

Стельмашенко Л. В., Мартынкевич И. С., Мартыненко Л. С., Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

В настоящее время известно, что генетические аномалии лежат в основе развития и прогрессирования множественной миеломы (ММ). Для изучения генома опухолевой клетки применяется традиционный цитогенетический (ЦГ) анализ и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Использование современных протоколов лечения больных множественной миеломой, а именно, применение ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, диктует необходимость поиска прогностически значимых хромосомных aberrаций.

Целью исследования явилось изучение кариотипа и хромосомных аномалий при множественной миеломе, частоты встречаемости и влияние данных изменений на общую выживаемость больных.

Материалы и методы. В исследование включены 69 больных множественной миеломой, наблюдавшиеся в гематологической клинике «Российского НИИ гематологии и трансфузиологии» и получавшие различные режимы химиотерапии, с длительностью заболевания от 10 до 145 месяцев. Мужчин в исследуемой группе было 33, женщин — 36. Медиана возраста пациентов составила 58 лет (26–79 лет). С III стадией множественной миеломы было 35 больных, со II стадией — 34 пациента (Durie and Salmon). Распределение больных по различным иммунохимическим вариантам было следующим: MM IgG-36; MM IgA-17; MM BJ-12; MM IgD-1 и с несекретирующим вариантом ММ-3 пациентов. Больные получали различные режимы химиотерапии, включающие комбинацию с ингибиторами протеасом, иммуномодуляторами, высокие дозы циклофосфана, алкерана и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга у больных было выполнено по стандартной методике. При исследовании методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) использовали ДНК-зонды: LSI 13(RB1)13q14, IGH/CCND1, IGH/FGFR3, LSI Trp53(17p13.1) (Abbott).

Результаты. Кариологическое исследование выполнено у 61 больного. Из них нормальный кариотип определен у 56 исследуемых пациентов, что составило 91,8%, аномальный кариотип выявлялся у 5(8,2%) больных. При этом структурные перестройки кариотипа обнаружены у 3 из 5 исследуемых больных с кариотипами: 46,XY,del(8)(q24)[8]/46,XY[12]; 46,XX,del(8)(q24)[10], 46,XX,i(17)(q10)[2]/46,XX[18]. Высокоспецифичные для ММ хромосомные перестройки не определялись. У 2 из 5 пациентов при кариотипировании выявлена гипердиплоидия.

FISH исследование выполнено 51 больному, с помощью которого выявлялись t(11;14), del(13)(q14), (t(4;14)), del(17)(p13.1). Транслокация (t(4;14)) отмечена у 3-х пациентов из 43, что составило 7% случаев; t(11;14) у 8(17,8%) из 45 больных; del(13)(q14) — 11(21,6%) из 51 больных; причем, у 3-х пациентов обнаружены сочетанные варианты: t(11;14), del(13)(q14) и у 1 — t(4;14), t(11;14), соответственно. Делеция del(17)(p13.1) у 9 обследованных пациентов не выявлено. У 29(57%) пациентов методом FISH хромосомных аномалий не обнаружено. Таким образом, у 18(43%) больных выявлены генетические аномалии.

Достоверных различий между группами больных с различными генетическими aberrациями по общей выживаемости не получено. Однако медиана общей выживаемости в группе больных с del(13)(q14) составила 48 месяцев, тогда как, у пациентов с t(4;14), t(11;14) и нормальным кариотипом она не достигнута.

Таким образом, при использовании стандартного метода цитогенетического анализа аномальный кариотип выявляется только у 10% пациентов, тогда как методом FISH — у 43% больных множественной миеломой. Выявляемая (del(13)(q14)) при помощи FISH, является индикатором неблагоприятного прогноза. Эти данные согласуются с результатами многоцентровых рандомизированных исследований.