

На правах рукописи

ЦВЕТКОВ НИКОЛАЙ ЮРЬЕВИЧ

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО
РИСКА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Салогуб Галина Николаевна – доктор медицинских наук, директор Института онкологии и гематологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20 февраля 2023 года в ___ часов, на заседании Диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте www.bloodscience.ru

Автореферат разослан «22» января 2023 года.

Ученый секретарь Диссертационного
совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Миелодиспластический синдром (МДС) – это гетерогенная группа клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови [Афанасьев Б.В. и др., 2018; Афанасьев Б.В. и др., 1985; Тиранова С.А. и др., 1982]. По сравнению с развитием других направлений онкогематологии, до настоящего времени отмечался только умеренный прогресс в лечении пациентов с МДС. До сих пор, несмотря на значительную летальность, связанную с лечением, единственным потенциально излечивающим методом терапии пациентов с МДС является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [Witte T. et al., 2017]. Использование разработанных за последние десять лет лекарственных препаратов для лечения пациентов с МДС дает возможность в лучшем случае увеличить время до прогрессирования заболевания, что не позволяет говорить о достижении долгосрочной ремиссии и излечении. Развитие методов иммунотерапии также не привело к улучшению результатов лечения пациентов с МДС [Garcia-Manero G. et al., 2018]. Дополнительные сложности связаны с тем, что, ввиду гетерогенности популяции пациентов с МДС, в реальной клинической практике затруднено определение четких показаний и оптимального момента для алло-ТГСК. Несмотря на существующий консенсус по поводу целесообразности выполнения алло-ТГСК у соматически сохранных пациентов с МДС высокого риска, определение показаний к алло-ТГСК и принятие решения о выполнении трансплантации является сложной клинической задачей в силу высокого риска осложнений, преклонного возраста и высокой частоты сопутствующей патологии у пациентов, труднодоступности, полностью совместимого донора костного мозга. В связи с этим первоочередную роль в эффективном отборе пациентов-кандидатов на алло-ТГСК играют методы оценки прогноза МДС [Greenberg P. et al., 1997; Greenberg P.L. et al., 2012; Malcovati L. et al., 2007]. В то же время существующие прогностические инструменты несовершенны и имеют ограниченную предсказательную силу. Аналогичная ситуация наблюдается и в контексте определения вероятности ответа на ту или иную терапию у пациентов с МДС. В связи с этими проблемами продолжается поиск прогностических факторов в отношении выживаемости, которые позволили бы индивидуализировать лечение. Таким образом, на данный момент прогнозирование исхода терапии пациентов с МДС требует проведения дополнительных исследований.

Степень разработанности темы исследования

На данный момент алло-ТГСК является стандартом терапии пациентов с МДС высокого риска [Афанасьев Б.В. и др., 2007; Duarte R.F., 2019]. Основными факторами, определяющими успех алло-ТГСК, являются факторы, связанные с заболеванием (группа риска, статус на момент алло-ТГСК), пациентом (возраст, соматический статус, наличие перегрузки железом), донором (возраст, степень совместимости по HLA) [Witte T. et al., 2017]. При этом долгосрочная общая выживаемость пациентов с МДС после алло-ТГСК, по данным литературы, составляет от 30 до 50% с высоким уровнем посттрансплантационных рецидивов и летальности, связанной с лечением [Alessandrino E.P. et al., 2008]. Самыми популярными и эффективными инструментами стратификации риска у пациентов с МДС на сегодняшний день являются прогностические шкалы IPSS [Greenberg P. et al., 1997], WPSS [Malcovati L. et al., 2007], IPSS-R [Greenberg P.L. et al., 2012] и некоторые другие. Большинство из них используют данные клинического анализа крови и миелограммы вместе с результатами кариотипирования. Существующие

прогностические инструменты несовершенны, в связи с чем продолжается поиск биологических характеристик МДС, которые имеют прогностическое значение в отношении выживаемости и индивидуального ответа на лечение [Winter S. et al., 2020]. Особенно актуальна разработка новых методов построения прогноза при МДС в контексте определения показаний и времени выполнения алло-ТГСК. Для этих целей широко используются уже названные шкалы IPSS, IPSS-R, WPSS. В то же время необходимо отметить, что эти шкалы были разработаны для оценки риска заболевания при постановке диагноза и далее вне зависимости от конкретного метода терапии, часть которых может опосредовать клональную эволюцию заболевания и, как следствие, изменять актуальную группу риска пациентов с МДС. В связи с этим на данный момент предложены отдельные индексы, разработанные непосредственно для предсказания результатов алло-ТГСК [Parimon T. et al., 2006; Sorrow M.L. et al., 2015]. Большинство этих шкал разработано для общей популяции пациентов-кандидатов на алло-ТГСК вне зависимости от диагноза и не специфичны для МДС, что, в свою очередь, ограничивает их применимость.

На данный момент опубликован ряд работ, в которых анализируется мутационный статус основных генов, участвующих в патогенезе МДС, и их прогностическая ценность в контексте ответа на терапию и общей выживаемости [Bejar R., 2014; Haferlach T. et al., 2014]. Уже произведены попытки модификации существующих прогностических моделей с помощью новых данных молекулярной генетики [Nazha A., 2018]. В то же время молекулярная генетика не единственный метод, способный улучшить сложившуюся ситуацию. В этом также могут помочь данные проточной цитометрии [Bento L.C. et al., 2017], характеристики опухолевого микроокружения [Pronk E. et al., 2019].

Таким образом, необходим поиск факторов прогноза, позволяющих не только дополнить, но и, по возможности, принципиально модифицировать шкалы, используемые в настоящее время, с целью персонализации терапии пациентов с МДС.

Цель исследования

Совершенствование стратификации пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска по результатам молекулярно-генетического и иммунофенотипического обследования с определением срока выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, оптимального для значимого улучшения беспрогрессивной и общей выживаемости.

Задачи исследования

1. Оценить результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска.
2. Определить оптимальные сроки выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска.
3. Выявить значимость существующих прогностических индексов и клинико-лабораторных параметров (возраст, наличие фиброза костного мозга, уровень ферритина сыворотки) на выживаемость у пациентов с миелодиспластическим синдромом в группе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и в группе консервативной терапии.
4. Оценить прогностическое значение мутаций у пациентов с миелодиспластическим синдромом.

5. Охарактеризовать прогностическое значение состояния иммунного микроокружения костного мозга у пациентов с миелодиспластическим синдромом.

Научная новизна исследования

Продemonстрирован независимый положительный эффект аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в отношении выживаемости без прогрессирования пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска. Определён оптимальный временной период для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска. Проведен качественный и количественный анализ молекулярно-генетических мутаций у пациентов с миелодиспластическим синдромом, показано прогностическое значение мутаций генов ASXL1, TP53, DNMT3A, DROSHA, SRSF2. Проведено исследование уровня экспрессии молекул иммунных контрольных точек у пациентов с миелодиспластическим синдромом, продемонстрирована прогностическая значимость уровня экспрессии CD80, количества PD-L1+ Т-регуляторных клеток. Продemonстрирована связь отдельных мутаций и иммунофенотипических параметров при миелодиспластическом синдроме на примере RUNX1 и TIM3+CD8+.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показана целесообразность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска в течение первого года от момента постановки диагноза.

Продemonстрирована необходимость расширения объема обследования пациентов с миелодиспластическим синдромом как на момент постановки диагноза, так и в процессе терапии.

Разработаны общие принципы молекулярно-генетического и иммунофенотипического методов исследования у пациентов с миелодиспластическим синдромом в повседневной клинической практике.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывается на системном подходе и комплексном рассмотрении патогенеза и лечения злокачественных заболеваний крови. В работе использованы клинические, лабораторные, статистические и общенаучные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях современной фармакологической терапии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток определяет лучшие показатели выживаемости пациентов с миелодиспластическим синдромом группы высокого риска при условии отсутствия тяжелой коморбидности и тяжелой перегрузки железом.

2. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток показано в максимально короткие сроки от момента постановки диагноза.

3. Такие клиничко-лабораторные параметры, как уровень перегрузки железом, наличие фиброза в костном мозге, возраст и группа риска по шкале IPSS-R, имеют значимое влияние на выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом.

4. Наличие мутаций в генах ASXL1, TP53, DNMT3A, DROSHA, SRSF2 у пациентов с миелодиспластическим синдромом имеет негативное влияние на выживаемость без прогрессирования и кумулятивную частоту прогрессирования пациентов с миелодиспластическим синдромом.

5. Экспрессия молекул иммунных контрольных точек CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9 и уровень PD-L1+ Т-регуляторных клеток в микроокружении костного мозга наряду с генетическими факторами прогноза снижают выживаемость без прогрессирования и увеличивают кумулятивную частоту прогрессирования пациентов с миелодиспластическим синдромом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов и обоснованность выводов исследования определяется достаточным размером проанализированной группы (115 пациентов), объемом проведенного комплексного обследования с применением современных клиничко-лабораторных методов, качеством выполненного анализа полученных данных, а также использованием актуальных подходов к статистической обработке.

Материалы представлены на XII и XIV Симпозиумах «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», посвященных памяти Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2018 и 2020), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020), Международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики» (Санкт-Петербург, 2020), Международных конференциях COSTEM 2019 (Берлин, 2019) и ASH-2020.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 3, п. 6 и п. 8.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу онкогематологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», отделения онкогематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №31», научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора

Автором выполнен анализ литературы, выявлена актуальность исследования, сформулирована его цель и определены задачи и оптимальные пути достижения поставленной цели. Диссертантом проведен сбор информации из медицинской документации пациентов, выполнены лабораторные исследования. Выполнен анализ полученных данных, статистическая обработка результатов и интерпретация полученной информации. В результате проведенной работы диссертантом сформулированы основные положения, выносимые на защиту выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации изложены на 123 страницах, содержат 8 таблиц и 31 рисунок. Указатель литературы включает 12 наименований отечественной и 195 зарубежной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Характеристика пациентов

В исследование были включены 115 пациентов с подтвержденным диагнозом МДС. Из них 49 пациентов были включены ретроспективно, и проведен анализ медицинской документации, еще 66 пациентов были включены проспективно в процессе выполнения работы.

На всей группе пациентов определялись двухлетние значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, кумулятивные частоты прогрессирования и летальности, связанной с лечением. Исследовалось влияние таких факторов, как возраст, пол, тип МДС, группа риска, уровни бластов, тромбоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, ферритина в дебюте заболевания, наличие зависимости от гемотрансфузий, терапия гипометилирующими препаратами в анамнезе, факт выполнения алло-ТГСК.

У 55 пациентов исследовался уровень экспрессии молекул контрольных точек в трепанобиоптатах костного мозга. Соотношение мужчин и женщин составило 29:26, медиана возраста – 51 год. У большинства пациентов выявлялся МДС с избытком бластов-I и -II – у 15 и 25, соответственно. Двадцати трем пациентам была выполнена алло-ТГСК. Медиана срока наблюдения составила 900 дней. Оценивались трехлетние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Анализировалась связь между уровнем экспрессии молекул контрольных точек и названными клиническими исходами, возрастом, значениями индексов IPSS/WPSS/IPSS-R, показателями крови, уровнем бластов костного мозга, зависимостью от гемотрансфузий.

У 35 пациентов ретроспективно выполнено исследование замороженных образцов геномной ДНК костного мозга методом секвенирования нового поколения. У 30 пациентов был первичный МДС, у 5 – после предшествующей химио- или лучевой терапии. Медиана возраста пациентов составила 49 лет (диапазон 18–80 лет). Алло-ТГСК выполнена 25 пациентам. Лечение гипометилирующими препаратами получали 28 пациентов. Время до прогрессирования (ВДП) рассчитывалось как время от постановки диагноза до трансформации в острый лейкоз, конкурирующим риском считалась смерть по причинам, связанным с алло-ТГСК или проводимой терапией.

У 38 пациентов проспективно анализировались субпопуляции клеток костного мозга методом проточной цитометрии на момент постановки диагноза. Исследовалась взаимосвязь между измеряемыми параметрами, а также их влияние на двухлетние значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, кумулятивные частоты прогрессирования и летальности, связанной с лечением, в зависимости от таких факторов, как возраст, пол, тип МДС, количество баллов по IPSS-R, уровни бластов, тромбоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, ферритина в дебюте заболевания, наличие зависимости от гемотрансфузий, терапия гипометилирующими препаратами в анамнезе, факт выполнения алло-ТГСК.

В двух группах пациентов проспективно выполнялось прямое секвенирование по Сэнгеру геномной ДНК костного мозга на момент постановки диагноза. Параллельно у 27 пациентов из первой группы и у 18 пациентов из второй группы выполнялось исследование субпопуляций клеток костного мозга по вышеописанной методике. Исследовалась взаимосвязь между измеряемыми параметрами, а также их влияние на двухлетние значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, кумулятивные частоты прогрессирования и летальности, связанной с лечением, в зависимости от таких факторов, как возраст, пол, тип МДС, количество баллов по IPSS-R, уровни бластов, тромбоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, ферритина в дебюте заболевания, наличие зависимости от гемотрансфузий, терапия гипометилирующими препаратами в анамнезе, факт выполнения алло-ТГСК.

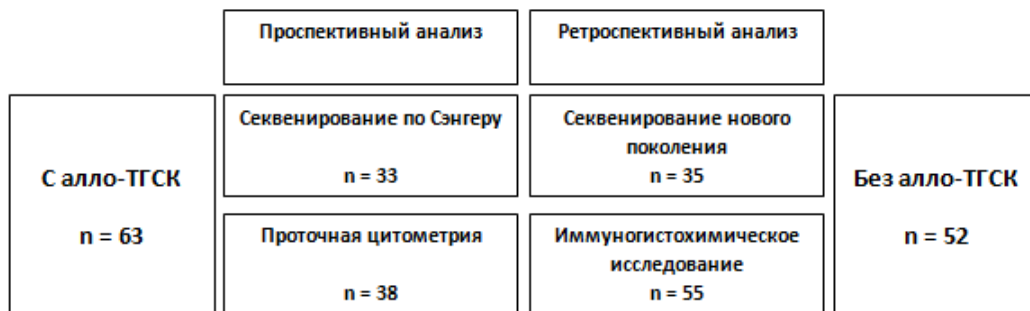


Рис. 1 – Исследованные группы пациентов. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Методы исследования

В рамках иммуногистохимического исследования экспрессии молекул контрольных точек в трепанобиоптатах костного мозга на гистологическом материале лимфатических узлов пациентов с лимфомой Ходжкина и костного мозга пациентов с МДС была разработана методика обнаружения экспрессии следующих антигенов: PD-1 (ab52587), PD-L1 (ab205921), PD-L2 (ab200377), LAG-3 (ab40465), Gal-9 (ab69630), TIM-3 (ab185703), CD80 (ab64116). Использовались моноклональные антитела производства Abcam (1 Kendall Square, Suite B2304 Cambridge, MA 02139-1517 USA) и BOND-III Fully Automated IHC and ISH Stainer производства Leica Biosystems (1700, Leider Lane, Buffalo Grove, IL 60089 USA).

Методом секвенирования нового поколения исследовались гены ASXL1, CD274 (Programmed cell death 1 ligand 1), CD276 (B7-H3), DICER1, DNMT3A, DROSHA, EZH2, IDH1, IDH2, LAG3, MFSD11 (Major facilitator superfamily domain containing 11), PDCD1 (Programmed cell death 1 receptor), PIKFYVE (Phosphoinositide kinase, FYVE-type zinc finger containing), RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2 и TP53.

Для анализа субпопуляций клеток костного мозга использовались 7 восьмицветных панелей для определения экспрессии молекул контрольных точек на Т- и NK-клетках (CD3, CD8, CD4, CD56, CD16), миелоидных предшественниках (CD117, CD34), Т-регуляторах (CD25, CD4), супрессорных клетках миелоидного происхождения (CD15, CD11b, CD14, HLA-DR, CD33). В каждой популяции оценивалась экспрессия CD279, CD152, CD223, TIM-3, CD273, CD274, CD275, CD80 (антитела Miltenyi Biotec, Германия).

Методом секвенирования по Сэнгеру у 33 пациентов исследовались гены SF3B1, DNMT3A, FLT3, SRSF2, TP53, у 23 пациентов – гены SF3B1, DNMT3A, RUNX1, ASXL1, TP53.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программ IBM SPSS Statistics 23, EZR version 1.54 [Kanda Y., 2013], R 3.4.1, SAS 9.3 (SAS Institute, Inc.), Morpheus (<https://software.broadinstitute.org/morpheus>). Статистически значимое значение ошибки I рода считалось менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исходы и факторы прогноза пациентов с МДС в общей группе

В общей группе двухлетняя общая выживаемость пациентов равнялась 53% (95% ДИ: 43,2–61,9, медиана не достигнута). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования пациентов равнялась 44,8% (95% ДИ: 35,3–53,8, медиана 18,9 месяца). Двухлетняя кумулятивная частота прогрессирования равнялась 34,4% (95% ДИ: 25,8–43,1), двухлетняя частота летальности, связанной с лечением, равнялась 20,8% (95% ДИ: 13,8–28,8).

Пациенты с максимальным уровнем ферритина сыворотки менее 556 мкг/л за период наблюдения имели значимо большую двухлетнюю общую выживаемость: 69,1% (n = 38, 95% ДИ: 51,1–81,6, медиана не достигнута) против 46,7% (n = 59, 95% ДИ: 33,1–59,1, медиана 21,7 месяца) у пациентов с уровнем ферритина выше 556 мкг/л (p = 0,01). Аналогичная ситуация наблюдалась относительно двухлетней выживаемости без прогрессирования: 62,9% (n = 28, 95% ДИ: 41,8–78,1, медиана не достигнута) для ферритина менее 386 мкг/л против 40,3% (n = 69, 95% ДИ: 28,4–51,9, медиана 15,7 месяца) у пациентов с уровнем ферритина выше 386 мкг/л (p = 0,02). На частоту прогрессирования статистически значимого влияния уровня ферритина выявлено не было. Двухлетняя летальность, связанная с лечением, равнялась: 17,1% (n = 52, 95% ДИ: 8–29,1) для пациентов с уровнем ферритина менее 1024 мкг/л против 31,2% (n = 45, 95% ДИ: 18,4–44,9) для пациентов с уровнем ферритина более 1024 мкг/л (p = 0,04).

Факт наличия фиброза стромы в костном мозге имел негативное влияние как на двухлетнюю общую выживаемость, так и на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования: 67% (n = 59, 95% ДИ: 53,2–77,5, медиана не достигнута) и 56,4% (n = 59, 95% ДИ: 42,5–68,1, медиана не достигнута) против 18,4% (n = 34, 95% ДИ: 7,1–34, медиана 13,3 месяца, p < 0,001) и 16,8% (n = 34, 95% ДИ: 6,5–31,3, медиана 10,9 месяца, p < 0,001), соответственно. На частоту прогрессирования статистически значимого влияния фиброза стромы костного мозга выявлено не было. Двухлетняя летальность, связанная с лечением, равнялась: 10,5% (n = 59, 95% ДИ: 4,3–20) для пациентов без фиброза стромы против 38,7% (n = 34, 95% ДИ: 22,5–54,5) для пациентов с фиброзом стромы (p = 0,002).

В многофакторном анализе значимое влияние на двухлетнюю общую выживаемость и двухлетнюю частоту прогрессирования имело количество баллов по IPSS-R (рис 2А, В). На двухлетнюю выживаемость без прогрессирования значимо влияли количество баллов по IPSS-R, возраст пациента на момент постановки диагноза и максимальный уровень ферритина за время наблюдения (рис. 2Б). На двухлетнюю летальность, связанную с лечением, независимое прогностическое

значение сохранили наличие фиброза стромы костного мозга и уровень ферритина (рис. 2Г).

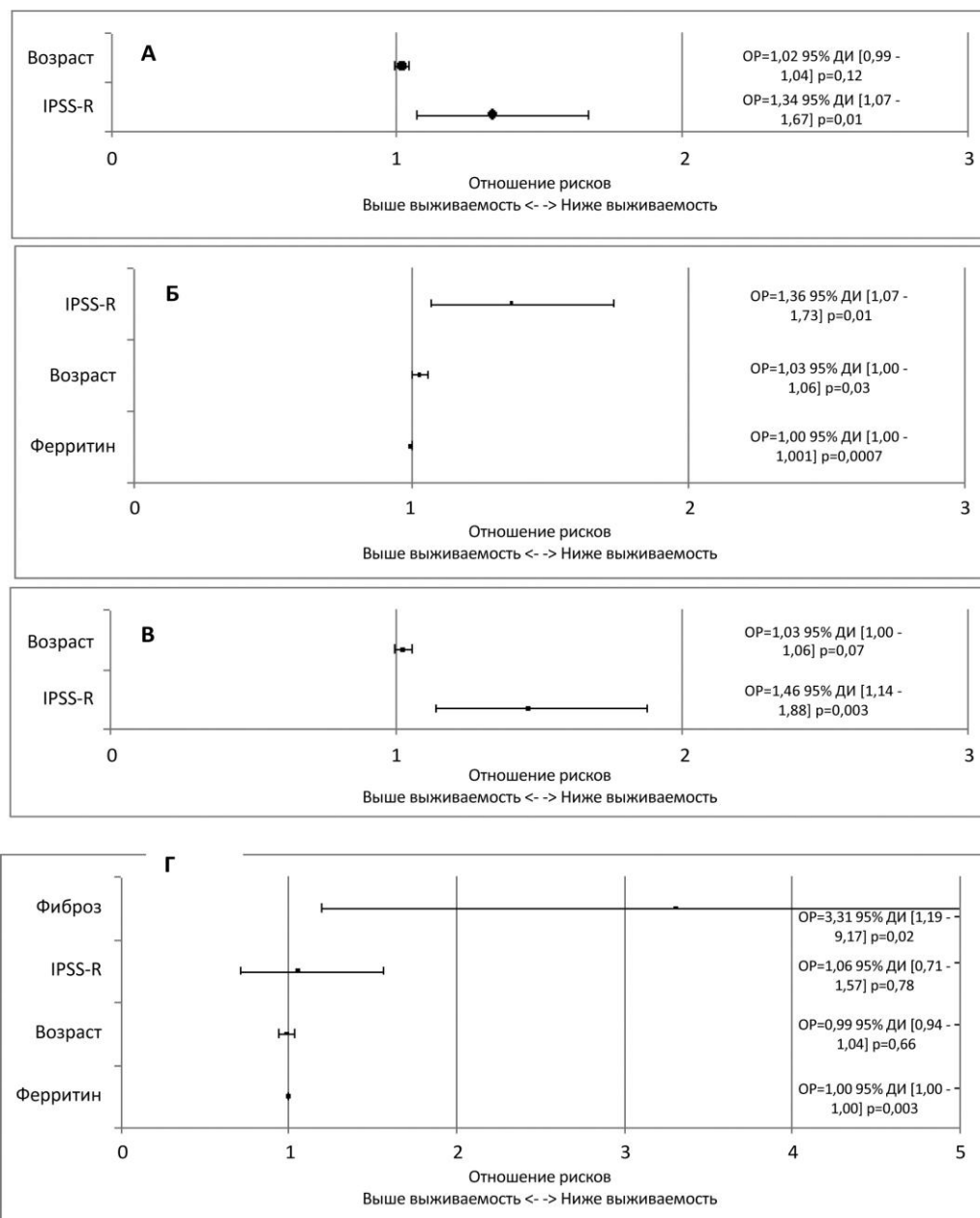


Рис. 2 – Многофакторный анализ клинических исходов у пациентов с МДС в общей группе:

А – двухлетняя общая выживаемость; Б – двухлетняя выживаемость без прогрессирования; В – двухлетняя частота прогрессирования; Г – двухлетняя летальность, связанная с лечением.

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Факторы прогноза в группе консервативной терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом

В многофакторном анализе значимое влияние на однолетнюю общую выживаемость имели возраст пациента, количество баллов по IPSS-R, наличие фиброза стромы костного мозга. На однолетнюю выживаемость без прогрессирования значимо влияли количество баллов по IPSS-R, возраст пациента на момент постановки диагноза и максимальный уровень ферритина за время

наблюдения. Относительно однолетней частоты прогрессирования значимое влияние сохранило количество баллов по IPSS-R. На однолетнюю летальность, связанную с лечением, независимое прогностическое значение сохранил только уровень ферритина.

Клинические исходы и факторы прогноза у пациентов с миелодиспластическим синдромом в группе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Было проанализировано распределение пациентов по системам оценки IPSS, WPSS и IPSS-R, а также прогностическим индексам, разработанным Kroeger et al. и Armand et al. Приживление тромбоцитов и лейкоцитов зарегистрировано у 48 (81%) пациентов. Первичное неприживление трансплантата наблюдалось в 6 случаях (10%). Из них 4 пациента умерли (в одном случае из-за прогрессирования заболевания и три пациента умерли из-за инфекций). Среднее время приживления лейкоцитов составило 18 дней (диапазон 11–30), приживления нейтрофилов – 20 дней (диапазон 10–30), приживления тромбоцитов – 17 дней (диапазон 11–130). Из них только 15% пациентов перенесли тяжелую РТПХ 3–4-й степени. Частота хронической РТПХ составила 30%, в том числе в распространенной форме 28%.

Кумулятивная частота рецидивов через 5 лет составила 37% (95% ДИ: 25–57%). Кумулятивная частота летальности, связанной с лечением, через 1 год составила 25% (95% ДИ: 16–40%). Основными причинами смерти были прогрессирование или рецидив заболевания в 26%; РТПХ – 26%; инфекции – 37%; геморрагические события – 7%; острый инфаркт миокарда – в 4% случаев.

Пятилетняя общая, безрецидивная выживаемость и выживаемость без рецидива и РТПХ составили 34%, 33% и 29%, соответственно. При однофакторном анализе значимыми факторами улучшения общей выживаемости были РТПХ 1–2-й степени (62% против 18%, $p = 0,004$), количество донорских клеток CD34+ ($p = 0,006$) и отсутствие септических эпизодов до приживления трансплантата (44% против 17%, $p = 0,003$). Прогностические индексы IPSS, WPSS, IPSS-R и индексы PAM, EBMT, НСТ-С1 не имели прогностической значимости относительно общей выживаемости. Однако различие в общей выживаемости между группами риска DRI продемонстрировало статистическую значимость ($p = 0,049$). Только наличие острой РТПХ 1–2-й степени ($p = 0,013$), отсутствие септических эпизодов ($p = 0,006$) и DRI ($p = 0,037$) сохранили свою статистическую значимость в многофакторном анализе.

Сравнение клинических исходов у пациентов с миелодиспластическим синдромом в группах консервативной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК, имели значимо большую двухлетнюю общую выживаемость по сравнению с теми, кому алло-ТГСК не выполнялась: 70,3% ($n = 63$, 95% ДИ: 57,1–80,2, медиана не достигнута) против 31,1% ($n = 52$, 95% ДИ: 18,4–44,6, медиана 14,1 месяца), $p < 0,001$. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК, имели значимо большую двухлетнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК не выполнялась: 62,4% ($n = 63$, 95% ДИ: 48,9–73,2, медиана не достигнута) против 23,1% ($n = 52$, 95% ДИ: 12,4–35,9, медиана 11,1 месяца), $p < 0,001$. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК, имели значимо меньшую двухлетнюю частоту прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК не выполнялась: 16% ($n = 63$, 95% ДИ: 8,2–26,1,

медиана не достигнута) против 57% ($n = 52$, 95% ДИ: 42,1–69,4, медиана 15,7 месяца), $p < 0,001$. При этом значимых различий в двухлетней летальности, связанной с лечением, обнаружено не было: 21,6% ($n = 63$, 95% ДИ: 12,3–32,7, медиана не достигнута) в группе алло-ТГСК против 19,9% ($n = 52$, 95% ДИ: 10,2–31,9, медиана не достигнута), $p = 0,99$.

В многофакторном анализе значимое влияние на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования имели факт выполнения алло-ТГСК, количество баллов по IPSS-R и возраст пациента (рис. 3).

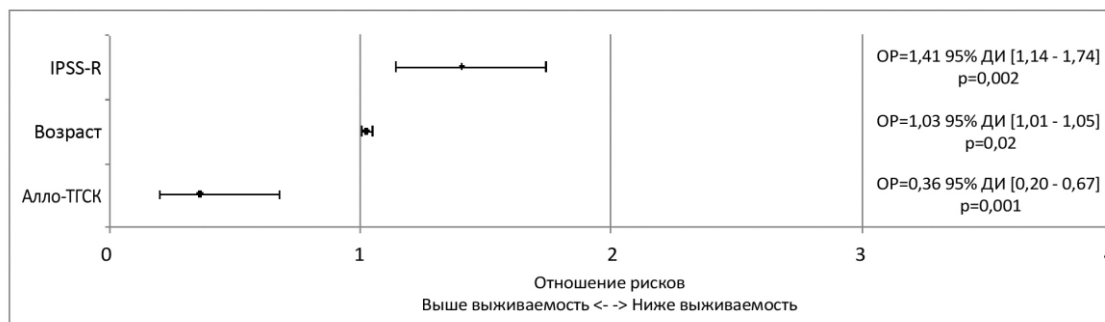


Рис. 3 – Многофакторный анализ влияния алло-ТГСК на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования у пациентов с МДС

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Для определения оптимального момента алло-ТГСК выполнялся ландмарк-анализ. При взятии точки ландмарка 180 дней в анализ были включены 108 пациентов общей группы. При этом пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 180 дней с момента постановки диагноза, имели значимо большую двухлетнюю общую выживаемость по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 71,5% ($n = 62$, 95% ДИ: 58, –81,2, медиана не достигнута) против 35,1% ($n = 46$, 95% ДИ: 20,9–49,7, медиана 16,2 месяца), $p < 0,001$. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 180 дней с момента постановки диагноза, имели значимо большую двухлетнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 63,4% ($n = 62$, 95% ДИ: 49,8–74,2, медиана не достигнута) против 26,2% ($n = 46$, 95% ДИ: 14,1–40, медиана 12,5 месяца), $p < 0,001$. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 180 дней с момента постановки диагноза, имели значимо меньшую двухлетнюю частоту прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 16,3% ($n = 62$, 95% ДИ: 8,4–26,5, медиана не достигнута) против 55,7% ($n = 46$, 95% ДИ: 39,8–68,9, медиана 15,7 месяцев), $p < 0,001$. При этом значимых различий в двухлетней летальности, связанной с лечением, обнаружено не было: 20,4% ($n = 62$, 95% ДИ: 11,2–31,4, медиана не достигнута) в группе алло-ТГСК против 18,1% ($n = 46$, 95% ДИ: 8,4–30,7, медиана не достигнута), $p = 0,93$.

При взятии точки ландмарка 180 дней в многофакторном анализе значимое влияние на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования имели факт выполнения алло-ТГСК, количество баллов по IPSS-R и возраст пациента (рис. 4).

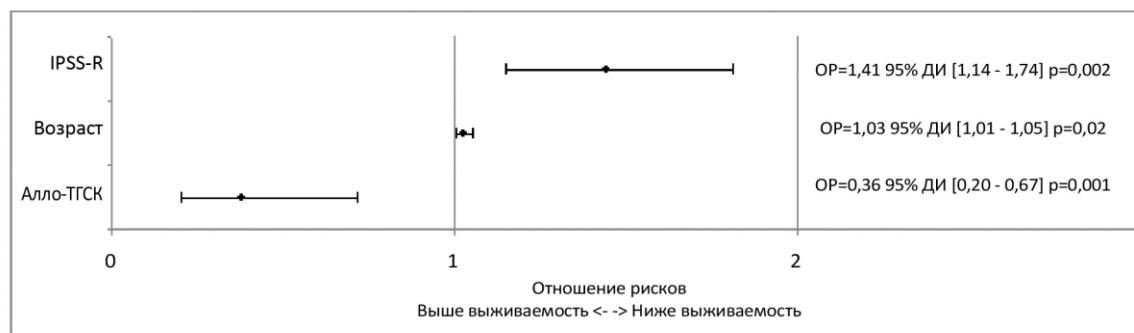


Рис. 4 – Многофакторный анализ влияния алло-ТГСК на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования у пациентов с МДС. Точка ландмарка алло-ТГСК в течение 180 дней с момента постановки диагноза

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

При взятии точки ландмарка 365 дней в анализ были включены 86 пациентов общей группы. При этом пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 365 дней с момента постановки диагноза, имели значимо большую двухлетнюю общую выживаемость по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 79,1% (n = 55, 95% ДИ: 65,5–87,9, медиана не достигнута) против 52,1% (n = 31, 95% ДИ: 31,7–69,1, медиана не достигнута), p = 0,009. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 365 дней с момента постановки диагноза, имели значимо большую двухлетнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 70% (n = 55, 95% ДИ: 55,8–80,5, медиана не достигнута) против 38,8% (n = 31, 95% ДИ: 21,1–56,2, медиана 19,5 месяцев), p = 0,003. Пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 365 дней с момента постановки диагноза, имели значимо меньшую двухлетнюю частоту прогрессирования по сравнению с теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена: 14,6% (n = 55, 95% ДИ: 6,8–25,2, медиана не достигнута) против 50,4% (n = 31, 95% ДИ: 31,2–66,8, медиана 20,7 месяца), p < 0,001. При этом значимых различий в двухлетней летальности, связанной с лечением, обнаружено не было: 15,4% (n = 55, 95% ДИ: 7,2–26,4, медиана не достигнута) в группе алло-ТГСК против 10,8% (n = 31, 95% ДИ: 2,7–25,4, медиана не достигнута), p = 0,62.

При взятии точки ландмарка 365 дней в многофакторном анализе значимое влияние на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования имели факт выполнения алло-ТГСК и количество баллов по IPSS-R (рис. 5).

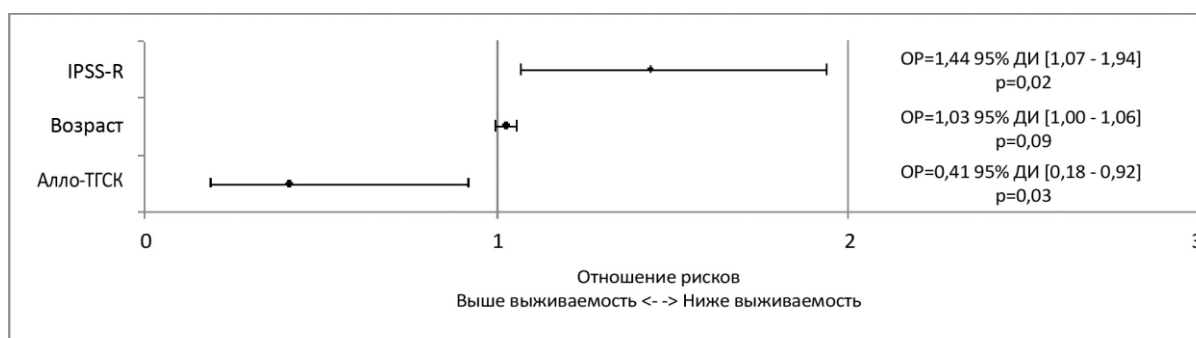


Рис. 5 – Многофакторный анализ влияния алло-ТГСК на двухлетнюю выживаемость без прогрессирования у пациентов с МДС. Точка ландмарка алло-ТГСК в течение 365 дней с момента постановки диагноза

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

При взятии точки ландмарка 545 дней статистически значимых различий в общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоте прогрессирования и летальности, связанной с лечением, между пациентами, которым была выполнена алло-ТГСК в течение 545 дней с момента постановки диагноза ($n = 45$), и теми, кому алло-ТГСК в этот период не была выполнена ($n = 17$), обнаружено не было.

Прогностическая значимость экспрессии молекул иммунных контрольных точек в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с миелодиспластическим синдромом

В исследованных трепанобиоптатах костного мозга экспрессия PD-L1 и LAG-3 не наблюдалась ни в одном из случаев, тогда как в контрольных образцах на части клеток было получено мембранное окрашивание. В ряде наблюдений в костном мозге определяли скопление CD3+PD-1+ клеток, в отдельных образцах определяли небольшое количество разбросанных PD-1+ клеток. Не наблюдалось корреляции между количеством PD-1+ и CD34+ клеток.

Во всех случаях наблюдалась интенсивная экспрессия TIM-3, как правило, на клетках миелоидного и эритроидного ряда. Кроме того, во многих случаях умеренная экспрессия Gal-9 наблюдалась на отдельных клетках. При сравнении параллельных срезов с окрашиванием TIM-3 и Gal-9 нельзя исключить коэкспрессию этих маркеров на гемопоэтических клетках. В кластерах CD3+PD-1+ клеток только отдельные клетки были окрашены антителами к TIM-3.

В общей популяции 75% пациентов имели коэкспрессию PD-L2, TIM-3 и CD80, а 25% пациентов дополнительно коэкспрессировали либо PD-1, либо Gal-9, либо обе этих молекулы.

Трехлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования во всей группе составила 53,4 и 19,7%, соответственно. В однофакторном анализе мы наблюдали значительную связь между уровнями экспрессии CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9 и трехлетним временем до прогрессирования. При трехлетнем наблюдении частота прогрессирования заболевания у пациентов с высоким (более 1 балла) уровнем CD80 составила 72,9%, тогда как у пациентов с низким (менее 1 балла) уровнем CD80 частота прогрессирования заболевания составила 52,1% ($p = 0,04$, рис. 6А). Аналогичное наблюдение было сделано с общим уровнем экспрессии лигандов иммунных контрольных точек (CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9) – через 3 года наблюдения пациенты с высоким (более 1,5 баллов) уровнем экспрессии лигандов имели частоту прогрессирования заболевания 67,2%, в то время как пациенты с низким (менее 1,5 баллов) уровнем экспрессии лигандов имели частоту прогрессирования заболевания 33,3% ($p = 0,059$, рис. 6Б).

В многофакторном анализе было продемонстрировано отрицательное влияние как уровня экспрессии CD80 (ОР 3,35, 95% ДИ: 1,17–9,75, $p = 0,008$), так и общей экспрессии лигандов контрольных точек (ОР 1,35, 95% ДИ: 0,93–1,90, $p = 0,02$) на время до прогрессирования в течение трехлетнего периода. Это негативное влияние не зависело от группы риска по шкале IPSS-R. При кластерном анализе наблюдалась связь между экспрессией молекул контрольных точек CD80, PD-L2, TIM-3, количеством бластов костного мозга и группой риска по шкалам IPSS и IPSS-R.

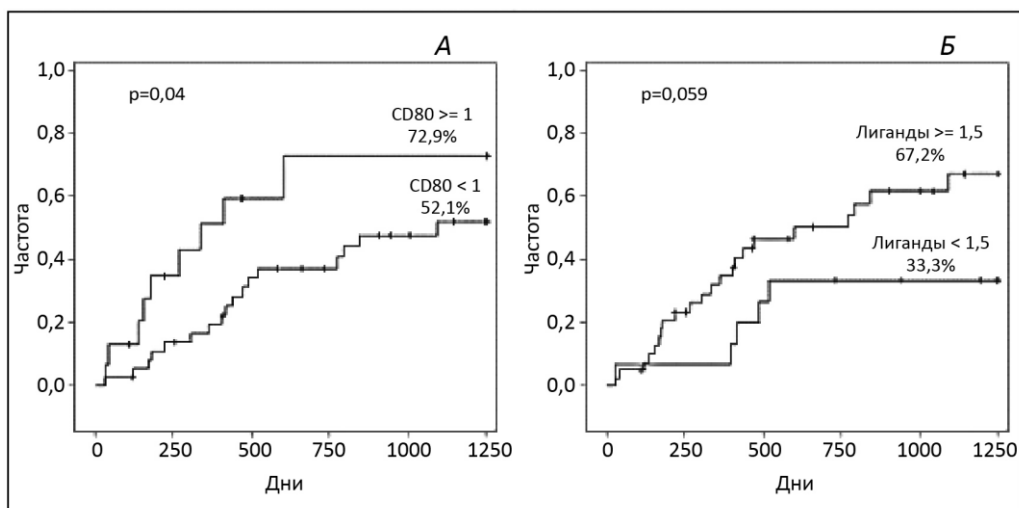


Рис. 6 – Влияние экспрессии молекул иммунных контрольных точек в трепанобиоптатах костного мозга на клинические исходы пациентов с МДС:
 А – трехлетняя частота прогрессирования в соответствии с уровнем экспрессии CD80; Б – трехлетняя частота прогрессирования в соответствии с уровнем экспрессии лигандов иммунных контрольных точек

Прогностическая значимость определения мутационного статуса пациентов с миелодиспластическим синдромом методом секвенирования нового поколения

В 44% случаев были обнаружены мутации в гене ASXL1, 25% в TET2, 11% в DNMT3A, 6% в IDH1, 19% в RUNX1, 15% в SF3B1, ни одной мутации не было обнаружено в генах IDH2 и SRSF2. Поскольку нет данных о патогенном влиянии мутаций в генах процессинга микро-РНК и генах иммунных контрольных точек, в анализ были включены все мутации, которые имели влияние либо на последовательность белка, либо на экспрессию соответствующего гена. В исследованном наборе генов выявлено 82 типа мутаций, соответствующих критериям отбора. Значительное количество мутаций наблюдалось в генах иммунных контрольных точек: 86% имели мутации в PD-L1, 80% в B7-H3, 14% в PD-1, 11% в CTLA4 и 11% в LAG-3. Кроме того, распространенность мутаций в генах процессинга микро-РНК также была относительно высокой: 67% в DROSHA и 71% в DICER1. Кумулятивная встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов в исследуемом наборе генов независимо от их патогенного значения была самой высокой в ASXL1, TET2, DICER1 и RUNX1.

Кластерный анализ разделил пациентов на две группы. В кластере 1 была более высокая распространенность SF3B1, меньше мутаций DICER1 и меньше мутаций B7-H3 (CD276). Кластер 2 содержал больше мутаций ASXL1, мутаций RUNX1, больше мутаций PD-L1 (CD274). Анализ ассоциаций мутаций показал равномерное возникновение мутаций в известных генах, ассоциированных с МДС, а также в генах DICER1, DROSHA и иммунных контрольных точек. Равномерное распределение указывает на то, что между этими мутациями нет патогенной связи, и они спорадически накапливаются. Не наблюдалось различий между идентифицированными кластерами в частоте выполнения алло-ТГСК (50% против 56%, $p = 0,75$). Не было выявлено связи между выявленными кластерами и количеством баллов по IPSS-R ($p = 0,58$), WPSS ($p = 0,34$), Armand et al. ($p = 0,21$), возрастом пациентов ($p = 0,43$), процентом бластов в костном мозге при постановке

диагноза ($p = 0,2$), уровнем гемоглобина при постановке диагноза ($p = 0,84$) и уровнем тромбоцитов при постановке диагноза ($p = 0,085$). Уровень пятилетней общей выживаемости был выше у пациентов кластера 1: 72% (95% ДИ: 42–89%) против 27% (95% ДИ: 8–51%) в кластере 2. В многофакторном анализе с поправкой на количество баллов IPSS-R выявленная кластеризация оставалась значимым предиктором смертности от всех причин (ОР 4,2, 95% ДИ: 1,3–13,6, $p = 0,016$). Наличие мутаций в гене TP53 или ≥ 2 мутаций в генах метилирования (TET2, IDH1,2, ASXL1, DNMT3A) имело неблагоприятное значение в отношении пятилетнего времени до прогрессирования вне зависимости от проведенного консервативного лечения или алло-ТГСК (ОР 7,1; 95% ДИ: 2,6–19,6; $p = 0,0001$).

Прогностическая значимость определения экспрессии молекул иммунных контрольных точек на субпопуляциях клеток костного мозга у пациентов с миелодиспластическим синдромом методом проточной цитометрии

При анализе клинических исходов пациенты с уровнем PD-L1+ T-регуляторных клеток более 0,003% от всех ядродержащих клеток костного мозга имели значимо меньшую двухлетнюю выживаемость без прогрессирования: 38,8% ($n = 26$, 95% ДИ: 18,8–58,5, медиана не достигнута) против 77,1% ($n = 10$, 95% ДИ: 34,5–93,9, медиана 14,3 месяца, $p = 0,04$), и значимо более высокую двухлетнюю частоту прогрессирования: 42,8% ($n = 26$, 95% ДИ: 22,4–61,8, медиана не достигнута) против 0% ($n = 10$, медиана не достигнута, $p = 0,02$).

При объединении данных иммуногистохимического исследования и проточной цитометрии был составлен профиль экспрессии молекул иммунных контрольных точек в костном мозге пациентов с МДС ($n = 70$, рис. 7).

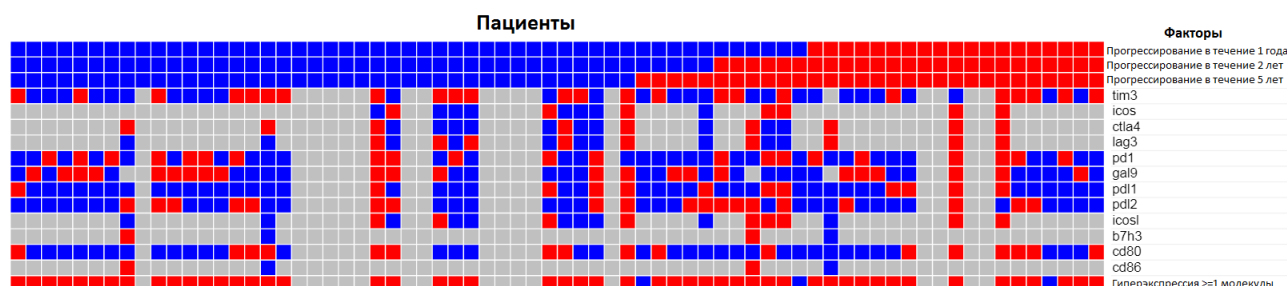


Рис. 7 – Профиль экспрессии молекул иммунных контрольных точек в костном мозге у пациентов с МДС по результатам иммуногистохимии и проточной цитометрии

Прогностическая значимость определения мутационного статуса пациентов с миелодиспластическим синдромом методом прямого секвенирования по Сэнгеру

Точечные мутации в генах SF3B1, DNMT3A, FLT3, GATA2, SRSF2, TP53 ($n = 33$) чаще встречались у пациентов старшей возрастной группы: медиана возраста 43 года (21–59) у пациентов без мутаций против 53 года (36–60) у пациентов с мутациями ($p = 0,02$). Аналогичная картина наблюдалась для мутаций генов TP53 и SF3B1 в отдельности: медиана возраста 46 лет (21–59) у пациентов без мутаций TP53 против 57 лет (51–60) у пациентов с мутациями TP53 ($p = 0,02$); медиана возраста 45

лет (21–60) у пациентов без мутаций SF3B1 против 55,5 лет (47–58) у пациентов с мутациями SF3B1 ($p = 0,04$).

Наличие мутаций в гене RUNX1 значительно влияло на двухлетнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования: 72,2% ($n = 16$, 95% ДИ: 40,8–88,9, медиана не достигнута) и 65,6% ($n = 16$, 95% ДИ: 34,9–84,5, медиана не достигнута) для пациентов без мутаций гена RUNX1, 0% ($n = 3$, медиана 14,4 месяца) и 0% ($n = 3$, медиана 12,4 месяца) для пациентов с мутацией гена RUNX1 ($p = 0,004$, рис. 21А и $p = 0,009$), соответственно. Двухлетняя частота прогрессирования у пациентов с мутациями гена TP53 была значительно выше: 75% ($n = 4$, 95% ДИ: 12,8–96,1) против 17,4% ($n = 29$, 95% ДИ: 5–36,2) у пациентов без мутаций гена TP53, $p = 0,009$.

В подгруппе пациентов, у которых исследовался мутационный статус генов SF3B1, DNMT3A, FLT3, GATA2, SRSF2, RUNX1, ASXL1, TP53 ($n = 19$) количество мутированных генов значительно влияло на двухлетнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования: 75,8% ($n = 11$, 95% ДИ: 50,8–98,7, медиана не достигнута) и 65,5% ($n = 11$, 95% ДИ: 23,6–88,3, медиана не достигнута) для пациентов без мутаций, 60% ($n = 5$, 95% ДИ: 12,6–88,2, медиана не достигнута) и 60% ($n = 5$, 95% ДИ: 12,6–88,2, медиана не достигнута) для пациентов с 1 мутацией, 0% ($n = 3$, медиана 7,5 месяцев) и 0% ($n = 3$, медиана 6,4 месяца) для пациентов с 2 мутациями ($p < 0,001$ и $p = 0,001$, соответственно). Количество мутированных генов значительно влияло на двухлетнюю частоту прогрессирования: 25,4% ($n = 11$, 95% ДИ: 3,2–58) для пациентов без мутаций, 20% ($n = 5$, 95% ДИ: 0,8–58,2) для пациентов с 1 мутацией, 100% ($n = 3$) для пациентов с 2 мутациями ($p = 0,001$).

При объединении данных секвенирования нового поколения и прямого секвенирования по Сэнгеру был составлен профиль молекулярных мутаций у пациентов с МДС ($n = 70$, рис. 8).

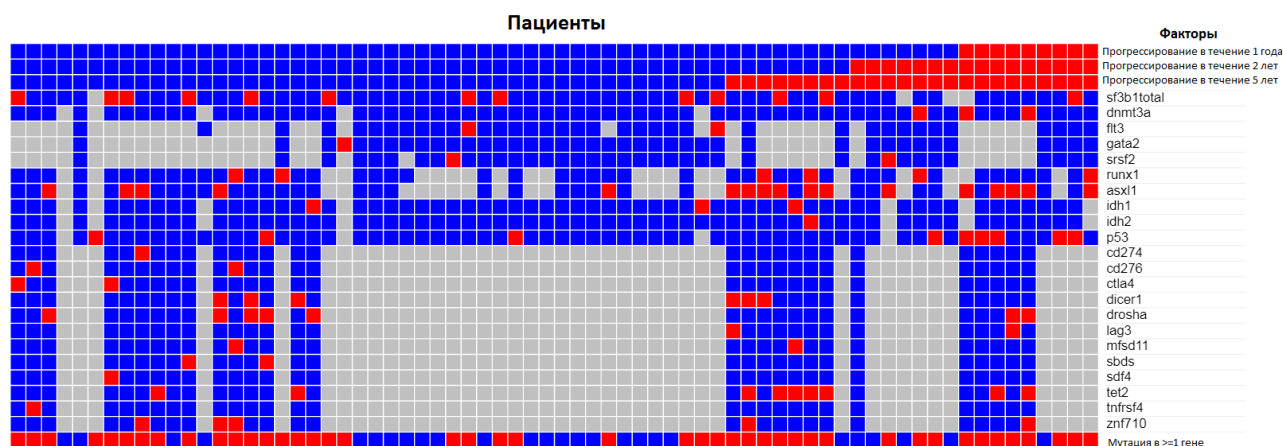


Рис. 8 – Профиль молекулярных мутаций у пациентов с МДС по результатам секвенирования нового поколения и прямого секвенирования по Сэнгеру

При анализе зависимости клинических исходов от совокупности данных молекулярной генетики удалось выделить группу пациентов с мутацией хотя бы в одном из генов TP53, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, DROSHA, которые имели статистически значимо более высокую двухлетнюю частоту прогрессирования: 40,5% ($n = 28$, 95% ДИ: 22,3–57,9, медиана не достигнута) у пациентов с вышеназванными

мутациями против 14,2% (n = 42, 95% ДИ: 5,1–27,9, медиана не достигнута) у пациентов без этих мутаций (p = 0,006).

При выполнении многофакторного анализа наличие мутации хотя бы в одном из генов TP53, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, DROSHA сохранило статистически значимое влияние на двухлетнюю частоту прогрессирования пациентов с МДС независимо от количества баллов по IPSS-R (рис. 9).

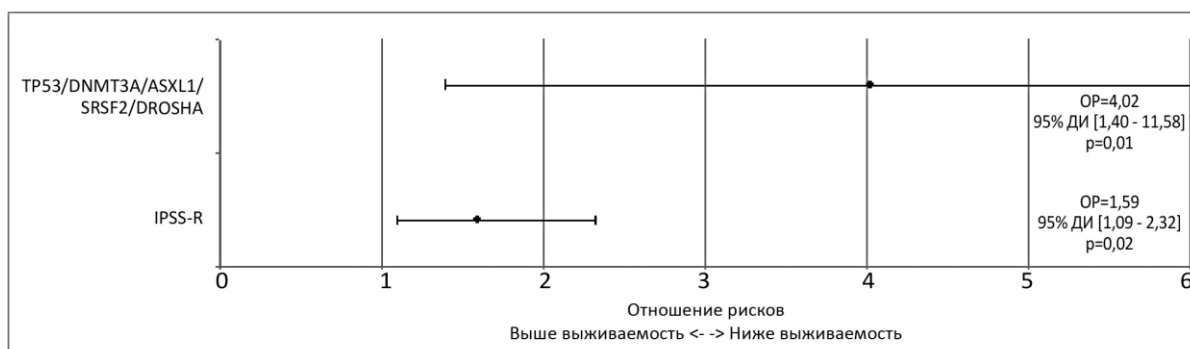


Рис. 9 – Многофакторный анализ влияния мутационного статуса генов TP53, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, DROSHA на двухлетнюю частоту прогрессирования пациентов с МДС

Значимые биологические факторы прогноза пациентов с МДС высокого риска, выявленные в ходе исследования, перечислены в таблице 1.

Таблица 1 – Значимые биологические факторы прогноза пациентов с МДС

Фактор	Эффект	ОР	95% ДИ	Р
CD80	Частота прогрессирования ↑	3,35	1,17-9,75	0,008
CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9	Частота прогрессирования ↑	1,35	0,93-1,90	0,02
PD-L1+ Т-регуляторные клетки	Выживаемость без прогрессирования ↓	46,84	1,71-1286	0,02
ASXL1, DICER1, B7-H3, RUNX1, PD-L1	Общая выживаемость ↓	4,2	1,3-13,6	0,02
TP53, TET2, IDH1,2, ASXL1, DNMT3A	Частота прогрессирования ↑	7,1	2,6-19,6	0,0001
TP53, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, DROSHA	Частота прогрессирования ↑	4,02	1,4-11,58	0,01

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ВЫВОДЫ

1. По результатам многофакторного анализа установлено, что факт выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска является самостоятельным независимым прогностическим фактором, ассоциированным с показателями двухлетней выживаемости без прогрессирования (ОР 0,36; 95% ДИ: 0,20–0,67; $p = 0,001$).

2. Обнаружено, что значимое улучшение двухлетней выживаемости без прогрессирования возможно в случае выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в срок до одного года от момента постановки диагноза в соответствии с данными ландмарк-анализа: в точках ландмарка 180 дней (ОР 0,36; 95% ДИ: 0,20–0,67; $p=0,001$) и 365 дней (ОР 0,41; 95% ДИ: 0,18–0,92; $p=0,03$).

3. Выявлено, что универсальными неблагоприятными факторами для всей группы пациентов с миелодиспластическим синдромом являются уровень перегрузки железом (ОР 1,00; 95% ДИ: 1,0–1,0; $p=0,003$), наличие фиброза в костном мозге (ОР 3,31; 95% ДИ: 1,19–9,17; $p=0,02$), возраст (ОР 1,03; 95% ДИ: 1,00–1,06; $p=0,03$) и вариант риска по шкале IPSS-R (ОР 1,36; 95% ДИ: 1,07–1,73; $p=0,01$). Эти факторы оказывают значимое влияние на выживаемость, частоту прогрессирования и летальность, связанную с лечением, у пациентов с миелодиспластическим синдромом как в группе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, так и в группе консервативной терапии независимо от вида выбранного лечебного пособия.

4. Продемонстрировано, что мутации в генах ASXL1, TP53, DNMT3A, DROSNA, SRSF2 у пациентов с миелодиспластическим синдромом являются предикторами высокого риска прогрессирования заболевания (ОР 4,02; 95% ДИ: 1,4–11,58; $p = 0,01$).

5. Обнаружено, что экспрессия молекул иммунных контрольных точек CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9 в микроокружении костного мозга пациентов с миелодиспластическим синдромом оказывает негативное влияние на частоту прогрессирования (ОР 1,35, 95% ДИ: 0,93–1,90, $p = 0,02$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска показано в качестве терапии первой линии при отсутствии тяжелой перегрузки железом.

2. Оптимальным сроком для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является период первого года после постановки диагноза. После данного срока выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не рационально.

3. У всех пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска необходимо проводить гистологическую оценку степени фиброза с окраской по Гомори.

4. При отсутствии возможности исследования расширенных панелей мутаций с помощью методов секвенирования нового поколения, целесообразно

исследование мутаций в генах TP53, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, SF3B1 с помощью секвенирования по Сэнгеру.

5. При определении прогноза пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска целесообразно оценивать в том числе такие иммунофенотипические параметры, как CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Morozova, E.V. Application of standard and novel prognostic systems in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E.V. Morozova, M.V. Barabanshikova, N.Y. Tsvetkov // Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Vol. 8. – N 1. – P. 36–45.

2. Tsvetkov, N. Immune checkpoints bone marrow expression as the predictor of clinical outcome in myelodysplastic syndrome / N. Tsvetkov, A. Gusak, E. Morozova // Leukemia Research Reports. – 2020. – N 14. – P. 100215.

3. Цветков, Н.Ю. Прогностическое значение результатов секвенирования нового поколения у пациентов с миелодиспластическим синдромом / Н.Ю. Цветков, Е.В. Морозова, И.М. Бархатов // Клиническая онкогематология. – 2020. – Том 13. – № 2. – С. 170–175.

4. Moiseev, I.S. High mutation burden in the checkpoint and micro-RNA processing genes in myelodysplastic syndrome / I.S. Moiseev, N.Y. Tsvetkov, I.M. Barkhatov // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16. – N 3. – P. e0248430.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВДП – время до прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МДС – миелодиспластический синдром

ОР – отношение рисков

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТПХ – реакция трансплантат-против-хозяина

ASH – Американское общество гематологов

DRI – индекс риска заболевания

ЕВМТ – Европейская группа по трансплантации костного мозга

НСТ-СИ – индекс коморбидности, специфичный для алло-ТГСК

HLA – лейкоцитарный антиген человека

IPSS – Международная прогностическая шкала

IPSS-R – Пересмотренная международная прогностическая шкала

РАМ score – прогностическая шкала предтрансплантационной оценки летальности

WPSS – Прогностическая шкала ВОЗ