



С 22 по 25 июня 2017 г. состоялся 22-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) в г. Мадриде (Испания). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Материалы 22-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (июнь 2017 г., Мадрид)

А.Д. Ширин, О.Ю. Баранова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 27 августа 2017 г.

Принято в печать: 16 октября 2017 г.

Для переписки: Антон Дмитриевич Ширин, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: shirin-anton@mail.ru

Для цитирования: Ширин А.Д., Баранова О.Ю. Материалы 22-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (июнь 2017 г., Мадрид). Клиническая онкогематология. 2018;11(1):110–20.

Materials of the 22nd Congress of European Hematology Association (June, 2017; Madrid)

AD Shirin, OYu Baranova

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: August 27, 2017

Accepted: October 16, 2017

For correspondence: Anton Dmitrievich Shirin, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: shirin-anton@mail.ru

For citation: Shirin AD, Baranova OYu. Materials of the 22nd Congress of European Hematology Association (June, 2017; Madrid). Clinical oncohematology. 2018;11(1):110–20.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Известно, что миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, сопровождающихся нарушением созревания гемопоэтических клеток с их морфологическими и функциональными изменениями, а также повышенным риском развития острого лейкоза. МДС характеризуется одно-, двух- или трехростковой цитопенией в сочетании с гиперклеточным костным мозгом (неэффективный гемопоэз). Однако встречаются случаи с нормо- или гипоклеточным костным мозгом. Характерной, но не обязательной чертой заболевания является пролиферация бластных клеток, не превышающая 20 % в костном мозге и/или крови. Частота МДС увеличивается с возрастом.

Для МДС диагностически значимыми уровнями цитопении считаются: гемоглобин менее 100 г/л, абсолютное число нейтрофилов менее $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов менее 100×10^9 /л. Тем не менее диагноз может быть установлен и при более высоких показателях крови в случае обнаружения дисплазии и/или характерных цитогенетических нарушений. Клеточную линию в костном мозге принято считать морфологически измененной, если число диспластических элементов в ней составляет более 10 %.

При цитопении и отсутствии морфологических критериев заболевания, но наличии повторяющихся хромосомных аномалий рекомендуется мониторинг больных путем стандартного кариотипирования в связи с возможностью установления диагноза МДС в дальнейшем. Эта вероятность невелика при +8, del(20q), -Y в качестве единственных нарушений кариотипа.

При увеличении количества миелобластов до 20 % и более диагностируется острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Обучающая программа по патофизиологии МДС была представлена тремя лекциями.

Несомненный интерес вызвал доклад «**Биология миелодиспластического синдрома**» (Biology of myelodysplastic syndrome) [Kronke J, Ebert BL. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2014;8:227–36]. В докладе сообщается, что с увеличением возраста повышается число генетических и эпигенетических аномалий. Они могут вовлекать гены опухолевой супрессии и онкогены, что может привести к усилению процесса самообновления гемопоэтических стволовых клеток и индуцировать клональное кроветворение.

Этиология миелодиспластического синдрома

В последнее десятилетие в связи с достижениями химио- и лучевой терапии увеличилась продолжительность жизни пациентов. Однако одновременно возросло число лиц с риском развития МДС, связанного с противоопухолевым лечением. Это обусловлено тем, что злокачественные опухоли, связанные с лечением, развиваются в результате цитотоксического воздействия на здоровые клетки. Так, в одном из исследований показано, что миелоидные опухоли могут возникать из *TP53*-мутантного клона.

Соматические генетические аномалии при миелодиспластическом синдроме

При МДС сбалансированные аномалии кариотипа встречаются крайне редко. При окраске на G-полосы частота делеций и амплификаций достигает 50 %. Среди наиболее частых аномалий обнаруживаются $-5/\text{del}(5q)$ (15 %), $-7/\text{del}(7q)$ (10 %), $\text{del}(20q)$ (4 %), трисомия хромосомы 8 (8 %), сложный кариотип с 3 хромосомными перестройками и более (15 %). Например, гаплонедостаточность (наличие только одной копии гена, которой недостаточно для транскрипции и продукции белка) гена *RPS14* отвечает за развитие анемии при МДС с $\text{del}(5q)$. Утрата функции *EZH2* и *CUX1* в результате их мутаций или делеций ответственна у части больных за возникновение $\text{del}(7q)$.

В последние годы геномное и экзомное секвенирование позволило выявить при МДС до 80–90 % хромосомных аномалий. Наиболее частые группы мутировавших генов — кодирующие факторы сплайсинга (*SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *SRSF2*, *SF3A1*, *PRPF40B*, *U2AF2*, *SF1*) и эпигенетические регуляторы (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *ATRX*, *EZH2*). К транскрипционным факторам с мутациями в стволовых клетках и миелоидных предшественниках относятся *RUNX1* и *ETV6*, к активаторам тирозинкиназного сигнального пути — *NRAS/KRAS*, *PTPN11* и *CBL/CBLB*. При МДС с $\text{del}(5q)$ нередко обнаруживаются мутации *RUNX1* и *SF3B1*. Кроме того, как и при многих злокачественных опухолях, наблюдается мутация гена *TP53*.

Следует отметить, что мутации в ряде генов (*NPM1*, *CEBPA*, *WT1*, *FLT3*) при МДС выявляются достаточно редко. Они более характерны для *de novo* ОМЛ. Мутации *JAK2* и *MPL* свойственны хроническим миелопролиферативным опухолям.

Мутации эпигенетических регуляторов

Аберрантное метилирование ДНК лежит в основе патогенеза МДС и ОМЛ. Гены, отвечающие за процесс гиперметилирования, окончательно не определены. Одним из них может служить ген опухолевой супрессии *CDKN2B* (p15). Мутация ДНК-метилтрансферазы 3A (*DNMT3A*) была обнаружена при ОМЛ в 22 % наблюдений, а при МДС — в 8 %. Мутация *DNMT3A* при ОМЛ ассоциирована с мутациями *NPM1* и *FLT3*, что редко наблюдается при МДС. Таким образом, снижение активности *DNMT3A* может уменьшить выраженность метилирования.

Субмикроскопические делеции 4q24 при миелоидных опухолях позволили обнаружить мутации гена *TET2* примерно у 20 % больных МДС. Эти мутации приводят к утрате функции белка *TET2*, который конвертирует 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин. Представляет интерес, что α -кетоглутарат продуцируется *IDH1* и *IDH2*. Мутации генов *IDH1* и *IDH2* типичны для ОМЛ и относительно редко наблюдаются у пациентов с МДС. Эти мутации нарушают слитные белки *IDH1* и *IDH2*, что приводит к формированию онкогенного метаболита (R)-2HG, который способствует трансформации гемопоэтических стволовых клеток за счет α -кетоглутарат-зависимых ферментов типа *TET2*. В этой связи мутации *IDH1/2* и *TET2*, взаимоисключающие при ОМЛ, ассоциированы с одинаковым эпигенетическим профилем, в частности с аберрантной эпигенетической регуляцией. Учитывая, что блок дифференцировки, вызванный (R)-2HG, имеет обратимый характер, активность мутантного *IDH*-пути может служить мишенью для лекарственного воздействия.

Утрата функции мутантных генов *EZH2* и *ASXL1* при миелоидных опухолях объясняется нарушенной регуляцией транскрипции, обусловленной метилированием гистонов. *EZH2* представляет собой часть комплекса *PRC2*, отвечающего за метилирование гистона 3 в лизинном остатке 27 (H3K27). Инактивационные мутации комплекса *PRC2* уменьшают метилирование и активацию экспрессии генов. Белок *ASXL1* взаимодействует с *EZH2/PRC2*, угнетая функцию гена *HOXA*. По этой причине мутации *ASXL1* способствуют миелоидной трансформации, увеличивая экспрессию *HOXA*. Мутации *ASXL1* и *TET2* зачастую обнаруживаются при МДС, а делеция обоих генов у мышей вызывает синдром, подобный миелодиспластическому.

Мутации гена *EZH2*, нарушающие его функции, наблюдаются при миелоидных опухолях, эпителиальном раке, В-клеточных неходжкинских лимфомах. Данная мутация приводит к повышению метилтрансферазной активности и метилированию H3K27. Различные типы мутации *EZH2* способны вызывать формирование некоторых вариантов злокачественных опухолей.

Мутации при сплайсинге РНК

Следует отметить мутации сплайсинга РНК в патогенезе МДС. В 2011 г. были идентифицированы мутации генов *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2* и *SRSF2*. С меньшей частотой обнаруживались мутации *SF3A1*, *PRPF40B*, *U2AF2* и *SF1*. Мутация *SF3B1* специфична для рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами и рефрактерной цито-

пении с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами. Она наблюдалась у 65–75 % пациентов. В то же время эта мутация встречалась только в 6,5 % наблюдений при вариантах без кольцевых сидеробластов. Напротив, мутация *U2AF1* отсутствовала при рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами и рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами, а при других вариантах МДС достигала 11 %. В культуре клеток мутация гена *U2AF1* ингибировала пролиферацию клеток и индуцировала апоптоз.

В клетках-предшественницах и в более зрелых элементах нарушение сплайсинга может приводить к дисплазии, апоптозу и цитопении. В гемопоэтических стволовых клетках эти мутации способны формировать клональное кроветворение.

Мутации в когезиновом комплексе

Мутации участников когезинового комплекса *STAG2*, *RAD21*, *SMC1A* и *SMC3* встречаются примерно у 8 % пациентов с МДС. Когезиновый комплекс важен для правильного разделения сестринских хроматид во время митоза. Показано, что полная утрата функции *STAG2* приводит к анеуплоидии. Тем не менее при ОМЛ гетерозиготные мутации *STAG2* связаны с нормальным кариотипом, что указывает на другие механизмы, способствующие злокачественной трансформации.

Микроокружение

Костный мозг включает комплекс структур различных клеточных типов, которые влияют на кроветворение. Гемопоэтические стволовые клетки находятся в определенных регуляторных нишах стромы костного мозга. В исследованиях на мышах наблюдалась дисфункция клеточной линии остеобластов при удалении белка *Dicer1*. Фенотип мышей

напоминал МДС человека: умеренная цитопения, дисплазия гемопоэтических клеток костного мозга, усиленный апоптоз и пролиферация кроветворных предшественников. Кроме того, у некоторых мышей была диагностирована миелоидная саркома. Важную роль микроокружения подтверждает более позднее исследование на мышах, которое продемонстрировало активационную роль мутации β -катенина в остеобластах и индуцировало развитие ОМЛ.

Заключение

Секвенирование следующего поколения у больных МДС позволило идентифицировать значительное число генетических аномалий, связанных со специфическими фенотипическими проявлениями заболевания. Например, мутации *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *U2AF1* и *ASXL1* определяют неблагоприятный прогноз общей выживаемости. Многие гены, бесспорно, связаны с проявлениями МДС, что подтверждается повторяющимися соматическими мутациями. Исследование мутаций этих генов требует дальнейшего изучения.

«Клональная эволюция миелодиспластических синдромов» (Clonal evolution in myelodysplastic syndromes) [Joop H. Jansen Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2017;11(1):140–2].

При использовании полного геномного и экзомного секвенирования были идентифицированы многие генетические мутации, лежащие в основе патогенеза МДС. Наиболее часто встречающиеся и повторяющиеся мутации генов могут быть отнесены к различным биологическим группам: транскрипционные факторы, белки сигнальной трансдукции, эпигенетические модификаторы, белки, участвующие в сплайсинге РНК, а также белки когезинового комплекса. Комбинация

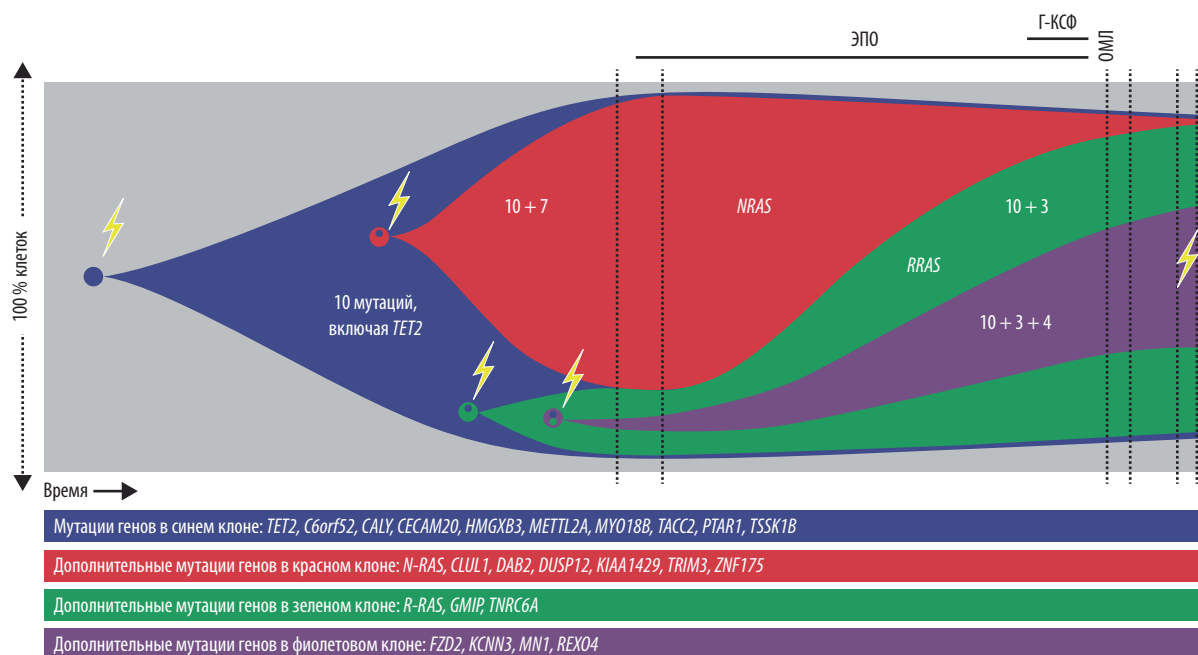


Рис. 1. Молекулярная эволюция миелодиспластических синдромов

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ОМЛ — острый миелоидный синдром; ЭПО — эритропоэтин.

Fig. 1. Molecular evolution of myelodysplastic syndromes

Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ЭПО — erythropoietin.

мутаций определяет гетерогенность МДС. Однако генетические aberrации нестабильны. Во время заболевания генетические комбинации клеток способны к эволюции за счет дополнительных мутаций (рис. 1). Этот процесс может влиять на биологию клеток при МДС, что отражается на их чувствительности к противоопухолевому лечению.

Канцерогенез — многоступенчатый эволюционный процесс, который обуславливает прогрессирование заболевания. В течение жизни во всех клетках могут возникать мутации генов, вызванные радиацией, химическим воздействием и нарушениями копирования ДНК во время клеточного цикла. Большинство из них нельзя отнести к патогенным. Однако, если мутации происходят в гене, ответственном за созревание клеток и их пролиферацию, этот процесс может привести к экспансии патологического клона. Кроме того, патогенетические мутации (драйверные мутации) могут сочетаться с уже существующими (пассажирскими мутациями). В недавних исследованиях показано, что клональная экспансия гемопоэтических клеток происходит значительно чаще, чем предполагалось ранее. У многих здоровых лиц в обширных клонах могут быть обнаружены соматические мутации генов, вовлеченные в формирование онкогематологических заболеваний. В большинстве подобных наблюдений обнаруживалась только одна мутация. Частота клонального процесса у здоровых лиц, обозначенная как клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP — clonal hematopoiesis of indeterminate potential), увеличивается с возрастом. Он зависит от мутации того или иного гена. В возрасте старше 70 лет в общей популяции обнаруживается более 10 % обширных гемопоэтических клонов. При МДС мутации эпигенетических регуляторов (*TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *DNMT3A*) встречаются достаточно часто, так же как и генов, ответственных за синтез белков сплайсинга РНК (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*). Перечисленные мутации неспецифичны для МДС.

МДС с кольцевыми сидеробластами в значительной степени коррелируют с мутациями *SF3B1*. Некоторые мутации зачастую встречаются в комплексе, другие — относятся к взаимоисключающим. При МДС эволюция заболевания определяется формированием доминантных клонов с дополнительными мутациями. Эволюционные группы характеризуются возникновением различных субклонов. Это приводит к их сосуществованию, что отличается частичным перекрестным набором мутаций. Генетическая эволюция при прогрессировании приводит к изменению характеристик заболевания, включая развитие ОМЛ. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что противоопухолевая терапия способна влиять на клональную эволюцию посредством супрессии определенных субклонов, однако цитостатическое воздействие оказывается неэффективным в отношении других субклонов. Например, леналидомид эффективен при делеции участка хромосомы 5q, но эффект препарата утрачивается при дополнительной мутации *TP53*. Зачастую различные генетические субклоны с разным набором мутаций встречаются одновременно, в т. ч. еще до начала противоопухолевого воздействия, что представляет трудности для терапии и вынуждает к применению комбинаций противоопухолевых препаратов.

«Анализ прогностических маркеров у 615 пациентов с миелодиспластическими синдромами, связанными с терапией: актуальны ли прогностические системы, в этой группе пациентов?» (Analysis of prognostic markers in 615 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes: are currently available scoring systems suitable in this patient group?) [Kuendgen A, et al. EHA 22nd Madrid Congress. Abstract S508].

Прогноз при МДС недавно был скорректирован международной системой оценки МДС (Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes — IPSS-R) (табл. 1–3).

Кроме того, в IPSS-R сообщается о показателях выживаемости в разных возрастных группах, в т. ч. старше 80 лет, для каждой прогностической группы, а также риске трансформации МДС в острый лейкоз.

Однако, как и в первоначальной прогностической системе IPSS, осуществлялся анализ у пациентов, ранее не получавших лечения, а пациенты с ранее проводимой противоопухолевой терапией (вторичные МДС) из исследования исключались.

С 1975 по 2015 г. анализу были подвергнуты истории болезни 446 пациентов. Прогностические влияние характеристик анализировалось с помощью унифицированных и многофакторных моделей и оценивалось по мере согласования для цензурированных данных (Dxy).

Медиана возраста пациентов составила 67 лет. В соответствии с классификацией ВОЗ у 2 % пациентов был синдром 5q-, у 6 % — рефрактерная анемия, у 3 % — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, у 27 % — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, у 9 % — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами, у 16 % — рефрактерная анемия с избытком бластов-1, у 18 % — рефрактерная анемия с избытком бластов-2, у 6 % — хронический миеломоноцитарный лейкоз-1, у 2 % — хронический миеломоноцитарный лейкоз-2, у 3 % — МДС неуточненный, у 8 % — ОМЛ (рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации). Цитогенетические группы прогноза по шкале IPSS-R: 2 % — очень благоприятный, 44 % — благоприятный, 17 % — промежуточный, 16 % — неблагоприятный и 21 % — очень неблагоприятный. Прогностические группы риска IPSS-R в 8 % случаев соответствовали очень низкому риску, в 26 % — низкому, в 16 % — промежуточному, в 22 % — высокому и в 27 % — очень высокому.

К первичным заболеваниям наиболее часто относились неходжкинские лимфомы (19 %), рак молочной железы (16 %), множественная миелома (10 %), лимфома Ходжкина (6 %), ОМЛ (6 %). Химиотерапия проводилась 75 % больным, лучевая — 47 %. Большинство пациентов получали комбинированные режимы противоопухолевой терапии: алкилирующие препараты — 59 %, ингибиторы топоизомеразы — 35 %, антитубулиновые агенты — 28 % и антиметаболиты — 38 %.

Латентный период варьировал в пределах ≤ 3 лет (22 % пациентов), > 3–≤ 6 лет (26 %), > 6–≤ 12 лет (31 %), > 12 лет (21 %).

Таблица 1. Оценка прогностических признаков при миелодиспластических синдромах по шкале IPSS-R [Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012;120(12):2454–65]

Признак	Количественная оценка, баллы						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Кариотип	Очень благоприятный	—	Благоприятный	—	Промежуточный	Неблагоприятный	Очень неблагоприятный
Число бластных клеток в костном мозге, %	≤ 2	—	> 2–< 5	—	5–10	> 10	—
Гемоглобин, г/л	≥ 100	—	80–100	< 80	—	—	—
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	≥ 100	50–100	< 50	—	—	—	—
АЧН, ×10 ⁹ /л	≥ 0,8	< 0,8	—	—	—	—	—

АЧН — абсолютное число нейтрофилов; «—» — не оценивается.

Таблица 2. Цитогенетическая шкала прогноза IPSS-R

Группа прогноза	Цитогенетическая аномалия
Очень благоприятный	–Y, del(11q)
Благоприятный	Нормальный кариотип, del(5q), del(12p), del(20q), две аномалии, включающие del(5q)
Промежуточный	del(7q), +8, +19, i(17q), любые другие независимые клональные аномалии, включающие одну или две хромосомных перестройки
Неблагоприятный	–7, inv(3)/t(3q)/del(3q), две аномалии, включающие –7/del(7q), комплексный кариотип (3 аномалии)
Очень неблагоприятный	Комплексный кариотип (> 3 аномалий)

Таблица 3. Группы риска по шкале IPSS-R и их прогностическое значение

Группа риска	Суммарное число баллов	Медиана общей выживаемости, годы	Время трансформации МДС в острый лейкоз у 25 % больных, годы
Очень низкий	≤ 1,5	8,8	Не достигнуто
Низкий	> 1,5–3	5,3	10,8
Промежуточный	> 3–4,5	3,0	3,2
Высокий	> 4,5–6	1,6	1,4
Очень высокий	> 6	0,8	0,73

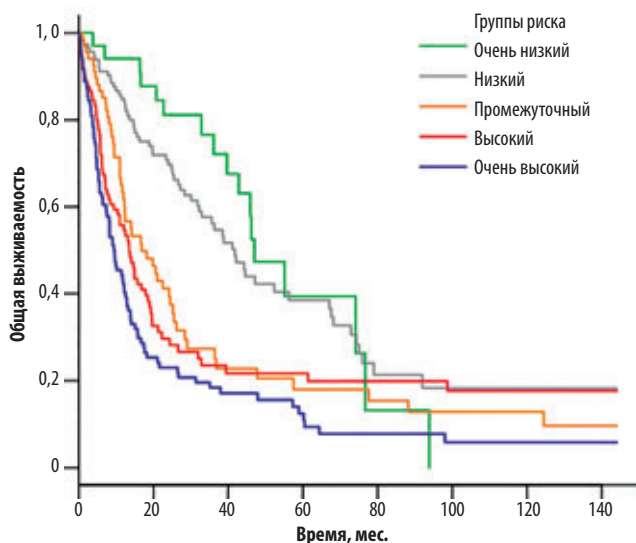


Рис. 2. Общая выживаемость больных со вторичными миелодиспластическими синдромами в группах риска, выделенных по шкале IPSS-R

Fig. 2. Overall survival of patients with secondary myelodysplastic syndromes in IPSS-R risk groups

Медиана периода наблюдения от времени установления диагноза МДС составила 56 мес., медиана общей выживаемости — 17 мес. После диагностики МДС лечение осуществлялось 30 % пациентам, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток — у 17 %.

Преимущественное влияние на выживаемость оказывали время от диагностики МДС, уровень гемоглобина и лактатдегидрогеназы, а также предшествующее лечение алкилирующими агентами. Латентный период более 12 лет обуславливал высокий риск ОМЛ. Следует отметить, что уровень гемоглобина и особенности цитогенетического анализа оказывали наибольшее влияние на показатели выживаемости, а число бластных клеток — на развитие ОМЛ. Согласно собственным результатам, при вторичных МДС шкала IPSS-R имеет меньшее значение (D_{xy} 0,32), чем при первичных вариантах заболевания (рис. 2).

В отличие от более ранних публикаций, в которых сообщалось о 90 % aberrантного кариотипа при вторичных МДС, в настоящем исследовании у значительного числа больных были обнаружены аномалии благоприятного прогноза по градации IPSS-R. Следует отметить, что в ряде наблюдений предшествующее лечение могло быть не связано с развившимися позже МДС. С целью оптимизировать прогностическую систему для вторичных МДС необходимо проводить дальнейшие исследования.

«Клинические и молекулярные факторы прогноза при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз, у пациентов с МДС низкого риска» (Clinical and molecular predictors of response to erythropoiesis stimulating agents (ESA) in lower risk MDS patients) [Kosmider O, et al. EHA 22nd Madrid Congress. Abstract S507].

Частота ответа на эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) у пациентов с МДС низкого риска достигает 50 %. Однако молекулярные факторы, влияющие на эффективность ЭСП, остаются недостаточно изученными.

В настоящей работе изучались прогностические факторы, влияющие на эритропоэз (критерии IWG 2006 г.) у 90 пациентов с МДС низкого риска, получавших терапию ЭСП во Франции, Италии и Германии. У 79 из них осуществлен анализ 39 мутаций генов, повторяющихся при миелоидных опухолях.

Медиана возраста больных составила 74 года, мужчин было 56 %. Трансфузионная зависимость по эритроцитам зарегистрирована у 26 % больных, медиана уровня гемоглобина — 95 г/л (диапазон 62–110 г/л), медиана сывороточного эритропоэтина (ЭПО) — 59 ед./л (диапазон 11–1856 ед./л). Диагноз по классификации ВОЗ: 21 % — рефрактерная анемия; 24,4 % — рефрактерная анемия с избытком бластов-1; 24,6 % — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; 24,4 % — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; 2 % — del(5q); 3,6 % — МДС неуточненный. Распределение пациентов по шкале IPSS-R: очень благоприятный (6,6 %), благоприятный (59,7 %) и промежуточный прогноз (33,7 %). У 85 % больных наблюдался дизэритропоэз, у 62 % — дисгранулоцитопоз, у 67 % — дисмегакариоцитопоз. Гематологическое улучшение эритропоэза отмечено в 64,5 % наблюдений при медиане ответа 19,8 мес.

Клональные и субклональные мутации были обнаружены в генах *SF3B1* (40,5 %), *TET2* (35,4 %), *ASXL1* (31,4 %), *DNMT3A* (20,2 %), *UZF1* (10,1 %), *SRSF2* (8,8 %), *IDH1/IDH2* (7,4 %), *RUNX1* (2,5 %), *STAG2* (11,4 %), *NRAS* (3,7 %), *KRAS* (3,7 %), *BCOR* (3,7 %), *JAK2*, *PHF6*, *CBL* — по 1 пациенту каждая. По крайней мере у каждого из 86,1 % больных МДС была выявлена хотя бы одна мутация.

При однофакторном анализе с неудовлетворительным гематологическим улучшением коррелировали мужской пол, уровень сывороточного ЭПО > 100 ед./л, группы прогноза по шкале IPSS-R (промежуточная против очень благоприятной и благоприятной). Выраженным гематологическим улучшением эритропоэза характеризовались больные с 2 мутациями и менее ($p = 0,02$), отсутствием мутаций *SF3B1*, *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A*, с возрастом, особенностями кариотипа, дисплазией. В логистической регрессионной модели мужской пол, уровень сывороточного ЭПО > 100 ед./л и необходимость в трансфузиях эритроцитов, но не число мутаций значительно коррелировали с неудовлетворительным гематологическим улучшением.

Таким образом, наличие более 2 мутаций служило неблагоприятным фактором прогноза гематологического улучшения эритропоэза при терапии ЭСП. Однако при многофакторном анализе результаты мутационного исследования утрачивали прогностическую ценность, в то время как стандартные показатели, особенно трансфузионная зависимость и уровень сывороточного ЭПО, сохраняли прогностическое значение.

«Луспатерцепт повышает уровень гемоглобина и снижает трансфузионную нагрузку у пациентов с МДС с низким или промежуточным-1 прогнозом: предварительные результаты II фазы исследования МДС»

(Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): preliminary results from the phase 2 pace-MDS study) [Platzbecker U, et al. EHA 22nd Madrid Congress. Abstract S509].

Луспатерцепт (ACE-536) представляет собой белок с функциональной активностью (модифицированный

рецептор активации IIB-IgG Fc), который использовался для лечения анемии при неэффективном эритропоэзе. У больных МДС отмечается повышение уровня GDF11 (фактор роста и дифференцировки 11) и aberrantный сигнальный путь Smad2/3 в костном мозге. Луспатерцепт связывается трансформирующим фактором роста β (TGF- β), включая GDF11, ингибирует сигнальный путь Smad2/3 и стимулирует поздние этапы эритроидной дифференцировки, что отличает его от ЭСП.

В настоящем многоцентровом исследовании II фазы оценивалась эффективность луспатерцепта у пациентов с анемией низкого/промежуточного-1 риска по шкале IPSS. Луспатерцепт назначался в виде п/к инъекций каждые 3 нед. в дозе 0,125–1,75 мг/кг (суммарно до 5 доз) с последующим 3-месячным периодом наблюдения. В исследование включено 27 больных в когорту с эскалацией дозы препарата и 31 — в группу с постоянной дозой.

У пациентов с низкой трансфузионной нагрузкой средний первоначальный уровень гемоглобина составил 86 г/л. Этой группе луспатерцепт назначался по 0,75–1,75 мг/кг ($n = 13$). Частота ответа составила 77 (увеличение гемоглобина на 15 г/л и более в течение 2 нед.) и 69 % (по критериям IWG — увеличение гемоглобина на 15 г/л и более в течение 8 нед.). Среднее максимальное увеличение уровня гемоглобина (27 г/л) отмечено в группе, получавшей высокие дозы препарата, а в группе низких доз — 9 г/л. Максимальный ответ наблюдался у больных с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами и/или мутациями *SF3B1*.

Переносимость препарата в целом удовлетворительная. Наиболее часто (> 10 %) отмечалась боль в костях, головная боль, диарея, миалгия и боль в конечностях.

Результаты применения луспатерцепта указывают на необходимость продолжения клинических исследований у больных МДС низкого и промежуточного риска.

«Исследование II фазы дозозависимости сотатерцепта (ACE-011) у пациентов с МДС низкого риска и анемией, требующей гемотрансфузий»

(A phase 2, dose-finding study of sotatercept (ACE-011) in patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and anemia requiring transfusion) [Komrokji R, et al. EHA 22nd Madrid Congress. Abstract S510].

Анемия — характерный признак МДС. Она представляет трудности для лечения, особенно после неудачи терапии ЭСП. Сотатерцепт (ACE-011) — новый и первый в своем классе слитый белок рецептора активина типа IIA, который воздействует на поздние этапы эритропоэза и способствует высвобождению зрелых эритроцитов в кровотоке.

Во II фазе клинического исследования оценивалась безопасность, переносимость и эффективность сотатерцепта у больных МДС низкого риска с анемией.

С февраля 2015 г. ко времени публикации результатов было включено 59 больных МДС низкого и проме-

жуточного риска с анемией при использовании ЭСП без эффекта, его утратой или снижением эффективности. Сотатерцепт назначался п/к в дозах 0,1 ($n = 7$), 0,3 ($n = 6$), 0,5 ($n = 21$), 1,0 ($n = 20$) и 2,0 мг/кг ($n = 5$) каждые 3 нед. (суммарно до 8 доз). Медиана возраста составила 71 год, мужчин было 66 %. Медиана времени от установления диагноза составила 4 года, медиана числа трансфузий эритроцитов — 6 в течение 8 нед. Ранее по поводу МДС больные получали ЭСП ($n = 56$, 95 %), гипометилирующие средства ($n = 31$, 53 %), леналидомид ($n = 27$, 46 %), а также другие препараты ($n = 26$, 44 %).

У 53 пациентов была оценена эффективность. Гематологическое улучшение эритропоэза не достигнуто у 7 пациентов при дозе препарата 0,1 мг/кг. Эффект зарегистрирован у 4 (67 %) из 6, 9 (45 %) из 20 и 10 (50 %) из 20 больных, получавших 0,3, 0,5 и 1,0 мг/кг препарата соответственно. У 6 (13 %) из 45 пациентов наблюдалась независимость от трансфузий эритроцитов в течение 8 нед. и более. Медиана продолжительности ответа составила 67,5, 107 и 122,5 дня при назначении препарата в дозе 0,3, 0,5 и 1,0 мг/кг соответственно. Оценка результатов лечения сотатерцепта в дозе 2 мг/кг продолжается.

В целом переносимость сотатерцепта была удовлетворительной. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость, утомляемость ($n = 24$), периферические отеки ($n = 12$) и диарея ($n = 12$). У 18 (31 %) пациентов нежелательные явления были \geq I, III и IV степени. В частности, у 1 больного отмечена боль в конечностях, у другого — трансформация в ОМЛ. Участие в протоколе было прекращено в 4 случаях.

Результаты продолжающегося исследования сотатерцепта указывают на удовлетворительную переносимость препарата, демонстрируя эффективность в когорте пациентов с анемией, ранее получавших лечение ЭСП с утратой эффекта или рефрактерностью.

«Обновление исследования II фазы ниволумаба (Nivo) и ипилимумаба (Ipi) в комбинации с азациитидином у больных МДС, ранее получавших и не получавших лечения» (An update of a phase 2 study of nivolumab (Nivo) or ipilimumab (Ipi) with azacitidine in pts with previously treated or untreated myelodysplastic syndromes (MDS)) [Garcia-Manero G.

Presentation during EHA22. Abstract S487].

Результаты лечения больных МДС после неудачи терапии гипометилирующими агентами (ГМА) остаются неудовлетворительными. При МДС сообщалось об активации PD-1, PD-L1 и CTLA-4 в клетках CD34+ после потери ответа на ГМА. Ниволумаб (Nivo) и ипилимумаб (Ipi) представляют собой моноклональные антитела, мишенями которых служат PD-1 и CTLA-4 соответственно. Во II фазе клинического исследования оценивался эффект Nivo и Ipi или их комбинации у больных МДС, ранее получавших и не получавших лечения.

Пациенты, получавшие лечение ГМА, были разделены на три когорты. В 1-й когорте Nivo назначался по 3 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла; во 2-й — Ipi по 3 мг/кг в/в в 1-й день 21-дневного цикла.

В 3-й когорте Nivo назначался по 3 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + Ipi по 3 мг/кг в/в в 1-й день 28-дневного цикла. В протоколе допускалось возобновление лечения азациитидином при отсутствии ответа или прогрессировании после 6 циклов применения моноклональных антител.

Больные, не получавшие лечение МДС, были разделены на три когорты комбинации азациитидина (AZA) по 75 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день 28-дневного цикла. В 4-й когорте AZA назначался с Nivo по 3 мг/кг в/в на 6-й и 20-й дни; в 5-й когорте — AZA + Ipi 3 мг/кг в/в на 6-й день. В 6-й когорте AZA назначался с Nivo по 3 мг/кг в/в на 6-й и 20-й дни + Ipi 3 мг/кг в/в на 6-й день.

В исследование было включено 63 больных. Из них у 54 (86 %) была оценена эффективность и токсичность, включая 21 пациента, получавшего в первой линии AZA + Nivo, 15 — Nivo и 18 — Ipi после неудачи лечения ГМА. Медиана возраста составила 69 лет (диапазон 39–85 лет). У 3 (27 %) больных из когорты AZA + Nivo, 6 (40 %) — Nivo и 3 (33 %) — Ipi зарегистрирована негематологическая токсичность III степени и выше. Следует отметить, что ни в одной из когорт лечение не было прекращено. Ранний летальный исход (в течение 8 нед.) констатирован у 1 пациента в результате кровоизлияния в головной мозг.

Общая частота ответа составила 80 % (13 из 21 больного) в когорте AZA + Nivo, включая 6 полных ремиссий. Частота ответа составила 0 и 30 % в когортах Nivo и Ipi соответственно. Включение больных в группу монотерапии Nivo было прекращено. Иммунофенотипирование стволовых клеток и клеток-предшественниц выполнено у 27 больных. Увеличение PD-1 и PD-L1 компартментов отмечено у 3 и 4 пациентов соответственно. На основании изучения экспрессии PD-1 клеток костного мозга различий не было. Терапия ингибитором PD-1 не позволила преодолеть aberrantную дифференцировку.

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют, что блокирование PD-1 препаратом Nivo в комбинации с AZA у больных МДС высокого риска, ранее не получавших лечения, коррелирует с благоприятным профилем токсичности и эффективности. Препарат Ipi в монорежиме может быть эффективным у пациентов с МДС, которым ранее проводилось лечение. Монотерапия Nivo не продемонстрировала успеха.

«Влияние мутационного статуса ко времени установления диагноза на эффективность лечения у пациентов с МДС и хроническим миеломоноцитарным лейкозом, получавших гипометилирующие агенты» (Impact of the mutational profile at the time of diagnosis in response outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents) [Montalban-Bravo G, et al.

Presentation during EHA22. Abstract S489].

ГМА, такие как азациитидин и децитабин, остаются стандартом лечения МДС, однако утрата их эффективности связана с неблагоприятным прогнозом.

Проведено множество исследований биомаркеров, влияющих на ответ при терапии. Однако проблема мутационного статуса ко времени диагностики заболевания остается нерешенной.

В исследовании MD Anderson Cancer Center оценено 222 больных МДС и хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), ранее не получавших лечения. До начала лечения НМА было выполнено секвенирование следующего поколения 28 генов. Пациенты с МДС ($n = 143, 79\%$) и ХММЛ ($n = 43, 19\%$) были отнесены по шкале IPSS к группам низкого ($n = 118, 49\%$) и высокого риска ($n = 114, 51\%$). В исследовании использовались азацитидин ($n = 60, 27\%$), децитабин ($n = 57, 26\%$), гуадецитабин ($n = 46, 21\%$) и их комбинации ($n = 59, 27\%$). Частота общего ответа составила 61% ($135/222$), у 80% (36%) достигнуты полные ремиссии. У 161% (73%) больного определялась по крайней мере 1 мутация. Частота обнаруженных мутаций продемонстрирована на рис. 3, А. Из 70% (32%) больных у 38% (55%) определялась клональная гетерогенность с наличием 1 субклона и более. Внутри этого комплекса мутаций отсутствовала иерархическая картина клональности (рис. 3, Б).

При однофакторном анализе к мутациям генов, определяющих неблагоприятный прогноз, были отнесены *ASXL1* ($p = 0,03$) и *RUNX1* ($p = 0,038$), а также *TP53* в сочетании с частотой аллельного варианта (variant allele frequency, VAF) $\geq 0,31$ ($p = 0,024$). Анализ сигнальных путей показал, что пациенты с мутациями в хроматине ($p = 0,017$) и в сигнальных генах ($p = 0,049$) характеризовались более низкой вероятностью достижения ответа на лечение. Кроме того, пациенты с мутациями *ASXL1* ($p = 0,005$) при отсутствии *TET2*, а

также с увеличением количества мутаций, особенно более 3 ($p = 0,014$), или с мутациями сигнальных генов ($p = 0,015$) имели низкую вероятность достижения полных ремиссий. Более длительное время ответа наблюдалось у пациентов с мутациями *DNMT3A* с VAF $\geq 0,35$ ($p = 0,017$). Менее продолжительная полная ремиссия была у пациентов с 3 мутациями и более ($p = 0,040$) и при сочетании мутаций *TP53* с VAF $\geq 0,31$ ($p = 0,04$). Клональная гетерогенность, а также картина совместных мутаций не определяли эффективность лечения. Тип и число мутаций в процессе диагностики МДС и ХММЛ могут служить предикторами эффективности терапии ГМА.

«Ригосертиб для приема внутрь в сочетании с азацитидином у пациентов с ОМЛ и МДС: эффективность лечения первичных больных и больных с рецидивами/рефрактерностью»

(Oral rigosertib combined with azacitidine in patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS): effects in treatment naive and relapsed/refractory patients) [Navada S, et al. Presentation during EHA22. Abstract S488].

AZA в первой линии терапии у пациентов с МДС высокого риска также обладает эффективностью у пожилых больных ОМЛ. Ригосертиб (RIG) препятствует RAS-связывающим доменам RAF-киназ и ингибирует пути RAS-RAF-МЕК и PI3K. Комбинация RIG и AZA *in vitro* характеризуется синергизмом в отношении угнетения пролиферации и индукции апоптоза лейкозных

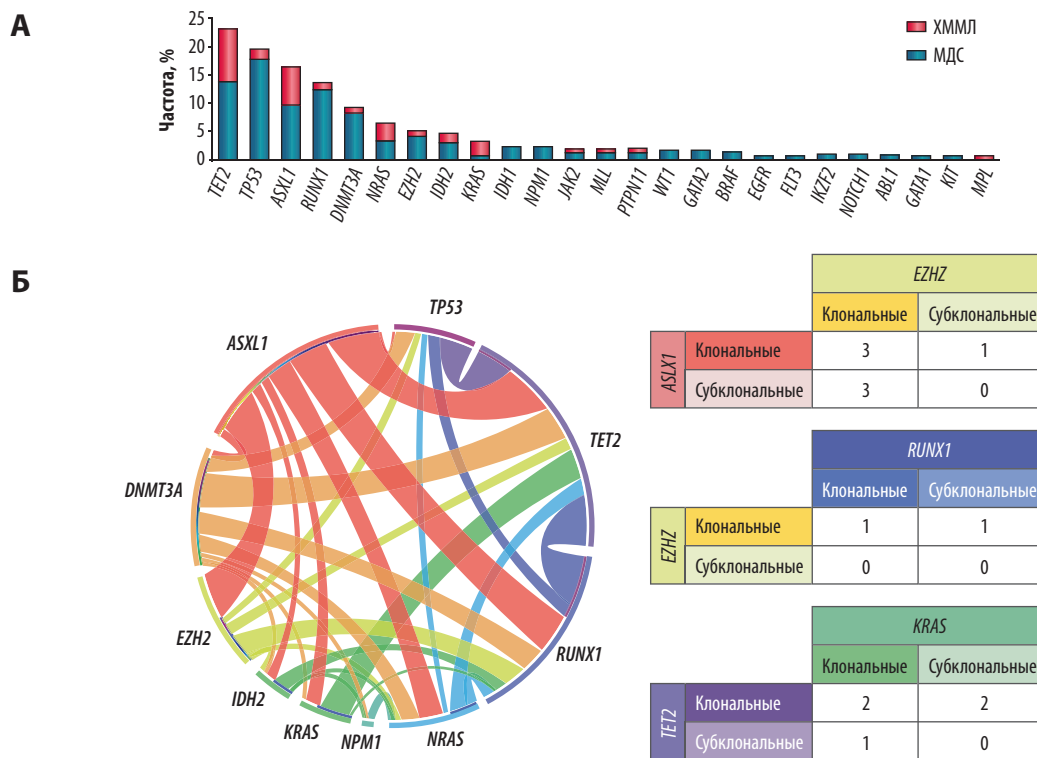


Рис. 3. (А) Частота мутаций при миелодиспластических синдромах (МДС) и хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ). (Б) Картина клональности выявленного комплекса мутаций

Fig. 3. (A) Mutation frequency in myelodysplastic syndromes (МДС) and chronic myelomonocytic leukemia (ХММЛ). (Б) Clonal image of the detected combination of mutations

клеток. RIG демонстрирует эффективность, ингибируя гемопоэтические опухолевые клеточные линии человека *in vitro*, обладает благоприятным профилем нежелательных явлений, что обуславливает его потенциальную эффективность при комбинации с AZA.

RIG для приема внутрь назначался 2 раза в сутки с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла, согласно рекомендациям исследования II фазы (560 мг в первой половине дня и 280 мг — во второй). AZA назначался по 75 мг/м² в день п/к или в/в в течение 7 дней начиная с 8-го дня цикла. Пункция и трепанобиопсия костного мозга выполнялись перед началом лечения, на 29-й день и затем каждые 8 нед.

Комбинация RIG и AZA назначалась 54 больным, у 40 из которых был МДС. ГМА ранее не получало 23 пациента, а у 17 участников отмечена неудача лечения: AZA ($n = 12$), децитабин ($n = 4$), оба препарата получал 1 больной. У 10 больных был ОМЛ, у 6 — ХММЛ. К ОМЛ отнесены 2 пациента с МДС с числом бластных клеток в костном мозге 20–30 %. Медиана возраста составила 68 лет, 67 % больных были мужского пола. У 6 из 10 пациентов с ОМЛ диагностирован рецидив, у 2 — вторичный ОМЛ, у 2 — ОМЛ, трансформировавшийся из МДС. Эффект оценен у 8 больных. Общая частота ответа составила 37,5 % ($n = 3$), у 2 (25 %) пациентов наблюдалась стабилизация.

При МДС частота ответа по критериям IWG составила 76 %: полные ремиссии ($n = 8$, 24 %), костномозговые ремиссии ($n = 6$, 18 %), гематологическое улучшение ($n = 1$, 3 %). Общий ответ у больных, не получавших ГМА, — 85 %, у резистентных к ГМА — 62 %. Медиана продолжительности полных ремиссий была 8 мес., медиана времени до достижения ответа — 2 цикла.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (70 %), тошнота (50 %), боль в спине (40 %), запор (40 %), утомляемость (40 %) и периферические отеки (40 %).

Переносимость комбинации RIG со стандартными дозами AZA оказалась удовлетворительной при ОМЛ и МДС. Частота ответа на терапию позволяет предположить, что RIG может способствовать преодолению резистентности к ГМА, что требует продолжения исследования в III фазе.

В заключение раздела о лечении МДС приводим лекцию **«Показания к трансплантации при МДС»** (Indications for transplantation in myelodysplastic syndromes) [Della Porta Matteo G, Rossi M. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2017;11(1):146–9].

Несмотря на достижения в понимании молекулярных аспектов патогенеза МДС и наличие препаратов, увеличивающих продолжительность жизни, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) остается методом излечения. Увеличение трансплантационной активности можно объяснить преимущественно внедрением схем кондиционирования со сниженной интенсивностью, которые

расширили показания к ТГСК у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. При всем лечебном потенциале из-за присущих трансплантации осложнений, приводящих к летальным исходам и риску рецидивов, тщательная оценка пользы для каждого больного является обязательной с учетом статуса МДС, сопутствующих заболеваний и наличия эффективных нетрансплантационных методов терапии.

Поскольку МДС варьирует от индолентного течения до вариантов, аналогичных ОМЛ, риск-адаптированная стратегия считается обязательной. Прогностические факторы могут подразделяться на те, которые связаны с общим состоянием пациента, и те, которые связаны с характеристиками клона МДС. Риск, связанный с МДС, определяется по прогностической шкале IPSS. В ряде исследований показано, что поздние варианты МДС при трансплантации ассоциированы с неудовлетворительными показателями выживаемости, а цитогенетические аномалии (например, сложный/моносомный кариотип) относятся к неблагоприятным факторам прогноза рецидивов. В прогностической шкале IPSS-R объединены 5 цитогенетических групп риска, число бластных клеток в костном мозге и характер цитопении. У кандидатов на ТГСК шкала IPSS-R в значительной степени служит фактором прогноза. Применение шкалы IPSS-R может привести к более эффективному выбору кандидатов на ТГСК, особенно среди пациентов с ранними вариантами заболевания.

При выполнении ТГСК возраст пациентов остается основной причиной летальности, не связанной с рецидивами. Однако подобные результаты имеют место преимущественно после стандартного миелоаблативного кондиционирования. В 2 крупных исследованиях у больных старше и моложе 60 лет использовался режим кондиционирования сниженной интенсивности. Отмечалась тенденция к увеличению летальности, не связанной с рецидивами, и самих рецидивов. Однако эти показатели не были статистически значимыми. Поскольку возраст больных как таковой не относится к основным факторам риска, в большей степени принимается во внимание наличие сопутствующих заболеваний. Обнаружено, что сопутствующие заболевания определяют посттрансплантационные результаты, на основании чего был разработан индекс коморбидности с целью определить индивидуальный риск летальности, не связанной с рецидивами после ТГСК. Факторы риска, связанные как с заболеванием, так и особенностями пациента, значительно улучшают стратификацию в сравнении только со шкалой IPSS (табл. 4 и 5).

Несмотря на то, что трансплантация в ранний срок после установления диагноза характеризуется наиболее благоприятным прогнозом, остается открытым вопрос, приводит ли ранняя ТГСК к максимальной ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с ранними вариантами МДС, для которых характерен длительный период стабильного течения болезни после установления диагноза. В предыдущем анализе International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) был сделан вывод о том, что ожидаемая продолжительность жизни пациентов с низким или промежуточным-1 прогнозом по IPSS больше, когда транс-

Таблица 4. Оценка прогностических признаков при миелодиспластических синдромах по шкале IPSS [Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997;89(6):2079–88]

Признак	Число баллов
Число бластных клеток в костном мозге, %	
< 5	0
5–10	0,5
11–20	1,5
21–30	2,0
Кариотип	
Благоприятный (нормальный кариотип, 5q–, 20q–, –Y)	0
Неблагоприятный (≥ 3 аномалии и аномалии хромосомы 7)	1,0
Промежуточный (остальные аномалии)	0,5
Характер цитопении	
0/1-ростковая	0
2/3-ростковая	0,5

ПРИМЕЧАНИЕ. Цитопенией считается уровень гемоглобина менее 100 г/л, нейтрофилов — менее $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — менее 100×10^9 /л. IPSS была разработана на основании анализа больных только с первичными МДС, не получавших интенсивной противоопухолевой терапии (допускалось предшествующее лечение малыми дозами химиопрепаратов для приема внутрь и ротовыми факторами). Из анализа был исключен пролиферативный вариант ХММЛ с числом лейкоцитов в крови $> 12 \times 10^9$ /л. Каждый прогностический признак оценивался в баллах. В соответствии с суммарным числом баллов больных объединяют в 4 группы: низкого (0 баллов), промежуточного-1 (0,5–1,0 балла), промежуточного-2 (1,5–2,0 балла) и высокого (≥ 2,5 балла) риска.

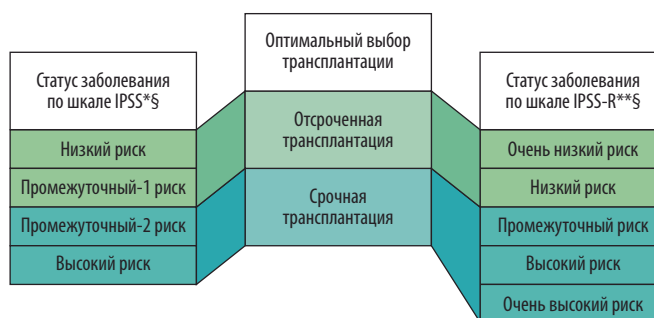
плантация выполнялась в более поздние сроки, но до трансформации в ОМЛ. Предварительные результаты указывают на то, что применение шкалы IPSS-R может способствовать принятию более правильного решения. Согласно IPSS-R, ожидаемая продолжительность жизни больных была максимальной до прогрессирования при очень благоприятном/благоприятном прогнозе в промежуточный (рис. 4). В группах низкого и промежуточного-1 риска по IPSS выделена когорта больных (30 %), у которых трансплантация может быть успешной.

У пациентов с поздними вариантами заболевания рецидив представляет основную причину отказа от трансплантации. Проведение циторедуктивной терапии перед ТГСК с целью снизить риск рецидивов служит предметом обсуждения. Риск химиотерапии, используемой при ОМЛ, в основном заключается в длительной миелосупрессии и органной токсичности. Отсутствует доказательная база улучшения результатов ТГСК после предварительного проведения химиотерапии при МДС.

ГМА изменили подходы к лечению МДС. Следует отметить, что ГМА оказались эффективными даже при МДС с неблагоприятными цитогенетическими аномалиями и/или с мутациями *TP53*, при которых химиотерапия неэффективна. Несмотря на то что азацитидин и децитабин способны индуцировать гематологический и цитогенетический ответы, это противоопухолевое лечение не приводит к эрадикации опухолевого клона при МДС. Новые исследования свидетельствуют о том, что даже у пациентов

Таблица 5. Прогностическое значение групп риска по шкале IPSS

Группа риска	Медиана общей выживаемости, годы	Время трансформации МДС в острый лейкоз у 25 % больных, годы
Низкий	5,7	9,4
Промежуточный-1	3,5	3,3
Промежуточный-2	1,2	1,1
Высокий	0,4	0,2



* Cutler CS. Blood. 2004;104:579–85.

** Della Porta MG. Leukemia. 2017, в печати.

§ Принимаются во внимание состояние больного и мутации генов.

Рис. 4. Анализ принятия решения о выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным с миелодиспластическими синдромами, стратифицированным по прогностическим системам

Fig. 4. The decision analysis concerning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with prognostic stratification of myelodysplastic syndromes

с высоким риском в возрасте старше 60 лет режим кондиционирования сниженной интенсивности обладает преимуществом по показателям выживаемости при сравнении с лечением без трансплантации. В нескольких исследованиях была оценена роль ГМА перед трансплантацией. В целом эти работы продемонстрировали аналогичный результат после трансплантации для пациентов, получавших ГМА vs химиотерапия. Решение о циторедуктивном лечении должно приниматься при обсуждении каждого конкретного пациента.

Сообщалось, что мутации в нескольких генах влияют на выживаемость и риск прогрессирования МДС. МДС, ассоциированный с мутациями *SF3B1*, формирует отдельный вариант с благоприятным прогнозом, в то время как мутации *SRSF2*, *RUNX1*, *U2AF1*, *ASXL1* и *TP53* связаны с повышенным риском трансформации в лейкоз. Интеграция соматических мутаций в прогностические системы оценки может обеспечить более точную стратификацию риска у отдельных пациентов и дальнейшее принятие решений при МДС. В исследовании у 401 пациента, которому была выполнена ТГСК в связи с МДС или МДС/ОМЛ, показано, что соматические мутации в *ASXL1*, *RUNX1* или *TP53* были связаны с неблагоприятными результатами и более короткой продолжительностью жизни. В другом крупном исследовании у пациентов старше 40 лет после ТГСК мутации *RAS* и *JAK2* определяли неблагоприятный прогноз вне зависимости от наличия или отсутствия мутации *TP53*. Может быть успешным использование инновационных схем кондиционирования

вания ТГСК с целью увеличить вероятность эрадикации клона МДС и для профилактики рецидивов заболевания после трансплантации. Эти данные служат доказательством того, что интеграция соматических мутаций значительно повышает возможность определения факторов прогноза у пациентов с МДС при выполнении ТГСК и может быть основой для оптимизации решения о трансплантации.

Таким образом, материалы 22-го конгресса ЕНА-2017 были преимущественно посвящены молеку-

лярным аспектам патогенеза, биологии и лечению МДС. За последнее время обнаружено все большее число генов и сигнальных путей, которые могут стать мишенями для таргетной терапии. Продолжается изучение препаратов при резистентности и рецидивах МДС после использования ГМА. Осуществляется поиск оптимальных подходов к ТГСК. Проводятся исследования лекарственных средств, уменьшающих выраженность цитопении и улучшающих качество жизни пациентов с МДС.

