

**Е.Г. Овсянникова, И.С. Ковалинская, З.М. Исрапилова, Д.А. Лунев, Э.Б. Накстхоева,
Л.В. Заклякова, А.К. Сарсенгалиева**

АНАЛИЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОТВЕТА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное заболевание гемопоэтических клеток, при котором образуется реципроктная транслокация t (9; 22), (q34; q11) – Филадельфийская (Ph) хромосома. На молекулярном уровне Ph – транслокация приводит к активации гена BCR-ABL. Этот ген, обладая тирозинкиназной активностью, является центральным в патогенезе ХМЛ. Эффективная терапия хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ требует гематологического и цитогенетического мониторинга результатов лечения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, лечение, цитогенетический мониторинг.

E.G. Ovsyannikova, I.S. Kovalinskaya, Z.M. Israpilova, D.A. Lunyov,
E.B. Naksthoeva, L.V. Zaklyakova, A.K. Sarsengalieva.

ANALYSIS OF CYTOGENETIC RESPONSE OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE ASTRAKHANIAN REGION.

The chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease of the hematopoietic stem cells in which a reciprocal translocation, t (9; 22), (q34; q11), forms the Philadelphia chromosome (Ph) and creates a novel fusion gene, BCR-ABL. This gene expresses an activated tyrosine kinase that is central to the pathogenesis of CML. The effective therapy of chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors demands hematological, cytogenetic monitoring of therapeutic results.

Key words: chronic myeloid leukemia, therapy, cytogenetic monitoring.

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание. Главным патогенетическим событием, приводящим к развитию хронического миелолейкоза, является злокачественная трансформация в ранних гемопоэтических клетках-предшественниках [2].

Заболеваемость хроническим миелолейкозом составляет 1-1,5 на 100 000 населения в год (15-20% от всех случаев гемобластозов у взрослых). Болеют преимущественно люди работоспособного возраста; пик заболеваемости приходится на 30-50 лет [5].

Цитогенетический маркер заболевания – хромосомная транслокация t (9; 22), (q34; q11), называемая филадельфийской хромосомой (Ph⁺). В результате данной транслокации образуется химерный ген BCR-ABL, продукт которого, белок p-210 является тирозинкиназой с повышенной активностью. Тирозинкиназы – ферменты, опосредующие множество биологических эффектов, ведущим из которых является усиление пролиферации и снижение апоптоза в гемопоэтических предшественниках [1].

Внедрение в клиническую практику гливек потребовало постоянного мониторинга эффективности проводимой терапии для своевременного выбора наиболее оптимального и потенциально эффективного подхода к терапии ХМЛ в каждом конкретном случае.

За последние несколько лет ситуация с диагностикой и лечением хронического миелолейкоза (ХМЛ) в Астраханской области кардинально изменилась. Появление гливек позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического ответов на лечение.

Цель исследования: анализ результатов терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом взятых на лечение на различных стадиях, в плановом достижении генетических ремиссий в Астраханской области.

Материалы и методы: население Астраханской области составляет 1 005 241 чел. Заболеваемость ХМЛ в Астраханской области составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения в год.

Гливек в Астраханской области стал применяться в 2006 г. К этому времени на учете состояло 25 больных ХМЛ, из них впервые выявлено 4 человека. В 2007 г. наблюдалось 27 больных, впервые выявлено 5 больных. В 2008 г. всего на учете состояло 26 больных, из них впервые выявлено 5 человек. За 9 месяцев 2009 г. на учете состоит 28 больных ХМЛ, впервые выявлено 3 больных. Мониторинг лечения проводится каждые 3 месяца.

На момент диагностики в 2006 г. у 96% больных была зарегистрирована хроническая фаза. В 2007 г. 100% больных выявлены в хронической фазе ХМЛ. В 2008 г. у 96% больных была зарегистрирована хроническая фаза ХМЛ, у 4% – фаза акселерации. В 2009 г. также у 96% больных хроническая фаза, у 4% больных – фаза акселерации. Таким образом, подавляющее число больных на момент начала лечения гливеком находилось в хронической стадии. Проведенный анализ свидетельствует о сопоставлении полученных данных по фазам ХМЛ с отечественными и зарубежными источниками [6].

В соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (2006) контрольные стандартные цитогенетические исследования (СЦИ) или анализ методом флюоресцентной *in situ* гибридизации хромосом (FISH-анализ) (в случае отсутствия митозов клеток костного мозга) на фоне терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ проводились 1 раз в 6 мес. до достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО), а затем 1 раз в год [5, 3, 7, 8]. СЦИ является единственным методом, с помощью которого можно анализировать весь хромосомный набор клеток. Разрешающая способность этого метода относительно низкая и составляет 1-5% клеток (1:20-1:100 Ph+ – клеток; приблизительно у 5-10% больных ХМЛ Ph-хромосома методом СЦИ не выявляется). Метод FISH является более чувствительным и позволяет обнаружить 1 опухолевую клетку на 200-500 клеток костного мозга. При использовании метода FISH можно определить Ph+клон клеток даже при отсутствии делящихся клеток. Для выявления BCR-ABL слитного гена используют ДНК-зонды, меченные различными флюорохромами. С помощью FISH-технологий данную перестройку удается обнаружить у 95% больных с клиническим диагнозом ХМЛ [1]. СЦИ и FISH-анализ используются как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга эффективности терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется как для диагностики ХМЛ, так и для мониторингирования минимальной остаточной болезни (МОБ) в процессе терапии. С помощью ПЦР или FISH-анализа диагноз подтверждается в тех случаях, при которых СЦИ Ph-хромосому не выявляет. Для проведения FISH-анализа можно использовать образцы, как крови, так и костного мозга. Чувствительность этого метода высока и позволяет обнаружить одну единственную клетку со специфической ДНК или РНК среди 10^4 - 10^6 клеток. Более чем у четверти из Ph-негативных пациентов с помощью ПЦР выявляют химерный ген BCR-ABL [4, 6, 9, 10].

В Астраханской области цитогенетическое исследование проводится с 2006 года. В этом году диагноз был подтвержден у 72% больных. В 2007 г. Ph+клон был обнаружен у 67% больных. Проведение цитогенетического исследования в 2008 г. подтвердило диагноз у 73% больных. В 2009 г. Ph- хромосома выявлена у 79% больных.

В 2006 г. из 25 больных глиевек был назначен 18 (72%), на гидреа оставлено 7 пациентов. Такое решение было принято в связи с тем, что данная группа больных представлена пациентами из отдаленных районов, возраст больных от 75 до 82 лет и имелся полный гематологический ответ (ПГО) на прием гидреа, и самым главным аргументом был отказ пациентов от приема гливека. В 2007 г. из 27 больных ХМЛ 18 (67%) получали глиевек, 1 пациентке проведена трансплантация костного мозга, 9 пациентов получали гидреа. Это связано с тем, что при установке клинического диагноза ХМЛ необходимо сразу начинать терапию, а для назначения гливека необходимо цитогенетическое подтверждение диагноза (на это требуется некоторое время) и внесение пациента в заявку на глиевек, которая подается 1 раз в полгода. В дальнейшем всем 100% пациентов назначался глиевек. В 2008 из 26 больных ХМЛ 19 (73%) получали глиевек, 7 больных ХМЛ получали гидреа. В 2009 г. из 28 больных 20 (71%) получали глиевек, 7 больных ХМЛ проводилась терапия гидреа.

В 2006 году глиевек назначался впервые и поэтому у 94% больных, доза составляла 400 мг/сут. В 2007 39% больным доза гливека была увеличена до 600 мг/сут. В 2008 г. 42% больных ХМЛ получают глиевек в дозе 600 мг/сут. На начало 2009 года 35% больных ХМЛ получают глиевек в дозе 600 мг/сут.

Полный гематологический ответ (ПГО) через 3 месяца терапии достигнут у 93% больных. Через 6 месяцев терапии глиевеком у 50% больных достигнут полный цитогенетический ответ (ПЦГО). Через 12 месяцев ПЦГО ответ сохранялся у 42% больных, через 18 месяцев терапии после увеличения дозы гливека до 600 мг ПЦГО регистрируется у 58%.

Выводы: терапия глиевеком у больных в Астраханской области приводит не только к достижению гематологического, но и полного цитогенетического и молекулярного ответов. Опыт ведения пациентов с ХМЛ при использовании монотерапии иматинибом показал необходимость регулярного цитогенетического мониторинга ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А., Абдулкадыров К.М. Диагностика и дифференциальная диагностика хронического миелолейкоза // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 544-551.
2. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218-225.
3. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 25-35.
4. Мисюрин А.В., Аксенова Е.В., Крутов А.А. [и др.]. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35-40.
5. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. [et al.]. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemia Net // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 1809-1820.
6. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. [et al.]. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate // Clinical. Cancer. Research. – 2005. – Vol. 11. – P. 3425-3432.

7. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies // Adv. Cancer. Res. – 2004. – Vol. 91. – P. 1-30.
8. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. [et al.]. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2408-2417.
9. Dewald G.W., Wyatt W.A., Juneau A.L. [et al.]. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3357-3365.
10. Kaeda S.A., Chase A., Goldman J.M. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukemia // Acta Hematol. – 2002. – Vol. 107. – P. 64-75.

Овсянникова Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: elenaagma@mail.ru

Ковалинская Ирина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: agma@astranet.ru

Исрапилова Заира Магомедовна, аспирант кафедры общей патологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Лунев Дмитрий Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии с эндокринологией ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-02-96, e-mail: lunev-agma@mail.ru

Накстхоева Эсет Башировна, ординатор кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: agma@astranet.ru

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: zaklagma@mail.ru

Сарсенгалиева Айнагуль Кабибулловна, старший лаборант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: gys22@list.ru