

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Н.Н. Климкович¹, Т.В. Лебедева², А.В. Бакун², И.Н. Козарь³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования;
²9-я городская клиническая больница г. Минска;

³Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных болезней крови, характеризующихся периферическими цитопениями, явлениями дисгемопоэза, прогрессирующим ухудшением состояния и высоким риском трансформации в острый лейкоз. Это заболевание требует исключения других причин цитопении, как гематологического, так и негематологического характера, поэтому в диагностике и прогнозировании МДС одно из ведущих мест занимает цитогенетический анализ. Хромосомные аномалии обнаруживаются примерно у 50% пациентов с первичными МДС и у 80% пациентов с вторичными МДС как результат химиотерапии или воздействия других токсичных агентов [1]. Анализ частоты и спектра хромосомных аномалий гемопоэтических клеточных компонентов костного мозга при МДС указывает на их разнообразие. Сбалансированные цитогенетические аномалии, в т. ч. реципрокные транслокации и инверсии, встречаются при МДС крайне редко. Наиболее характерными являются несбалансированные хромосомные аномалии, отражающие присоединение или убыль хромосомного материала, такие как делеции и амплификации [2, 3]. К настоящему времени имеется обширная информация об особенностях кариотипа и основных хромосомных аномалиях при различных вариантах МДС, при этом наиболее часто нарушения касаются 5, 7, 8, 11, 13, 20 хромосом [4]. Из сбалансированных транслокаций при МДС наиболее распространенными являются изменения с вовлечением EVI1 локуса на хромосоме 3q26, в т. ч. с образованием химерных транскриптов с TEL или AML1 [5]. Значимость цитогенетического исследования различных клеточных популяций при МДС связана как с вопросами изучения биологии заболевания, так и с определением прогностически значимых критериев, которые могут служить основой для разработки новых подходов к терапии.

Цель работы — анализ хромосомных изменений в популяциях клеток костного мозга у пациентов с МДС и определение прогностического потенциала цитогенетического профиля.

Проанализированы хромосомные aberrации у 131 пациента с *de novo* МДС в возрасте 18–60 лет (медиана — 46,9 года), находившихся на лечении в отделениях гематологии УЗ «9-я городская клиническая больница» (г. Минск) и РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель). Когорта лиц, включенных в данное исследование, ограничена возрастом до 60 лет с целью получения наиболее однородной группы по биологическим и физиологическим параметрам. Вариант заболевания установлен согласно критериям ВОЗ —

классификации миелоидных неоплазий [6], по которой у 13,7% обследованных диагностирована рефрактерная анемия (РА) как вариант рефрактерной цитопении с однолинейной дисплазией, у 4,6% — 5q-синдром, у 37,4% — рефрактерная цитопения с множественной дисплазией (РЦМД), у 44,3% — рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ). Исследование кариотипа проведено с применением стандартного GTG-метода, в ряде случаев с целью уточнения типа хромосомной перестройки использовался метод FISH. Для заключения о характере цитогенетических повреждений в каждом случае было проанализировано не менее 20 метафаз. Комплексный кариотип идентифицирован при обнаружении 3 и более независимых хромосомных аберраций в одном клоне.

В настоящем исследовании при цитогенетическом анализе в 71,8% случаев выявлен нормальный кариотип. У 28,2% пациентов обнаружены хромосомные аномалии, которые представлены в 18,3% случаев изолированными и в 9,9% случаев комплексными дефектами (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Кариотип пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами и цитогенетическими аномалиями

Пациент	Вариант МДС	Кариотип
1–6	РА	del(5q31)
7	РАИБ	del X(p22.1)
8	РЦМД	del(11q)
9	РА	del(13q)
10	РЦМД	
11–12	РАИБ	del(9q)
13	РАИБ	i(17q) ; t(6;9)(p23;q34)
14–15	РАИБ	inv(3) (q21q26.2)
16	РА	
17–18	РАИБ	t(2;11) (p21;q23)
19	РА	
20	РЦМД	
21	РАИБ	t(3;21) (q26.2;q22.1)
22–23	РЦМД	
24	РЦМД	46,XX -7; nuc ish 7p 11.1-q11.1
25	РАИБ	t(1;3) (p36.3; q21.1); del(9q); del(12) (p13)
26	РАИБ	t(11;16)(q23;p13.3); t(1;3) (p36.3; q21.1); del(9q); -13
27	РЦМД	del(12p); t(1;3) (p36.3; q21.1); inv(9)(p13q21)
28	РАИБ	del(12p); del(11q); inv(3)(q21;q26)
29	РАИБ	del(12p); t(1;3) (p36.3; q21.1); i(17q); del(11q)
30–33	РАИБ	Множественные числовые
34–35	РЦМД	
36	РАИБ	Гипердиплоидия
37	РЦМД	

Анализ структуры цитогенетических аномалий при первичных МДС в зависимости от варианта показал значительные различия, несмотря на примерно одинаковую частоту нормального кариотипа. Пациенты с вариантами РА и 5q-синдром имели только изолированные хромосомные аберрации, из которых 25% пришлось на del (5q31). При варианте РЦМД комплексные аномалии кариотипа регистрировались в полтора раза реже, чем изолированные (8,2 и 12,2% соответственно), а при варианте РАИБ их количество выровнялось — по 15,5% (таблица 2). Кроме того, все варианты МДС характеризовались значительно более высоким процентом несбалансированных хромосомных аберраций по сравнению со сбалансированными (таблица 2). Среди выявленных изолированных хромосомных аберраций преобладали делеции (50%), из которых наиболее часто регистрировалась del(5q31). Сбалансированные цитогенетические аномалии в виде транслокаций составили треть всех изолированных нарушений кариотипа (таблицы 1, 2).

Анализ распределения вариантов кариотипа у пациентов с первичными МДС в зависимости от возраста (группа до 40 лет и группа 40–60 лет) не выявил различий в частоте встречаемости всех цитогенетических аномалий при значительном расхождении по их структуре (таблица 3). Так, в старшей возрастной группе по сравнению с группой до 40 лет значительно преобладали хромосомные аберрации в виде комплексных аномалий (11,2 и 6,1% соответственно) и изолированной аномалии в виде del5q31 (5,2 и 3% соответственно). При этом общее число изолированных хромосомных дефектов в группе пациентов до 40 лет было несколько выше — 24,2% при 16,3% в группе 40–60 лет (таблица 3).

Таблица 2

Вид и частота цитогенетических аномалий при первичных миелодиспластических синдромах в зависимости от варианта

Наличие и вид цитогенетических аномалий, n (%)	Вариант МДС			МДС n=131 (100%)
	РА, 5q-синдром n=24 (18,3%)	РЦМД n=49 (37,4%)	РИАБ n=58 (44,3%)	
Отсутствие	15 (62,5%)	39 (79,6%)	40 (68,9%)	94 (71,8%)
del (5q31)	6 (25%)	–	–	6 (4,6%)
Изолированные	9 (37,5%)	6 (12,2%)	9 (15,5%)	24 (18,3%)
Комплексные	–	4 (8,2%)	9 (15,5%)	13 (9,9%)
Сбалансированные	1 (4,2%)	4 (8,2%)	8 (13,86%)	13 (9,9%)
Несбалансированные	8 (33,3%)	6 (12,2%)	18 (31%)	32 (24,4%)

Таблица 3

Распределение вариантов кариотипа у пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от возраста

Кариотип		Возрастная группа	
		<40 лет (медиана — 32 года), n= 33	40–60 лет (медиана — 52 года), n=98
Нормальный	n	23	71
	%	69,7	72,5
Изолированные аномалии	n	8 (из них 1 del5q31)	16 (из них 5 del 5q31)
	%	24,2 (из них 3% del5q31)	16,3 (из них 5,2% del 5q31)
Комплексные аномалии	n	2	11
	%	6,1	11,2

Наши данные по преобладанию комплексных аномалий кариотипа у лиц старшего возраста согласуются с результатами других исследований [7, 8]. Тем не менее показанное нами распределение вариантов кариотипа при МДС присутствует только у пациентов в возрасте до 60 лет и подобную структуру цитогенетических аномалий нельзя переносить на всю возрастную популяцию. По данным исследователей, у пациентов с МДС по мере увеличения возраста значительно снижается частота нормального кариотипа с повышением числа несбалансированных и комплексных aberrаций [9]. Анализ общей выживаемости пациентов с МДС не выявил достоверных различий в зависимости от варианта кариотипа, когда оценка проводилась по 1–2-летнему периоду (таблица 4). Хотя имеется очевидная тенденция к снижению показателя общей выживаемости при наличии комплексных аномалий кариотипа. При анализе 3-х летней выживаемости регистрируется достоверное снижение как общей выживаемости, так и вероятности выживаемости в группе пациентов, имеющих комплексные хромосомные aberrации (таблица 4, рисунок). Кроме того, значительно варьирует медиана выживаемости, которая имеет максимальное значение (52 мес.) при вариантах МДС с наличием изолированной del (5q31). Показатель медианы выживаемости у пациентов с изолированными и комбинированными аномалиями кариотипа практически не отличается (10 и 8 мес. соответственно) (таблица 4).

Цитогенетические данные имеют большое значение в диагностике и оценке прогноза МДС, и могут быть фактором, определяющим выбор лечения и мониторинг ответа на терапию. На сегодняшний день вариант кариотипа является основным критерием современных прогностических систем для МДС. Однако анализ затруднен из-за небольшой выборки, различных подходов в курации пациентов, а также значительного кариотипического и мутационного разнообразия. Поэтому наряду со стандартным цитогенетическим анализом в алгоритм диагностики и мониторинга терапии МДС необходимо включать методы исследования, позволяющие выявлять генетические мутации, определенные как диагностически и прогностически значимые для МДС.

Таблица 4

Показатели выживаемости пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами
в зависимости от цитогенетических аномалий

Группа	с ² (Df)	p	Медиана выживаемости (мес.)	Общая выживаемость		
				1-летняя p±SE	2-летняя p±SE	3-летняя p±SE
Вся популяция			16 (18–26)	0,65±0,042	0,42±0,046	0,31±0,045
В зависимости от вида цитогенетических аномалий:	13.1 (3)	0.0043				
нет			20 (17–28)	0,71±0,048	0,43±0,055	0,33±0,054
изолированные			10 (9–NA)	0,52±0,12	0,34±0,129	0,11±0,103
комбинированные			8 (7–NA)	0,39±0,14	0,13±0,117	NA
del (5q31)			52 (46–NA)	1±0	1±0	0,833±0,152

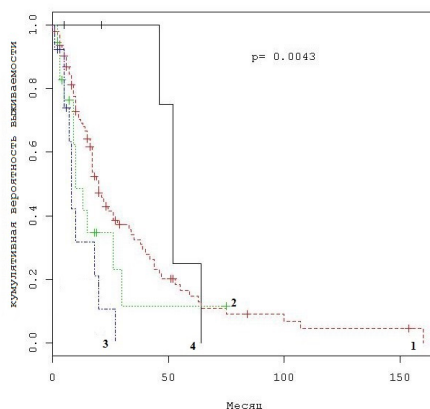


Рисунок — Общая выживаемость и ее вероятность у пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от вида цитогенетических аномалий: 1 — нормальный кариотип; 2 — изолированные аномалии; 3 — комплексные аномалии; 4 — изолированная del (5q31)

CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN DE NOVO MYELODYSPLASTIC SYNDROMES IN YOUNG AND MIDDLE-AGED

N.N. Klimkovich, T.V. Lebedeva, A.V. Bakun, I.N. Kozar

Presents an analysis of the prevalence of chromosomal aberrations in de novo myelodysplastic syndromes in young and middle-aged. It was determined the type and frequency of cytogenetic abnormalities, as well as the distribution of variants of the karyotype, depending on age. Studied the survival of patients with myelodysplastic syndromes, primary depends on the type of cytogenetic abnormality. Karyotype analysis is important in the diagnosis and evaluation of prognosis of myelodysplastic syndromes.

Литература

1. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes / F. Sole [et al.] // Haematolog. — 2005. — Vol. 90. — P. 1168–1178.
2. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS) / U. Germing [et al.] // Leukemia. — 2005. — Vol. 19. — P. 2223–2231.
3. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients / D. Haase [et al.] // Blood. — 2007. — Vol. 110, № 13. — P. 4385–4395.
4. Особливості спектра цитогенетичних змін при різних варіантах мієлодиспластичного синдрому / М.Р. Лозинська [и др.] // Цитология и генетика. — 2009. — Т. 43, № 1. — С. 61–68.
5. Goyama, S. Evi-1 as a critical regulator of leukemic cells / S. Goyama, M. Kurokawa // Int. J. Hematol. — 2010. — Vol. 91, № 5. — P. 753–757.
6. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview/ R.D. Brunning [et al.] // In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Ed. by S.H. Swerdlow [et al.]. — Lyon: IARC, 2008. — Vol. 2. — P. 88–93.

7. Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients / G. Rossi [et al.] // *Leukemia*. — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 636–641.

8. Возрастные особенности кариотипа острого миелоидного лейкоза / С.В. Грицаев [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2011. — № 1. — С. 51–55.

9. Сравнительный анализ кариотипа пожилых больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом. / С.В. Грицаев [и др.] // *Клин. онкогематология*. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 114–118.