



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах с трисомией 8 и/или моносомией 7

Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes with Trisomy 8 and/or Monosomy 7

М.В. Латыпова, Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, А.И. Шакирова, О.В. Паина, А.А. Осипова, Т.В. Рудакова, Е.В. Морозова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская

MV Latypova, NN Mamaev, TL Gindina, AI Shakirova, OV Paina, AA Osipova, TV Rudakova, EV Morozova, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Оценены результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у 34 больных с цитогенетически верифицированными вариантами миелодиспластического синдрома (МДС) с трисомией 8 и/или моносомией 7, которые получали лечение в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой с 2013 по 2020 г. В настоящей работе анализу подвергнуты как взрослые, так и детские МДС, причем варианты с двумя дополнительными хромосомными нарушениями или сложным кариотипом не исключались. В исследовании показано: а) необходимо выполнять аллоТГСК при лечении обоих вариантов МДС; б) результаты лечения у больных с трисомией 8 оказались лучше; в) у детей с моносомией 7 отмечается повышенная частота токсических осложнений при аллоТГСК.

ABSTRACT

The study assessed the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in 34 patients with cytogenetically verified variants of myelodysplastic syndrome (MDS) with trisomy 8 and/or monosomy 7, who were treated at the RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2013 to 2020. Both adult and pediatric MDS were analyzed without excluding the variants with two additional chromosomal abnormalities or complex karyotype. The study revealed that a) allo-HSCT should be performed in the treatment of both MDS variants; b) the outcomes of trisomy 8 treatment appeared to be better; c) children with monosomy 7 showed a higher rate of toxic complications in allo-HSCT.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, цитогенетические варианты, трисомия 8, моносомия 7, аллоТГСК.

Keywords: myelodysplastic syndromes, cytogenetic variants, trisomy 8, monosomy 7, allo-HSCT.

Получено: 2 октября 2021 г.

Received: October 2, 2021

Принято в печать: 6 марта 2022 г.

Accepted: March 6, 2022

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

For correspondence: Prof. Nikolai Nikolaevich Mamaev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Латыпова М.В., Мамаев Н.Н., Гиндина Т.Л. и др. Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах с трисомией 8 и/или моносомией 7. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):198–204.

For citation: Latypova MV, Mamaev NN, Gindina TL, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes with Trisomy 8 and/or Monosomy 7. Clinical oncohematology. 2022;15(2):198–204. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-198-204

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-198-204

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, важными диагностическими, прогностическими и классификационными критериями у больных с миелодиспластическими синдромами (МДС) являются хромосомные нарушения [1], а единственным способом излечения при этих заболеваниях, за редким исключением, служит трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [2]. К важным особенностям МДС относятся: а) их большая избирательная частота у лиц старше 60 лет; б) в разной степени выраженная возможность трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В свете этих данных выбор аллоТГСК в качестве метода лечения должен быть взвешенным и учитывать все прогностически значимые факторы, включая цитогенетические. В большинстве опубликованных к настоящему времени работ влияние цитогенетических изменений на исходы аллоТГСК оценивали в сборных группах больных с установленными вариантами прогноза: благоприятным, промежуточным, неблагоприятным [3–7]. Этого, на наш взгляд, уже явно недостаточно. Ситуация стала меняться относительно недавно, когда такого рода работы стали выполнять при отдельных цитогенетических вариантах МДС [8–13].

Наиболее значительной представляется работа японских исследователей, получивших из общего регистра данные о 381 пожилым больном МДС с трисомией 8 [9]. В ней продемонстрировано ухудшение показателей общей выживаемости (ОВ) при наличии в кариотипе двух и более дополнительных к трисомии 8 нарушений хромосом, а также присутствие на момент выполнения аллоТГСК факторов высокого риска. При этом авторы не отметили вклада в ухудшение результатов аллоТГСК наличия в кариотипе одного дополнительного нарушения хромосом. Важно и то, что 58 % этих больных имели МДС высокого риска, а у 60 % из них выполнена аллоТГСК до достижения ремиссии. Несмотря на это, впечатление от использования аллоТГСК осталось обнадеживающим.

Что касается лечения больных МДС с моносомией 7, таких работ опубликовано немного [10–12]. В одной из них [10] был проанализирован материал от 16 пациентов: 8 — с МДС, 5 из которых имели первичный МДС, а 3 — тесно связанный с проведенной ранее терапией МДС. У другой половины больных ($n = 8$) имел место ОМЛ. В целом у 11 пациентов после аллоТГСК медиана бессобытийной выживаемости составила 986 дней (диапазон 330–2011 дней). Смерть 5 пациентов, 4 из которых трансплантация выполнена вне ремиссии, наступила на фоне развития токсических осложнений. На основании полученных данных авторы сделали заключение о том, что выполнение аллоТГСК у больных МДС с моносомией 7 имеет явные преимущества перед сдерживающей заболеванием противоопухолевой терапией.

В другом, более крупном исследовании [12] анализ результатов аллоТГСК оценивали у 75 больных МДС поздней стадии с моносомией или делецией длинного плеча хромосомы 7. В итоге уровни 3-летней ОВ и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) в этой группе пациентов составили 36,2 и 38,4 % соответственно. Мно-

гофакторный анализ показал, что в сравнении с группой больных с нормальным кариотипом при наличии указанных выше нарушений хромосом отмечалось ухудшение показателей ОВ (отношение рисков [ОР] 1,38; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,00–1,89; $p = 0,048$), а также повышение КЧР (ОР 2,11; 95% ДИ 1,36–3,28; $p = 0,001$). Важно и то, что в группе своевременно выполненных аллоТГСК у больных МДС с этой патологией хромосом уровень 3-летней ОВ оказался значительно выше (70,5 %), а КЧР, наоборот, ниже (13,8 %) указанных выше. Исследователи предположили, что влияние потери материала хромосомы 7 на результаты аллоТГСК может зависеть как от типа повреждения, так и от клинического статуса после трансплантации.

Наш интерес к изучению результатов аллоТГСК у больных с различными цитогенетическими и молекулярными вариантами ОМЛ сформировался несколько лет назад [14], а в последние годы он распространился и на МДС. В данной работе речь идет о МДС с трисомией 8 и/или моносомией 7, которые в определенной мере являются антиподами не только в патогенетическом плане, но и в отношении реакции на терапию, включающую аллоТГСК. Вместе с рассмотренными выше данными это дает надежду на дальнейшее прояснение проблемы в целом. Следует, однако, отметить, что число больных в настоящем исследовании существенно уступает таковому у японских авторов, что послужило причиной для включения в исследование как взрослых, так и детей и позволило не исключать из анализа пациентов с более сложным кариотипом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первая группа сформирована из больных МДС, имевших в кариотипе трисомию 8. Она была представлена 11 пациентами женского ($n = 7$) и мужского ($n = 4$) пола в возрасте 4–51 год с медианой 24,8 года. Вторая группа МДС с моносомией 7 включала 23 пациента женского ($n = 12$) и мужского ($n = 11$) пола в возрасте 1–61 год с медианой 25,4 года. Здесь следует отметить, что одна из молодых больных (№ 4) наряду со сложным кариотипом и массивными нарушениями числа и структуры хромосомы 8 имела в его составе также моносомию хромосомы 7.

В целом 25 (73,5 %) из 34 больных получили трансплантат от HLA-совместимых неродственных доноров, а 5 — от родственных. В то же время у 4 больных была выполнена гаплоидентичная ТГСК. Миелоаблативный и со сниженной интенсивностью доз режимы кондиционирования использовались у 17 и 16 пациентов соответственно. При этом цитогенетическую ремиссию у подавляющего большинства больных МДС (97 %) ко времени трансплантации достичь не удалось.

Стандартное цитогенетическое исследование и многоцветную флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) осуществляли следующим образом. Материалом для исследования служил аспират костного мозга, полученный при пункции подвздошной кости. Для получения метафазных пластинок использовали краткосрочное 24-часовое культивирование клеток в питательной среде RPMI 1640 («Биолот», Россия), обо-

гащенной 20% эмбриональной телячьей сывороткой (HyClone, США). Для остановки делящихся клеток на стадии метафазы после 5-часового культивирования во флаконы с костным мозгом вносили раствор колхицина в концентрации 1×10^{-5} /л. На следующий день проводили гипотоническую обработку клеток с использованием 0,55% раствора калия хлорида с последующей трехкратной фиксацией раствором Карнуа. Полученную суспензию клеток раскапывали на холодные, влажные предметные стекла, оценивали под микроскопом в темном поле на предмет наличия достаточного количества метафазных пластинок и оставляли для высушивания. Дифференциальное окрашивание хромосом проводили с использованием приготовленного на BSS буфере 0,025% раствора трипсина, GKN буфера и красителя эозина метиленового синего по Маю—Грюнвальду. Для анализа тонкой структуры хромосом использовали микроскоп Axio Imager (Carl Zeiss, Германия) и программное обеспечение Ikaros (MetaSystems, Германия), позволяющее исследовать метафазы в проходящем свете. В каждом наблюдении оценивали не менее 20 метафазных пластинок. Интерпретацию хромосомных нарушений и запись кариотипа проводили согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2013 г. [15]. Структурные перестройки или приобретения хромосом рассматривали как клоновые, если они были выявлены в двух клетках и более, в то время как при потере хромосом клоновыми считали нарушения, обнаруженные в трех клетках и более.

FISH выполняли по протоколам производителя коммерческих ДНК-зондов. На первом этапе осуществляли раздельную денатурацию ДНК-зонда, меченного флюорохромами, и ДНК-мишени, фиксированной на стекле цитогенетического препарата. Второй этап включал совместную гибридизацию комплементарных районов ДНК-зонда и ДНК-мишени. Третий этап заключался в постгибридизационной отмывке препарата от ДНК-зонда, не связавшегося с ДНК-мишенью, и в окрашивании хромосом красителем DAPI. Для съемки и анализа флуоресцентных сигналов использовалось программное обеспечение ISIS (MetaSystems, Германия). Анализ изображений осуществляли на моторизованном микроскопе Axio Imager M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащенном соответствующим набором узкополосных флуоресцентных фильтров к флюорохромам DAPI, DEAC, FITC, SpO, TxRed, Cy5. Применяли коммерческие ДНК-зонды 24XCyte, представляющие смесь хромосомоспецифичных ДНК-зондов (MetaSystems, Германия), которые покрывают весь геном человека и выделяют каждую пару хромосом своим цветом. Для достижения результата проводили последовательную съемку шести изображений по каждому цветовому каналу, а затем, используя возможности программы, осуществляли их автоматическое объединение в одно цветное RGB-изображение с присвоением своего псевдоцвета каждой хромосоме [16].

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 20. Учитывая малое число наблюдений, сравнение результатов ограничи-

показателями ОВ. Продолжительность жизни (ПЖ) рассчитывали от даты выполнения аллотГГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего обращения. Кривые ОВ построены методом Каплана—Мейера. Для оценки статистической значимости различий использовался лог-ранговый тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в табл. 1, наибольшая ПЖ (3411 дней) зарегистрирована у больной 48 лет с изолированной трисомией 8 (№ 1). Показатель ПЖ был в пределах 861–1939 дней у 4 других успешно наблюдаемых пациентов (№ 2, 3, 6, 7). Приблизительно такая же ПЖ имела место у нескольких больных с дополнительными к трисомии 8 (№ 5 и 8) изменениями кариотипа. Вместе с тем заслуживают особого внимания данные об относительно высокой ПЖ (1120 дней) у одной пациентки (№ 4) со сложным кариотипом, в котором массивные изменения хромосомы 8 сочетались с наличием в клетках моносомии 7.

На рис. 1 и 2 представлены кариограммы пациентки (№ 4), полученные после проведения G-бендинга и многоцветной FISH соответственно.

Аналогичный анализ зависимости ПЖ от изменения кариотипа в группе больных МДС с моносомией хромосомы 7 показал следующее. ПЖ у наблюдавшихся нами больных с изолированными моносомиями хромосомы 7 (№ 13, 16, 18, 19, 22, 23, 24) находится в пределах 280–1854 дней (в среднем 1014 дней). Наиболее же продолжительная ПЖ (2693 дня) отмечена у молодого мужчины (№ 12), у которого в кариотипе клеток в дополнение к моносомии 7 имела место трисомия хромосомы 21 (табл. 2).

Здесь следует отметить, что комбинация моносомии 7 с численными или структурными перестройками хромосомы 21 отмечена еще у 2 остающихся под наблюдением пациентов (№ 15, 20), а также у 1 больной с летальным исходом (№ 34). При этом сроки ПЖ составили 1138, 495 и 50 дней соответственно. При сопоставлении кривых ОВ больных с трисомией 8 и моносомией 7, в т. ч. с включением в анализ пациентов с одной дополнительной к основным поломкой, статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,26$) (рис. 3).

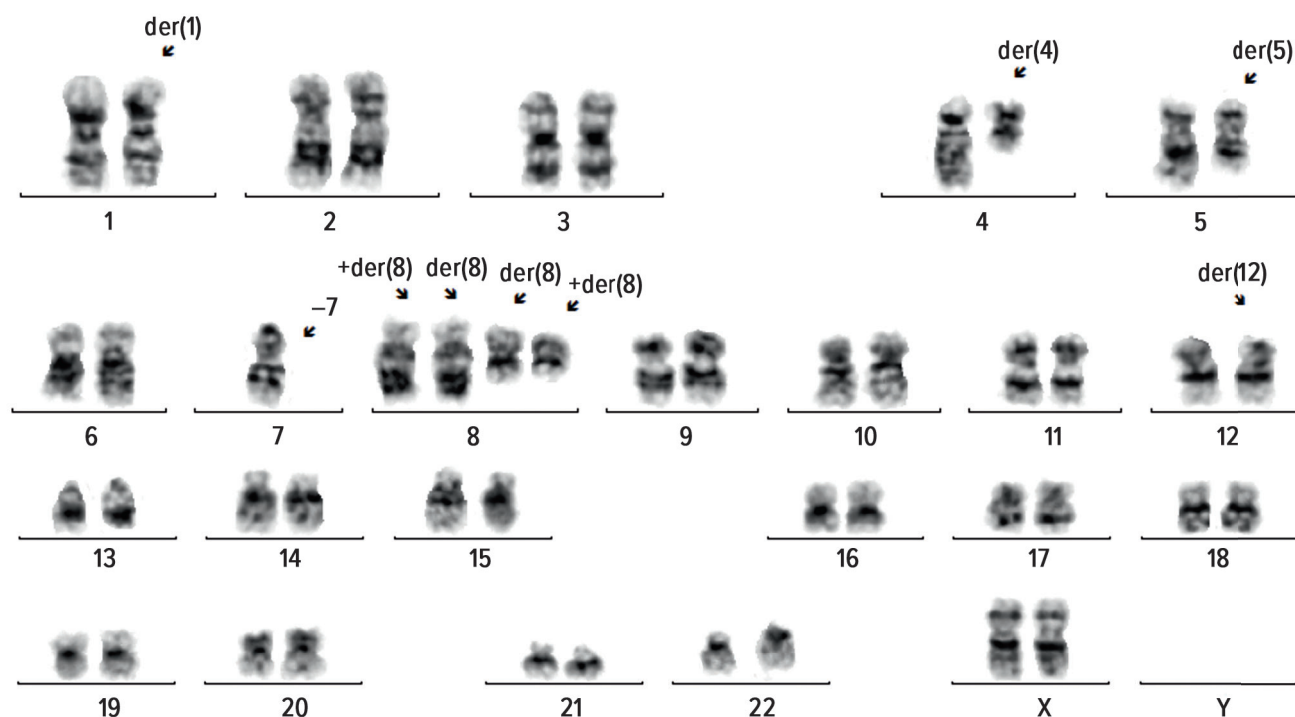
В заключение следует остановиться на данных сопоставления ОВ у взрослых больных и детей (до 18 лет) с моносомией 7. В этой когорте их число было приблизительно одинаковым, а более короткая ПЖ (50–91 день) имела место у 5 детей (№ 30, 31, 32, 33, 34). Поскольку в какой-то степени данное обстоятельство могло быть связано с особенностями выполнения самой процедуры трансплантации, мы проанализировали полученный материал в этом плане более подробно. Действительно, у 3 из этих пациентов (№ 32, 33, 34) имело место первичное неприживание трансплантата, что потребовало срочного проведения повторной гаплоидентичной трансплантации от отца или матери, причем в последнем наблюдении — в комбинации с пуповинной кровью. По результатам анализа показателей ОВ к успеху это не привело. Что касается больной № 30, то в этом наблюдении имело место полноценное

Таблица 1. Основные клинические и цитогенетические характеристики больных МДС с трисомией 8, получавших лечение с аллоТГСК ($n = 11$)

Пациент		Вариант МДС	Кариотип	ТГСК			
№	Пол, возраст (лет)			Дата	Вид	РК	ПЖ, дни
1	Ж, 48	МДС-КС	47,XX, +8[12]/46,XX[8]	22.02.12	алло н/р	РИК	3411+
2	Ж, 18	МДС-ИБ1	47,XX, +8[20]	19.12.12	алло н/р	МАК	1939+
3	М, 27	МДС-ИБ2	47,XY, +8[4]/46,XY[16]	28.02.18	алло н/р	МАК	1128+
4	Ж, 22	МДС-ИБ2	ish.46–48, XX, t(1;12)(p36;p13), der(4)t(7;8;4), der(5)t(5;8)(q13;q22), -7, der(8)t(8;7;8;4)x2, der(8)t(5;8)(q?;q22), der(8)t(12;8;7), der(13)t(13;8;12)[cp20][24XCyte]	04.10.17	алло н/р	РИК	1120+
5	М, 11	МДС-Н	47,XY, ins(1;?)(q21;?), +8[20]	26.12.11	алло род	РИК	1068+
6	М, 4	МДС-ИБ1	47,XY, +8[11]/46,XY[9]	16.10.18	гапло	МАК	952+
7	М, 18	МДС-МД	47,XY, +8[20]	20.09.18	алло н/р	МАК	861+
8	Ж, 23	МДС-МД	48,XX, t(1;19)(q23;q13), +8, +der(19)t(1;19)[4]/96, idem, x2[1]/46,XX[15]	08.08.19	алло н/р	МАК	601+
9	Ж, 40	МДС-ИБ2	ish.47,XX, der(1)t(1;13)(p3?4;q?), der(3)t(1;3)(?;p21), der(5)del(5)(p11)del(5)(q11), der(7)del(7)(p?)del(7)(q?), +8, der(13)t(5;13)(?;q12), der(14)t(3;14)(?;q?), der(17)t(5;17)(?;p11)[24XCyte]	11.11.17	алло н/р	МАК	886*
10	Ж, 11	МДС-ЛД	47,XX, +8[3]/46,XX[17]	26.04.13	алло н/р	РИК	850*
11	Ж, 51	МДС-ИБ2	47,XX, +8[7]/46,XX[13]	04.09.19	алло род	МАК	78*

алло — аллогенная; гапло — гаплоидентичная; МАК — миелоаблативный; МДС — миелодиспластический синдром; МДС-ИБ1 — МДС с избытком бластов-1; МДС-ИБ2 — МДС избытком бластов-2; МДС-КС — МДС с кольцевыми сидеробластами; МДС-ЛД — МДС с линейной дисплазией; МДС-МД — МДС с мультилинейной дисплазией; МДС-Н — МДС неуточненный; н/р — неродственная; ПЖ — продолжительность жизни (рассчитывалась от даты трансплантации); РИК — немиелоаблативный; РК — режим кондиционирования; род — родственная; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; «+» — пациент остается под наблюдением.

* Летальный исход.

**Рис. 1.** Кариотип клетки костного мозга пациентки с МДС (№ 4) (G-бендинг)**Fig. 1.** The bone marrow cell karyotype of a female patient with MDS (No. 4) (G-banding)

приживление трансплантата, которое было подтверждено формированием высокого донорского химеризма (95 %). Вместе с тем в посттрансплантационный период отмечалось снижение химеризма, что было связано с нарастанием до 7 % содержания бластных элементов в костном мозге. Ввиду отсутствия признаков реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и опасности

развития посттрансплантационного рецидива было принято решение об отмене иммуносупрессивной терапии и назначении инфузий донорских лимфоцитов, дополненном введением интерлейкина-2. На этом фоне развилась плохо поддающаяся терапии острая РТПХ кишечника IV степени, которая осложнилась парезом кишечника, кишечным кровотечением, раз-

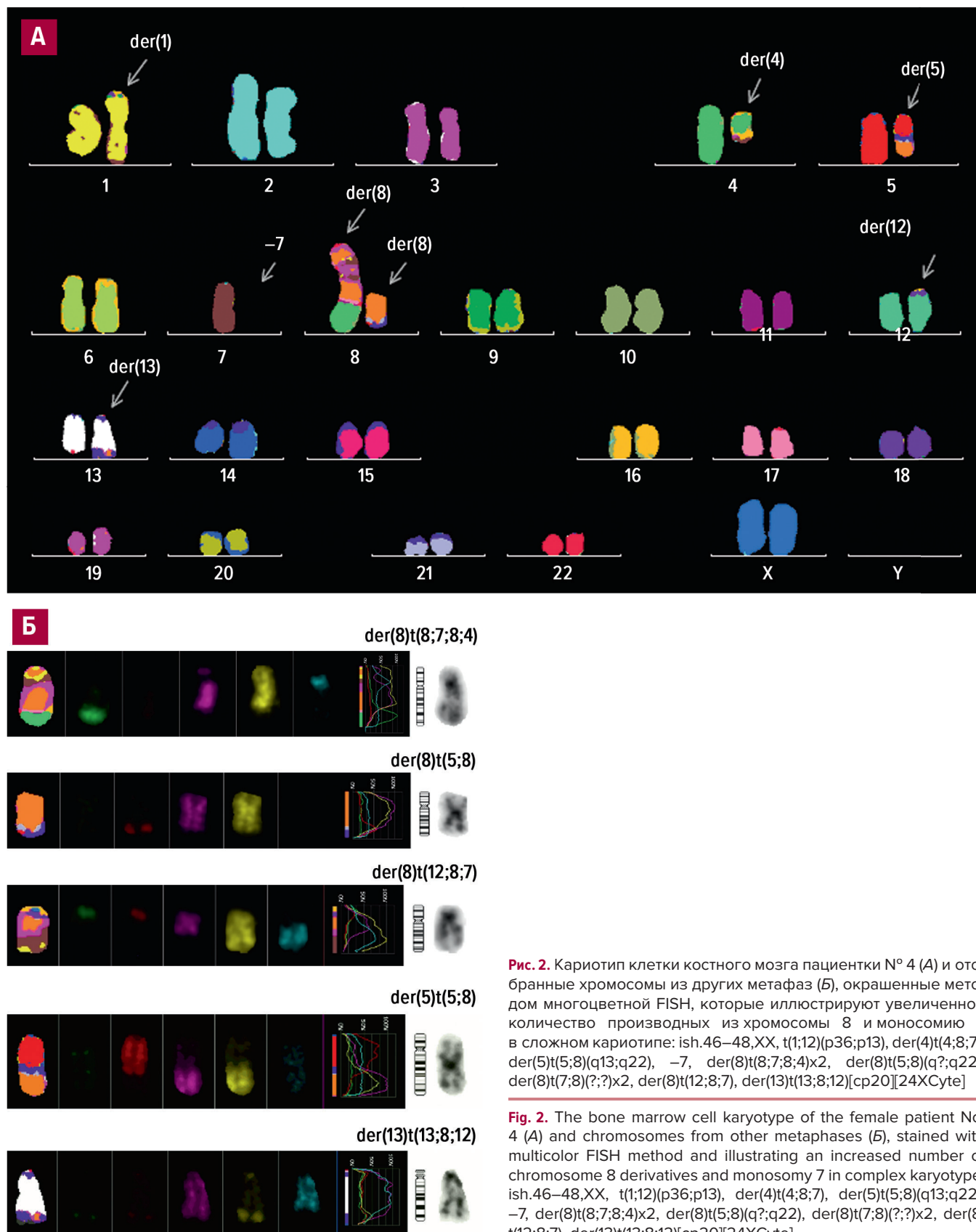


Рис. 2. Кариотип клетки костного мозга пациентки № 4 (А) и отобранные хромосомы из других метафаз (Б), окрашенные методом многоцветной FISH, которые иллюстрируют увеличенное количество производных из хромосомы 8 и моносомию 7 в сложном кариотипе: ish.46–48,XX, t(1;12)(p36;p13), der(4)t(4;8;7), der(5)t(5;8)(q13;q22), -7, der(8)t(8;7;8;4)x2, der(8)t(5;8)(q?;q22), der(8)t(7;8)(?;?)x2, der(8)t(12;8;7), der(13)t(13;8;12)[cp20][24XCyte]

Fig. 2. The bone marrow cell karyotype of the female patient No. 4 (A) and chromosomes from other metaphases (B), stained with multicolor FISH method and illustrating an increased number of chromosome 8 derivatives and monosomy 7 in complex karyotype: ish.46–48,XX, t(1;12)(p36;p13), der(4)t(4;8;7), der(5)t(5;8)(q13;q22), -7, der(8)t(8;7;8;4)x2, der(8)t(5;8)(q?;q22), der(8)t(7;8)(?;?)x2, der(8)t(12;8;7), der(13)t(13;8;12)[cp20][24XCyte]

витием ДВС-синдрома с последующей полиорганной недостаточностью и летальным исходом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся различия в прогностическом значении трисомии 8 и/или моносомии 7 [17],

результаты лечения пациентов с использованием современных возможностей аллотГСК оказались приблизительно одинаковыми. Немаловажно и то, что больные со сложным кариотипом по показателю ПЖ в нашей когорте не отличались от таковых с изолированными трисомией 8 и моносомией 7. Иллюстрацией сказанному послужили данные больной № 4, у которой при наличии в кариотипе патологиче-

Таблица 2. Основные клинические и цитогенетические характеристики больных МДС с моносомией 7, получавших лечение с аллоТГСК ($n = 23$)

Пациент			Кариотип	Наличие цитогенетической ремиссии перед ТГСК	ТГСК			
№	Пол, возраст (лет)	Вариант МДС			Дата	Вид	РК	ПЖ, дни
12	М, 29	МДС-ИБ1	46,XY, -7, +21[19]/46,XY[1]	Нет	05.06.13	алло н/р	РИК	2693+
13	М, 15	МДС-ИБ1	45,XY, -7[6]/XY[14]	Нет	11.05.12	алло н/р	РИК	1854+
14	М, 10	МДС-Н	46,XY, der(7)t(7;?)(p13;?)[13]/46,XY[7]	Нет	14.07.16	алло н/р	РИК	1490+
15	Ж, 3	МДС-ИБ1	46,XX, der(7)del(7)(p11)del(7)(q21), der(21)r(21)amp(21)(q?) [20]	Нет	19.03.18	гапло	МАК	1138+
16	Ж, 39	МДС-ИБ2	45,XX, -7[17]/46,XX[3]	Нет	06.04.18	алло н/р	МАК	1098+
17	Ж, 61	МДС-ИБ2	45,XX, -7, del(12)(p11)[11]/46,XX[9]	Нет	16.05.18	алло н/р	МАК	1064+
18	Ж, 31	МДС-ИБ2	45,XX, -7[18]/46,XX[2]	Да	15.06.18	алло н/р	МАК	1020+
19	М, 57	МДС-ИБ1	45,XY, -7[10]/46,XY[10]	Нет	27.07.18	алло н/р	МАК	1008+
20	Ж, 8	МДС-ИБ1	46,XX, del(7)(q11.2), dup(21)(q?)(q?) [4]/46,XX[16]	Нет	25.04.18	алло н/р	РИК	495+
21	Ж, 1	МДС-ИБ1	46,XX, i(7)(q10)[12]/46,XX[8]	Нет	24.10.19	алло н/р	МАК	476+
22	М, 22	МДС-МД	45,XY, -7[19]/46,XY[1]	Нет	04.12.19	гапло	МАК	450+
23	Ж, 40	МДС-ИБ2	45,XX, -7[20]	Нет	29.07.19	алло род	МАК	448+
24	Ж, 14	МДС-Н	45,XX, -7[19]/46,XX[1]	Нет	20.05.20	алло н/р	МАК	280+
25	Ж, 54	МДС-ИБ2	46,XX, -7[6]/46,XX[14]	Да	31.10.13	алло род	РИК	1597*
26	М, 22	МДС-ИБ1	45,XY, -7[20]	Нет	02.02.12	алло н/р	РИК	271*
27	Ж, 57	МДС-ИБ2	ish.45,XX, dup(1)(q21q32), del(3)(q21q27), der(5)t(5;7)(q13;?), -7, del(12)(p11p12)[24X Cyt]	Нет	19.07.12	алло н/р	РИК	235*
28	М, 32	МДС-МД	46,XY, der(7)t(1;7)(q12;p22) [16]/46,XY[4]	Нет	08.04.20	алло н/р	РИК	224*
29	М, 46	МДС-ИБ1	45,XY, -7[18]/46,XY[2]	Нет	17.12.09	алло род	РИК	165*
30	Ж, 7	МДС-ЛД	44,XX, -7, rob(13;14)(q10;q10)[20]	Нет	23.07.08	алло н/р	РИК	91*
31	М, 10	МДС-ИБ1	45,XY, -7[20]	Нет	09.10.09	алло н/р	МАК	91*
32	М, 17	МДС-МД	45,XY, -7[20]	Нет	20.09.11	алло н/р	РИК	75*
33	Ж, 18	МДС-ИБ2	45,XX, -7[20]	Нет	25.10.12	алло н/р	РИК	58*
34	Ж, 18	МДС-ИБ2	45,XX, -7[8]/46,XX, -7, +21[6]/47,XX, -7, +21, +21[2]/46,XX[4]	Нет	21.12.09	гапло	МАК	50*

алло — аллогенная; гапло — гаплоидентичная; МАК — миелоаблативный; МДС — миелодиспластический синдром; МДС-ИБ1 — МДС с избытком бластов-1; МДС-ИБ2 — МДС с избытком бластов-2; МДС-ЛД — МДС с линейной дисплазией; МДС-МД — МДС с мультилинейной дисплазией; МДС-Н — МДС неутонченный; н/р — неродственная; ПЖ — продолжительность жизни (рассчитывалась от даты трансплантации); РИК — немиелоаблативный; РК — режим кондиционирования; род — родственная; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; «+» — пациент остается под наблюдением.

* Летальный исход.

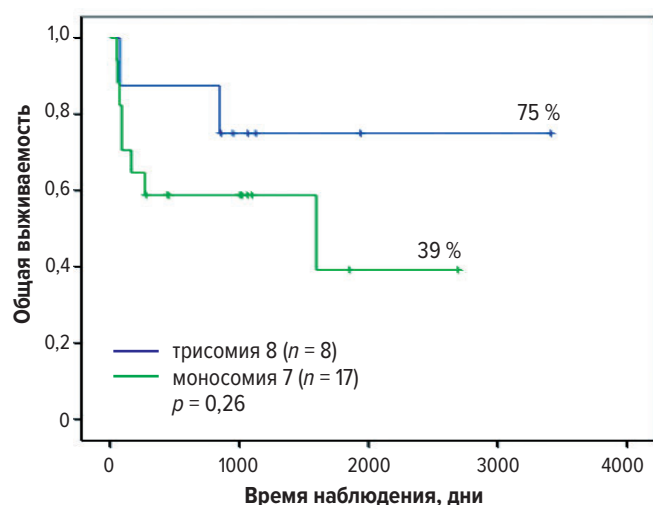
**Рис. 3.** Общая выживаемость больных МДС, которым выполнена аллоТГСК от HLA-совместимых неродственных доноров, в группах с различными вариантами хромосомных aberrаций ($n = 25$)

Fig. 3. Overall survival of MDS patients who received allo-HSCT from HLA-compatible unrelated donors, depending on different variants of chromosome aberrations ($n = 25$)

ских элементов нескольких существенно измененных хромосом 8-й пары в комбинации с моносомией 7 ПЖ (1120 дней) оказалась практически не хуже таковой у больных с изолированными трисомиями хромосомы 8 или моносомией 7. Интересно и то, что различий в ОВ у больных с изолированными нарушениями хромосом 8 и 7 мы не выявили. При этом число остающихся под наблюдением после аллоТГСК и умерших пациентов в группах взрослых и детей было приблизительно одинаковым, хотя более короткая ПЖ (< 100 дней) все же имела место у детей, что настораживает в отношении токсичности для них самой процедуры аллоТГСК. В свете наших исследований необходимо заметить, что, пока не опубликованным данным, уровень экспрессии гена *BAALC* у больных МДС, за исключением 2 с делецией 5q, превышал пороговый [18]. Следовательно, использование такого параметра для мониторинга посттрансплантационного гемопоэза может реально помочь в разграничении умеренного увеличения лейкозных или донорских бластных элементов, что, возможно, имело место на терминальном этапе наблюдения за больной № 30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные показывают, что изучение патогенеза МДС в группах пациентов с изолированными цитогенетическими нарушениями перспективно в нескольких отношениях. Во-первых, это дает возможность успешно сравнивать их в различных возрастных группах и при разных лечебных режимах. По нашим данным, больные МДС, имеющие в кариотипе трисомию 8, в клиническом отношении представляются более перспективными, в т. ч. при наличии в кариотипе более двух дополнительных к трисомии 8 изменений хромосом и даже сложного кариотипа. Во-вторых, что касается больных МДС с моносомией 7, в первую очередь детей, по нашим данным, они переносят токсические эффекты аллотГСК хуже, что может быть выяснено в последующих исследованиях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев.

Предоставление материалов исследования: М.В. Латыпова, А.И. Шакирова, А.А. Осипова, Т.Л. Гиндина, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко.

Анализ и интерпретация данных: Н.Н. Мамаев, М.В. Латыпова, Т.Л. Гиндина, Е.В. Морозова.

Подготовка рукописи: М.В. Латыпова, Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9939):2239–52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.
- Robin M, Porcher R, Zinke-Cerwenka W, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):209–15. doi: 10.1038/bmt.2016.266.
- Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1395–409. doi: 10.1182/blood-2012-04-423046.
- Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):1943–64. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884.
- Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;50(8):820–9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
- Nevill TJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, et al. IPSS poor-risk karyotype as a predictor of outcome for patients with myelodysplastic syndrome following myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(2):205–13. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.11.015.
- Koencke C, Gohring G, de Wreede LC, et al. Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2015;100(3):400–8. doi: 10.3324/haematol.2014.116715.
- Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, et al. Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(6):655–64. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.079.
- Konuma T, Miyazaki Y, Ohashi K, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults patients with myelodysplastic syndrome harboring trisomy 8. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(1):75–80. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.015.
- Trobaugh-Lotrario AD, Kletzel M, Quinones RR, et al. Monosomy 7 associated with pediatric acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): Successful management by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2005;25(2):143–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704753.
- Al-Anazi KA. Myelodysplastic disorders, monosomy 7. In: Fuchs O, ed. *Myelodysplastic syndromes*. IntechOpen; 2016. pp. 131–61. doi: 10.5772/64549.
- Itonaga Y, Ishiyama K, Aoki K, et al. Clinical Impact of the loss of chromosome 7q on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(9):1471–81. doi: 10.1038/s41409-019-0469-5.
- Komrokji RS, Padron E, Ebert BL, et al. Deletion 5q MDS: Molecular and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(4):365–75. doi: 10.1016/j.beha.2013.10.013.
- Gindina TL, Mamaev NN, Afanasyev BV. Chromosome Abnormalities and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Leukemias. In: Larramendy ML, Soloneski S, eds. *Chromosomal Abnormalities – A hallmark manifestation of genomic instability*. IntechOpen; 2017. pp. 71–86. doi: 10.5772/67802.
- Schaffer L, McGowan-Jordan L, Schmid M. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger; 2013. 140 p.
- Гиндина Т.Л. Характеристика основных цитогенетических изменений у больных острыми лейкозами и их связь с результатами аллогенной трансплантации стволовых клеток: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2019. 373 с. [Gindina TL. Kharakteristika osnovnykh tsitogeneticheskikh izmenenii u bol'nykh ostrymi leukozami i ikh svyaz' s rezul'tatami allogennoi transplantatsii stvolovykh kletok. (The characteristics of major cytogenetic changes in acute leukemia patients and their association with the outcomes of allogeneic stem cell transplantation.) [dissertation] Saint Petersburg; 2019. 373 p. (In Russ)]
- Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1223–33. doi: 10.1200/JCO.20.01659.
- Мамаев Н.Н., Латыпова М.В., Шакирова А.И. и др. Роль BAALC-экспрессирующих лейкозных клеток-предшественниц в патогенезе миелодиспластических синдромов. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):62–8. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-62-68.
- [Mamaev NN, Latypova MV, Shakirova AI, et al. The Role of BAALC-Expressing Leukemia Precursor Cells in the Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):62–8. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-62-68. (In Russ)]