

*Петрова Е. В., Мартынкевич И. С., Козловская М. А., Мартыненко Л. С., Иванова М. П., Цыбакова Н. Ю.,
Зюзгин И. С., Карягина Е. В., Грицаев С. В., Шабанова Е. С.,
Абдулкадыров К. М.*

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

ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОМЛ И МДС

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенные заболевания, возникающие в результате злокачественной трансформации и нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток на уровне миелоидных клеток-предшественниц. Наиболее частыми цитогенетическими нарушениями при ОМЛ и МДС являются цитогенетические aberrации, которые обнаруживаются до 80% случаев. Вместе с этим биологические свойства клеток патологического клона, эпигенетические изменения и повреждения генов у больных ОМЛ и МДС занимают важное место в определении прогностических особенностей заболевания.

Целью нашего исследования было изучение частоты, характера и прогностического значения молекулярно-генетических повреждений у больных ОМЛ и МДС.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 280 пациентов с de novo ОМЛ в возрасте от 11 до 86 лет (медиана 55 лет). Среди них было 146 (52,1%) женщин и 134 (47,9%) мужчины. По морфологическим вариантам ОМЛ больные распределялись следующим образом: с M0 вариантом — 10 (3,6%) пациентов, с M1 вариантом — 56 (20,0%) пациентов, с M2 вариантом — 82 (29,3%), с M3 вариантом — 29 (10,4%), с M4 вариантом — 58 (20,7%), с M5 вариантом — 19 (6,8%), с M6 вариантом — 12 (4,3%), с M7 вариантом — 1 (0,3%), недифференцированные — 13 (4,6%) больных. У всех пациентов было выполнено цитогенетическое исследование клеток костного мозга (анализ не менее 20 метафаз) и был установлен кариотип. Для определения мутаций в генах FLT3, KIT, NPM1 и NRAS использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей рестрикцией или прямым секвенированием. Для FLT3 рецептора исследовались 2 основных типа мутаций — внутренняя tandemная дупликация (FLT3-ITD) и точечная мутация в «А-петле» (FLT3-TKD); для KIT — инсерции 8 экзона, ITD 11 экзона, мутация D816V; инсерции в гене NPM1; мутации 12,13,61 кодонов NRAS. Мутации в генах FLT3 и

NPM1 были обнаружены у 90 из 280 обследованных пациентов (32,1%). Всего было выявлено 107 мутаций генов FLT3 и NPM1: 54 — FLT3-ITD, 21 — FLT3-TKD и 32 — в гене NPM1. У 73 (26,1%) пациентов были обнаружены одиночные мутации: у 41 (14,6%) пациента — FLT3-ITD, у 15 (5,6%) больного — FLT3-TKD и у 17 (6,1%) больных — в гене NPM1. У 17 больных мутации носили сочетанный характер: у 11 (3,9%) пациентов FLT3-ITD и в гене NPM1, у 4 (1,4%) больных FLT3-ITD и FLT3-TKD и у 2 (0,7%) больных FLT3-TKD и в гене NPM1. По результатам цитогенетического исследования пациенты были распределены на следующие группы: с нормальным кариотипом (благоприятный прогноз) — 151 пациент (53,9%), с комплексным кариотипом (3 и более хромосомные aberrации — неблагоприятный прогноз) — 39 больных (13,9%), с другими хромосомными aberrациями (группа с промежуточным прогнозом) — 90 пациентов (32,2%). Достоверно чаще ($p=0,02$) мутации определялись у больных с нормальным кариотипом — у 57 (35,8%) из 151 изученных пациентов (у 44 пациента обнаружена одиночная мутация (24 — FLT3-ITD, 6 — FLT3-TKD и 14 — в гене NPM1) и у 13 — сочетанные мутации (8 — FLT3-ITD и в гене NPM1, 4 — FLT3-ITD и FLT3-TKD, 2 — FLT3-TKD и в гене NPM1)) и в группе промежуточного прогноза — у 28 (31,1%) из 90 больных. Тогда как в группе больных с комплексным кариотипом мутации были выявлены у 5 (12,8%) из 39 больных. В результате анализа общей выживаемости больных ОМЛ с нормальным кариотипом и FLT3-ITD было достоверно ($p=0,012$) обнаружено неблагоприятное влияние данной мутации на прогноз течения заболевания.

Исследование наличия мутаций в гене KIT проводили у 128 пациентов с ОМЛ. Из них у 9 пациентов был поставлен диагноз СВФ-ОМЛ: 5 пациентов с t(8;21) и 4 пациента с inv16. Нами не были обнаружены мутации в 8 и 11 экзонах гена KIT в данной группе, точечная мутация D816V была найдена у 2 пациентов (что составило 1,6% от общего числа обследованных больных и 11,1% от числа больных с СВФ-ОМЛ).

У одного из пациентов с мутацией D816V при цитогенетическом исследовании была обнаружена t(8;21), что позволило отнести его к группе СВФ-ОМЛ и рассматривать как вариант благоприятного прогноза. Несмотря на это у пациента было констатировано развитие раннего рецидива, что может служить основанием рассматривать мутации в гене KIT в качестве маркера неблагоприятного прогноза.

Исследование мутаций в гене NRAS проводили у 72 пациентов с ОМЛ. Мутации были обнаружены у 9 пациентов (12,5%): 4 (44,4%) мутации в 12 кодоне (у 1 пациента — G12A и у 3 больных — G12D) и 5 (45,6%) мутаций в 13 кодоне (G13D — у 2 больных, G13C — у 1 и G13V — у 2 пациентов). При анализе общей и безрецидивной выживаемости больных с и без мутаций в гене NRAS не было выявлено достоверно значимых отличий ($p=0,075$ и $p=0,105$, соответственно).

Также были обследованы 97 пациентов с диагнозом de novo МДС, 51 женщина и 46 мужчин в возрасте от 20 до 85 лет (медиана 63 года). При изучении мутационного статуса у 15 (16,5%) из 97 обследованных пациентов были обнаружены

16 мутаций: 6 FLT3-ITD (6,2%), 1 FLT3-TKD (1,0%) и 9 NPM1 (9,3%). У одного больного (1,0%) были выявлены две мутации одновременно (сочетанные мутации) — в генах FLT3 (TKD) и NPM1. Достоверно чаще ($p=0,041$) мутации определялись в группе больных с нормальным кариотипом и хромосомными aberrациями промежуточного риска (у 11 (16,4%) из 67 пациентов и у 3 (25,0%) из 12 больных, соответственно) по сравнению с пациентами с комплексным кариотипом (у 1 (5,6%) пациента из 18).

Выводы. Таким образом, мутации в генах FLT3 и NPM1 чаще определялись у больных ОМЛ и МДС в группе с нормальным кариотипом и промежуточным прогнозом по сравнению с группой пациентов с комплексным кариотипом. Мутации гена KIT чаще встречались у пациентов с благоприятным кариотипом, а обнаружение мутации D816V было связано с неблагоприятным исходом заболевания, риском прогрессии и резистентностью к проводимой терапии. Обнаружение мутаций в гене NRAS достоверно не являлось прогностическим маркером у больных ОМЛ.