Средняя ОВ (месяцы)	Средняя ОВ в ПР (месяцы)
Нормальный кариотип	20	14 (70)	8,8	14,8
Аномальный кариотип	4	3 (75)	5,7	7,7
Лейкоциты $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$	5	1 (20)	2,2	10,0
Лейкоциты $\leq 100,0 \times 10^9/\text{л}$	24	20 (83)	10,7	12,8
ЛДГ $\geq 750$ ед/л	12	7 (58)	6,0	10,0
ЛДГ $\leq 750$ ед/л	15	12 (80)	11,5	13,8
<i>NPM1</i> +/ <i>FLT3-ITD</i> +	2	0		
<i>NPM1</i> +/ <i>IDH1/2</i> +	3	3 (100)	23,7	23,7
<i>NPM1</i> +/ <i>FLT3-ITD</i> +/ <i>IDH1/2</i> +	1	1 (100)	13,0	13,0
<i>NPM1</i> +/ <i>FLT3-ITD</i> +/ <i>NRAS</i> +	1	1 (100)	19,0	19,0
<i>NPM1</i> +/ <i>FLT3-ITD</i> +/ <i>IDH1/2</i> +/ <i>c-KIT</i>	1	1 (100)	13,0	13,0
<i>c-KIT</i> + изолированный	2	1 (50)	1,5	3,0
<i>FLT3-ITD</i> +/ <i>c-KIT</i> +	1	0		
<i>CEBPA</i> +/ <i>c-KIT</i> +	1	1 (100)	3,0	3,0
<i>NRAS</i> + изолированный	1	1 (100)	13,0	13,0
<i>FLT3-ITD</i> +/ <i>NRAS</i> +	2	1 (50)	1,8	3,0
<i>NRAS</i> +/ <i>IDH2</i> +	1	0		
Группа прогноза				
Благоприятная	6	6(100)	23,5	23,5
Промежуточная	7	7(100)	12,6	12,6
Неблагоприятная	16	8(50)	2,6	4,9

Данные по экспрессии молекулярных маркеров при ОМЛ приведены в табл. 2.

Таблица 2. Экспрессия молекулярных маркеров с учетом групп риска

Вариант ОМЛ	Вариант <i>FLT3-ITD</i> (%)		Вариант <i>NPM1</i> (%)	
	Отрицательный	Положительный	Мутантный	Дикий
СВФ	100	0	0	100
НК-ОМЛ	72,8	27,2	61,5	38,5
МК-отрицательный	84,3	15,7	28,0	72,0
МК-положительный	95,5	4,5	31,8	68,2
Всего	80,9	19,1	43,9	56,1
Группа прогноза				
Благоприятная	100	0	0	100
Промежуточная	75,0	25,0	53,2	46,8
Неблагоприятная	92,9	7,1	26,8	73,2
Всего	80,9	19,1	43,9	58,1

По результатам исследования можно сделать следующие выводы.

1. Наличие нормального кариотипа ОМЛ, уровня лейкоцитов  $\leq 100,0 \times 10^9/\text{л}$ , ЛДГ 750 ед/л относится к благоприятным прогностическим признакам в отношении частоты ПР, общей средней ОВ и средней ОВ в группе пациентов, достигших ПР.

2. Благоприятным прогностическим признаком в отношении частоты ПР, продолжительности ОВ является сочетание мутации гена *IDH1* и *IDH2* с мутацией гена *NPM1* даже при наличии сочетания с мутацией гена *FLT3-ITD*.

3. Сочетание мутации *NPM1* и *FLT3-ITD*, а также сочетание мутаций гена *FLT3-ITD* и *c-KIT* является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении продолжительности ОВ в целом и продолжительности ОВ у пациентов в ПР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. /D.A.Arber [et al]. //Blood. – 2016. – 127(20). – P. 2391-2405. 2. Schlenk, R.F. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. /R.F.Schlenk [et al]. //N. Engl. J. Med. – 2008. – no.358. – P.1909-1918.

2. Patel, J.P. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. /J.P.Patel [et al]. //New Engl. J. of Med., – 2012, – 366(12), – P.2079-1089.

3. Roellig, C. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. /C.Roellig [et al]. //Blood. – 2010, – Vol.116. – P.971-978.

### **ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЧАСТОТУ ПОЛНЫХ РЕМИССИЙ, ОБЩУЮ И БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2012-2015 ГОДЫ**

**Зуховицкая Е<sup>1</sup>., Фиясь А<sup>1</sup>., Пищик Е<sup>2</sup>., Селило Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу клональных неопластических заболеваний миелоидного ростка гемопоэза. Важнейшими прогностическими факторами, которые определяют вариант терапии, являются данные