

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Работа на конкурс молодых ученых
«Значение молекулярно-генетических маркеров
в отношении прогрессии
хронического лимфоцитарного лейкоза»

Конгресс с международным участием
«Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022»

Врач-гематолог, к.м.н.

Кравченко Дмитрий Васильевич

Беларусь, г.Гомель

Актуальность

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) считается индолентным заболеванием, хотя почти у половины пациентов наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Поэтому важным этапом является прогнозирование течения заболевания.
- В современной гематологии благодаря развитию технологии секвенирования появилась новая возможность для изучения генома при ХЛЛ, что позволило идентифицировать ранее неизвестные геномные повреждения, такие как мутации генов NOTCH1, SF3B1, а также точнее выявлять ранее известные нарушения гена TP53.
- В настоящем исследовании проведен анализ мутаций генов NOTCH1, SF3B1, TP53 у 127 пациентов с ХЛЛ. Выбор спектра изучаемых генов обусловлен современными данными об их участии в патофизиологии ХЛЛ и о наличии вероятной патогенетической, клинической и прогностической значимости
- На сегодняшний день нет универсальной системы прогноза течения ХЛЛ, поэтому поиск наиболее объективных факторов прогноза по-прежнему остается сложной и актуальной проблемой в гематологии.

Цель исследования

установить прогностическую значимость мутаций генов NOTCH1, SF3B1 и TP53 в отношении прогрессии ХЛЛ.

Объект исследования:

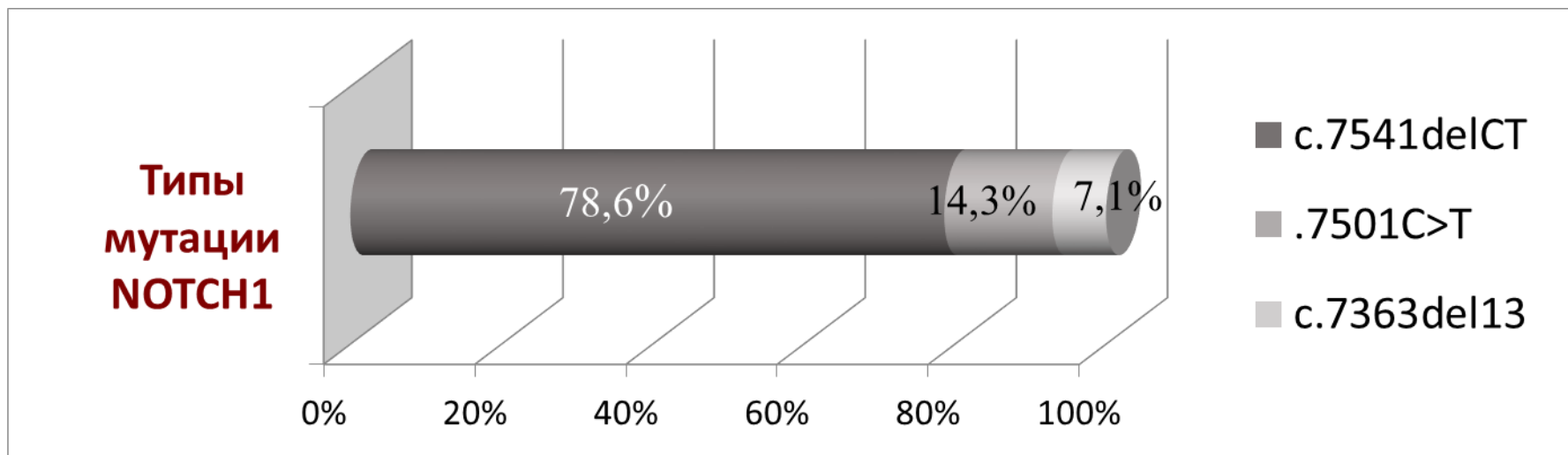
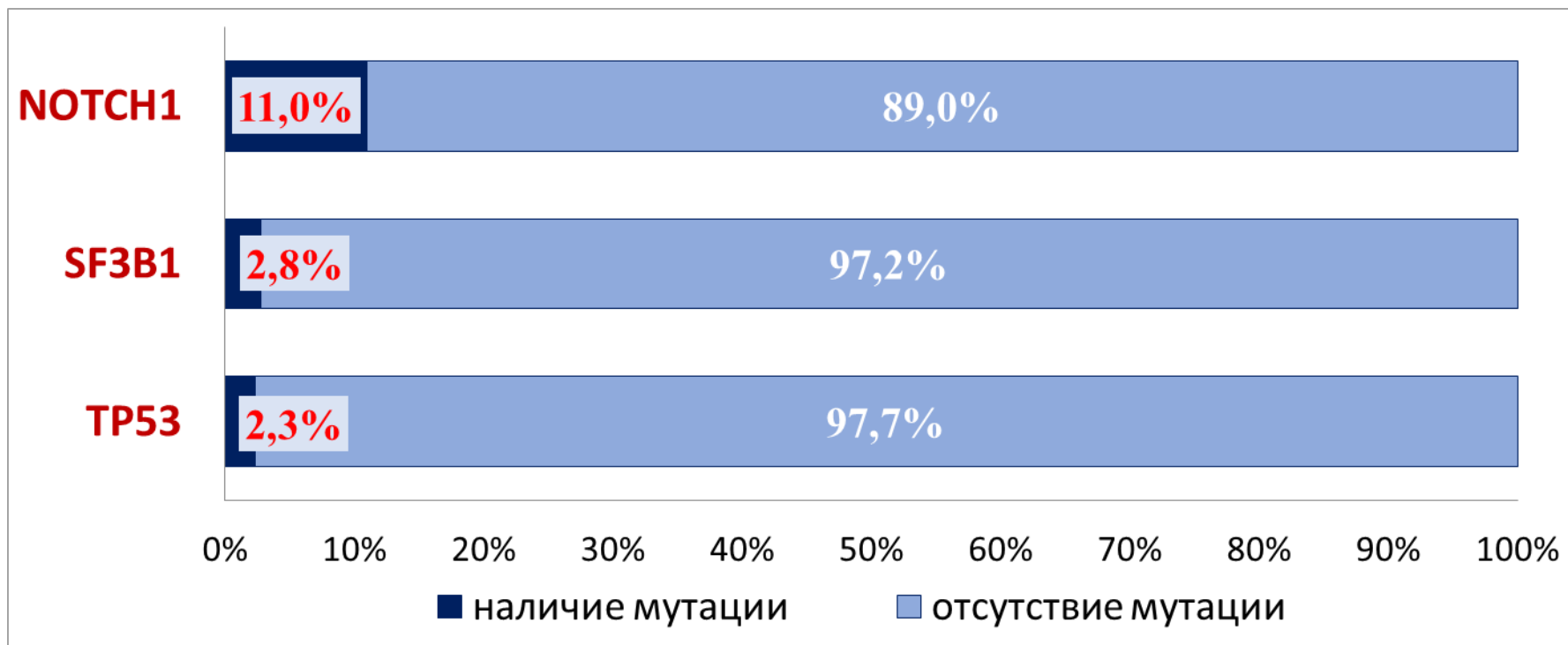
пациенты в возрасте старше 18 лет с впервые верифицированным диагнозом ХЛЛ (n=127).

Исследование выполнялось на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с 2016 по 2020 годы

Материал и методы

- Всем пациентам выполняли взятие венозной крови для лабораторного исследования.
- Для детекции мутаций генов применяли метод SSCP-PCR с последующим прямым секвенированием образцов ДНК, имеющих конформационный полиморфизм. Анализ гена NOTCH1 осуществляли в пределах 34-го экзона. Секвенирование выполняли посредством генетического анализатора AB 3500 (Applied Biosystems) с прямым и обратным праймером.

Частота выявления мутаций генов в опухолевых клетках обследованных пациентов

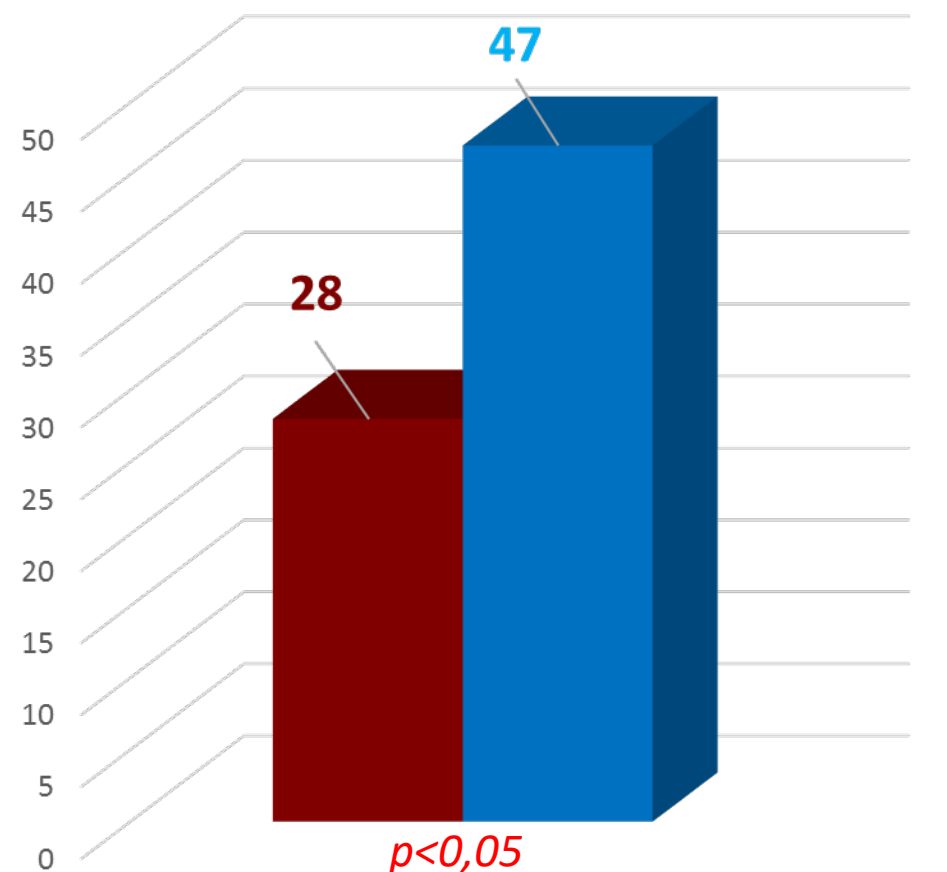


Показатель	Отсутствие мутации NOTCH1(-) (n=113)	Наличие мутации NOTCH1(+) (n=14)	<i>p</i>
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	29,5 (16,9;71)	36,5 (26;119)	0,044
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	23,3 (10,6;58,2)	32,8 (19,5;112)	0,046
β2-микроглобулин, мкг/л	2,7 (1,8;3,5)	3,3 (2,4;4,5)	0,03
Тимидинкиназа, Е/л	6,2 (3,8;7,8)	7,6 (7,1;12,4)	0,005
Мочевина, ммоль/л	5,6 (4,9;7,8)	7,0 (5,6;8,9)	0,045
Креатинин, ммоль/л	90,0 (77;101)	97,0 (92;111)	0,035
CD38, %	8,5 (5;13,9)	10,2 (7,4;19,3)	0,049
КВР печени, см	1,0 (0;1,8)	2,1 (1,2;2,4)	0,012
ПЗР печени, см	0,0 (0;0,7)	1,2 (0;1,5)	0,032
Длина селезенки, см	1,5 (0;2,7)	3,3 (2,7;3,7)	0,002

Результаты

- В результате исследования было установлено, что прогрессия ХЛЛ в течение 5 лет (60 месяцев) в группе пациентов с мутацией **NOTCH1** произошла в 71,4% случаев, в то время как в группе пациентов без мутации – в 49,6% ($p=0,047$, $OR=2,93$ (95%ДИ [1,02–9,91])) (рисунок 2). То есть вероятность достижения 5-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у пациентов с мутацией NOTCH1 статистически значимо ниже, чем у пациентов без данной мутации. Медиана 5-летней БПВ у пациентов с мутацией NOTCH1 составила 28 месяцев, а без данной мутации – 47 месяцев (рисунок 1). И вероятность ожидаемой 5-летней БПВ у пациентов с мутациями NOTCH1 составила только 19,2%, а у пациентов без мутаций – 36,9% (рисунок 3).

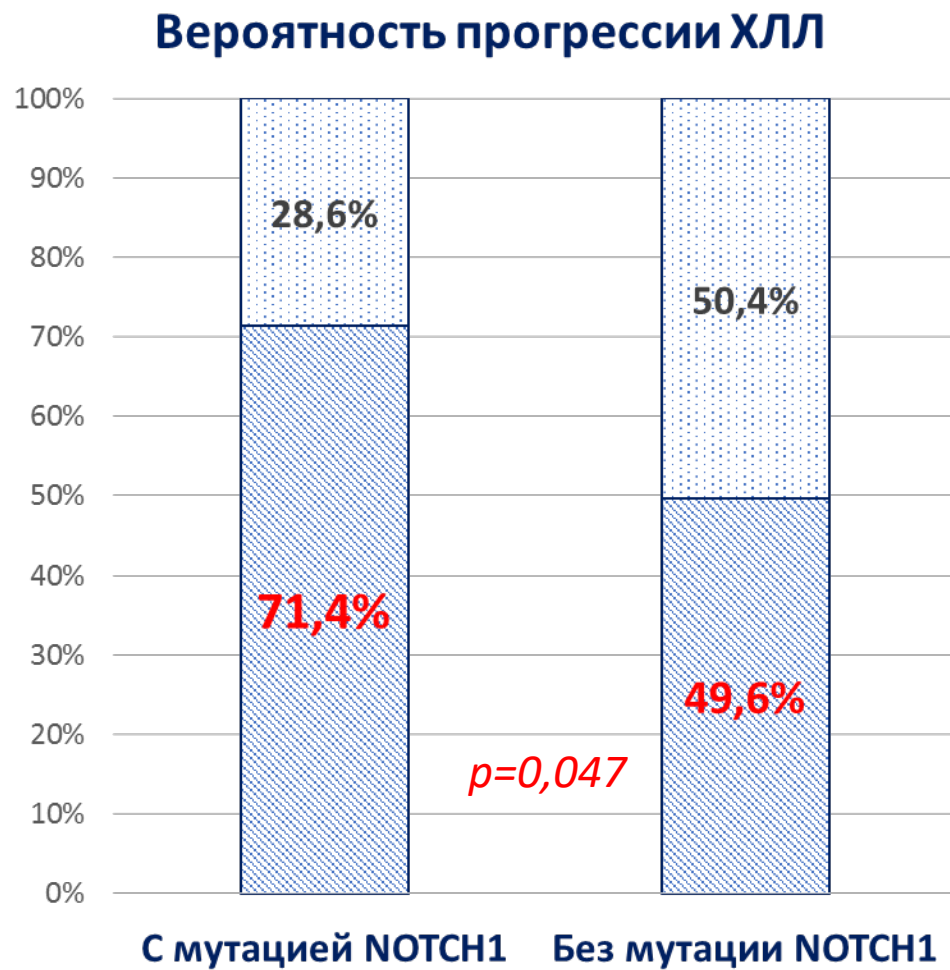
Медиана 5-летней БПВ и вероятность прогрессии ХЛЛ в течение 5 лет у пациентов в зависимости от наличия мутации NOTCH1



Медиана 5-летней БПВ

■ С мутацией NOTCH1 ■ Без мутации NOTCH1

Рисунок 1



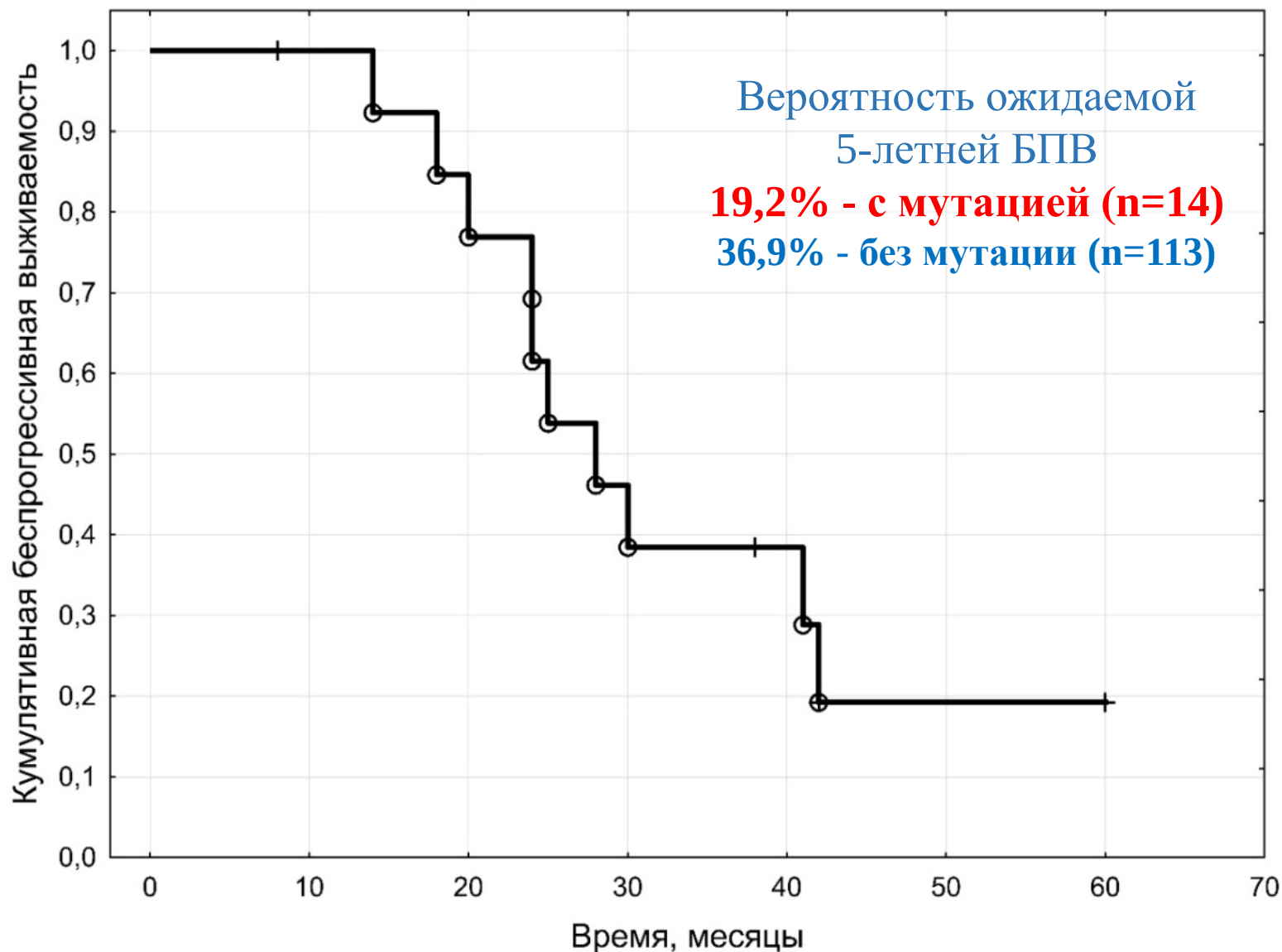
С мутацией NOTCH1 Без мутации NOTCH1

■ Отсутствие прогрессии ХЛЛ

■ Наличие прогрессии ХЛЛ

Рисунок 2

БПВ пациентов с ХЛЛ с мутацией гена NOTCH1 (по Каплану-Майеру) – рисунок 3.



Результаты

- Как видно на последнем графике, у пациентов с мутацией гена NOTCH1 отмечалась быстрая прогрессия заболевания в течение первых 3–4-х лет, что свидетельствует о достоверной связи данной мутации с неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессии ХЛЛ.
- Анализ 5-летней выживаемости среди пациентов ХЛЛ в зависимости от мутации гена SF3B1 показал отсутствие прогрессии заболевания у 2-х пациентов с данной мутацией (66,7%), а у одного пациента (33,3%) была достигнута БПВ 47 месяцев при показателе ОВ 51 месяц.
- У пациента с мутацией гена TP53 отмечалась быстрая прогрессия ХЛЛ с момента установки диагноза, и общая выживаемость составила 7 месяцев.
- Вероятно, данные мутации играют определенную роль в прогрессии и выживаемости у пациентов с ХЛЛ, однако исследование в данной выборке не показало значимого результата. При этом ни у одного пациента из данного исследования не было выявлено двух или трех мутаций исследуемых генов одновременно.

Заключение

- Учитывая гетерогенное течение ХЛЛ, врачу-гематологу важно иметь в своем арсенале диагностических возможностей прогностические маркеры, которые могут оказать существенное влияние на выбор тактики ведения пациентов в сложных клинических ситуациях.
- Определение мутации NOTCH1 может быть использовано в качестве дополнительного этапа прогнозирования для пациентов из группы низкого риска с целью более точного прогноза вероятности прогрессии ХЛЛ. Пациентов с положительным результатом на мутацию NOTCH1 следует относить к группе высокого риска прогрессирования заболевания. Это может являться основой для оптимизации дифференцированного подхода к лечению данных пациентов.

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**