

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 Е¹., Фиясь А¹., Пищик Е²., Селило Ю.²

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская 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

цитогенетического и молекулярно-генетического исследования бластной популяции [1].

Под нашим наблюдением в течение 2012-2015 гг. находилось 56 пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Из них 50 пациент с ОМЛ *de novo*, 6 пациентов с исходом в ОМЛ после предшествующего миелодиспластического синдрома (МДС). Не было выявлено пациентов с ОМЛ-М6 и ОМЛ-М7. После исключения пациентов с ОМЛ-М3 в исследование были включены 52 взрослых пациента с ОМЛ (из них 46 пациентов с ОМЛ *de novo*). Не было выявлено вариантов ОМЛ-М6 и ОМЛ-М7. Вариант ОМЛ-М0 диагностирован в 13,5%, ОМЛ-М1 – в 17,3%, ОМЛ-М2 – в 51,9%, ОМЛ-М4 – в 10,0%, ОМЛ-М5 – в 7,8% случаев.

При цитогенетическом исследовании у 40(77,0%) пациентов аномальный кариотип выявлен в 15(37,5%), в т.ч. комплексный/моносомный кариотипы – в 10(66,6%), из них с трисомией +8 – в 3(7,5%) случаях; в одном случае моносомного кариотипа выявлена гиподиплоидия (37-45, XY, -10, -11, -12, -15, -17, -20, -21, -22); в двух случаях комплексного кариотипа – гипердиплоидия. НК-ОМЛ при отсутствии генных мутаций выявлен в 6(15,0%), НК-ОМЛ с наличием генных мутаций – в 19(50%) случаях. Исследование мутационного статуса генов *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *NRAS*, *IDH1/2*, *c-KIT* выполнено у 38 (73,1%) пациентов, при этом генные мутации выявлены в 22(57,9%) случаях. Всего выявлена 41 мутация, из них в группе пациентов ≥ 60 лет (17 пациентов, 77%) выявлено 34(83%) мутации. Мутации гена *NPM1* выявлены в 7(17%), *FLT3*-ITD в 9(22%), *c-KIT* в 9(22%), *NRAS* в 5(12,2%), *CEBPA* в 2(5%), *IDH1/IDH2* в 9(22%) случаях. Сочетанные мутации выявлены у 19(86%), одиночные мутации – у 3(14%) пациентов. Мутации *FLT3*-ITD выявлены в 9(24%) случаях, при этом во всех случаях это были сочетанные мутации: *FLT3*-ITD и *NPM1* в 4(10%), *FLT3*-ITD и *NRAS* в 2(5%) случаях, *FLT3*-ITD и *IDH1*, *FLT3*-ITD и *IDH2*, *FLT3*-ITD и *c-KIT* – по 1 случаю (2,5%) каждого сочетания. В этой группе пациентов средняя ОВ составила 5,1 месяца при достижении ПР в 5(55%) случаях. Мутации гена *NPM1* во всех случаях выявлены в группе пациентов ≥ 60 лет, чаще наблюдались при М2-ОМЛ (60%) и во всех случаях были сочетанными. Мутации *NPM1* в сочетании с мутациями *FLT3*-ITD выявлены в 4(18,2%) случаях и были ассоциированы с низкой ОВ, так же как и сочетание мутаций *NRAS* с мутантным *FLT3*-ITD. Сочетание мутаций *NPM1* и *FLT3*-ITD при

сопутствующем низком уровне CD117 (38 и 50%) не позволило достичь ПР, в то время как при наличии высокого уровня CD117 (90 и 84%) достигнута ПР с ОВ 13 и 19 месяцев. Благоприятное влияние на ОВ оказало сочетание мутантных *NPM1* и *IDH1* (3 случая, 8%), средняя ОВ на момент окончания наблюдения составила 24 месяца. *CBF*-лейкемия во всех трех случаях сочеталась с мутациями *c-KIT* и отнесена к группе благоприятного прогноза независимо от наличия сопутствующей мутации *c-KIT*: на момент окончания наблюдения во всех 3 случаях средняя ОВ составила 28,3 месяца без летального исхода. Изолированная мутация *c-KIT* или сочетание мутации *c-KIT* с мутацией *CEBPA* не оказало неблагоприятного влияния на частоту ПР и ОВ. В то же время сочетание мутантных *c-KIT* и *FLT3-ITD* негативно отразилось на частоте достижения ПР и продолжительности ОВ. Отмечен благоприятный эффект в отношении ОВ сочетаний мутаций *CEBPA* и *c-KIT*, а также сочетания мутаций *IDH1* и *c-KIT*. В то же время изолированная мутация *c-KIT* и/или ее сочетание с мутацией *FLT3-ITD* являются негативными прогностическими факторами. Отмечен благоприятный эффект мутации *IDH1*. Изолированная мутация *NRAS* не явилась негативным прогностическим фактором, хотя ее сочетание с мутантными *FLT3-ITD* или с мутантным *IDH2* оказало негативное влияние на прогноз, что соответствует данным других исследований[2, 3].

Вариабельность уровня экспрессии CD34+ показала прямую корреляцию с вариантом ОМЛ и составила 93% при ОМЛ-M0, 70% при ОМЛ-M1, 37% при ОМЛ-M2, 4% при ОМЛ-M4 и 1% при ОМЛ-M5. Уровень экспрессии CD56+ составил 9%, 7%, 21%, 9%, 28%; уровень экспрессии CD 117+ составил 84%, 90%, 69%, 44%, 2% соответственно вариантам ОМЛ. Выявлена прямая корреляция уровня экспрессии CD34+ и CD117+, а также обратная корреляция уровней экспрессии CD56+ к уровню экспрессии CD34+ и к уровню экспрессии CD117+.

При распределении пациентов с ОМЛ по прогностическим категориям следует отметить, что наличие сочетанных мутаций *CEBPA/c-KIT*, *IDH1/c-KIT*, *inv(16)/t(16;16)+c-KIT* с учетом продолжительности ОВ позволяет отнести их в группу промежуточного прогноза или даже в группу благоприятного прогноза. Независимо от мутантного статуса, наличие *inv(16)/t(16;16)* оказывает благоприятное влияние на частоту ПР и продолжительность ОВ[4].

В группе неблагоприятного прогноза не выявлено негативного влияния на ОВ наличия 11q23 (один случай) и сочетания мутантного *FLT3-ITD/IDH1/2*. Это позволяет считать, что при данном сочетании мутация *FLT3-ITD* не является прогностически значимой. Одновременно выявлено крайне негативное влияние на частоту ПР и ОВ наличие комплексного/моносомного кариотипа, t(9;22)(q32;q11) и сочетанных мутаций *FLT3-ITD/NRAS*, *FLT3-ITD/c-KIT*[1,4]

Частота ПР, средняя ОВ была выше в группе пациентов в возрасте ≤ 60 лет, при исходном уровне лейкоцитов $\leq 30,0 \times 10^9$ /л, уровне тромбоцитов $\geq 50,0 \times 10^9$ /л, уровне ЛДГ ≤ 750 ед/л; не выявлено достоверных различий в частоте данных показателей в зависимости от кариотипа. В этой же группы выявлено достоверное повышение ОВ ≥ 12 месяцев. При анализе этих же показателей в зависимости от мутационного статуса не выявлено неблагоприятного влияния мутаций *c-KIT⁺/IDH1⁺*, *IDH1/2⁺*, *NRAS⁺*. Наличие мутаций *NPM1⁻/FLT3-ITD⁺/IDH⁺*, *NPM1⁻/FLT3-ITD⁺/c-KIT* и изолированной мутации *c-KIT* можно отнести к неблагоприятным прогностическим признакам. Сочетание *CBF⁺/c-KIT⁺* явилось фактором благоприятного прогноза[4]. В табл. 1 приведены результаты терапии пациентов с учетом варианта ОМЛ и варианта проводимой терапии.

Таблица 1. Данные пациентов с учетом варианта ОМЛ и варианта терапии

Параметр	Вариант ОМЛ					Всего
	M0	M1	M2	M4	M5	
Ранняя смерть, абс. к-во (%)	1 (14,0)	3 (33,3)	6 (22,0)	1 (20,0)	2 (50)	13 (25,0)
Рефрактерность к терапии	1 (14,0)	2 (22,2)	7 (26,0)	2 (40,0)	2 (50)	14 (26,9)
Ремиссия после 1-го курса терапии	6 (86,0)	6 (66,6)	18 (66,6)	4 (80,0)	2 (50)	36 (69,2)
Полная ремиссия	5(71,0)	6 (66,6)	19 (70,0)	3 (60,0)	2 (50)	35 (67,3)
Рецидивы	3 (43)	1 (11)	10 (15,8)	2 (40,0)	2 (50)	18 (34,6)
Ранние	2 (29)	1 (11)	3 (11)	1 (20,0)	–	7 (13,4)
Поздние	1 (14)	–	7 (26,0)	1 (20,0)	2 (50)	11 (21,1)
Смерть в ремиссии	4 (57,0)	2 (22,2)	8 (30,0)	2 (40,0)	2 (50)	18 (34,6)
Живы в первой ремиссии	2 (29,0)	3 (33,3)	9 (33,3)	1 (20,0)	–	15 (28,9)
Интенсивная химиотерапия	4 (57,0)	6 (66,6)	15 (55,5)	3 (60,0)	3 (75)	31 (59,6)
Малые дозы цитарабина	2 (29,0)	3 (33,3)	7 (26,0)	1 (20,0)	1 (25)	14 (26,9)
Паллиативная терапия	1 (14)	–	5 (18,5)	1 (20,0)	–	7 (13,5)

В табл. 2 приведены сроки средней ОВ у пациентов с ОМЛс учетом прогностической группы и возраста..

Таблица 2. Средняя ОБ в зависимости от группы прогноза и возраста

Группа прогноза	Средняя ОБ (мес)	Возрастная группа	Средняя ОБ (мес)
Благоприятного n=15	21,0	Возраст < 60 лет n=22	13,5
Промежуточного n=11	11,0	Все группы n=52	10,9
Неблагоприятного n=26	5,0	Возраст ≥ 60 лет n=30	9,0

По результатам исследования можно сделать следующие выводы.

1. Возраст, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, уровень ЛДГ, мутантный статус генов *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *NRAS*, *IDH1/2* (в меньшей степени *c-KIT*), а также уровни экспрессии *CD56+*, *CD34+*, *CD117+* при установлении диагноза ОМЛ имеют независимую прогностическую значимость в отношении частоты ПР и ОБ.

2. Морфологическая FAB-классификация ОМЛ не дает достоверной прогностической информации при отсутствии данных цитогенетического и мутационного анализов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова, Е.В. Клинико-гематологические и молекулярно-генетические особенности острого миелоидного лейкоза с мутациями *FLT3*, *СКIT*, *NRAS* и *NPM1*. /Петрова Е.В [и др.]// Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61. – №2. – С.72-80.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2012-2015 ГОДЫ

Зуховицкая Е¹., Фиясь А¹., Пищик Е²., Селило Ю.²

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская областная клиническая больница

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу клональных неопластических заболеваний