

Лямкина А. С., Поспелова Т. И.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России.

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В НОВОСИБИРСКЕ

**Актуальность.** Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) значительно изменило прогноз у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Благодаря проведению современных цитогенетических и молекулярных методов исследования с целью диагностики и мониторинга эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы, широкому диапазону доступных в настоящее время подходов к терапии ХМЛ, стало возможным эффективно контролировать ранее неизлечимое заболевание.

**Цель.** Оценить восьмилетние результаты терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназы в г. Новосибирске с помощью современных цитогенетических и молекулярных методов исследования.

**Методы.** С января 2004 г. по настоящее время в Городском гематологическом центре г. Новосибирска наблюдались 76 больных ХМЛ: в хронической фазе (ХФ) 65 человек, фазе акселерации (ФА) 7 человек и фазе бластного криза (БК) 5 человек. Из 76 пациентов было 29 мужчин (38,2%) и 47 женщин (61,8%), возраст варьировал от 16 до 78 лет, средний возраст составляет  $44,7 \pm 15,17$  года. У всех пациентов диагноз был подтвержден с помощью цитогенетического исследования костного мозга (Ph-хромосома) и молекулярного метода исследования периферической крови (ген *bcr/c-abl*). В анализ вошли 82,9% пациентов (63 человека): 56 человек в хронической фазе, 5 — в фазе акселерации и 2 в фазе

бластного криза. Больные в хронической фазе начали принимать ИТК в первые 6 месяцев с момента диагностики ХМЛ. Больным в фазе акселерации и бластного криза диагноз был установлен до 2003 года, эти больные были значительно предпочтены различными цитостатическими препаратами. Все пациенты в настоящее получают терапию различными ингибиторами тирозинкиназы (иматиниб в дозе 400–800 мг в сутки, 3 пациента — нилотиниб в дозе 800 мг в сутки, из них 2 — как терапию первой линии, 2-дазатиниб 100–140 мг в сутки). На фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы всем пациентам, согласно международным рекомендациям ELN (European Leukemia Net), проводилось цитогенетическое исследование костного мозга через 6 и 12 месяцев от начала терапии, после достижения полного цитогенетического ответа — 1 раз в год; молекулярное исследование периферической крови — каждые 3 месяца от начала терапии. При недостижении оптимального ответа по данным цитогенетических и молекулярных методов исследования проводилось повышение дозы ИТК или замена препарата. Умерли 13 пациентов (17,1%): 8 больных в хронической фазе по причинам, не связанным с гемобластозом, 2 больных в фазе акселерации и 3 пациентов в фазе бластного криза из-за прогрессирования основного заболевания (6,6%).

**Результаты.** На фоне монотерапии ИТК у больных в хронической фазе полная клинико-ге-

матологическая ремиссия (ПКГР) была получена у 94,6% пациентов, полная цитогенетическая ремиссия (ПЦГР) — у 80%, большой молекулярный ответ (БМО) — у 66,1% обследованных. В фазе акселерации у 4 больных также получена полная клинико-гематологическая ремиссия, а у 3 человек в фазе акселерации и у пациентов в фазе бластного криза — стабилизация процесса.

Проведен анализ выживаемости у пациентов, получающих ИТК, в сравнении с не получавшими ИТК (данные получены на основании ретроспективного анализа историй болезни больных ХМЛ, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска в 1999–2004 гг.). Для оценки выживаемости использовалась статистическая программа подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплан-Мейера), за критерий достоверности принималось  $p < 0,05$ . В группе, получавшей терапию ИТК, медиана выживаемости не достигнута, 8-летняя выжи-

ваемость составила 82,9%, расчетная 10-летняя выживаемость — более 70%. В группе, получавшей другие цитостатические препараты, медиана выживаемости была равна 4,1 года, расчетная 10-летняя выживаемость — 9%,  $p < 0,000001$ . Общая бессобытийная выживаемость у больных, получающих ИТК, составила 56,6%, в хронической фазе — 68,3%.

**Выводы.** Молекулярные и цитогенетические методы исследования являются надежными способами диагностики и мониторинга эффективности терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназы, использование которых и изменение терапевтической тактики в адекватные сроки позволяет в ХФ заболевания добиться высокого процента большого молекулярного ответа, что приводит к значительному повышению общей и бессобытийной выживаемости пациентов.

*Мартынкевич И. С., Мартыненко Л. С., Цыбакова Н. Ю., Иванова М. П.,  
Волошин С. В., Абдулкадыров К. М.*

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

### **РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА**

Клинические проявления и прогноз при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) гетерогенны. Некоторые пациенты живут 20 и более лет, однако у 50% больных наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Становится очевидным, что у этих пациентов терапию необходимо начинать, не дожидаясь прогрессии. И это обусловлено открытием новых прогностических маркеров, отражающих биологию опухолевых клеток. К одним из наиболее важных из них, обуславливающих неблагоприятное течение заболевания, относятся комплексный кариотип, делеция р53-гена (17p) и повреждение АТМ-гена.

**Целью** нашего исследования была сравнительная характеристика частоты встречаемости цитогенетических aberrаций у больных ХЛЛ в дебюте заболевания и на различных стадиях прогрессии заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включены 87 больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), составивших две исследуемых группы: 60 пациентов с впервые диагностированным

ХЛЛ (группа 1) и 27 больных, обследованных на различных стадиях прогрессии заболевания (группа 2). По гендерному соотношению группы достоверно ( $p = 0,0034$ ) отличались друг от друга, 31 мужчина (51,7%) и 29 женщин (48,3%) в группе 1, тогда как в группе 2—16 мужчин (59%) и 11 женщин (41%). По возрасту, пациенты не отличались в группах, медиана составила 62 года и 59,3 года, соответственно. В то время как по уровню лейкоцитов были получены достоверные ( $p = 0,0412$ ) отличия между группами —  $52,4 \times 10^9/\text{л}$  в 1 группе и  $97,6 \times 10^9/\text{л}$  во 2 группе. У всех больных проводилось стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток периферической крови, стимулированной В-митогенами (LPS, TPA), и FISH исследование с использованием зондов LSI ATM(11q22), LSI TP53(17p13.1), CEP12 и LSI 13q14 (Abbott).

**Результаты.** При цитогенетическом исследовании пациентов двух исследуемых групп нормальный кариотип определялся у 13 из 60 (21,7%) в группе 1 и у 13 (48,1%) из 27 пациентов группы 2. Как правило, выявленные хро-