

На правах рукописи

КАШЛАКОВА АНАСТАСИЯ ИГОРЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КРОВЕТВОРНЫХ
КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва, 2025 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Паровичникова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Мартынкевич Ирина Степановна – доктор биологических наук, руководитель научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «25» июня 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – злокачественные заболевания системы крови, при которых опухолевый клон формируется в миелоидном компартменте кроветворения, – характеризуются крайним генетическим разнообразием. Согласно данным литературы, подавляющее большинство пациентов с ОМЛ имеют сразу несколько драйверных генетических мутаций (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA* и другие). Их появление в стволовых клетках крови или клетках-предшественницах придаёт этим клеткам пролиферативное преимущество и запускает процесс лейкемогенеза. Основой для развития злокачественной трансформации клеток может быть клональное кроветворение (КК) – биологическое состояние, при котором происходит клональная экспансия потомков клетки, приобретшей адаптивное преимущество в результате появления мутаций определённых генов. Таким образом, КК является как бы «прелейкемическим» состоянием, а появление генетических мутаций, в результате которых оно развивается, – ранним событием при формировании лейкемического клона. Гены, ассоциированные с КК, наиболее часто выявляемые у пациентов с ОМЛ – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*. Таким образом, ОМЛ представляет собой сложную систему, в которой могут сосуществовать различные опухолевые клоны. С течением времени эти клоны эволюционируют; направление их эволюции определяет прогноз заболевания у пациентов с ОМЛ.

Степень разработанности темы диссертации

Изучению патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ОМЛ, посвящено большое число научных работ. Активно изучаются генетические аспекты ОМЛ, чему способствует появление новых высокоинформативных технологий генетической диагностики. Определение генетических характеристик опухоли имеет критическое значение для дифференцированного подхода к лечению, поэтому современные клинические рекомендации по лечению ОМЛ предполагают комплексное исследование характеристик опухоли, включающее выполнение не только цитологического и иммунофенотипического исследований костного мозга (КМ), но и цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Другим важнейшим компонентом дифференцированного подхода к лечению пациентов с ОМЛ является исследование клиренса минимальной остаточной болезни (МОБ). Наиболее применимым методом для отслеживания МОБ является иммунофенотипирование методом многоцветной проточной цитометрии (ИФТ МПЦ). Однако несмотря на все достоинства метода

(универсальность, высокая чувствительность, быстрота исполнения), он не позволяет детально охарактеризовать болезнь и спрогнозировать её течение уже на этапе первичной диагностики.

Несмотря на успехи в изучении фундаментальных основ ОМЛ и совершенствование методов клинической диагностики, понимание природы ОМЛ остаётся неполным. Некоторые аспекты заболевания изучены недостаточно, а данные о прогностической значимости многих характерных для ОМЛ генетических нарушений остаются противоречивыми. Изучение генетического ландшафта ОМЛ и его изменений на разных этапах лечения, оценка эффективности терапии, в зависимости от наличия тех или иных генетических нарушений, и сопоставление полученных данных с клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом ИФТ МПЦ, у пациентов, получающих терапию в рамках единого протокола Российской исследовательской группы, является актуальной научной задачей.

Цель исследования

Охарактеризовать мутационный профиль кроветворных клеток и определить его изменения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами в процессе лечения.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости и спектр мутаций генов различных функциональных классов (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (за исключением острых миелоидных лейкозов, связанных с миелодисплазией, и острых миелоидных лейкозов с *inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11*).
2. Сопоставить молекулярно-генетический профиль кроветворных клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами с частотой достижения ремиссии, рефрактерного течения заболевания, клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования, и частотой развития рецидивов.
3. Определить частоту персистенции мутаций генов клонального кроветворения (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) в период полной ремиссии и её ассоциацию с вероятностью развития рецидива.
4. Оценить долгосрочные результаты терапии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, в зависимости от спектра мутаций генов различных функциональных классов и изменения этого спектра в процессе лечения.
5. Изучить изменения мутационного профиля кроветворных клеток у пациентов с рецидивом заболевания и сравнить их с исходными данными.

Научная новизна исследования

1. Выполнена комплексная оценка молекулярно-генетических нарушений у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, получавших программное лечение по единому протоколу Российской исследовательской группы, и сопоставление полученных данных с демографическими и клинико-лабораторными данными, а также с клиренсом минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования.

2. Выполнено динамическое исследование мутационного профиля кроветворных клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами на разных этапах терапии, и показано, что при исчезновении в процессе лечения одной и более из исходных генетических мутаций, вероятность развития рецидива на сроке наблюдения 2 года была значимо меньше.

Практическая значимость работы

1. Протокол Российской исследовательской группы (два курса индукции ремиссии «7+3», два флударабин-содержащих курса консолидации, выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у 65% пациентов) показал высокую эффективность: полная ремиссия достигнута у 88% пациентов, первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 7,5% пациентов, ранняя летальность составила 3%; 4-летняя общая выживаемость составила 66,3%, 4-летняя безрецидивная выживаемость – 59,2%.

2. Обнаружение исходных мутаций генов, ассоциированных с клональным кроветворением, не требует изменений терапевтического воздействия, однако персистенция сочетанных мутаций указанных генов может обуславливать повышенный риск развития рецидива, что диктует необходимость комплексной оценки опухолевого клиренса на всех этапах лечения.

Методология и методы исследования

Исследование носило проспективный и ретроспективный характер; всего в исследование было включено 67 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ. Работа выполнена на базе различных клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Комплекс исследований, выполненный всем вошедшим в исследование пациентам, включал цитологическое, иммунофенотипическое, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования КМ. Акцент был сделан на исследовании мутаций различных генов, в частности, генов, ассоциированных с КК. Лечение пациентов осуществлялось в рамках протокола многоцентрового исследования «ОМЛ-21» либо по аналогичным программам до регистрации протокола.

Положения, выносимые на защиту

1. Уменьшение в процессе лечения числа определяемых в дебюте острого миелоидного лейкоза мутаций генов клонального кроветворения ассоциировано с меньшей вероятностью развития рецидива на сроке наблюдения 2 года ($p = 0,18$; ОР = 2,7).

2. Наличие исходных мутаций гена *ASXL1* ассоциировано с первичной рефрактерностью ($p = 0,03$; ОШ = 7,2), а наличие мутаций гена *DNMT3A* – с персистенцией минимальной остаточной болезни, определённой методом иммунофенотипирования ($p = 0,3$; ОШ = 5).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов определяется адекватным для поставленных задач объёмом выборки, тщательным анализом и грамотной статистической обработкой клинических и лабораторных данных.

Промежуточные результаты работы представлены в устном докладе «Разнообразие вариантов генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* у больных острыми миелоидными лейкозами» на Второй научно-практической конференции имени академика В.Г. Савченко (Москва, 2023 год), а также в докладе «Молекулярно-генетическое разнообразие острых миелоидных лейкозов» на конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва, 2025 год).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №4 от 24.03.2025). По теме диссертационной работы опубликовано 5 работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 15 тезисных сообщений, из которых 7 – в англоязычных сборниках конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертационная работа проиллюстрирована 25 рисунками, содержит 25 таблиц и 5 приложений (А, Б, В, Г, Д). Список литературы содержит 154 литературных источника: 5 отечественных и 149 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Исследование носило проспективный и ретроспективный характер. Всего в исследование было включено 67 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ (53 женщины и 14 мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, медиана возраста – 36 лет), проходивших обследование и лечение в различных лабораторных и клинических подразделениях федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. В проспективную часть исследования с января 2021 года по январь 2023 года вошло 53 пациента: 46 человек, включённых в группу «В» многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования «Протокол ОМЛ – 21 (лечение больных *de novo* острыми миелоидными лейкозами в возрасте 18-59 лет)», и 7 беременных женщин, не включённых в протокол «ОМЛ-21» (поскольку беременность на момент диагностики ОМЛ является критерием исключения), однако соответствовавших всем остальным критериям включения. Принципы терапии у этих пациенток были идентичны протокольным. В ретроспективную часть работы были включены пациенты, у которых выявляли хромосомные aberrации, позволявшие сопоставлять их с пациентами из группы «В» протокола «ОМЛ-21», и получавших аналогичное программное лечение с января 2019 года по ноябрь 2021 года. Диагноз ОМЛ всем пациентам устанавливали на основании результатов комплексного обследования. Необходимый диагностический минимум включал следующие исследования: общий анализ крови, цитологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-генетические исследования КМ. Клинико-лабораторная характеристика пациентов из проспективной и ретроспективной групп представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Значение в группе		
	Проспективная (n = 53)	Ретроспективная (n = 14)	Общая (n = 67)
Пол, n (%)			
• Мужчины	10 (18,9)	4 (28,6)	14 (20,9)
• Женщины	43 (81,1)	10 (71,4)	53 (79,1)
Возраст, медиана (диапазон), лет	38 (18-59)	32 (18-46)	36 (18-59)

Продолжение таблицы 1

Концентрация гемоглобина в дебюте, медиана (диапазон), г/л	87 (53-126)	99 (55-116)	89 (53-126)
Количество лейкоцитов крови в дебюте, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	25 (1-275)	99 (1,1-286)	32 (1-286)
Количество тромбоцитов крови в дебюте, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	55 (5-339)	62,5 (30-146)	56 (5-339)
Количество бластных клеток в КМ в дебюте, медиана (диапазон), %	60 (8-98)	67,9 (20,8-90,4)	61,2 (8-98)
Хромосомные aberrации в дебюте, n (%)			
• Нормальный кариотип	33 (62,3)	10 (71,4)	43 (64,2)
• $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$	8 (15,1)	–	8 (11,8)
• Перестройки гена <i>KMT2A</i>	3 (5,7)	3 (21,4)	6 (9)
○ $t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A$	3	1	4
○ $t(9;11)(p22;q23)/KMT2A::MLLT3$	–	1	1
○ Другая перестройка <i>KMT2A</i>	–	1	1
• $t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214$	1 (1,9)	–	1 (1,5)
• Неклассифицируемые численные аномалии	6 (11,3)	–	6 (9)
○ Трисомия 8 хромосомы	4	–	4
○ Трисомия 14 хромосомы	1	–	1
○ Трисомия 21 хромосомы	1	–	1
• Неклассифицируемые структурные аномалии	2 (3,7)	1 (7,2)	3 (4,5)
○ $t(2;17)(p21;q11)$	1	–	1
○ $t(5;5)(q31;q35)$	1	–	1
○ $t(4;5)(q12;q35)$	–	1	1

Протокол «ОМЛ-21» подразумевает разделение пациентов на три группы – «А», «В» и «С», – в зависимости от выявляемых в дебюте заболевания цитогенетических аномалий. Группу «А» составляют пациенты с ОМЛ с $inv(16)(p13.1q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11$, группу «С» – пациенты с ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией. Группа «В» является самой обширной, поскольку в неё стратифицируют пациентов со всеми остальными нарушениями кариотипа.

Программа терапии в разных группах отличается. Пациентам из группы «А» выполняют последовательно 2 курса индукции по схеме «7+3», 2 курса консолидации «FLAG», далее – 6 курсов поддерживающей ХТ по схеме «5+5». Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) пациентам из этой группы в первой полной ремиссии (ПР) не предусмотрено. Пациентам из группы «С» проводят курсы низкодозного воздействия с включением гипометилирующих препаратов и/или венетоклакса. Алло-ТГСК этим пациентам выполняют как можно быстрее при достижении ПР. Пациентам из группы «В» проводят курсы индукции и консолидации, аналогичные таковым для пациентов из группы «А»,

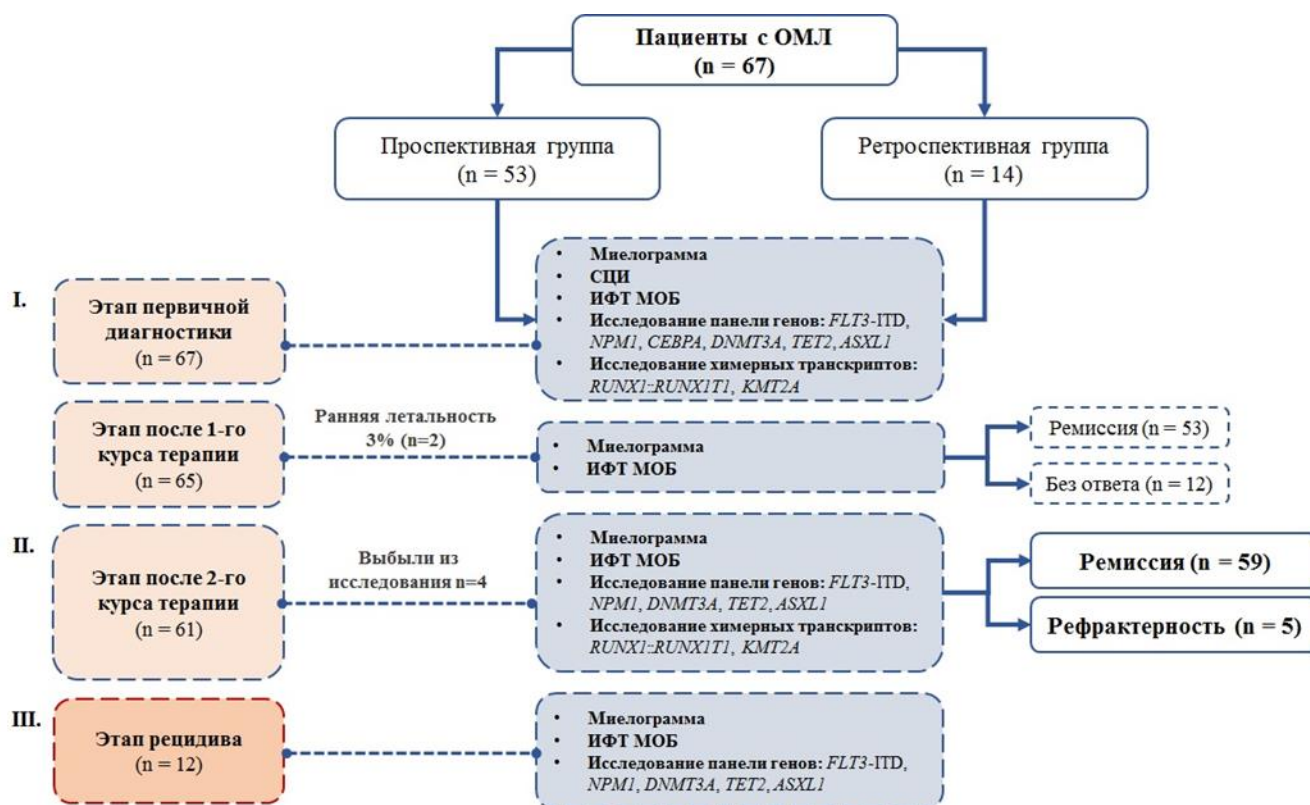
однако в случае достижения после 1-го курса химиотерапии (ХТ) негативного статуса МОБ, исследованной методом иммунофенотипирования (ИФТ МОБ негативности), пациентов рандомизируют на две ветви: ветвь 1 – продолжение стандартного ХТ лечения с выполнением отложенной алло-ТГСК (т.е. только во второй ПР), ветвь 2 – продолжение ХТ с обязательной ранней алло-ТГСК (в течение 4-5 месяцев от момента достижения ПР). При наличии мутаций гена *FLT3* к ХТ добавляют таргетный препарат мидостаурин. В ретроспективную часть работы вошли пациенты, получавшие лечение в «НМИЦ гематологии» по аналогичной программе до старта проекта многоцентрового исследования «ОМЛ-21». Информация о проведённых пациентам курсах противоопухолевого лечения представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика курсов противоопухолевой терапии, проведённых пациентам, включённым в исследование

Курс лечения	Проспективная группа (n = 53)	Ретроспективная группа (n = 14)
Курс индукции №1, n пациентов (%)		
• «7+3»	53 (100)	14 (100)
	Всего в общей группе: 67/67 (100)	
	Проспективная группа (n = 50)	Ретроспективная группа (n = 14)
Курс индукции/консолидации №2, n пациентов (%)		
• «7+3»	44 (88)	10 (71,4)
	Всего в общей группе: 54/64 (84,4)	
• «FLAG»	–	1
• Смена терапии:	6 (12)	3 (21,4)
	Всего в общей группе: 9/64 (14,1)	
○ «МДЦ»	3 (6)	3 (21,4)
	Всего в общей группе: 6/64 (9,4)	
○ Монотерапия гилтеритинибом	1	–
○ «НАМ»	1	–
○ «Дас+Ven»	1	–
Примечания – «7+3»: Цитарабин 200 мг/м ² /сут. постоянная в/в инфузия, дни 1-7, Даунорацибин 60 мг/м ² в/в 1 раз в сутки, дни 1-3; «МДЦ» (малые дозы цитарабина): Цитарабин 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки, дни 1-28; «НАМ»: Цитарабин 3 г/м ² в/в 2 раза в сутки, дни 1-3, Митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1 раз в сутки, дни 3-5; «Дас+Ven»: Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в сутки, дни 1-5, Венетоклакс внутрь 100 мг (день 1), 200 мг (день 2), 400 мг (дни 3-28)		

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



I этап – этап первичной диагностики (n пациентов – 67); II этап – этап после 2-го курса терапии (n пациентов – 61; 2 пациента погибли в ранние сроки, 1 пациентка погибла в ремиссии до выполнения контрольных исследований после 2-го курса терапии, 2 пациентов выписаны из стационара, у 1 пациентки отсутствовал материал для исследований); III этап – этап рецидива (n пациентов – 12, в работе проанализирован материал 8 пациентов)

Рисунок 1 – Дизайн диссертационной работы

Определение мутационного статуса генов *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEVPA*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* на этапе первичной диагностики было выполнено всем 67 пациентам, включённым в исследование. Исследование уровня химерных транскриптов *RUNX1::RUNX1T1* и *KMT2A* выполняли только тем пациентам, у которых были выявлены соответствующие хромосомные aberrации по данным стандартного цитогенетического исследования (СЦИ). Эффективность терапии оценивали по данным миелограммы и результатам исследования ИФТ МОБ после 1-го курса терапии. Повторные СЦИ и молекулярно-генетические исследования КМ в этой точке не выполняли.

Мутационный статус исследуемых генов в динамике определяли на этапе после 2-го курса терапии, поскольку одной из задач исследования было сопоставить генетический профиль ОМЛ с частотой достижения ПР, рефрактерного течения заболевания и клиренсом ИФТ МОБ. Первично-рефрактерное течение заболевания, согласно протоколу «ОМЛ-21», констатировали

при недостижении ПР после двух курсов терапии. На этом же этапе констатировали персистенцию ИФТ МОБ в случае сохраняющейся ИФТ МОБ позитивности. Мутационный статус генов *FLT3-ITD* и *NPM1* оценивали только у пациентов, у которых были выявлены соответствующие мутации на этапе первичной диагностики, статус генов КК (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) оценивали у всех пациентов. Цитологическое исследование КМ и ИФТ после 2-го курса терапии всем пациентам выполняли в рамках рутинной клинической практики.

Третьей контрольной точкой в настоящей исследовательской работе был этап рецидива. В рецидиве пациентам, помимо стандартных исследований, выполняли повторное определение мутационного статуса всех генов (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*).

Молекулярно-генетические исследования

Для выполнения молекулярно-генетических исследований использовали геномную ДНК, выделенную из аспиринов КМ. Аспират КМ набирали при выполнении контрольных пункций КМ. На этапе рецидива заболевания у одной пациентки использовали ДНК, выделенную из биоптата опухоли, поскольку у неё был констатирован изолированный экстрамедуллярный рецидив заболевания.

Статус генов *FLT3* (домен ITD), *NPM1*, *CEBPA* (домены TAD1, TAD 1/2, bZIP) исследовали методом полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА), аналитическая чувствительность которого составляет 10^{-2} . Для этого использовали стандартные протоколы. Мутации гена *CEBPA* в домене TAD2 (инсерции 6 пар нуклеотидов без сдвига рамки считывания), характеризующиеся как полиморфизмы, были исключены из анализа. Для исследования динамического изменения аллельной нагрузки (от англ. VAF – variant allele frequency) мутаций гена *NPM1* использовали метод количественной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), аналитическая чувствительность которого составляет 10^{-4} – 10^{-5} .

Статус генов, ассоциированных с КК (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), исследовали методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) Illumina/Solexa. Целевые регионы гена *DNMT3A* включали экзоны 7-23, гена *TET2* – экзоны 3-11, гена *ASXL1* – экзон 12. Амплификацию соответствующих регионов исследуемых генов выполняли в мультиплексных ПЦР-реакциях на ДНК-амплификаторе C1000 Thermal Cycler (BioRad, США). Контроль результатов ПЦР осуществляли методом электрофореза в агарозном геле.

Метод Illumina/Solexa состоял из трёх больших этапов: подготовка библиотеки по протоколу Nextera XT DNA Library Prep (тагментирование геномной ДНК, амплификация,

очистка и денатурация ПЦР-продукта), секвенирование, анализ данных. Фильтрация данных, удаление служебных последовательностей, картирование прочтений, поиск и аннотирование вариантов осуществляли при помощи утилит Trimmomatic, BWA, SAMtools, Vardict и Annovar. При дальнейшей статистической обработке данных учитывали только мутации генов с $VAF \geq 3\%$ 1^й-3^й категорий патогенности («патогенные», «вероятно патогенные» и «неопределённого значения»). Патогенность обнаруженных мутаций оценивали с использованием открытых баз данных, в первую очередь, каталога Ассоциации Молекулярной Патологии (АМП). Синонимные однонуклеотидные замены и полиморфизмы из анализа были исключены.

Исследование уровня химерных транскриптов *RUNX1::RUNX1T1* и *KMT2A* проводили с помощью метода ПЦР-РВ.

Статистический анализ данных

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США) и «Python 3.12.0». Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и корреляционный анализы. Для анализа таблиц сопряжённости использовался критерий хи-квадрат. Для анализа непрерывных параметров применяли критерий Стьюдента. Для анализа ассоциации конечных точек с исследуемыми параметрами применялись методы событийного анализа: оценки Каплана-Майера, многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для отбора значимых связей использовались сценарии пошаговой селекции факторов. Временная динамика показателей оценивалась с помощью процедур многомерного ковариационного анализа и регрессионного анализа повторных измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярно-генетический профиль заболевания у пациентов на этапе первичной диагностики

Из 67 пациентов, включенных в исследование, на этапе первичной диагностики у 94% пациентов ($n = 63$) определяли различные генетические нарушения (мутации генов, устойчивые либо неклассифицируемые хромосомные аберрации), изолированно либо в сочетании. Драйверные генетические мутации (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*) были выявлены у 62,7%

пациентов, мутации генов, ассоциированных с КК (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) – у 44,8%. Они определялись у 90,7% пациентов с нормальным кариотипом и у 62,5% пациентов с устойчивыми и неклассифицируемыми хромосомными aberrациями. Распределение наиболее значимых генетических нарушений у пациентов с ОМЛ на этапе первичной диагностики представлены на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Наиболее значимые генетические нарушения у пациентов с ОМЛ в дебюте заболевания

Мутации гена *DNMT3A* (всего 18 различных мутаций) были выявлены у 31,3% пациентов ($n = 21$). Мутации гена *TET2* встречались реже и были обнаружены лишь у 11,9% пациентов ($n = 8$). Все выявленные мутации гена *TET2* были уникальными. Реже всего выявляли мутации гена *ASXL1*, суммарно у 10,4% пациентов ($n = 7$). Были исследованы закономерности совместного возникновения в дебюте заболевания мутаций генов *FLT3-ITD*, *NPM1*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* и устойчивых хромосомных aberrаций, доступных к исследованию методом ПЦР-РВ: транслокации *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* и перестроек гена *KMT2A* (Рисунок 3).

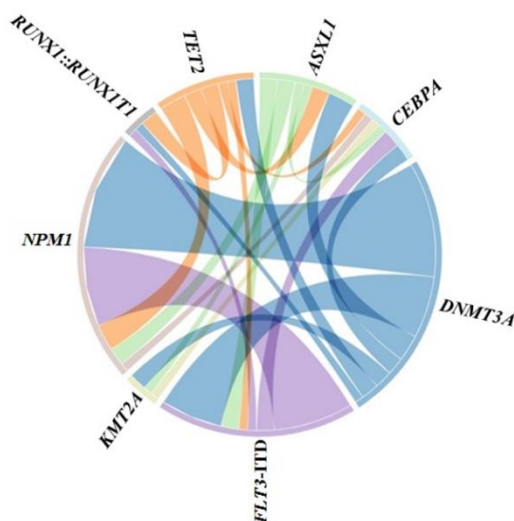


Рисунок 3 – Сочетание исходных исследуемых генетических нарушений (мутации генов *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, перестройки *RUNX1::RUNX1T1*, перестройки с вовлечением гена *KMT2A*) у пациентов с ОМЛ

С помощью критерия Фишера была обнаружена статистически значимая ассоциированность мутаций генов *DNMT3A* и *NPM1* ($p = 0,01$): комбинацию этих мутаций выявили у 13 пациентов.

Результаты лечения и показатели выживаемости у пациентов, в зависимости от исходного молекулярно-генетического профиля заболевания

С целью оценки эффективности терапии после каждого курса выполняли комплексное исследование КМ. Использованные критерии ответа (ПР, полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением – нпПР) соответствовали критериям, приведённым в национальных Клинических рекомендациях по лечению ОМЛ 2024 года. Первично-рефрактерное течение заболевания, согласно протоколу «ОМЛ-21», констатировали при недостижении ремиссии после 2 курсов индукции. Результаты основных этапов терапии (индукции, консолидации ремиссии) у пациентов, вошедших в исследование, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты индукции и консолидации ремиссии у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Проспективная группа (n = 53)	Ретроспективная группа (n = 14)	Общая группа (n = 67)
I. Ремиссия, n пациентов (%)			
После 1 курса терапии	41	12	53/67 (79,1)
После 2 курса терапии	5	1	59/67 (88)
ПР, n/n ремиссий после 2 курсов терапии (%)	38	9	47/59 (79,7)
нпПР, n/n ремиссий после 2 курсов терапии (%)	8	4	12/59 (20,3)
II. Статус ИФТ МОБ у пациентов с ремиссией ОМЛ			
ИФТ МОБ негативность, n/n ремиссий после 2 курсов терапии (%)	35	13	48/59 (81,4)
ИФТ МОБ позитивность, n/n ремиссий после 2 курсов терапии (%)	11	–	11/59 (18,6)
III. Первичная рефрактерность, n пациентов (%)	4	1	5/67 (7,5)
IV. Ранняя летальность, n (%)	2	–	2/67 (3)
V. Алло-ТГСК, n (%)	29	11	40/61 (65,6)

При анализе зависимости между теми или иными исходными генетическими маркерами и достижением ПР либо нпПР было показано, что более высокая вероятность нпПР достоверно

ассоциирована с наличием исходных мутаций *FLT3-ITD* ($p = 0,01$; отношение шансов (ОШ) = 5,1 (1,35 – 19,85).

По результатам однофакторного анализа значимым фактором, ассоциированным с первичной рефрактерностью, было наличие мутаций гена *ASXL1* ($p = 0,03$, ОШ = 7,2). Наличие мутаций гена *NPM1* имело обратную связь с первичной рефрактерностью ($p = 0,046$): в группе пациентов с мутированным *NPM1* рефрактерных пациентов не было.

Показатели 4-летней общей выживаемости (ОВ) и 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) в общей группе составили 66,3% и 59,2%, соответственно, с учётом того, что алло-ТГСК была выполнена 65,6% пациентов ($n = 40$). Графики ОВ и БРВ в общей группе представлены на Рисунке 4.

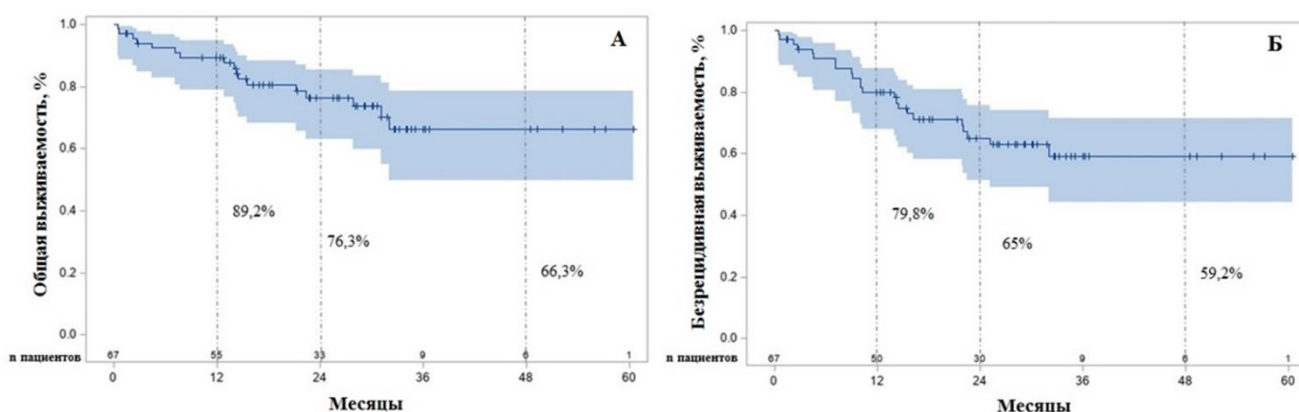


Рисунок 4 – Показатели ОВ (А) и БРВ (Б) в общей группе на сроках наблюдения 12, 24 и 48 месяцев

С учётом высокой трансплантационной активности, предусмотренной протоколом ОМЛ-21, достоверных различий в показателях выживаемости у пациентов, в зависимости от наличия тех или иных генетических маркеров, обнаружено не было.

Изменения мутационного статуса генов в процессе лечения и клиренс минимальной остаточной болезни

Изменения молекулярно-генетического профиля заболевания у пациентов в процессе лечения представлены на Рисунке 5.

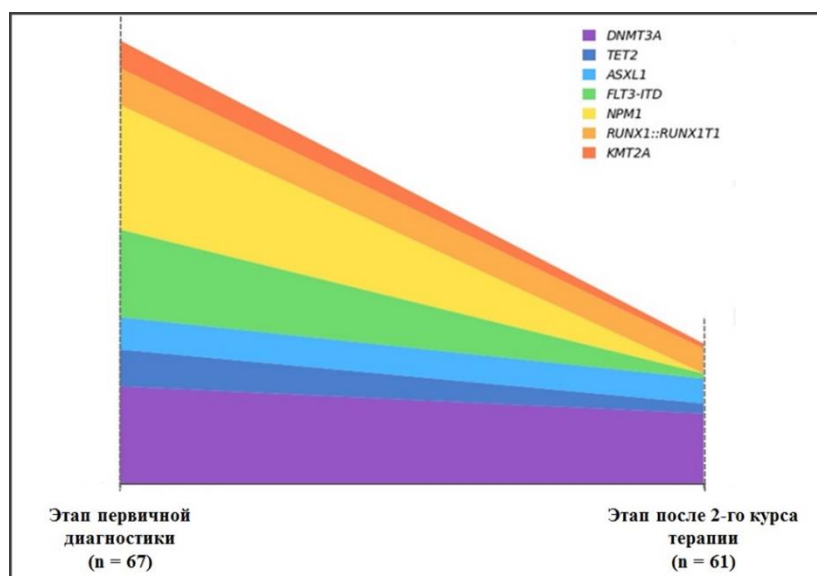


Рисунок 5 – Изменения молекулярно-генетических характеристик заболевания у пациентов с ОМЛ после 2-го курса терапии

Персистенция мутаций генов КК определялась у 53% пациентов. Спектр выявленных мутаций генов КК и динамика его изменений в процессе терапии приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Динамика мутационного статуса генов КК у пациентов в процессе лечения

Динамика мутаций	Мутации	Тип	Патогенность (каталог АМП)
<i>DNMT3A</i>			
Более не определялись	exon9:c.T1022C;p.V341A	Mc	HЗ
	exon10:c.G1136A;p.R379HA	Mc	HЗ
	exon10:c.G1126C;p.A376P	Mc	HЗ
	exon19:c.C2222T;p.A741V	Mc	HЗ
	exon19:c.C2245T;p.R749C	Mc	П
	exon22:c.A2500G;p.T834A	Mc	HЗ
	exon23:c.G2645A;p.R882H	Mc	П
Персистировали	exon8:c.C1010T;p.S337L	Mc	HЗ
	exon10:c.1238dupG;p.F414Lfs*7	СдР	П
	exon18:c.C2086T;p.Q696X	Hc	П
	exon18:c.G2120A;p.G707D	Mc	П
	exon19:c.2269_2270insGAGA;p.N757Rfs*9	СдР	П
	exon19:c.2193_2195del;p.F732del	Дел	HЗ
	exon19:c.2174-1G>A	Сп	ВП
	exon23:c.G2645A;p.R882H	Mc	П
Появились впервые	exon15:c.C1671G;p.C557W	Mc	HЗ
	exon16:c.A1889G;p.K630R	Mc	HЗ
	exon17:c.C2026T;p.R676W	Mc	HЗ
	exon20:c.A2401G;p.M801V	Mc	HЗ
	exon23:c.C2711T;p.P904L	Mc	П

Продолжение таблицы 4

<i>TET 2</i>			
Более не определялись	exon3:c.2346_2347del:p.E783Mfs*5	СдР	П
	exon3:c.C2961A:p.C987X	Нс	П
	exon3:c.T1217C:p.L406P	Мс	НЗ
	exon6:c.C3781T:p.R1261C	Мс	НЗ
	exon10:c.4312dupA:p.R1440Tfs*38	СдР	П
	exon11:c.C5680A:p.P1894T	Мс	НЗ
	exon11:c.5446_5449delinsGTCGGTAGA:p.L1816Vfs*6	СдР	НЗ
	exon11:c.A4627T:p.R1543X	Нс	П
Персистировали	–		
Появились впервые	exon3:c.A2111G:p.N704S	Мс	НЗ
	exon3:c.T3347C:p.I1116T	Мс	НЗ
<i>ASXL1</i>			
Более не определялись	exon12:c.G1958A:p.G653E	Мс	П
	exon12:c.C2309A:p.S770X	Нс	П
	exon12:c.1888_1910del:p.E635Rfs*15	СдР	П
	exon12:c.2287delC:p.L764Yfs*8	СдР	П
Персистировали	exon12:c.G2236A:p.A746T	Мс	П
	exon12:c.T1780C:p.C594R	Мс	П
	exon12:c.1978_1979delinsC:p.G660Pfs*43	СдР	П
Появились впервые	exon12:c.A1853G:p.K618R	Мс	П
Примечания – Каталог АМП – каталог Ассоциации Молекулярной Патологии; П – патогенные мутации, ВП – вероятно патогенные мутации, НЗ – мутации неопределённого значения; Мс – миссенс-мутации, Сп – мутации сайта сплайсинга, СдР – мутации со сдвигом рамки считывания, Нс – нонсенс-мутации, Дел – делеции без сдвига рамки считывания.			

Персистенцию ИФТ МОБ констатировали при сохранении ИФТ МОБ позитивного статуса после 2 курсов терапии. Было показано, что наличие мутаций генов КК ($p = 0,047$; ОШ = 5 (0,9 – 24,5), в частности, гена *DNMT3A* ($p = 0,03$; ОШ = 5 (1 – 24,1) было достоверно ассоциировано с персистенцией ИФТ МОБ. Фактор наличия мутаций *NPM1*, напротив, имел обратную связь с персистенцией ИФТ МОБ ($p = 0,06$; ОШ = 0,15 (0,18 – 1,3). Также было показано, что в группе пациентов с персистенцией ИФТ МОБ исходные значения VAF мутаций гена *DNMT3A* были выше, чем в группе пациентов, достигших ИФТ МОБ негативности в контрольной точке ($p = 0,052$, Рисунок 6).

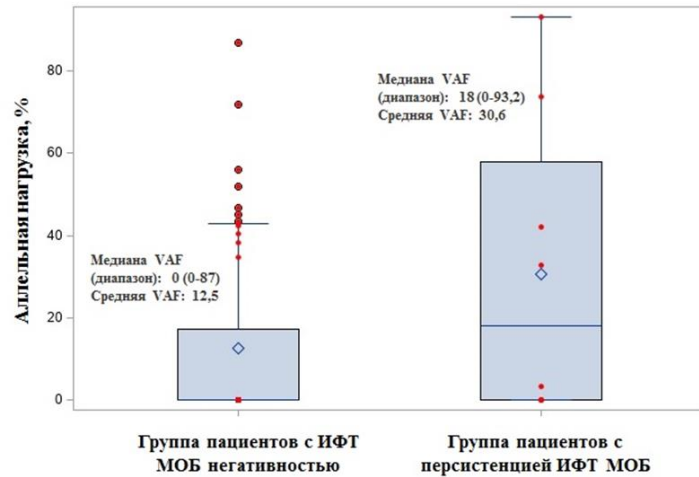


Рисунок 6 – Исходная аллельная нагрузка мутаций гена *DNMT3A* у пациентов с МОБ негативным и МОБ позитивным статусом после 2-го курса терапии

Рецидивы острых миелоидных лейкозов

Рецидив заболевания был констатирован у 19,4% пациентов ($n = 12$). В работе был проанализирован материал 8 пациентов: 2 с ИФТ МОБ рецидивом, 4 с костномозговым рецидивом, по 1 с изолированным экстрамедуллярным и сочетанным рецидивом.

Ни у одного пациента в рецидиве заболевания не было зафиксировано появления драйверных мутаций (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*), однако у всех пациентов с исходно мутированными генами те же мутации определялись и в рецидиве. Динамика мутационного статуса генов КК (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) была разнонаправленной: наблюдали персистирование и исчезновение исходных мутаций, а также появление новых.

Достоверных различий в вероятности развития рецидива (ВРР) ни по одному из предполагаемых генетических факторов прогноза выявлено не было. Поскольку мутации различных генов у пациентов с ОМЛ часто встречались сочетанно, в качестве возможного фактора неблагоприятного прогноза дополнительно было рассмотрено наличие одновременно двух и более генетических мутаций. В результате однофакторного анализа не было получено достоверных данных о прогностической значимости наличия нескольких мутаций и их ассоциации с меньшей ОВ ($p = 0,5$), персистенцией ИФТ МОБ ($p = 0,43$) либо рефрактерным течением заболевания ($p = 0,87$), а также большей ВРР ($p = 0,94$). Также была проанализирована прогностическая значимость появления либо исчезновения мутаций генов в процессе лечения. Для этого был сформирован агрегированный признак – появление либо исчезновение мутации хотя бы одного гена из исследуемого списка (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*). Было показано, что у пациентов, у которых в процессе лечения перестала определяться одна и более из исходных мутаций, результирующая ВРР на сроке 2 года была меньше ($p = 0,057$; отношение

рисков (OR) = 0,3). Аналогичная тенденция наблюдалась и при формировании агрегированного признака с включением только мутаций генов КК. Уменьшение в процессе лечения числа мутаций соответствующих генов было ассоциировано с меньшей ВРР на сроке наблюдения 2 года ($p = 0,18$; OR = 0,27) (Рисунок 7).

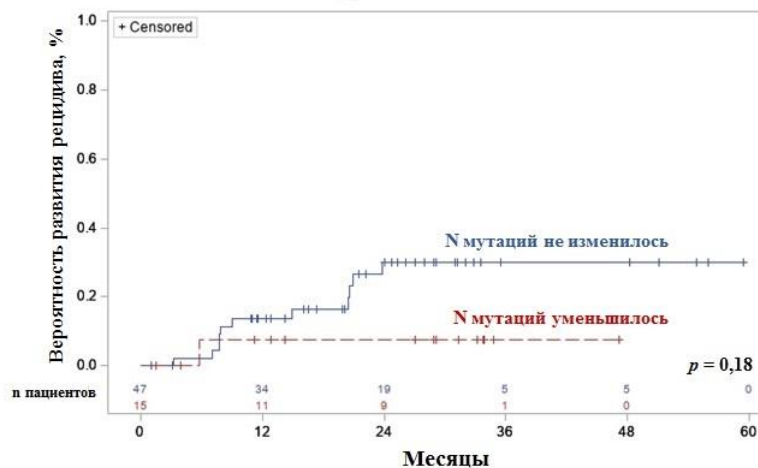


Рисунок 7 – ВРР при уменьшении числа мутаций в процессе терапии (агрегированный признак с включением мутаций *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*)

ВЫВОДЫ

1. У 94% пациентов с острыми миелоидными лейкозами, отдельно либо в сочетаниях, были выявлены те или иные генетические нарушения: драйверные генетические мутации (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*) у 62,7% пациентов и мутации генов, ассоциированных с клональным кроветворением (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) у 44,8%. Они определялись у 90,7% пациентов с нормальным кариотипом и у 62,5% пациентов с устойчивыми и неклассифицируемыми хромосомными aberrациями.

2. Наличие мутаций гена *ASXL1* было ассоциировано с первичной рефрактерностью ($p = 0,03$, ОШ = 7,2), а наличие мутаций гена *DNMT3A* – с персистенцией минимальной остаточной болезни, исследованной методом иммунофенотипирования ($p = 0,03$, ОШ = 5). Мутации гена *NPM1* имели обратную связь с первичной рефрактерностью ($p = 0,046$). Достоверных различий в вероятности развития рецидива ни по одному из предполагаемых генетических факторов прогноза выявлено не было.

3. Персистенция мутаций генов клонального кроветворения определялась у 53% пациентов. Было показано, что у пациентов, у которых в процессе лечения перестала определяться одна и более мутация указанных генов, результирующая вероятность развития рецидива на сроке наблюдения 2 года была меньше ($p = 0,18$; OR = 0,27).

4. С учётом высокой трансплантационной активности (трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток выполнена 65,6% пациентов), предусмотренной протоколом ОМЛ-21, 4-летняя общая выживаемость в общей группе составила 66,3%, 4-летняя безрецидивная выживаемость – 59,2%. Достоверных различий в показателях выживаемости у пациентов, в зависимости от наличия тех или иных генетических маркеров, обнаружено не было.

5. В рецидиве заболевания не было зафиксировано появления драйверных генетических мутаций (*FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*), однако у всех пациентов с исходно мутированными генами те же мутации определялись и в рецидиве. Динамика мутационного статуса генов клонального кроветворения (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) была разнонаправленной: наблюдали персистенцию и исчезновение исходных мутаций, а также появление новых.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы // **Кашлакова А.И.**, Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. // Онкогематология. - 2023. - Т. 18. - № 3. - С. 92-101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101

2. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения // **Кашлакова А.И.**, Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В., Сидорова Ю.В., Чабаева Ю.А., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Кохно А.В., Соколов А.Н., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология. - 2020. - Т. 65. - № 4. - С. 444-459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459

3. Генетический ландшафт острых миелоидных лейкозов, протекающих с лейкоцитозом // Пехова К.А., Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Глинщикова О.А., Февралева И.С., Бидерман Б.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Лукьянова И.А., **Кашлакова А.И.**, Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Судариков А.Б. // Онкогематология. - 2023. - Т. 18. - № 3. - С. 102-114. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114

4. Определение мутаций FLT3 и мониторинг минимальной остаточной болезни при FLT3-позитивном остром миелоидном лейкозе // Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Февралева И.С., Костромина М.А., Стародуб С.М., **Кашлакова А.И.**, Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н. // Гематология и трансфузиология. - 2025. - Т. 70. - № 1. - С. 8-26. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26

5. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия // Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Соколов

А.Н., Кохно А.В., Фидарова З.Т., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О, **Кашлакова А.И.**, Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Сидорова Ю.В., Куликов С.М, Чабаева Ю.А., Савченко В.Г. // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - № 7. - С. 753-762. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946

6. РАЗНООБРАЗИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ DNMT3A, TET2, ASXL1 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ // **Кашлакова А. И.**, Бидерман Б. В., Лукьянова И. А., Сидорова Ю. В., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Паровичникова Е. Н., Судариков А. Б. // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2. - С. 111-112.

7. РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОМЛ-21: ПЕРВЫЕ ИТОГИ // Лукьянова И. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Алешина О. А., Грибанова Е. О., **Кашлакова А. И.**, Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Константинова Т. С., Свешникова Ю. В., Самойлова О. С., Гришунина М. Е., Лапин В. А., Бондаренко С. Н., Зинина Е. Е., Самородова И. А., Минаева Н. В., Давыдкин И. Л., Ващенко И. Ю., Капранов К. Д., Гиршова Л. Л. // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2. - С. 121-122.

8. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАРИОТИП БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ // Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., **Кашлакова А. И.**, Лукьянова И. А., Рисинская Н. В., Судариков А. Б. // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2. - С. 174-175.

9. ЛЕЙКОЦИТОЗ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ЗРЕЛОСТЬ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА // Пехова К. А., Сидорова Ю. В., Лукьянова И. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Судариков А. Б., Северина Н. А., Обухова Т. Н., Глинщикова О. А., Февралева И. С., Бидерман Б. В., **Кашлакова А. И.** // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2. - С. 294-295.

10. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ // Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Галстян Г. М., Латышкевич О. А., Фидарова З. Т., Махиня С. А., Алешина О. А., Исинова Г. А., **Кашлакова А. И.**, Семенова А. А., Лучкин А. В., Лукьянова И. А., Кохно А. В., Соколов А. Н., Абрамова А. В. // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2. - С. 82.

11. АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА NPM1 ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ // Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Рисинская Н. В., Бидерман Б. В., Пшеничный А. С., Рыжикова Н. В., Лукьянова И. А., **Кашлакова А. И.**, Судариков А. Б. // Гематология и трансфузиология. -

2022. - Т. 67. - № 2. - С. 294-295.

12. МУТАЦИИ В ГЕНЕ DNMT3A НА УРОВНЕ РАННИХ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АССОЦИИРОВАНЫ С РЕЗИСТЕНТНЫМ КЛОНАЛЬНЫМ ГЕМОПОЭЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ // Сидорова Ю. В., Смирнова С. Ю., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Глинщикова О. А., Лукьяновна И. А., **Кашлакова А. И.**, Судариков А. Б. // Гематология и трансфузиология. - 2022. - Т. 67. - № 2. - С. 73.

13. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ // Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., **Кашлакова А. И.**, Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н. // Гематология и трансфузиология. - 2022. - Т. 67. - №2. - С. 123.

14. THE ROLE OF ALLO-HSCT IN AML CR1 PATIENTS WITH MRD NEGATIVITY AFTER THE FIRST INDUCTIONCOURSE // Parovichnikova E., Lukianova I., Bondarenko S., Moiseev I., **Kashlakova A.**, Drovkov M., Fidarova Z., Aleshina O., Kuzmina L., Troitskaya V., Sokolov A., Samoilova O., Sveshnikova Yu., Minaeva N., Zinina E., Lapin V., Girshova L., Griбанова E., Dvirnyk V., Galtzeva I. et al. // HemaSphere. - 2024. - Т. 8. - № S1. - С. 3380-3381.

15. DIVERSITY OF GENE VARIANTS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA // **Kashlakova A.**, Biderman B., Surimova V., Sidorova Yu., Severina N., Lukianova I., Bessmertny D., Parovichnikova E. // HemaSphere. - 2024. - Т. 8. - № S1. - С. 4719-4721.

16. ASSOCIATION OF LEUKOCYTE COUNTS WITH SOMATIC MUTATIONS AND IMMUNOPHENOTYPE OF TUMOR CELLS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA // Pekhova K., Sidorova Yu., Zakharko E., Dvirnyk V., Severina N., Biderman B., Lukianova I., **Kashlakova A.**, Obukhova T., Chabaeva Yu., Kulikov S., Julhakyan H., Sudarikov A. // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. - 2023. - Т. 23. - № S1. - С. S274-S275.

17. DIVERSITY OF DNMT3A, TET2, AND ASXL1 GENE VARIANTS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA // **Kashlakova A.**, Biderman B., Sidorova Yu., Lukianova I., Bessmertny D., Fidarova Z., Obukhova T., Julhakyan H., Sudarikov A., Parovichnikova E. // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. - 2023. - Т. 23. - № S1. - С. S275.

18. ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IMPROVES OVERALL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL IN PREGNANT WOMEN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA // Troitskaya V., Fidarova Z., **Kashlakova A.**, Lukianova I., Makhinya S., Latyshkevich O., Luchkin A., Galstyan G., Dvirnyk V., Galtseva I., Sudarikov A., Obukhova T., Chabaeva Yu., Kulikov S., Parovichnikova E. // HemaSphere. - 2023. - Т. 7. - № S3. - С. e0950015.

19. IS ALLO-HSCT IN CR1 NECESSARY FOR AML PATIENTS WITH MRD NEGATIVITY ACHIEVED AFTER THE FIRST INDUCTION COURSE? RUSSIAN PROSPECTIVE MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL IN AML PATIENTS UNDER THE AGE OF 60 // Parovichnikova E., Lukianova I., Galtzeva I., **Kashlakova A.**, Fidarova Z., Aleshina O., Kuzmina L., Troitskaya V., Drovkov M., Sokolov A., Bondarenko S., Samoilova O., Grishunina M., Konstantinova T., Sveshnikova Yu., Minaeva N., Zinina E., Lapin V., Kaplanov K., Gritsaev S. et al. // HemaSphere. - 2023. - Т. 7. - № S3. - С. e64022c0.

20. NGS VS PCR FOR THE DETECTION OF NPM1 GENE MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA // Severina N., Sidorova Y., Risinskaya N., Biderman B., Pshenychnyy A., Ryzhikova N., Lukianova I., **Kashlakova A.**, Sudarikov A. // HemaSphere. - 2022. - Т. 6. - № S3. - С. 1672-1673.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

алло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АМП	Ассоциация Молекулярной Патологии
БРВ	безрецидивная выживаемость
ВПС	высокопроизводительное секвенирование
ВРР	вероятность развития рецидива
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФТ	иммунофенотипирование
ИФТ МОБ	минимальная остаточная болезнь, определённая методом иммунофенотипирования
ИФТ МПЦ	иммунофенотипирование методом многоцветной проточной цитометрии
КК	клональное кроветворение
КМ	костный мозг
МОБ	минимальная остаточная болезнь
нпПР	полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением
ОВ	общая выживаемость
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ОР	отношение рисков
ОШ	отношение шансов
ПР	полная ремиссия
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в реальном времени
ПЦР-ФА	полимеразная цепная реакция с последующим фрагментным анализом

СЦИ	стандартное цитогенетическое исследование
ХТ	химиотерапия
VAF	variant allele frequency