

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 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. Первоначальное распознавание этой гетерогенности базировалось в основном на морфологии бластных клеток. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала ОМЛ с учетом биологических, генетических, иммунофенотипических и клинических данных[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-M6 и ОМЛ-M7. Из исследования были исключены 4 пациента с ОМЛ-M3 с учетом классификации ВОЗ (2016). Оставшиеся 52 пациента были сгруппированы согласно критериям FAB- классификации с использованием данных морфологического, цитохимического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследования[2]. При определении данных по общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), частоте полных ремиссий (ПР) использовались следующие параметры: пол, возраст, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, количество бластов костного мозга (КМ), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). ПР устанавливалась при отсутствии морфологического статуса ОМ (бласты КМ<5%, отсутствие экстрамедуллярных очагов кроветворения) и нормализации показателей периферической крови (количество нейтрофилов >1,0x10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов >100,0x10<sup>9</sup>/л). ОВ определялась как время от начала терапии или установления диагноза до исхода или до момента окончания наблюдения. Ранней смертью считалась смерть в течение 28 дней от начала терапии, независимо от наличия или отсутствия ремиссии. При выделении критериев за точку разделения принят возраст в 60 лет. Основные характеристики, специфические для пациентов/заболевания согласно FAB-классификации, представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Специфические характеристики пациентов/заболевания с ОМЛ

Параметры	M0	M1	M2	M4	M5
Возраст (г), ср., p.,сд диапазон	61 (43-69)	55 (42-64)	62 (35-82)	58 (47-67)	54 (37-73)
Мужчины <60 лет, лет, к-во, %	–	5 (55)	4 (15)	2 (40)	2 (50)
Мужчины >60 лет, лет, к-во, %	3 (43)	2 (22)	5 (19)	1 (20)	1 (25)
Женщины <60 лет, лет, к-во, %	2 (30)	1 (11)	6 (21)	–	1 (25)
Женщины >60 лет, лет, к-во, %	2 (30)	1 (11)	12 (45)	2 (40)	–
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л, ср., ср., диапазон.	9 (2,2-18,2)	59 (1,6-180,0)	42(1,05-294,0)	85 (1,7-211,5)	135 (42-224)
Тромбоциты 10 <sup>9</sup> /л, ср., ср., диапазон	78 (22-134,0)	58 (12-130,0)	75 (5,0-212,2)	83 (14-264,0)	43 (20-67,0)

Гемоглобин г/л, ср., ср., диапазон	86 (57-109)	89 (41-125)	82 (44-131)	79 (44-103)	93 (76-115)
ЛДГ (ед/л), ср., дид диапазон	559 (274-1254)	1237 (265-3200)	1024 (372-3790)	1470 (556-2470)	4269 (236-10010)
Бласты КМ, ср., диа диапазон	69 (20-99)	55 (22-93)	61 (18-96)	76 (40-96)	75 (67-78)
Гепатомегалия, во, к количество, %	2 (30)	4 (33,3)	4 (15)	2 (40)	3 (75)
Спленомегалия, к-во, количество, %	2 (30)	4 (44,4)	9 (33)	3 (60)	2 (50)
Лимфоаденопатия, к-в количество, %	2 (30)	1 (11)	2 (8)	1 (20)	1 (25)
Ремиссия, к-во, %	6 (85)	6 (66)	20 (74)	4 (80)	3 (75)

ОМЛ-М0 диагностирован у 7 (13,5%), ОМЛ-М1 – у 9 (17,3%), ОМЛ-М2 – у 27 (51,9%), ОМЛ-М4 – у 5 (10,0%), ОМЛ-М5 – у 4 (7,8%) пациентов, что в целом соответствует литературным данным. Средний возраст пациентов в момент установления диагноза составлял 58 лет для мужчин (диапазон 42-75), и 61 год для женщин (диапазон 35-82 года). С учетом количественного возрастного состава населения Гродненской области количество пациентов с ОМЛ на 100000 населения в возрастной группе > 60 лет было в 5,2 раз больше, чем в группе <60 лет. При этом мужчин в возрасте > 60 лет было в 1,4 раза больше, чем женщин в такой же возрастной группе. В группе ОМЛ-М0 преобладали пациенты > 60 лет (71%) и в этой же группе выявлен статистически достоверный более низкий средний уровень лейкоцитов и значительно более низкий уровень ЛДГ. В этой же группе в 80% случаев выявлялось изменение мутационного статуса при наличии нормального кариотипа. В сравнении с другими вариантами ОМЛ статистически достоверным оказалось повышение уровня лейкоцитов и снижение уровня тромбоцитов при М5-ОМЛ. Статистически недостоверным оказалось повышение уровня ЛДГ при этом варианте ОМЛ в сравнении с данными других вариантов ОМЛ. Наличие аномального кариотипа выявлено в 55% случаев ОМЛ-М1 при частоте (66%) ПР. В группе ОМЛ-М2 63,0% составили пациенты >60 лет с превалированием женщин (45%) и с наличием в этой группе молекулярных мутаций в 59,0% случаев; аномальный кариотип выявлен в 18,5% случаев; частота ПР составила 74%. Не выявлено достоверных различий в уровне бластов костного мозга при различных вариантах ОМЛ. Гепатоспленомегалия чаще выявлена при вариантах М4- и М5-ОМЛ. Частота хромосомных aberrаций, генных мутаций и их сочетаний у пациентов с ОМЛ в возрастных группах  $\leq$  и  $\geq$  60 лет соответствует данным других исследований [3]. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Наличие хромосомных aberrаций, генных мутаций и их сочетаний в зависимости от возраста пациентов с ОМЛ

Возраст пациентов	Моложе 60 лет	Старше 60 лет
Всего выявлено пациентов, к-во, (%)	23 (44,2)	29 (55,8)
Обследовано пациентов, к-во, (%)	17 (73,9)	23 (80)
Хромосомные aberrации (ХА), к-во, (%)	11 (64,7)	4 (17,4)
Генные мутации (ГМ), к-во, (%)	5 (29,4)	17 (73,9)
Сочетание ХА и ГМ, к-во, (%)	3 (17,6)	–

При анализе частоты ПР, ОВ и БРВ в зависимости от данных лабораторно-генетического исследования выявлено следующее. Частота ПР, средняя ОВ была выше в группе пациентов в возрасте  $\leq 60$  лет, при исходном уровне лейкоцитов  $\leq 30,0 \times 10^9/\text{л}$ , уровне тромбоцитов  $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ , уровне ЛДГ  $\leq 750$  ед/л, что соответствует литературным данным[4]; не выявлено достоверных различий в частоте данных показателей в зависимости от кариотипа. В этой же группы выявлено достоверное повышение ОВ  $\geq 12$  месяцев.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы.

1. Возраст, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, уровень ЛДГ при установлении диагноза ОМЛ имеют независимую прогностическую значимость в отношении частоты ПР и ОВ.

2. Хромосомные aberrации в основном выявляются в группе пациентов с ОМЛ в возрасте  $\leq 60$  лет, в то время как генные мутации преобладают в возрасте  $\geq 60$  лет; при этом их сочетание (СBF-лейкемия+с-KIT<sup>+</sup>) выявлено только в 17,6% в возрастной группе  $\leq 60$  лет.

3. Морфологическая FAB-классификация ОМЛ не дает достоверной прогностической информации при отсутствии данных цитогенетического и мутационного анализов. Целесообразно выделение из всех категорий данной классификации в отдельные нозологические формы случаи ОМЛ с мутантным статусом вышеуказанных генов. Выполнение кариотипирования и определение мутантного статуса вышеуказанных генов обязательно до начала терапии ОМЛ.

#### 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. Burnett, J.M. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. / Burnett J.M.[et al]. //Ann. Intern. Med. – 1985.– 103(4).– P.620-625.

3. Dohner, H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet / Dohner H.[et al].// Blood.– 2010.– Vol.115.– P.453-474.

4. 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.

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ 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

Этиопатогенез, диагностика и терапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) являются одной из основных проблем современной онкогематологии. ОМЛ представляет собой гетерогенную группу клональных неопластических заболеваний миелоидного роста гемопоэза в основном у пожилых пациентов с медианой возраста 60-65 лет. 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-M6 и ОМЛ-M7. Из исследования были исключены 4 пациента с ОМЛ-M3 с учетом классификации ВОЗ (2008). ОМЛ-M0 диагностирован у 7 (13,5%), ОМЛ-M1 – у 9 (17,3%), ОМЛ-M2 – у 27 (51,9%), ОМЛ-M4 – у 5 (10,0%), ОМЛ-M5 – у 4 (7,8%) пациентов, что соответствует литературным данным[2]. Средний возраст пациентов в момент установления диагноза составлял 58 лет для мужчин (диапазон 42-75), и 61 год для женщин (диапазон 35-82 года). При анализе данных по общей выживаемости (ОВ), частоте полных ремиссий (ПР) использовались следующие параметры: уровни экспрессии CD34+, CD 56+, CD 117+, мутационный статус генов *CEBPA*, *NPM1*, *FLT3-ITD*, *IDH1/IDH2*, *NRAS*, *c-KIT* в бластах при