

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ**

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Підстава: рішення проблемної комісії
«Гематологія та трансфузіологія» МОЗ
та НАМН України
Протокол №3 від 28.09.17 р.

ФАХІВЦЯМ В ГАЛУЗІ РАДІАЦІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ, РАДІАЦІЙНОГО ЗАХИСТУ,
РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІАЦІЙНОЇ
ГІГІЄНИ

**Прогностичні критерії ефективності лікування із включенням
аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові у
хворих на плазмоклітинну мієлому**

УСТАНОВИ- РОЗРОБНИКИ: ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАМН УКРАЇНИ»	АВТОРИ: канд. мед. наук Мішаріна Ж. А. д-р біол. наук., проф. Мінченко Ж. М. д-р мед. наук. Любарець Т. Ф. канд. біол. наук Дмитренко О. О. чл.- кор., д-р мед. наук, проф Бебешко В. Г. канд. мед наук Хоменко В. І.
---	--

Суть впровадження	Прогнозування ефективності проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові у хворих на плазмоклітинну мієлому на підставі молекулярно-генетичних та імуногенетичних критеріїв діагностики захворювання.
-------------------	--

Для впровадження в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я України (обласні лікарні) гематологічного профілю та науково-дослідних установах, які здійснюють нагляд за гематологічними пацієнтами, пропонується виділений авторами комплекс молекулярно-генетичних та імуногенетичних критеріїв для оцінки ефективності проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові (ауто-ТСКПК) у хворих на плазмоклітинну мієлому (ПКМ).

Дослідження спектру та частоти хромосомних аберацій в плазматичних клітинах кісткового мозку хворих на ПКМ, яким проводилась ауто-ТСКПК, показало, що у 57 % обстежених з ускладненим перебігом захворювання та мінімальною відповіддю на терапію визначались зміни хромосом 4, 8, 11, 13, 14, 16 та 17.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження дозволили встановити наявність асоціативного зв'язку виявлених хромосомних аномалій з перебігом ПКМ. Поєднання $t(11;14)$ з додатковими аномаліями, в тому числі з делецією хромосоми 13 та $t(4;14)$, спостерігалось при первинній рефрактерності до лікування. Ускладнений перебіг ПКМ (поява рецидивів, розвиток ниркової недостатності) та мінімальна відповідь на терапію визначалась за наявності двох і більше аномальних клонів, представлених $17p13$, делецією/моносомією хромосоми 13, $t(4;14)$, $t(14;16)$ та $\Delta 16$ (моносомії, трисомії).

За наявності двох і більше аномальних клонів (37,7% пацієнтів) спостерігався ускладнений перебіг захворювання та мінімальна відповідь на терапію ($R_o Spearman = 0,42$, $p < 0,05$). Найчастіше зустрічалися анеуплоїдії, які були представлені моносоміями, трисоміями, тетрасоміями та іншими змінами числа хромосом.

Делеція гена *TP 53* ($17p13$) визначалась у 16,4 % хворих на ПКМ з несприятливою відповіддю на лікування ($R_o Spearman = 0,41$, $p < 0,05$). У хворих на ПКМ з делецією хромосоми 13 перебіг захворювання характеризувався рефрактерністю до терапії, частими рецидивами або прогресуванням клінічної симптоматики ($R_o Spearman = 0,33$, $p < 0,05$).

У 24,6 % обстежених було виявлено моносомію хромосоми 13 або делеції ділянки $13q34$, яка асоціювалась з первинною резистентністю до терапії, прогресуючим перебігом захворювання та зменшенням виживаності після проведення високодозової ПХТ з подальшою ауто-ТСКПК.

Важливими молекулярно-цитогенетичними маркерами діагностики і прогнозу ПКМ є транслокації хромосом 4, 8, 11, 16 та 18 із залученням генів *IGHV*, локалізованих на хромосомі 14. Транслокація t(11;14) була зареєстрована у 3,3 % хворих на ПКМ. Транслокація t(14; 16) з перебудовами гена *MAF* також реєструвалася у 3,3 % пацієнтів. Транслокація t(4;14), яка призводить до підвищеної експресії гена *FGFR3*, в асоціації з делецією/моносомією хромосоми 13, була виявлена у 6,6 % пацієнтів з первинно-рефрактерною формою ПКМ та/або мінімальною відповіддю на терапію (Ro Spearman = 0,33; p<0,05). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між наявністю прогностично несприятливою t(14;16) та $\Delta 16$ (моносомії, трисомії) (Ro Spearman = 0,50; p<0,02).

Показано, що носійство алелі *HLA-DQB1*03:02* у хворих на ПКМ асоційовано з високим ризиком рефрактерності до високодозової хіміотерапії (F = 4,83, p = 0,028; OR = 1,75, p = 0,038), а досягнення ремісії після ауто-ТСКПК асоційовано з носійством гаплотипу *HLA-C*06 - HLA-DQA1*01:01* (F = 4,87, p = 0,028; OR = 7,34, p = 0,05). В спектрі молекулярно-генетичних критеріїв найбільш значущими були: наявність двох і більше аномальних клонів, делеції хромосоми 17, делеції/моносомії хромосоми 13, транслокації t(4;14).

Запропонований комплекс критеріїв для оцінки ефективності ауто-ТСКПК у хворих на ПКМ на підставі проведення молекулярно-генетичних та імуногенетичних методів дослідження дозволить покращити прогнозування перебігу захворювання.

Інформаційний лист складений за матеріалами НДР: «Роль молекулярно-генетичних маркерів соматичних клітин, фармако-хімічних характеристик антигенів системи АВО та лікувальних засобів у виборі індивідуалізованих програм терапії хворих на хронічні лімфопроліферативні новоутворення», № держреєстрації 0116U003575, термін виконання: 2016-2018 рр.

За додатковою інформацією звертатись до авторів листа, державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д. мед. н. Любарець Т.Ф., тел.: 067-596-62-37; e-mail: tlubarets@yahoo.com