На правах рукописи

ШАТИЛОВА АЛЕКСИНА АЛЕКСЕЕВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ (*DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1*) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гиршова Лариса Леонидовна – кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бондаренко Сергей Николаевич - доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», по адресу: 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 « » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук Т.В. Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся бесконтрольной пролиферацией клональных клеток-предшественниц гемопоэза с нарушенной способностью к нормальной дифференцировке [Shimony et al., 2023]. С точки зрения мутационного профиля и молекулярных механизмов патогенеза ОМЛ является крайне гетерогенным заболеванием [Cai et al., 2019]. Накопление соматических драйверных мутаций – ключевой аспект, лежащий в основе лейкемической трансформации [Kishtagari et al., 2020]. У большей части пациентов обнаруживаются мутации в двух и более генах, приобретаемые в разные интервалы времени, что позволяет рассматривать лейкозогенез как многоступенчатый эволюционный процесс [Papaemmanuil et al., 2016]. Взаимодополняющий характер приобретаемых генетических аномалий обуславливает необходимость комплексной оценки молекулярного профиля пациента. В частности, негативное прогностическое влияние мутации ITD в гене *FLT3* нивелируется сопутствующими мутациями гена *NPM1* [Thiede et al., 2006]. Выявление прогностически значимых мутаций в дебюте заболевания позволяет провести распределение пациентов на группы риска [Döhner et al., 2010, 2017, 2022]. Вместе с тем, большая часть обнаруживаемых при ОМЛ генетических аномалий имеет неопределенный прогностический потенциал и составляет группу промежуточного прогноза в актуальной модели стратификации ELN-2022 [Döhner et al., 2022].

Несмотря на значительный прорыв в понимании биологии ОМЛ и оптимизацию протоколов терапии, более чем у половины пациентов развивается рецидив заболевания [Oliva et al., 2017; DeWolf et al., 2020]. Увеличение долгосрочной выживаемости стало возможным благодаря трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [Паровичникова и др., 2022; Cornelissen et al., 2012]. Выбор тактики ведения зависит от разных факторов, важнейшим из которых является генетический профиль пациента [Döhner et al., 2022]. Современные протоколы лечения предусматривают необходимость выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии (ПР) в когорте неблагоприятного генетического риска [Паровичникова и др., 2022; Döhner et al., 2022; Pollyea et al., 2023]. В группах пациентов благоприятного и промежуточного генетического риска переход на этап алло-ТГСК при достижении первой ПР остается дискутабельной опцией. Наряду с этим, пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в данных когортах больных невысока и составляет 52,4% и 31,5% соответственно [Rausch et al., 2023]. Это обуславливает необходимость модификации текущей прогностической модели путем поиска новых молекулярно-генетических событий, ассоциированных с повышением риска развития рецидива. В данном аспекте всё возрастающий интерес в настоящее время отводится изучению регуляции эпигенетических процессов при ОМЛ.

Соматические мутации гена *DNMT3A*, приводящие к возникновению аномальных паттернов метилирования ДНК, выявляются по разным исследованиям у 8,4-26% пациентов, ассоциированы со старшим возрастом, промежуточной группой генетического риска и мутациями в генах *NPM1* и *FLT3* [Thol et al., 2011; Ley et al., 2013].

При мутациях генов *IDH1/2* происходит нарушение нормальной энзиматической активности цитозольной и митохондриальной изоформ ферментов изоцитратдегидрогиназ. В результате наблюдается накопление конкурентно ингибирующего TET-диоксигеназы онкометаболита 2-гидроксиглутарата, что приводит к характерному гиперметилированному фенотипу [Dang et al., 2009]. Мутированный статус генов *IDH1* и *IDH2* определяется примерно в 5-10% и 15-20% случаев впервые выявленного ОМЛ соответственно, чаще у пациентов с нормальным кариотипом, трисомией 8 хромосомы и мутациями в генах *NPM1*, *FLT3* и *DNMT3A* [Kishtagari et al., 2020].

Ген *ASXL1* принимает участие в регуляции процессов убиквитинирования и метилирования гистонов (H3K27me3, H2AK119Ub и H3K4me3) [Scheuermann et al., 2010;

Inoue et al., 2013]. Мутации в области 12 экзона обнаруживаются при впервые выявленном ОМЛ с частотой до 10%, ассоциированы с миелодисплазией, мутациями гена *RUNX1* и старшим возрастом [Paschka et al., 2015]. Согласно актуальной системе стратификации [Döhner et al., 2022], пациенты с мутированным статусом гена *ASXL1* относятся к неблагоприятной прогностической категории лишь в случаях отсутствия сопутствующих генетических аномалий, которые характеризуют благоприятный прогноз. Одновременно с тем, существуют работы, демонстрирующие негативное влияние мутаций гена *ASXL1* на выживаемость больных благоприятной группы риска [Duployez et al., 2016; Metzeler et al., 2011].

Таким образом, учитывая очевидную роль в патогенезе ОМЛ и высокую частоту выявления в дебюте заболевания, рассмотрение вышеупомянутых мутаций в качестве потенциальных прогностических маркеров как в изолированном варианте, так и в сочетаниях с другими генетическими поломками, является перспективным.

Степень разработанности научной темы

С момента публикации результатов полногеномного секвенирования ДНК пациентов с ОМЛ [Ley et al., 2008], активно ведутся работы по изучению эпидемиологических и прогностических характеристик мутаций в генах эпигенетической регуляции при данном заболевании. Опубликованные в базе данных PubMed результаты анализа прогностического значения мутаций в генах *DNMT3A*, *IDH1/2* и *ASXL1* неоднозначны и противоречивы.

По данным нескольких независимых ретроспективных исследований, мутированный статус гена *DNMT3A* оказывает неблагоприятное влияние на показатели общей выживаемости (ОВ), как в общей когорте пациентов с ОМЛ, так и в группе с нормальным кариотипом и мутациями генов *NPM1* или *FLT3* [Ley et al., 2010; Thol et al., 2011; Park et al., 2020]. Однако существуют работы, демонстрирующие отсутствие значимой прогностической роли мутаций в гене *DNMT3A* [Gaidzik et al., 2013; Markova et al., 2012; Fried et al., 2012]. Значение мутационного статуса генов *IDH1* и *IDH2* при ОМЛ также до конца не определено. Наиболее крупные ретроспективные исследования демонстрируют отсутствие независимого влияния на показатели общей и бессобытийной выживаемости (БСВ) [DiNardo et al., 2015; Zarnegar-Lumley et al., 2023]. В то же время существуют данные о негативной прогностической роли мутаций в генах *IDH1/2* [Boissel et al., 2010]. Мета-анализ Xu и соавт. (2017) выявил улучшение показателей ОВ в группе пациентов с мутациями в гене *IDH2*, а мутированный статус гена *IDH1*, напротив, имел негативное влияние на прогноз. Благоприятная прогностическая роль мутаций в гене *IDH2* была также продемонстрирована в исследовании Chou и соавт. (2011), в том числе среди пациентов промежуточной группы риска.

Вопрос отсутствия значимого негативного вклада мутаций 12 экзона гена *ASXL1* в прогноз пациентов благоприятной группы генетического риска является спорным. Metzeler и соавт. (2011) в своем исследовании выявили ухудшение показателей как ОВ, так и БСВ пациентов с благоприятной прогностической категории при обнаружении сопутствующих мутаций гена *ASXL1*. Также описано повышение кумулятивной частоты рецидивов у пациентов с t(8;21) или inv(16) (CBF-ОМЛ) в случаях кооперации с мутациями генов-модификаторов хроматина, в частности *ASXL1* [Duployez et al., 2016].

Количество публикаций по оценке влияния мутированного статуса исследуемых генов на прогноз пациентов в разных группах лечения (в том числе при выполнении алло-ТГСК) крайне ограничено. Единичные ретроспективные исследования демонстрируют преимущества в БСВ и ОВ при использовании венетоклакса у пациентов с мутациями генов *IDH1/2* [Bouligny et al., 2022; Hayden et al., 2022]. Анализа прогностической значимости мутаций в генах *DNMT3A* и *ASXL1* в зависимости от выбора варианта проводимой терапии до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Совершенствование модели стратификации пациентов с впервые выявленным ОМЛ на группы риска путем уточнения прогностического потенциала мутаций в генах *IDH1, IDH2,*

DNMT3A, ASXL1 и их сочетаний с другими хромосомными аберрациями и генными мутациями.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости соматических мутаций в генах *IDH1, IDH2, DNMT3A* и *ASXL1* у больных с впервые диагностированным ОМЛ;
2. Выявить взаимосвязь мутированного варианта генов *IDH1, IDH2, DNMT3A* и *ASXL1* с клинико-гематологическими характеристиками и генетическим профилем пациентов в дебюте заболевания;
3. Определить спектр дополнительных молекулярных аномалий и их прогностическое значение у пациентов с мутациями генов *IDH1, IDH2, DNMT3A* и *ASXL1* на основании результатов таргетного секвенирования нового поколения;
4. Оценить влияние мутированного статуса генов *IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1* в изолированном варианте и в сочетании с другими цитогенетическими и молекулярными аномалиями на частоту достижения полных ремиссий, развития ранних рецидивов, общую и безрецидивную выживаемость, а также кумулятивную частоту рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ.

Научная новизна

Впервые получены данные по частоте встречаемости мутаций в генах *DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1* среди пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, проживающих на территории Российской Федерации.

Проанализирован молекулярный профиль опухолевого клона с мутированным статусом генов *DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1* методом таргетного секвенирования нового поколения и выявлена кооперация с мутациями генов сигнального пути RAS-MEPK (*NRAS, KRAS, NF1*), модификаторов хроматина (*KMT2C/D*) и генов, участвующих в репарации ДНК (*MSH6, ATM*). Впервые продемонстрировано снижение частоты достижения ПР в группе пациентов с мутациями генов *DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1* при общем количестве мутированных генов ≥ 9 и выявлении сопутствующих мутаций гена *NF1*, а также ухудшение показателей ОВ в случаях кооперации с мутациями генов *NRAS/KRAS* (все виды терапии).

Уточнена прогностическая роль мутаций в генах эпигенетической регуляции. Выявлено негативное влияние мутации R882 гена *DNMT3A* на прогноз пациентов с нормальным кариотипом, мутированным статусом гена *NPM1* и благоприятной группы генетического риска (ELN-2022). Впервые по результатам комплексного обследования выделена группа *«FND»* с крайне неблагоприятным прогнозом, характеризующаяся тройным мутационным статусом генов *FLT3* (мутация ITD), *NPM1* и *DNMT3A* (R882). Продемонстрированы худшие показатели ОВ пациентов с благоприятными генетическими аномалиями при обнаружении сопутствующих мутаций 12 экзона гена *ASXL1*.

Впервые выявлено увеличение частоты достижения ПР у пациентов с мутациями генов *DNMT3A* и *IDH1/2* при использовании венетоклакс-содержащих неинтенсивных режимов терапии.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования определена высокая частота обнаружения мутаций в генах *IDH1/2, DNMT3A* и *ASXL1* у пациентов с впервые выявленным ОМЛ в реальной клинической практике.

Полученные данные по частой ассоциации мутаций в генах эпигенетической регуляции с другими молекулярно-генетическими событиями (в частности, мутациями генов *NPM1, NRAS/KRAS, NF-1, KMT2C/D, ROS1* и др.) подтверждают биологическую гетерогенность ОМЛ и непосредственный вклад нарушений эпигенетической регуляции в эволюцию заболевания. Продемонстрировано, что увеличение общего количества мутированных генов коррелирует со снижением частоты достижения ПР.

Доказана необходимость оценки мутационного статуса гена *DNMT3A* среди пациентов благоприятной группы генетического риска (ELN-2022), с нормальным кариотипом, мутацией *FLT3*-ITD и мутированным вариантом гена *NPM1*. В группе больных с благоприятными

генетическими аномалиями определена целесообразность анализа мутационного статуса гена *ASXL1* в связи с ухудшением показателей ОВ при выявлении мутаций 12 экзона.

В случаях детекции мутаций в генах *IDH1/2* и *DNMT3A* продемонстрировано преимущество неинтенсивных режимов с включением венетоклакса над монотерапией гипометилирующими агентами или малыми дозами цитарабина (ГМА/МДЦ). Данный факт обуславливает необходимость оценки мутационного статуса генов *IDH1/2* и *DNMT3A* перед выбором варианта низкоинтенсивного лечения в группе пациентов, которым невозможно проведение стандартных и/или интенсивных режимов химиотерапии.

Методология и методы исследования

Основой для проведения настоящего исследования и анализа полученных результатов являлись различные методы диагностики (морфологические, цитогенетические, молекулярно-генетические) и статистическая обработка данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Мутации эпигенетических модификаторов являются частым биологическим феноменом при ОМЛ. Для пациентов с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции характерны определенные лабораторно-гематологические изменения, а также отличительный цитогенетический и молекулярный профиль.
2. Для ОМЛ с мутациями в генах *IDH1/2, DNMT3A, ASXL1* характерна молекулярная гетерогенность, которая проявляется множественными сопутствующими мутациями генов различных функциональных категорий. Увеличение общего числа мутированных генов отрицательно влияет на прогноз пациентов с впервые диагностированным ОМЛ.
3. Негативное прогностическое значение мутаций в генах эпигенетической регуляции может проявляться в определенных группах больных с впервые выявленным ОМЛ: мутации R882 гена *DNMT3A* – у пациентов благоприятной группы генетического риска, с нормальным кариотипом, мутированным статусом гена *NPM1* и мутацией *FLT3*-ITD, а мутации 12 экзона гена *ASXL1* – у пациентов с благоприятными генетическими аномалиями (ELN-2022).
4. Тройной мутационный статус (группа *«FND»* - мутация *FLT3*-ITD + мутированный тип гена *NPM1* + мутация R882 гена *DNMT3A*) ассоциирован с худшим прогнозом по сравнению с комбинацией только двух мутаций (в гене *NPM1* + *FLT3*-ITD).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования определяется достаточным объемом выборки (147 пациентов) и её репрезентативностью, использованием высокочувствительных и достоверных методов лабораторного обследования (в том числе молекулярного анализа) и детальной статистической обработкой данных.

Основные теоретические и практические положения диссертационной работы представлены в виде устных и постерных докладов на следующих Всероссийских и Международных конференциях: «VI Конгресс гематологов России» (Москва, 2022), «VI Инновационный Петербургский Медицинский Форум» (Санкт-Петербург, 2023), «Дискуссионный клуб профессора А. Ю. Зарицкого» (Санкт-Петербург, 2022, 2023), «Острый миелоидный лейкоз: от простого к сложному» (Москва, 2023), «Генетика опухолей кроветворной системы – от диагностики к терапии» (Санкт-Петербург, 2023), «The XVIII International Symposium Acute Leukemias: Biology and Treatment Strategies» (Мюнхен, 2023), «Society of Hematologic Oncology» (Хьюстон, 2021, 2022, 2023), «IV Московская международная гематологическая школа» (Москва, 2024). Результаты исследования были также представлены в виде тезисов на следующих Всероссийских и Международных конференциях: «V Конгресс гематологов России» (Москва, 2020), «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2021), «III Московская гематологическая школа молодых ученых и врачей» (Москва, 2023).

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. 6 и п. 13.

Внедрение результатов исследования

Положения настоящего исследования внедрены в практику лечебной работы отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и гематологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Улан-Удэ), а также в учебный процесс кафедры терапии ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» и кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из которых 6 – в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 37 рисунков. Библиографический список включает 33 источника на русском языке и 183 источника на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристики пациентов. Исследование проводилось на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 и лаборатории генной инженерии и клеточной терапии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» при сотрудничестве с гематологическими отделениями лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) различных регионов РФ (Республика Бурятия, Вологодская область, Ставропольский край, Краснодарский край, Пермский край, Красноярский край, Тверская область). Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет и впервые диагностированный ОМЛ (в том числе после предшествующей химиотерапии и как исход миелодиспластического синдрома (МДС) или миелопролиферативного новообразования (МПН)). При верификации острого промиелоцитарного лейкоза или рецидива ОМЛ пациенты исключались из исследования.

Критериям включения соответствовало 147 пациентов, из которых 43,5% (64/147) проходили первичную диагностику и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2013 по 2022 год и 56,5% (83/147) – в других ЛПУ РФ в период с 2018 по 2021 год. Верификация диагноза ОМЛ проводилась согласно критериям ВОЗ-2022 [Khoury et al., 2022] на основании данных морфологических, цитофлюориметрических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования. Опираясь на выявленные в дебюте заболевания генетические аномалии, пациенты были ретроспективно стратифицированы на группы риска согласно актуальным рекомендациям ELN-2022 [Döhner et al., 2022].

Молекулярно-генетический анализ. Для проведения молекулярно-биологических исследований использовалась геномная ДНК, выделенная из замороженных биообразцов костного мозга или периферической крови (при числе бластных клеток более 20%) пациентов с впервые выявленным ОМЛ с помощью коммерческого набора ExtractDNA Blood (№ BM011, «Евроген», Россия). Для проведения цифровой капельной ПЦР (droplet digital PCR, ddPCR) и прямого секвенирования по Сэнгеру использовались образцы с концентрацией геномной ДНК 50-70 нг/мкл (количество тотальной ДНК – 100 нг). Для NGS-анализа были отобраны образцы с суммарным количеством тотальной ДНК не менее 750 нг (концентрация варьировалась от

50 нг/мкл до 1000 нг/мкл) и охарактеризованными на спектрофотометре соотношениями A260/A280 и A260/A230 более 1,8.

Цифровая капельная ПЦР. Мутации R132 и R140 (в генах *IDH1* и *IDH2* соответственно) выявлялись методом ddPCR на приборе «QX200 Droplet Reader» (Bio-Rad, США, Кат№1864003) с использованием стандартного набора праймеров для *IDH1/2* дикого и мутантного типов согласно данным по валидации Bio-Rad. Подготовка ПЦР-смеси и настройка условий реакции осуществлялась согласно рекомендациям производителя коммерческих наборов: набор Bio-Rad (Кат№1055255) для определения дикого типа *IDH2* и R140Q и набор Bio-Rad (Кат№1055257) для определения дикого типа *IDH1* и R132C. Результаты оценивались с помощью программного обеспечения QuantaSoft.

Прямое секвенирование по Сэнгеру. Мутационный статус генов *DNMT3A* и *ASXL1*, а также генов *IDH1* и *IDH2* (контрольное исследование) оценивался методом прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием Applied Biosystems 3500xL (Thermo Fisher Scientific, США). Амплификацию проводили с применением коммерческой смеси реактивов для ПЦР Encyclo Plus PCR kit (Евроген, Россия, Кат№РК101). Участком отжига праймеров для оценки мутационного статуса гена *ASXL1* был 12 экзон (G652, Q748, Q768), генов *IDH1/2* (R132 и R140/R172) – 4 экзон, гена *DNMT3A* (R882) – 23 экзон.

Подробная характеристика исследуемой когорты пациентов с распределением на группы с мутациями в генах эпигенетической регуляции представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические характеристики и варианты терапии включенных в исследование пациентов

Характеристики	**Общая когорта**	***Мутации IDH1/2***	***DNMT3A* R882**	***Мутации ASXL1***
Медиана возраста, лет (диапазон)	51 (18-90)	57,5 (32-84)	50 (24-71)	51 (29-75)
Мужской пол, n (%)	74 (50,3)	12 (50)	16 (61,5)	7 (50)
Исход МДС/МПН, n (%)	33 (14,4)	5 (22,7)	3 (11,5)	2 (16,7)
Уровень лейкоцитов в дебюте, x10^9/л				
Медиана	21,7	5,3	38,9	38,3
Диапазон	0,2-516,3	1,5-165	0,9-469	2-123
Абсолютное число нейтрофилов в дебюте, x10^9/л				
Медиана	1,8	0,5	2,75	3,4
Диапазон	0-68	0-10	0-15	0-18
Уровень тромбоцитов в дебюте, x10^9/л				
Медиана	50	83	68	37,5
Диапазон	2-369	9-354	7-260	6-106
Уровень бластных клеток в костном мозге, %				
Медиана	59,8	80	78	68
Диапазон	12-99	23-98	16-99	24-99
Активность общей ЛДГ, Ед/л				
Медиана	476,5	285	527	679
Диапазон	115-3943	193-978	210-2499	168-2351
Нормальный кариотип, n (%)	56 (51,4)	15 (75)	15 (62,5)	3 (30)
Мутации гена *NPM1*, n (%)	32 (29,4)	10 (52,6)	13 (56,5)	3 (27,3)
Мутация *FLT3*-ITD, n (%)	37 (25,2)	3 (12,5)	8 (30,8)	3 (21,4)
Группа генетического риска ELN-2022, n (%)				
Благоприятная	30 (24,2)	8 (40)	8 (32)	5 (35,7)
Промежуточная	58 (46,8)	7 (35)	12 (48)	-
Неблагоприятная	36 (29)	5 (25)	5 (20)	9 (64,3)
Индукционная химиотерапия, n (%)				
«7+3»	86 (60,1)	14 (60,9)	16 (61,5)	8 (61,5)
«FLAG+/-Ida»	14 (9,8)	2 (8,7)	3 (11,5)	1 (7,7)
Монотерапия ГМА/МДЦ	15 (10,5)	2 (8,7)	3 (11,5)	1 (7,7)
Венетоклакс + ГМА/МДЦ	16 (11,2)	5 (21,7)	3 (11,5)	2 (15,4)
Паллиативная помощь	9 (6,3)	-	1 (4)	1 (7,7)

Секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS). Секвенирование нового поколения было выполнено 18 пациентам с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции на приборе MiSeq System (Illumina, США) с использованием реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v3 (150-cycles) (Illumina, США, Кат№MS-102-3001). Библиотеки подготавливались с помощью набора SureSelect Library Prep Kit ILM-96 Reactions (Agilent Technologies, США, Кат№5500-0133) согласно протоколу производителя (SureSelectXT Target Enrichment System for the Illumina Platform Protocol, Version D1, July 2021). Панель для таргетного секвенирования включала в себе 133 гена, в частности факторы сплайсинга, регуляторы ключевых сигнальных путей, транскрипционные факторы, эпигенетические модификаторы, рецепторные киназы, регуляторы репарации ДНК и клеточного цикла.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов для статистического анализа R v.3.0.1 и SPSS Statistics Version 26 (2019), а также программной системы Microsoft Excel for Mac Version 16.74 (23061100) и расширения XLSTAT 2023.1.6 (1410). Для сравнения долей использовались критерии $\chi 2$ Пирсона и $\chi 2$ Пирсона с моделированием значений p методом Монте-Карло. Анализ четырехпольных таблиц применялся при оценке вероятности достижения ПР и развития ранних (в течение первых 6 месяцев) рецидивов (РР). При сравнении медиан значений различных факторов в двух группах использовался непараметрический U-тест Манна-Уитни. Для определения порогового значения возраста, прогнозирования недостижения ПР использовался метод характеристических кривых (receiver operator characteristic, ROC-кривых). Анализ ОВ и БРВ проводился методом Каплан-Майера, оценивая значимость различий с помощью логрангового теста. Кумулятивная частота рецидивов (КЧР) оценивалась методом кумулятивной частоты событий (cumulative incidence) с учетом конкурирующих факторов с дальнейшим сравнением частоты событий в группах с использованием теста Грея. Многофакторный анализ выполнялся с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса и показателя отношения рисков (HR). Статистически значимыми считались результаты анализа при значении $p < 0,05$. Данное исследование являлось эксплоративным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота выявления мутаций в генах эпигенетической регуляции

Общая частота обнаружения исследуемых мутаций составила 35,4% (52/147). Мутация R882 в гене *DNMT3A* выявлена у 17,7% (26/147) пациентов, мутации 12 экзона гена *ASXL1* – у 9,6% (14/147). Мутации генов *IDH1/2* обнаружены в 16,3% (24/147) случаев: R140 гена *IDH2* – у 9,5% (14/147), R172 гена *IDH2* – у 1,2% (1/84) и R132 гена *IDH1* – у 6,1% (9/147) пациентов (рисунок 1). Мутации гена *IDH1* и гена *IDH2* были взаимоисключающими.

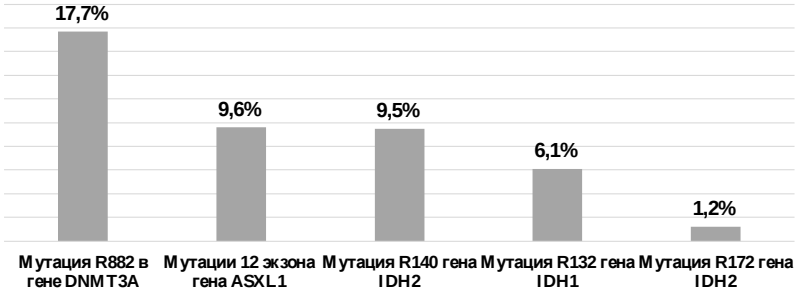

Рисунок 1 – Частота детекции мутаций в генах эпигенетической регуляции среди пациентов с впервые выявленным ОМЛ

У 11 пациентов (7,5%) зафиксированы одновременные мутации в нескольких генах-эпигенетических модификаторах. Наиболее частым было сочетание мутации R882 гена *DNMT3A* с мутацией R140 гена *IDH2* (54,5%, 6/11).

Мутации в генах эпигенетической регуляции встречались одинаково часто как у пациентов с de novo ОМЛ, так и при ОМЛ вследствие прогрессирования МДС или исхода МПН (p>0,05).

Возрастные и гендерные характеристики пациентов с мутациями генов *IDH1, IDH2, DNMT3A* и *ASXL1*

Мутации в генах *IDH1/2* чаще выявлялись у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста пациентов с мутациями – 57,5 лет, с диким типом генов – 50 лет, p=0,046). Порогом отсечения вероятности обнаружения мутаций генов *IDH1/2* (R132, R140/R172) был возраст 56,5 лет (p=0,048, ДИ 95% (0,618-0,804), чувствительность – 70%, специфичность – 66%, AUC=0,711), в частности мутации R140 гена *IDH2* – 59 лет (p=0,038, ДИ 95% (0,736-0,885), чувствительность – 85%, специфичность – 71%, AUC=0,810) (рисунок 2).

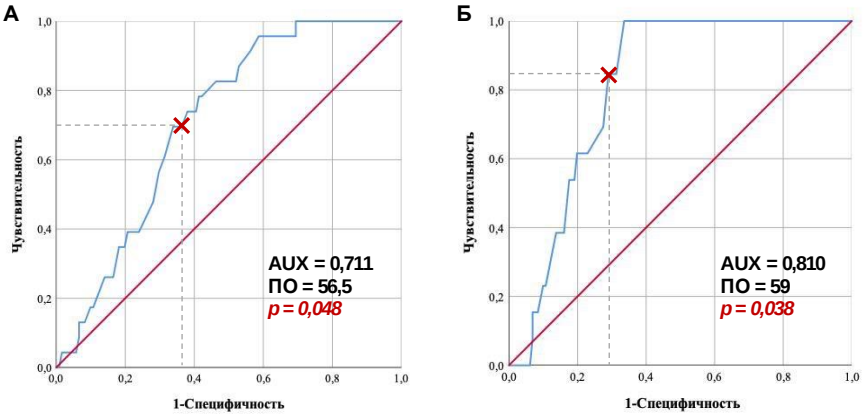

Рисунок 2 – ROC-кривые для модели прогнозирования наличия мутаций R132, R140/R172 генов *IDH1/2* (А) и мутации R140 гена *IDH2* (Б) у пациентов с впервые выявленным ОМЛ разного возраста

Мутированный статус генов *DNMT3A* и *ASXL1* встречался одинаково часто во всех возрастных группах. Мутации в генах эпигенетической регуляции не имели ассоциации с полом пациентов.

Ассоциация мутаций генов *IDH1/2, DNMT3A* и *ASXL1* с лабораторно-гематологическими характеристиками и рутинно определяемыми генетическими аномалиями

Для пациентов с мутированным типом генов *IDH1/2* были характерны более высокая медиана уровня тромбоцитов, и, в то же время, низкая медиана уровня лейкоцитов, нейтрофилов и активности общей ЛДГ в дебюте заболевания, а также частая потеря экспрессии CD34 бластными клетками по сравнению с когортой с диким типом генов. При мутации R882 гена *DNMT3A* отмечена более высокая медиана уровня бластных клеток в миелограмме. Мутированный статус гена *ASXL1* был ассоциирован с более частой экспрессией CD56 на поверхности бластных клеток. Ассоциаций мутаций в генах эпигенетической регуляции с морфологическим вариантом ОМЛ (FAB) и экспрессией других маркеров на поверхности бластных клеток выявлено не было (p>0,05).

Мутации в генах *IDH1/2* статистически значимо чаще встречались среди пациентов благоприятной группы генетического риска (30% (9/30) против 12,8% (12/94) в других прогностических категориях, p=0,029) и с мутированным статусом гена *NPM1* (31,3% (10/32) против 11,7% (9/77) в когорте с диким типом *NPM1*, p=0,015). Помимо этого, мутации R132 и R140 генов *IDH1* и *IDH2* имели ассоциацию с нормальным кариотипом (частота детекции – 26,8% (15/56) против 7,5% (4/53) в группе с патологическим кариотипом, p=0,009). Взаимосвязь с мутированным типом гена *NPM1* также имела мутация R882 в гене *DNMT3A* (40,6% (13/32) против 13% (10/77) у пациентов без мутаций гена *NPM1*, p=0,002).

В группе пациентов с t(8;21)(q22;q22) (*RUNX1-RUNX1T1*) мутации 12 экзона гена *ASXL1* детектировались статистически значимо чаще (36,4% (4/11) против 7,5% (7/94) в группе без t(8;21)(q22;q22), p=0,004). Кроме того, была выявлена ассоциация мутаций в генах

эпигенетической регуляции друг с другом: мутации в генах *IDH1/2* статистически значимо чаще встречались у пациентов с мутацией R882 гена *DNMT3A* (30,8% (8/26) против 12,4% (15/121) в случаях дикого типа *DNMT3A*, p=0,02). Статистически значимой взаимосвязи между мутационным статусом гена *FLT3* и выявлением мутаций в генах эпигенетической регуляции выявлено не было (p>0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Ассоциация мутационного статуса генов *IDH1, IDH2, DNMT3A* и *ASXL1* с лабораторными данными в дебюте заболевания и другими известными цитогенетическими и молекулярными аномалиями

Характеристика	***IDH1/2* ДТ**	***IDH1/2* М**	**p**	***DNMT3A* ДТ**	***DNMT3A* R882**	**p**	***ASXL1* ДТ**	***ASXL1* М**	**p**
Уровень тромбоцитов в дебюте, x10^9/л									
Медиана	45	83	**0,006**	46	68	0,301	56	37,5	0,072
Диапазон	2-369	9-354		2-369	7-260		2-369	6-106	
Уровень лейкоцитов в дебюте, x10^9/л									
Медиана	29	5,3	**0,043**	19,1	38,9	0,368	19,6	38,3	0,662
Диапазон	0,2-516	1,5-165		0,2-516,3	0,9-469		0,2-516	2-123	
Абсолютное число нейтрофилов в дебюте, x10^9/л									
Медиана	2,4	0,5	**0,008**	1,6	2,75	0,491	1,6	3,4	0,586
Диапазон	0-68	0-10		0-68	0-15		0-68	0-18	
Уровень бластных клеток в миелограмме, %									
Медиана	57	80	0,062	56	78	**0,048**	59	68	0,638
Диапазон	12-98	23-98		12-98	16-99		12-98	24-99	
Активность общей ЛДГ сыворотки крови, Ед/л									
Медиана	527	285	**0,007**	459	527	0,685	453,5	679	0,353
Диапазон	115-3943	193-978		115-3943	210-2499		115-3943	168-2351	
Потеря экспрессии CD34, %	30,1	54,1	**0,025**	33	40	0,508	34,4	27,3	0,632
Экспрессия CD56, %	31	15,8	0,182	27	35,3	0,485	23,4	63,6	**0,005**
Частота детекции в различных группах генетического риска (ELN-2022)									
Благоприятная, % (n)	70 (21/30)	**30** (9/30)	**0,029**	73,3 (22/30)	26,7 (8/30)	0,308	83,3 (25/30)	16,7 (5/30)	0,286
Промежуточная и неблагоприятная, % (n)	87,2 (82/94)	**12,8** (12/94)		81,9 (77/94)	18,1 (17/94)		90,4 (85/94)	9,6 (9/94)	
Мутационный статус гена *NPM1*									
Мутации, % (n)	68,7 (22/32)	**31,3** (10/32)	**0,015**	59,4 (19/32)	**40,6** (13/32)	**0,002**	87,5 (28/32)	12,5 (4/32)	0,749
Дикий тип гена, % (n)	88,3 (68/77)	**11,7** (9/77)		87 (67/77)	**13** (10/77)		89,5 (69/77)	10,4 (8/77)	
Данные цитогенетических исследований									
Нормальный кариотип, % (n)	73,2 (41/56)	**26,8** (15/56)	**0,009**	73,2 (41/56)	26,8 (15/56)	0,217	94,6 (53/56)	5,4 (3/56)	0,156
Патологический кариотип, % (n)	92,5 (49/53)	**7,5** (4/53)		83 (44/53)	17 (9/53)		86,8 (46/53)	13,2 (7/53)	
t(8;21) (q22;q22), % (n)	100 (11/11)	0 (0/11)	0,1	90,9 (10/11)	9,1 (1/11)	0,251	**7,5** (7/94)	**36,4** (4/11)	**0,004**

Примечание: ДТ – дикий тип гена (wild-type), М – мутированный статус гена

Анализ результатов NGS и влияние сопутствующих мутаций на прогноз

По данным NGS во всех проанализированных образцах были обнаружены дополнительные однонуклеотидные замены в генах различных функциональных категорий. Медиана числа мутированных генов на один проанализированный образец составила 8 (от 4 до 43), у большинства пациентов (66,7% (12/18)) количество обнаруженных однонуклеотиных замен варьировалось от 5 до 10. Чаще сопутствующие мутации затрагивали гены, вовлеченные

в регуляцию различных сигнальных путей (20,3%), репарацию ДНК (18%) и кодирующие рецепторные киназы (15,6%) (рисунок 3, А). У пациентов с мутациями генов эпигенетической регуляции мутированными оказывались следующие гены: *NRAS/KRAS* в 44,4% (8/18) случаев, *NF1* – в 38,9% (7/18), *KMT2C/D* – в 38,9% (7/18), *ROS1* – в 27,8% (5/18), *MSH6* – в 27,8% (5/18), *ATM* – в 27,8% (5/18) (рисунок 3, Б).

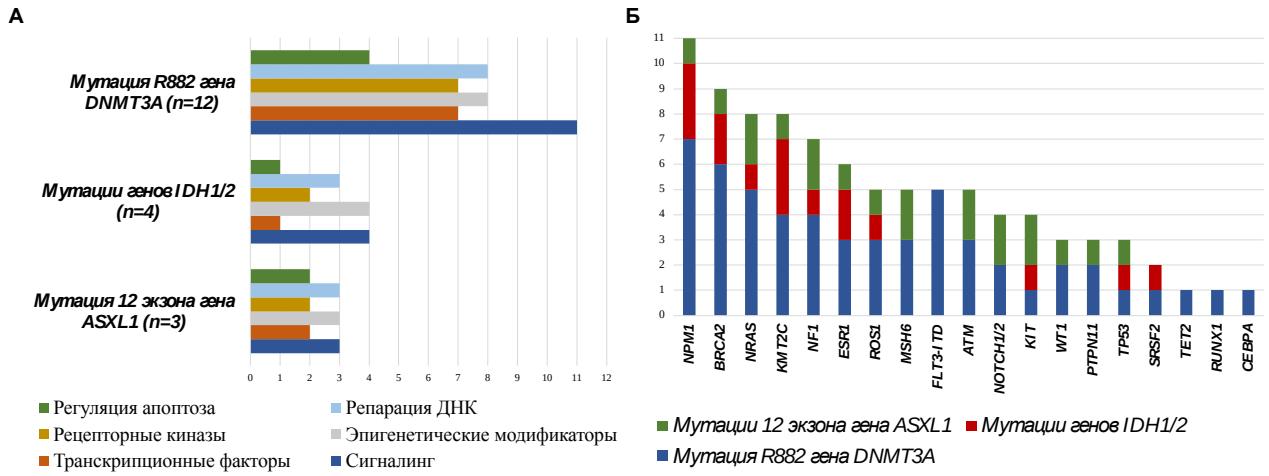

Рисунок 3 – Профиль сопутствующих мутаций у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутированным статусом генов *IDH1/2*, *DNMT3A* и *ASXL1*: А – Мутации генов различных функциональных категорий; Б – Количество случаев детекции мутаций в отдельных генах

Увеличение мутационного бремени оказывало негативное прогностическое влияние. Порогом отсечения для прогнозирования недостижения ПР по данным ROC-анализа было общее количество мутированных генов в дебюте заболевания ≥ 9 (чувствительность – 75%, специфичность – 85,7%, AUX=0,804, p=0,049) (рисунок 4, А). Пациенты в этой группе реже достигали ПР после первого индукционного курса терапии (27,3% (3/11)) по сравнению с группой больных с меньшим количеством мутированных генов (83,3% (5/6), p=0,027) (рисунок 4, Б).

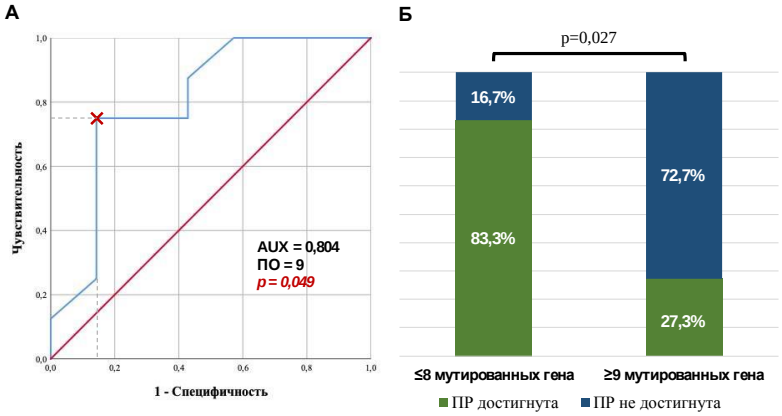

Рисунок 4 – Достижение полной ремиссии после первого индукционного курса терапии у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутациями в генах эпигенетической регуляции: А – ROC-кривая модели прогнозирования недостижения полной ремиссии в зависимости от количества мутированных генов; Б – Достижение полной ремиссии в зависимости от общего количества мутированных генов

Прогностическое значение имело не только количество детектируемых мутаций, но и то, какие именно гены оказываются мутированными. При одновременной детекции мутаций в гене *NF1* у пациентов с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции также отмечалось снижение вероятности достижения ПР после первого индукционного курса терапии (40% (2/5) против 87,5% (7/8), p=0,021) (рисунок 5, А). Сопутствующие мутации генов

NRAS/KRAS, хотя и не оказывали статистически значимого влияния на вероятность достижения ПР, развития РР и БРВ, негативно отражались на показателях ОВ: медиана 14 мес. [95% ДИ 4-6,3] против 21,2 мес. [95% ДИ 4,3-12,8] при диком типе генов *NRAS/KRAS*, p=0,045 (рисунок 5, Б).

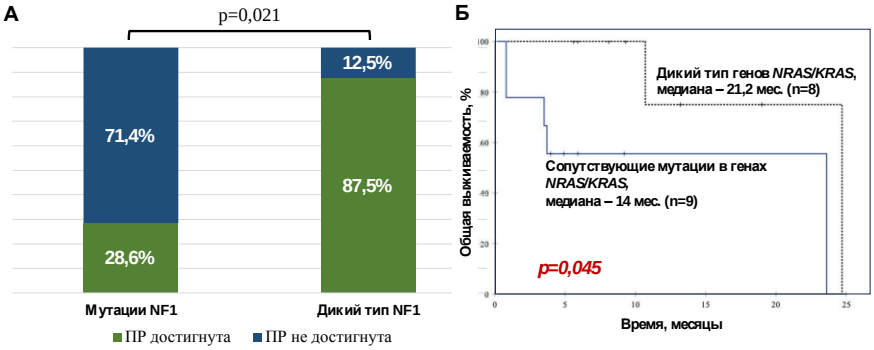

Рисунок 5 – Прогноз пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутациями в генах эпигенетической регуляции в зависимости от мутационного статуса генов *NF1* и *NRAS/KRAS*: А – Достижение полной ремиссии у пациентов с мутациями гена *NF1* и с диким типом гена *NF1*; Б – Общая выживаемость пациентов с и без мутаций генов, кодирующих сигнальный путь RAS (*NRAS/KRAS*) (все варианты терапии)

Анализ показателей прогноза пациентов с впервые выявленным ОМЛ

Перед проведением исследования прогностического значения мутаций в генах эпигенетической регуляции были проанализированы такие факторы прогноза, как мутационный статус генов *NPM1* и *FLT3* (мутация ITD), группа генетического риска (ELN-2022) и выбор варианта индукционной терапии с целью оценки репрезентативности выборки.

В случаях выявления мутации *FLT3*-ITD отмечалось увеличение вероятности развития РР (14,6% (7/48) против 40% (8/20), p=0,022) и снижение показателей БРВ (медиана 5,5 мес. [95% ДИ 2,34-8,66] против 10,5 мес. [95% ДИ 7,78-20,42], p=0,036). КЧР составила 73,3% у пациентов с мутацией ITD в гене *FLT3* (95% ДИ 54,3-98,9) против 63,5% в группе без мутации ITD (95% ДИ 46,3-87,1) (p=0,044).

Пациенты с мутированным статусом гена *NPM1* чаще достигали ПР (88,9% (24/27) против 65,8% (48/73) в группе с диким типом *NPM1*, p=0,023). Выявление сопутствующей мутации ITD в гене *FLT3* негативно влияло на показатели прогноза данной когорты пациентов по сравнению с группой с диким типом гена *FLT3*. Так, отмечалось снижение частоты достижения ПР (66,7% (8/12) против 100% (15/15), p=0,016), увеличение риска развития РР (57,1% (4/7) против 7,1% (1/14), p=0,012) и ухудшение показателей ОВ (медиана не достигнута против 12,6 мес. [95% ДИ 5,2-20], p=0,047) и БРВ (медиана 14,8 мес. [95% ДИ 6,5-23] против 5,5 мес. [95% ДИ 3,7-7,3], p=0,008). КЧР составила 82,1% [95% ДИ 0,56-1,2] в группе пациентов с сопутствующей мутацией *FLT3*-ITD и 68,8% [95% ДИ 0,4-1,2] при негативном мутационном статусе (p=0,012) (рисунок 6).

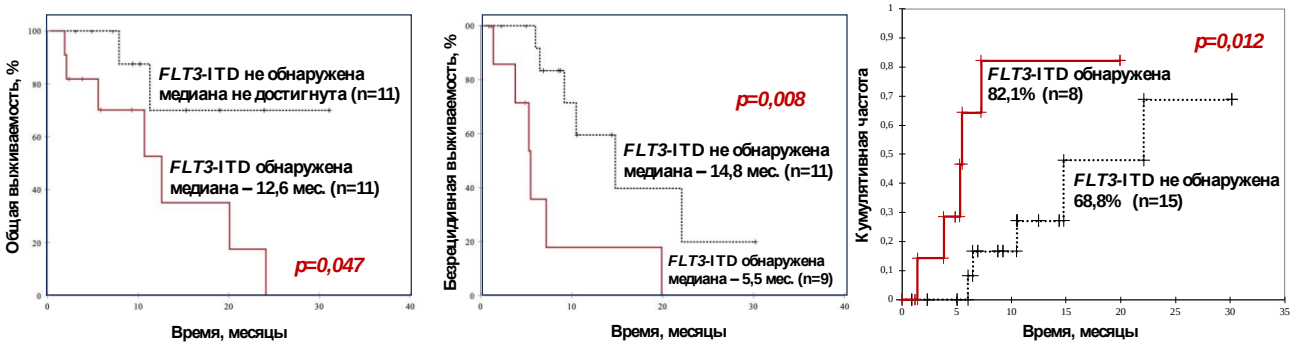

Рисунок 6 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов в группе пациентов с ОМЛ и мутированным статусом гена *NPM1* в зависимости от выявления сопутствующей мутации *FLT3*-ITD (все варианты терапии)

Группа генетического риска ELN-2022 коррелировала с частотой достижения ПР (в том числе после первого индукционного курса) и с вероятностью развития раннего (в течение первых 6 месяцев) рецидива в исследуемой когорте пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Валидация системы стратификации ELN-2022 в общей когорте пациентов с впервые выявленным ОМЛ: достижение полной ремиссии и развитие раннего рецидива в разных прогностических категориях

Группа генетического риска (ELN-2022)	**Благоприятная (n=24)**	**Промежуточная (n=55)**	**Неблагоприятная (n=29)**	**p**
Достижение ПР после первого индукционного курса	87,5% (21/24)	43,6% (24/55)	31% (9/29)	**<0,001**
Достижение ПР на фоне химиотерапии (до этапа алло-ТГСК)	100% (24/24)	69,1% (38/55)	89,7% (16/29)	**0,002**
Развитие раннего рецидива	0% (0/21)	26,7% (8/30)	33,3% (4/12)	**0,022**

Детекция благоприятных генетических аномалий была ассоциирована с улучшением показателей как ОВ (медиана не достигнута против 14,7 [95% ДИ 8,8-20,6] и 11,3 мес. [95% ДИ 5,8-16,8], p=0,026), так и БРВ (медиана 14,8 мес. [95% ДИ 2,1-27,5] против 7,2 [95% ДИ 4,6-9,7] и 8,1 мес. [95% ДИ 4,7-11,5], p=0,046). КЧР составила 58,6% [95% ДИ 0,36-0,95] в группе пациентов благоприятного генетического риска (p=0,047) (рисунок 7).

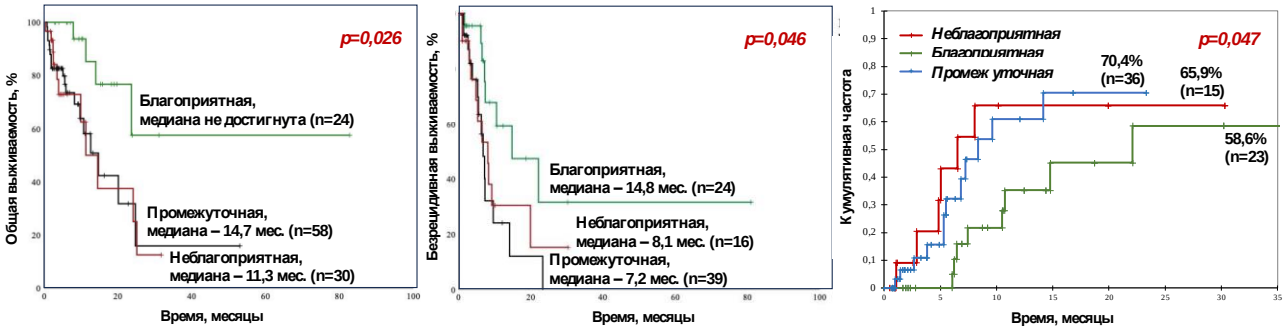

Рисунок 7 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ различных генетических групп риска (ELN-2022) (все варианты терапии)

Выбор варианта индукционной терапии также оказывал влияние на прогноз пациентов. Использование неинтенсивных схем лечения (монотерапия ГМА/МДЦ) приводило к уменьшению частоты достижения ПР по сравнению с другими вариантами терапии (комбинации венетоклакса с ГМА/МДЦ, «7+3», «FLAG+/-Ida») (7,7% против 52,8%, p=0,003). Медиана ОВ составила 5,1 мес. [95% ДИ 3-7,2] против 14 мес. [95% ДИ 5,4-22,6], соответственно (p=0,032). Назначение венетоклакс-содержащих режимов имело сопоставимые с режимами стандартной («7+3») и высокой («FLAG+/-Ida») интенсивности частоту достижения ПР и показатели ОВ (p>0,05).

Влияние мутаций генов эпигенетической регуляции в изолированном варианте на прогноз пациентов с впервые выявленным ОМЛ

Мутации генов IDH1/2. В группе пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2* частота достижения ПР была равной 85,7% (18/21), рецидив в течение первых 6 месяцев зарегистрирован у одного пациента (6,25%, 1/16). Медиана БРВ составила 14,1 мес., а КЧР – 48,4%. Статистически значимых различий по сравнению с группой пациентов без мутаций выявлено не было (p>0,05). Медиана ОВ пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2* составила 30,7 мес. [95% ДИ 0-68,5], в то время как в когорте пациентов без мутаций она была равной 11,3 мес. [95% ДИ 7,2-15,4] (p=0,03) (рисунок 8).

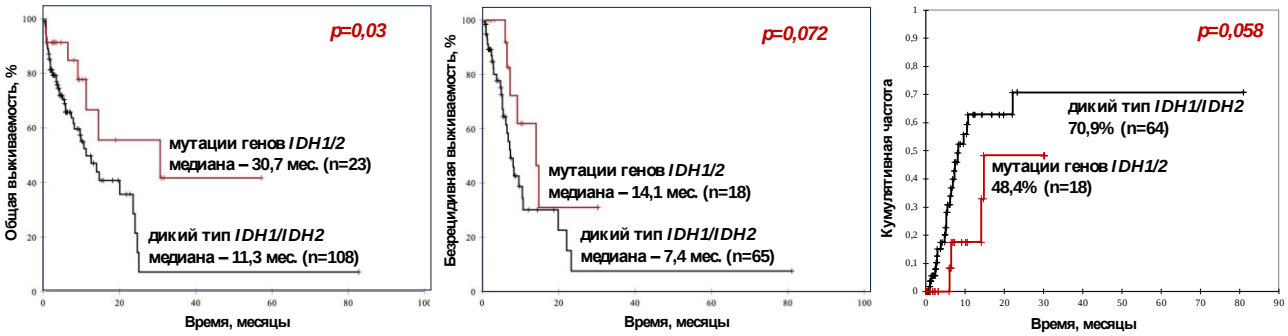

Рисунок 8 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ в зависимости от мутационного статуса генов *IDH1/2* (все варианты терапии)

Расхождения в результатах анализа ОВ и БРВ, возможно, обусловлены характером проводимой противорецидивной терапии у пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2* в случаях развития рецидива. Анализ эффективности различных вариантов противорецидивной терапии в рамках настоящего исследования не проводился.

Мутация R882 гена DNMT3A. В общей группе пациентов с мутацией R882 частота достижения ПР составила 81,8% (18/22). В течение первого полугода развитие рецидива зарегистрировано у четырех пациентов. Мутация R882 в гене *DNMT3A* не приводила к статистически значимым изменениям показателей ОВ, БРВ, КЧР, частоты достижения ПР и вероятности развития РР в общей когорте (p>0,05). В группе пациентов с нормальным кариотипом отмечалось ухудшение показателей ОВ при мутированном статусе гена *DNMT3A*: медиана составила 11,3 мес. [95% ДИ 1-21,6], в то время как в группе пациентов без мутации она была равной 24,1 мес. [95% ДИ 16,7-31,5] (p=0,048). Статистически значимых различий в показателях БРВ и КЧР выявлено не было (p>0,05) (рисунок 9).

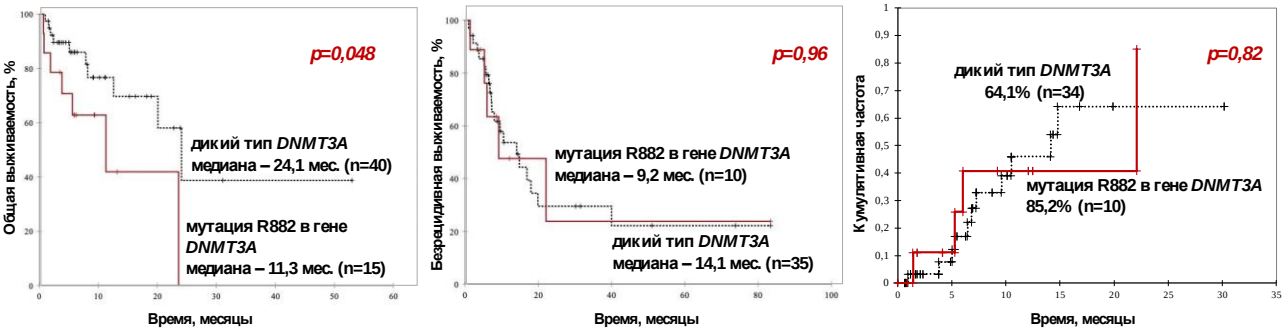

Рисунок 9 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ и нормальным кариотипом в зависимости от мутационного статуса гена *DNMT3A* (все варианты терапии)

Мутации 12 экзона гена ASXL1. Пациенты, несущие мутации 12 экзона гена *ASXL1*, без дополнительных генетических аномалий благоприятного риска (t(8;21), inv(16), мутации гена *NPM1* без *FLT3*-ITD), имели худший прогноз, чем пациенты с диким типом гена *ASXL1*. Так, средний срок до регистрации неблагоприятного исхода в группе пациентов с мутациями гена *ASXL1* составил 2,5 мес. [95% ДИ 0-5] (общее количество неблагоприятных исходов – 3), в то время как медиана ОВ пациентов с диким типом гена *ASXL1* была равной 14 мес. [95% ДИ 9,9-18,1] при общем количестве неблагоприятных исходов – 46 (p=0,01, логранговый критерий). Показатели БРВ, КЧР и частота развития РР в данной когорте не оценивались ввиду низкой достоверности на фоне малого количества пациентов с мутациями гена *ASXL1*, достигших ПР (n=2).

Влияние на прогноз часто детектируемых сочетаний мутаций генов эпигенетической регуляции с генетическими аномалиями известной прогностической значимости

Мутации генов IDH1/2. Несмотря на выявленную кооперацию мутаций в генах *IDH1/2* с благоприятными генетическими аномалиями, в частности с мутациями гена *NPM1*,

статистически значимых различий в частоте достижения ПР, развития РР, показателях ОВ, БРВ и КЧР в зависимости от мутационного статуса генов *IDH1/2* в данных группах выявлено не было (p>0,05).

Мутации 12 экзона гена ASXL1. Мутации гена *ASXL1* имели кооперацию с хромосомной аберрацией t(8;21) (q22;q22), относящейся к благоприятной, с точки зрения прогноза, генетической поломке (ELN-2022). Тем не менее, обнаружение мутаций 12 экзона гена *ASXL1* было ассоциировано со снижением частоты достижения ПР после первого индукционного курса терапии (50% (3/6) против 94,7% (18/19), p=0,01) у пациентов благоприятной прогностической категории. Также наблюдалось снижение показателей ОВ в данной когорте: медиана ОВ в случаях дикого типа гена *ASXL1* составила 30,7 мес. [95% ДИ 13,6-47,8] (при общем количестве неблагоприятных исходов – 8), в то время как при детекции мутаций 12 экзона средний срок до регистрации неблагоприятного исхода составил 3,5 мес. [95% ДИ 0-8,5] (общее количество неблагоприятных исходов – 4, p=0,034, логранговый критерий) (рисунок 10, А).

При одновременном выявлении у пациентов мутаций генов *ASXL1* и *NPM1* (n=4) средний срок до регистрации неблагоприятного исхода составил 0,8 мес. (общее количество неблагоприятных исходов – 3), в то время как медиана ОВ пациентов без сопутствующих мутаций гена *ASXL1* была равной 23,6 мес. [95% ДИ 10,5-35,7] (при общем количестве неблагоприятных исходов – 12, p=0,036, логранговый критерий).

Мутация R882 гена DNMT3A. В группе пациентов с благоприятными генетическими аномалиями (ELN-2022) было выявлено ухудшение показателей ОВ при мутированном статусе гена *DNMT3A*: медиана ОВ не была достигнута в случаях дикого типа гена, а при детекции мутации R882 она составила 11,3 мес. ([95% ДИ 0-26,7], p=0,027) (рисунок 10, Б).

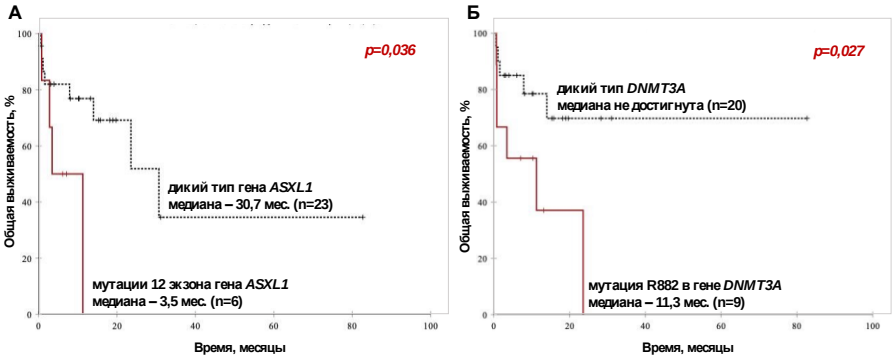

Рисунок 10 – Общая выживаемость пациентов с впервые выявленным ОМЛ благоприятной группы генетического риска (ELN-2022) в зависимости от мутационного статуса генов *ASXL1* (А) и *DNMT3A* (Б) (все варианты терапии)

При наличии у пациентов мутации *FLT3*-ITD отмечалось увеличение КЧР в случаях детекции сопутствующей мутации R882 в гене *DNMT3A* (100% против 60,8% [95% ДИ 0,37-1], p=0,036) (рисунок 11). Также была выше частота развития РР: 100% (3/3) против 29,4% (5/17) (p=0,022).

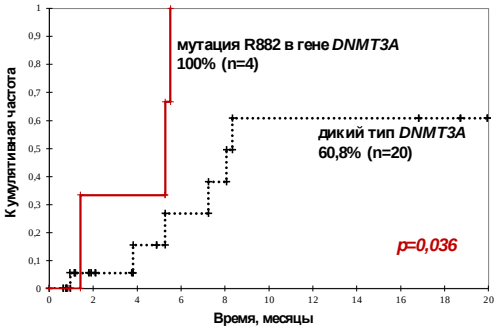

Рисунок 11 – Кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутацией *FLT3*-ITD в зависимости от мутационного статуса гена *DNMT3A* (все варианты терапии)

Мутация R882 в гене *DNMT3A* часто сочеталась с мутированным статусом гена *NPM1* и в данной когорте больных проявляла неблагоприятное прогностическое влияние. Так, в случаях обнаружения сопутствующей мутации R882 наблюдалось увеличение частоты развития РР: 50% (4/8) против 7,7% (1/13) в группе с диким типом гена *DNMT3A* (p=0,028). Медиана ОВ составила 10,7 мес. [95% ДИ 0-23,3] при наличии мутации R882 и 24,1 мес. [95% ДИ 17,9-30,3] в группе без неё (p=0,006), а БРВ – 5,5 мес. [95% ДИ 4,6-6,4] и 14,8 мес. [95% ДИ 0,8-28,8] соответственно (p=0,03). КЧР составила 83,3% [95% ДИ 0,58-1,19] в когорте с двойным мутационным статусом и 55% [95% ДИ 0,26-1,17] при отсутствии мутации R882 (p=0,045) (рисунок 12).

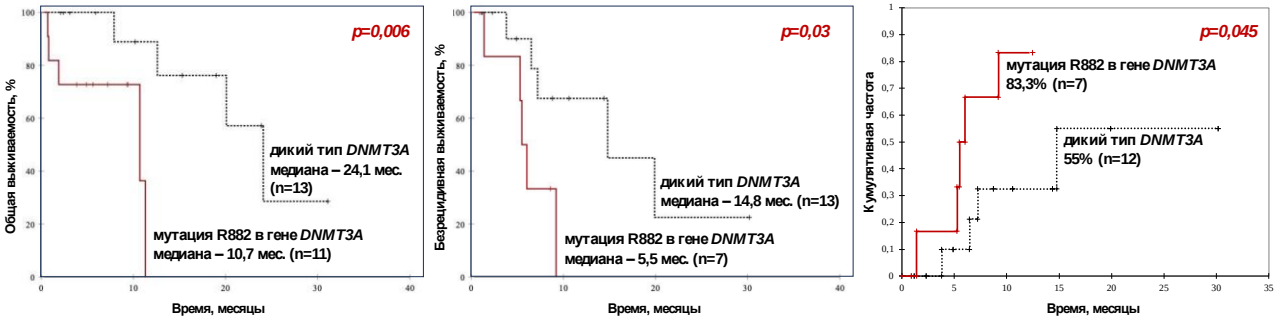

Рисунок 12 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ и мутированным статусом гена *NPM1* в зависимости от обнаружения сопутствующей мутации R882 в гене *DNMT3A* (все варианты терапии)

Наиболее неблагоприятное течение ОМЛ отмечено в когорте с тройным мутационным статусом, когда мутация R882 в гене *DNMT3A* сочеталась с мутацией *FLT3*-ITD и мутированным статусом гена *NPM1* (группа *«FND»*). Медиана ОВ у этих пациентов составила 10,7 мес., в то время как при диком типе гена *DNMT3A* (группа *«FN»*) она была равной 20,1 мес. [95% ДИ 8,1-32,1] (p=0,049). Показатели БРВ составили 5,3 мес. [95% ДИ 0-11,5] и 19,9 мес. [95% ДИ 0,1-39,7] соответственно (p=0,04). КЧР у пациентов группы *«FND»* составила 100%, а в когорте без мутации R882 гена *DNMT3A* -–50% (p=0,037) (рисунок 13). Частота развития рецидива в течение полугода также была выше в когорте *«FND»* – 100% (3/3) против 25% (1/4) (p=0,048).

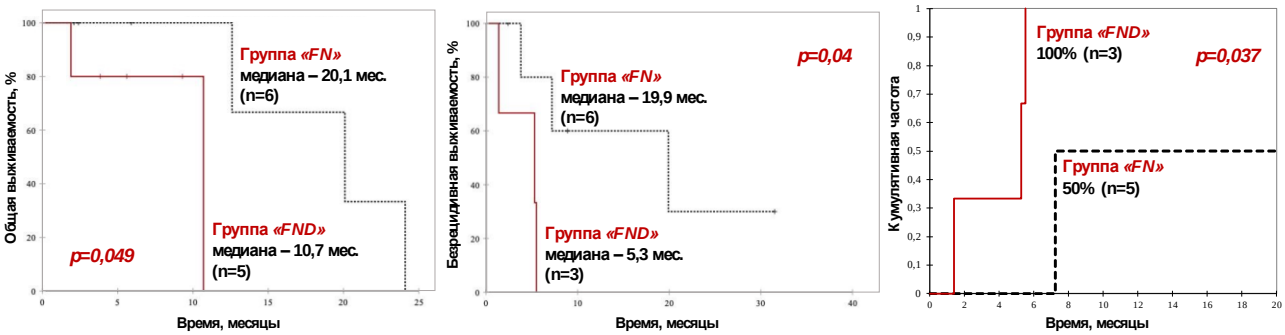

Рисунок 13 – Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с впервые выявленным ОМЛ, мутированным статусом гена *NPM1* и сопутствующей мутацией *FLT3*-ITD в зависимости от обнаружения мутации R882 в гене *DNMT3A* (все варианты терапии)

Примечание: группа *«FND»* – мутация R882 гена *DNMT3A* в сочетании с мутированным вариантом гена *NPM1* и мутацией *FLT3*-ITD

группа *«FN»* – мутированный вариант гена *NPM1* в сочетании с мутацией *FLT3*-ITD и диким типом гена *DNMT3A*

Выбор оптимального режима индукционной терапии в группе пациентов с мутациями генов эпигенетической регуляции

Было выявлено, что добавление венетоклакса к ГМА/МДЦ увеличивало вероятность достижения ПР после первого индукционного курса терапии у пациентов с мутированным статусом генов *IDH1/2* и *DNMT3A* (83,3% (5/6) против 0% (0/5) в группе пациентов, получивших монотерапию ГМА/МДЦ, p=0,006).

При многофакторном анализе (с учетом таких факторов, как возраст, кариотип, мутированный статус генов *NPM1, DNMT3A, IDH1/2*) когорты пациентов с мутациями генов *IDH1/2* режимы «Венетоклакс+ГМА/МДЦ», «7+3» и «FLAG+/-Ida» имели преимущество над монотерапией ГМА/МДЦ в контексте влияния на ОВ. В группе пациентов с мутированным статусом генов *NPM1* и *DNMT3A* улучшение показателей ОВ и БРВ выявлено при использовании стандартного режима «7+3» (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние различных вариантов терапии на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость (многофакторный анализ)

Вариант терапии	Влияние на показатели выживаемости	HR [95% ДИ]	p
Пациенты с мутациями генов *IDH1/2* – влияние на ОВ			
Венетоклакс+ГМА/МДЦ	Преимущество над монотерапией ГМА/МДЦ	0,33 [0,1-1]	**0,049**
«7+3»		0,17 [0,05-0,52]	**0,002**
«FLAG+/-Ida»		0,26 [0,075-0,9]	**0,033**
Пациенты с мутированным статусом генов *NPM1* и *DNMT3A* – влияние на ОВ			
Венетоклакс+ГМА/МДЦ	-	0,35 [0,12-1,07]	0,066
«7+3»	Преимущество над другими вариантами	0,17 [0,06-0,55]	**0,003**
«FLAG+/-Ida»	-	0,3 [0,08-1,13]	0,076
Пациенты с мутированным статусом генов *NPM1* и *DNMT3A* – влияние на БРВ			
Венетоклакс+ГМА/МДЦ	-	0,89 [0,3-2,57]	0,83
«7+3»	Преимущество над другими вариантами	0,31 [0,1-0,98]	0,466
«FLAG+/-Ida»	-	0,84 [0,13-5,33]	0,85

Сравнительный анализ факторов, влияющих на прогноз пациентов с впервые выявленным ОМЛ

С целью сравнительной оценки независимого влияния различных факторов на ОВ пациентов с впервые выявленным ОМЛ была выбрана мультипараметрическая модель, включающая в себя следующие ковариаты: возраст старше 60 лет, активность общей ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормы, гиперлейкоцитоз (WBC > $100x10^9$/л), трансформация из предшествующего МДС или МПН, мутированный вариант гена *NPM1* (без сопутствующей мутации R882 в гене *DNMT3A*), неблагоприятный кариотип (ELN-2022), мутация *FLT3*-ITD и комбинация мутации R882 в гене *DNMT3A* с мутированным статусом гена *NPM1*.

В данной мультипараметрической модели независимое негативное прогностическое значение в аспекте ОВ имели следующие факторы: вариант ОМЛ как трансформация из предшествующего МДС или исход МПН (HR 4,13; [95% ДИ 1,485-11,483], p=0,007), неблагоприятные цитогенетические аномалии (HR 3,945; [95% ДИ 1,205-12,919], p=0,023) и кооперация мутированного статуса гена *NPM1* с мутацией R882 в гене *DNMT3A* (HR 8,248; [95% ДИ 1,493-45,557], p=0,016). Стоит отметить, что наиболее весомым фактором с точки зрения показателя отношения рисков являлась комбинация мутаций в гене *NPM1* с мутацией R882 в гене *DMNT3A* (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ факторов, оказывающих влияние на общую выживаемость пациентов с впервые выявленным ОМЛ

Фактор	**Отношение рисков (ОР, HR)**	**95% ДИ**	**p**
Возраст >60 лет	1,028	0,407-2,595	0,953
Активность общей ЛДГ >250 Ед/л	2,247	0,682-7,408	0,307
Гиперлейкоцитоз (WBC>100x109/л)	2,303	0,465-11,417	0,307
Трансформация из предшествующего МДС/МПН	**4,13**	**1,485-11,483**	**0,007**
Мутированный статус гена *NPM1*	0,437	0,124-1,537	0,183
Неблагоприятные цитогенетические аберрации	**3,945**	**1,205-12,919**	**0,023**
Мутация *FLT3*-ITD	0,568	0,144-2,238	0,419
Сочетание мутации R882 в гене *DNMT3A* с мутированным статусом гена *NPM1*	**8,248**	**1,493-45,557**	**0,016**

При анализе БРВ с использованием аналогичной мультипараметрической модели, негативное прогностическое значение имели мутация *FLT3*-ITD (HR 7,419; [95% ДИ 1,751-31,423], p=0,007) и сочетание мутации R882 в гене *DNMT3A* с мутированным статусом гена *NPM1* (HR 11,401; [95% ДИ 1,494-86,979], p=0,019). При этом негативное прогностическое значение неблагоприятных цитогенетических аберраций нивелировалось.

Благоприятный прогноз в аспекте БРВ имели пациенты с мутациями гена *NPM1* в изолированном варианте (HR 0,101; [95% ДИ 0,019-0,543], p=0,008). (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ факторов, оказывающих влияние на безрецидивную выживаемость пациентов с впервые выявленным ОМЛ

Фактор	**Отношение рисков (ОР, HR)**	**95% ДИ**	**p**
Возраст >60 лет	0,639	0,204-2,002	0,442
Активность общей ЛДГ >250 Ед/л	0,331	0,091-1,201	0,093
Гиперлейкоцитоз (WBC>100x109/л)	1,003	0,207-4,872	0,997
Трансформация из предшествующего МДС/МПН	1,164	0,354-3,824	0,803
Мутированный статус гена *NPM1*	**0,101**	**0,019-0,543**	**0,008**
Неблагоприятные цитогенетические аберрации	1,055	0,19-5,84	0,951
Мутация *FLT3*-ITD	**7,419**	**1,751-31,423**	**0,007**
Сочетание мутации R882 в гене *DNMT3A* с мутированным статусом гена *NPM1*	**11,401**	**1,494-86,979**	**0,019**

В комбинации ковариат, указанных в таблице 7, комбинация «*FND*» имела существенное негативное влияние на ОВ (HR 4,21; [95% ДИ 1,08-16,4], p=0,038) и БРВ (HR 14,1; [95% ДИ 3,06-65,04], p=0,001), при этом показатели отношения рисков были выше, по сравнению с фактором наличия у пациента цитогенетических аномалий неблагоприятного риска (ОВ – HR 3,22; [95% ДИ 1,18-8,78], p=0,022 и БРВ – HR 3,75; [95% ДИ 1,017-13,86], p=0,047) (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ факторов, оказывающих влияние на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с впервые выявленным ОМЛ (для группы «*FND*»)

Фактор	**Отношение рисков (ОР, HR)**	**95% ДИ**	**p**
Общая выживаемость			
Группа *«FND»*	**4,21**	**1,08-16,4**	**0,038**
Мутации 12 экзона гена *ASXL1*	0,948	0,52-6,85	0,33
Неблагоприятные цитогенетические аберрации	**3,22**	**1,183-8,776**	**0,022**
Трансформация из предшествующего МДС/МПН	0,146	0,81-4,54	0,146
Пол	0,740	0,341-1,605	0,446
Гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания	1,630	0,579-4,587	0,355
Безрецидивная выживаемость			
Группа *«FND»*	**14,107**	**3,06-65,04**	**0,001**
Мутации 12 экзона гена *ASXL1*	1,5	0,394-5,708	0,552
Неблагоприятные цитогенетические аберрации	**3,753**	**1,016-13,858**	**0,047**
Трансформация из предшествующего МДС/МПН	2,117	0,751-5,97	0,156
Пол	0,522	0,217-1,258	0,522
Гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания	0,858	0,28-2,63	0,789

ВЫВОДЫ

1. По результатам оценки мутационного статуса генов *IDH1/2, DNMT3A, ASXL1* в группе пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, общая частота выявления мутаций эпигенетических модификаторов составила 35,4%. Мутации R140 гене *IDH1* и R132 в гене *IDH2* были обнаружены у 9,6% и 6,1% больных соответственно, R882 в гене *DNMT3A* у 17,7% больных, а мутации 12 экзона гена *ASXL1* – у 9,6% больных.

2. Мутации в генах-эпигенетических модификаторах ассоциированы с определенными клинико-гематологическими и генетическими характеристиками. Мутации в генах *IDH1* и *IDH2* – со старшим возрастом (медиана – 57,5 лет), нейтропенией (медиана – $0{,}5 \times 10^9$/л) и более высокой медианой уровня тромбоцитов (83×10^9/л) в дебюте заболевания, благоприятной группой генетического риска (ELN-2022), нормальным кариотипом и мутированным статусом гена *NPM1*.

У пациентов с мутацией R882 в гене *DNMT3A* отмечается более высокая медиана уровня бластных клеток в дебюте заболевания (78%) и чаще выявляются мутации в генах *NPM1* и *IDH1/2*.

Мутированный статус гена *ASXL1* ассоциирован с гиперэкспрессией CD56 на бластных клетках и чаще определяется у пациентов с t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1).

3. В группе пациентов с мутированным статусом генов эпигенетической регуляции отмечается высокая частота выявления сопутствующих однонуклеотидных замен: генов *NRAS/KRAS* в 44,8%, *NF1* – в 38,9%, *KMT2C/D* – в 38,9%, *ROS1* – в 27,8%, *MSH6* – в 27,8%, *ATM* – в 27,8% проанализированных образцов.

Неблагоприятное прогностическое значение несут мутации в генах *NRAS/KRAS* (медиана ОВ 14 мес. против 21,2 мес.) и *NF1* (частота достижения ПР 40% против 87,5%). Одновременная детекция мутаций в 9 и более генах ассоциирована со снижением вероятности достижения ПР после первого индукционного курса терапии (27,3% против 83,3%).

4. Выявлено, что мутации генов эпигенетической регуляции проявляют негативное

прогностическое значение в определенных когортах больных с впервые выявленным ОМЛ. В частности, мутация R882 гена *DNMT3A* – у пациентов с нормальным кариотипом (медиана ОВ 11,3 мес. против 24,1 мес.), благоприятной группы генетического риска (медиана ОВ 11,3 мес. против недостижения медианы), мутированным статусом гена *NPM1* (медиана ОВ 24,1 мес. против 10,7 мес., HR 8,248 (p=0,016); БРВ – 14,8 мес. против 5,5 мес., HR 11,401 (p=0,019); кумулятивная частота рецидивов – 83,3% против 55%, частота ранних рецидивов – 50% против 7,7%) и мутацией *FLT3*-ITD (частота рецидивов в течение полугода – 100% против 29,4%), кумулятивная частота рецидивов – 100% против 60,8%). Также было обнаружено, что пациенты благоприятной группы генетического риска и с мутированным статусом гена *NPM1* имеют худший прогноз при наличии сопутствующей мутации 12 экзона гена *ASXL1* (медиана ОВ – 3,5 мес. против 30,7 мес. и 0,8 мес. против 23,6 мес., соответственно)

5. Тройной мутационный статус (группа *«FND»* - мутация *FLT3*-ITD + мутированный тип гена *NPM1* + мутация R882 гена *DNMT3A*) ассоциирован с худшим прогнозом: медиана ОВ 10,7 мес. против 20,1 мес. в случаях кооперации только двух мутаций (мутация *FLT3*-ITD + мутированный тип гена *NPM1)*, медиана БРВ – 5,3 мес. против 19,9 мес., кумулятивная частота рецидивов – 100% против 50%, развитие раннего рецидива – 100% против 25%.

Негативное влияние кооперации *«FND»* на показатели ОВ (HR 4,21; [95% ДИ 1,08-16,4], p=0,038) и БРВ (HR 14,1; [95% ДИ 3,06-65,04], p=0,001) в многофакторном анализе характеризуется значением отношения рисков, превышающим фактор наличия неблагоприятных цитогенетических аномалий (ELN-2022) (HR 3,22; [95% ДИ 1,18-8,78], p=0,022 и HR 3,75; [95% ДИ 1,017-13,86], p=0,047, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам благоприятной группы генетического риска (ELN-2022), с нормальным кариотипом, мутированным статусом генов *NPM1* и *FLT3* (мутация ITD) рекомендовано проведение оценки мутационного статуса генов *IDH1/2, DNMT3A* и *ASXL1*.
2. Обнаружение мутации R882 в гене *DNMT3A* в сочетании с нормальным кариотипом, мутациями в генах *NPM1* и/или *FLT3* (мутация ITD) является неблагоприятным прогностическим фактором. В данной категории пациентов целесообразно рассмотрение вопроса о возможности выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии. Аналогичная тактика применима к когорте пациентов благоприятного генетического риска (ELN-2022) при выявлении сопутствующей мутации R882 в гене *DNMT3A* или мутаций 12 экзона гена *ASXL1*.
3. Пациентам, не являющимся кандидатами на проведение интенсивной терапии, показано определение мутационного статуса генов *IDH1/2* и *DNMT3A*. В случаях обнаружения мутаций рекомендовано отдавать предпочтение неинтенсивным вариантам терапии с включением ингибитора bcl-2 венетоклакса.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе настоящей работы данные подчеркивают необходимость продолжения исследований, посвященных изучению эпигенетических нарушений при ОМЛ. Актуальными для дальнейшего изучения в настоящее время остаются следующие вопросы:

1. Изучение патогенетических механизмов, объясняющих взаимосвязь множественных молекулярных альтераций, сопутствующих эпигенетическим нарушениям.
2. Оценка прогностической значимости сопутствующих дополнительных генных мутаций, выявляемых при NGS на большей когорте пациентов.
3. Определение показаний к выполнению алло-ТГСК в первой полной ремиссии для пациентов когорты «*FND*» и благоприятной прогностической группы риска в случаях сопутствующей детекции мутаций в генах эпигенетической регуляции.
4. Анализ эффективности добавления ингибитора bcl-2 венетоклакса к стандартным режимам индукционной терапии для пациентов с определяемыми мутациями генов-эпигенетических модификаторов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Girshova, L. MRD Level After Induction Therapy in NPM1-Mutated Patients Identifies Those at High Risk of Relapse and Defines Indications for HSCT / L. Girshova, I. Budaeva, A. Shatilova et al. // ClinicalLymphoma,Myeloma&Leukemia – September 2020. – S. 199.

2. Гиршова, Л.Л. Мутации генов эпигенетической регуляции при ОМЛ: частота встречаемости, влияние на прогноз. / Л.Л. Гиршова, И.Г. Будаева, А.А. Шатилова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – С. 130.

3. Белоцерковская, Е.В. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.В. **Белоцерковская, Е.К. Зайкова, А.А. Шатилова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13-21.**

4. Шатилова, А.А. Миелоидная саркома женских половых органов: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Д.В. Зайцев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 31-44.

5. Будаева, И.Г. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамицина в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азацитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза / И.Г. Будаева, Д.В. Зайцев, А.А, Шатилова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 299-307.

6. Shatilova, A. The myeloid sarcoma treated by Venetoclax with hypomethylating agent followed by stem cell transplantation: rare case report / A. Shatilova, L. Girshova, D. Zaytsev et al. // BMC women's health. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 184.

7. Шатилова, А.А. Оценка частоты встречаемости и прогностической значимости мутации DNMT3A среди пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, И.Г. Будаева и др. // ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ. Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 64.

8. Shatilova, A. AML-097: Impact of Genetic Alterations and Types of Chemotherapy on Outcomes of Patients with Extramedullary Acute Myeloid Leukemia and Myeloid Sarcoma: A Single-Center Experience / A. Shatilova, L. Girshova, D. Zaytsev et al. // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – P. S280-S281.

9. Girshova, L. AML-275: Non-Intensive Chemotherapy in Elderly: Low-Efficacy ICT is Too Toxic and Targeted Therapy is Optimal / L. Girshova, I. Budaeva, A. Shatilova // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – P. S298.

10. Budaeva, I. AML-288: The Combination of Gemtuzumab Ozogamicin and Azacitidine in the Treatment of Relapsed and Refractory AML / I. Budaeva, D. Zaytsev, A. Shatilova et al. // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – P. S301.

11. Шатилова, А.А. Влияние генетических аберраций и различных программ химиотерапии на результаты лечения пациентов с миелоидной саркомой и экстрамедуллярным поражением при остром миелоидном лейкозе / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Д.В. Зайцев и др. // Трансляционная медицина. Алмазовский молодежный медицинский форум – 2021. – Приложение №2. – С. 89-90.

12. Будаева, И.Г. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамицина в комбинации с «FLAG/FLAG-IDA» или азацитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза / И.Г. Будаева, Д.В. Зайцев, А.А. Шатилова и др. // Трансляционная медицина. Алмазовский молодежный медицинский форум – 2021. – Приложение №2. – С. 82-83.

13. Шатилова, А.А. Эффективность различных вариантов химиотерапии и роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с миелоидной саркомой и

экстрамедуллярным поражением при остром миелобластном лейкозе: опыт одного центра / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Ю.Д. Матвиенко и др. // Гематология и трансфузиология. Материалы VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России. – 2021. – Приложение 67.2.2022. – С. 84.

14. Прокопьев, И.Е. Тройная таргетная терапия – новая перспектива для лечения острого миелоидного лейкоза с мутацией FLT3. Обзор литературы и собственный опыт / И.Е. Прокопьев, А.А. Шатилова, И.Г. Будаева и др. // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 63-76.

15. Budaeva, I. AML-190 Targeted Therapy for R/R FLT3-Positive Acute Myeloid Leukemia is as Effective as Salvage Intensive Chemotherapy but Less Toxic and With Better Long-Term Results / I. Budaeva, A. Shatilova, D. Motorin et al // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2022. – Vol. 22. – P. S222-S223.

16. Shatilova, A. AML-396 Venetoclax-Containing Regimens Improve Outcomes of Intensive Treatment and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Extramedullary Acute Myeloid Leukemia / A. Shatilova, I. Budaeva, Yu. Matvienko et al. A// Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2022. – Vol. 22. – P. S246.

17. Шатилова, А.А. Гилтеритиниб - новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, И.Е. Прокопьев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 69-79.

18. Шатилова, А.А. Прогностическое значение соматических мутаций в генах эпигенетической регуляции при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике: результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного межрегионального исследования / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, А.В. Петухов и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 174-185.

19. Шатилова, А.А. Влияние эпигенетических мутаций на исходы терапии пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом с мутацией гена NPM1 / А.А. Шатилова, И. Г. Будаева, С. А. Силонов и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № S1. – С. 94-96.

20. Shatilova, A. AML-440 Extramedullary Acute Myeloid Leukemia: Could New Targets and Allogeneic Stem Cell Transplantation Improve Outcomes? / A. Shatilova, I. Budaeva, Yu. Matvienko et al. // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2023. – Vol. 23. – P. S300.

Список сокращений

алло-ТГКС – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
БРВ – безрецидивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
ГМА – гипометилирующие агенты
ДИ – доверительный интервал
МДС – миелодиспластический синдром
МДЦ – малые дозы цитарабина
МПН – миелопролиферативные новообразования
ОВ – общая выживаемость
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ПР – полная ремиссия
КЧР – кумулятивная частота рецидивов
РР – ранний (в течение первых 6 месяцев) рецидив
DNMT – DNA methyltransferase, ДНК-метилтрансфезара
ddPCR – цифровая капельная полимеразная цепная реакция
ELN – European LeukemiaNet (Европейская сеть по изучению лейкозов)
FND – кооперация мутации *FLT3*-ITD с мутированным типом гена *NPM1* и мутацией R882 гена *DNMT3A*
IDH1/2 – Isocitrate Dehydrogenase 1/2, изоцитратдегидрогеназы 1/2
NGS – Next-Generation Sequencing, секвенирование нового поколения