

нении с медианой уровня *WT1* в ремиссии. Среди больных В-ОЛЛ с высоким *WT1* в дебюте ($n = 17$) только у 2 (11%) обнаружен химерный ген *Bcr/Abl* (1 – p210 и 1 – p190), тогда как в группе больных В-ОЛЛ с низким *WT1* в дебюте ($n = 17$) химерный ген *Bcr/Abl* обнаружен у 8 (47%) больных (1 – p210 и 7 – p190), различия статистически значимы; $p = 0,03$ (Fisher Exact test). Гематологический рецидив при ОЛЛ коррелировал с увеличением экспрессии *WT1*: у 9 больных ОМЛ m(ОМЛ) = 1993 (157–7404) и у 7 – ОЛЛ m(ОЛЛ) = 1934 (31–5428). У больных ОМЛ и ОЛЛ при рецидиве обнаружено, что рост уровня *WT1* происходил раньше, чем был установлен факт гематологического рецидива. Для больных ОМЛ и ОЛЛ оценивали динамику снижения *WT1* по окончании курса консолидации: снижение на 2 логарифма (log) и более показали 73% больных в благоприятной подгруппе (ОЛЛ + ОМЛ с AML1/ETO, CBFB/MYH11), и только 25% в неблагоприятной подгруппе (ОМЛ с *Bcr/Abl*, *DEC/CAN*, *dupMLL*), различия

статистически значимы; $p = 0,033$ (Fisher Exact test). Для ОЛЛ и ОМЛ оценивали корреляцию между динамикой снижения *WT1* после консолидации и наступлением неблагоприятного события (рецидив, отсутствие молекулярной ремиссии при ОЛЛ) в течение курса лечения (в среднем 1 год): среди 19 больных с благоприятной динамикой снижения *WT1* на 2 log и более только у 4 (21%) отмечено неблагоприятное событие, тогда как у 21 больного с динамикой снижения *WT1* менее 2 log неблагоприятное событие отмечено у 12 (57%), различия статистически значимы; $p = 0,027$ (Fisher Exact test).

Заключение. Уровень экспрессии *WT1* можно использовать как дополнительный маркер мониторинга МРБ у больных ОЛ с высоким уровнем *WT1* в дебюте, особенно у тех, которые не имеют выявленного химерного гена как молекулярного маркера ОЛ. Низкая динамика снижения *WT1* после курса консолидации у больных ОМЛ и ОЛЛ может служить маркером повышенного риска рецидива.

Характеристика больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом, у которых выполнено исследование мутаций киназного домена гена *BCR-ABL*

О.А. Шухов¹, Е.Ю. Чельшева¹, А.Г. Туркина¹, Г.А. Гусарова¹, О.Ю. Виноградова¹, С.В. Кузнецов¹, О.В. Лазарева¹, Н.А. Афанасьева³, С.Р. Горячева¹, Т.В. Иванова¹, Т.И. Колошейнова¹, Е.В. Аксенова², А.В. Мисюрин², Н.Д. Хорошко¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; ² Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева; ³ Городская клиническая больница №81, Москва

Введение. Точечные мутации киназного домена гена *BCR-ABL* (КД *BCR-ABL*) способны привести к изменению пространственной структуры белка *BCR-ABL*, повлияв на снижение аффинности ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), что может снизить эффективность терапии. Исследование мутаций КД *BCR-ABL* является важным шагом в понимании механизмов резистентности у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Цель работы – охарактеризовать больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом (ИМ), у которых проводили исследование мутаций КД *BCR-ABL*. Определить частоту выявления и спектр мутаций КД *BCR-ABL*.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные у 59 больных ХМЛ – 22 (37,3%) лиц мужского пола и 37 (62,7%) женского в возрасте от 10 до 63 лет (медиана возраста на момент диагноза 40 лет). На момент диагноза хроническая фаза (ХФ) ХМЛ была у 53 (90%) больных, фаза акселерации (ФА) – у 6 (10%). Распределение больных ХФ ХМЛ по группам риска (по Sokal): группа низкого риска 19 (32%), группа промежуточного риска – 18 (30%), группа высокого риска – 22 (38%). Показаниями к проведению исследования на мутации КД *BCR-ABL* было развитие гематологической резистентности (ГР), цитогенетической резистентности (ЦР) или молекулярной резистентности (МР) при терапии ИМ. Медиана длительности болезни до начала лечения ИМ составила 18 мес (0–118) мес; медиана длительности терапии ИТК на момент выполнения исследования – 37 мес (2–110) мес. Исследование мутаций КД *BCR-ABL* выполняли методом прямого секвенирования ДНК.

Результаты и обсуждение. Мутации КД *BCR-ABL* выявлены у 30 (57%) и у 5 (83%) больных ХМЛ в ХФ и ФА соответственно. В группе низкого риска (по Sokal) мутации выявлены у 9 (47%) больных, в группе промежуточного риска – у 10 (56%), в группе высокого риска – у 10 (45%). Медиана длительности терапии ИТК на момент исследования составила 51 мес (3–110) мес у больных с мутациями и 33 мес (2–96) мес

у больных без мутаций. Критериями резистентности были: первичная ГР – отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) к 3-м мес терапии; первичная ЦР – отсутствие большого цитогенетического ответа (БЦО) к 12-м мес терапии и полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 18-м мес; первичная молекулярная резистентность – отсутствие полного молекулярного ответа (ПМО) через 12 мес после достижения ПЦО. Вторичная резистентность – потеря достигнутого ответа, подтвержденная в двух исследованиях подряд. ГР (первичная и вторичная) констатирована у 13 (22%) больных, из них у 10 (77%) выявлены мутации. Первичная ЦР – у 37 (62,7%) больных, из них у 18 (48,6%) выявлены мутации; вторичная ЦР – у 8 (13,6%), из них у 6 (75%) выявлены мутации. Первичная МР была у 1 (1,7%) больной с мутацией КД *BCR-ABL*.

Локализация выявленных мутаций представлена следующим образом: Р-петля – у 17 (48,6%), SH2 домен – у 8 (22,9%), промежуточная последовательность – у 6 (17%), каталитический домен – у 2 (5,7%), А-петля – у 1 (2,9%), С-концевая часть – у 1 (2,9%). Спектр выявленных мутаций: G250E – у 7 (20%), E255K, T315I – по 4 (11,43%) каждая, M244V, S348L – по 3 (8,57%), F317L, F359V, M351T – по 2 (5,71%), E334G, E355A, E459A, H396R, F359C, K247R, Q252H, L248V – по 1 (2,86%). Наиболее клинически значимые (T315I, G250E, E255K, F317L, F359V) – 19 (54,29%).

Заключение. У больных ХМЛ с мутациями КД *BCR-ABL* чаще наблюдалась ГР и вторичная ЦР, чем у больных без мутаций; также эти больные имели более длительный срок терапии ИТК до момента исследования. Наибольшее число выявленных мутаций локализовано в области фосфатного домена (Р-петля), влияющей на перевод *BCR-ABL* киназы в активную конформацию, что может послужить ключевым фактором снижения ингибирования мутантного клона при терапии ИМ. Необходим анализ большего количества данных для более полной характеристики больных.

Значение мутации *BRAF*^{V600E} в диагностике гемобластозов

И.А. Якутик, Л.С. Аль-Ради, Б.В. Бидерман, Е.А. Никитин, А.Б. Сударинов
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Мутация *BRAF*^{V600E} обнаруживается при более чем 6% раковых заболеваний человека и имитирует фосфорилирование активационного сегмента киназного домена В-Raf серин/треонин киназы, что, в свою очередь, приводит к значительной активации Ras/Raf/MEK/ERK – каскада фосфорилирования. Данный каскад играет ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации

клеток, в том числе и кроветворных. Ранее было показано, что у 47 (100%) из 47 пациентов с диагнозом волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) обнаруживается данная мутация (*BRAF*^{V600E}), тогда как ни в одном случае лимфомы маргинальной зоны селезенки или вариантной формы ВКЛ (характеризуемой лейкоцитозом и слабым ответом на терапию), мутация не выявлена [Tiaacci E. et al., 2011]. Более