

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.419-007.17-008.6-037

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ DE NOVO С ДЕЛЕЦИЕЙ del(5q)

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, Е.В. Петрова, Л.С. Мартыненко, И.И. Кострома, М.П. Иванова,
Н.Ю. Цыбакова, М.А. Козловская, А.Н. Сергеев, С.А. Тиранова, Н.А. Потихонова,
К.М. Абдулкадыров

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА,
Санкт-Петербург.

Резюме. Делеция del(5q) является одной из частых aberrаций у больных *de novo* миелодиспластическим синдромом. Сочетание с другими aberrациями и разным количеством бластных клеток в костном мозге явилось основанием для изучения общей выживаемости (ОВ) больных миелодиспластическим синдромом (МДС) с del(5q). Были отобраны истории болезни 40 больных, медиана времени наблюдения за которыми составила 11 мес. При распределении больных в группы с изолированной del(5q), del(5q) с одной дополнительной aberrацией и не менее чем с двумя aberrациями установлено значимое различие в ОВ; $p = 0,000$. Выживаемость больных в первых группах не различалась. При объединении больных в одну группу и сравнении ОВ больных с del(5q) с не менее чем двумя дополнительными aberrациями различие оставалось значимым — 17,2 и 6 мес; $p = 0,000$. Медиана ОВ больных, объединенных в группы по количеству бластных клеток в костном мозге (КМ) до 5, 5—9 и 10—19%, статистически значимо различалась; $p = 0,001$. В то же время не обнаружено различия в ОВ больных с избытком бластных клеток. При сравнении ОВ больных с менее 5% и 5% и более бластных клеток различие было статистически значимым — 18,8 и 9 мес; $p = 0,000$. В многофакторном анализе установлено, что кариотип (две группы) и количество бластных клеток в КМ (две группы) являются независимыми прогностическими факторами у больных МДС *de novo* с del(5q).

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, del(5q), выживаемость

SURVIVAL OF PATIENTS WITH DE NOVO MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND del(5q)

S.V. Gritsaev, I.S. Martynkevich, E.V. Petrova, L.S. Martynenko, I.I. Kostroma, M.P. Ivanova, N.Yu. Tsybakova,
M.A. Kozlovskaya, A.N. Sergeev, S.A. Tiranova, N.A. Potikhonova, K.M. Abdulkadyrov

FSBI Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA of Russian Federation, St. Petersburg.

Summary. Del(5q) is one of the common cytogenetic abnormalities in patients with *de novo* myelodysplastic syndrome (MDS). Frequent combinations with other abnormalities and different bone marrow (BM) blast counts suggested evaluation of overall survival (OS) in MDS patients with del(5q). Case histories of 40 patients were selected, who were followed up during an average period of 11 months. Comparison of patient groups with del(5q) alone, del(5q) with one more abnormality, and del(5q) with at least 2 more abnormalities showed a significant difference in their OS ($p = 0.000$). The OS of patients with isolated del(5q) and with del(5q) with one additional abnormality was the same. Hence, these two patient groups were pooled and the OS of this united group differed significantly from that of patients with del(5q) with at least 2 more abnormalities (17.2 vs. 6.0 months, respectively; $p = 0.000$). The median OS of patients with < 5%, 5—9%, and 10—19% BM blasts differed significantly and did not differ from that of patients with BM blast excess. The OS of patients with less than 5% BM blasts differed significantly from that of patients with 5% or more BM blasts: 18.8 vs. 9.0 months; $p = 0.000$. Multivariate analysis demonstrated that the karyotype (2 groups) and number of BM blasts (2 groups) were both independent prognostic factors in patients with *de novo* MDS and del(5q).

Key words: myelodysplastic syndrome, del(5q), survival

Прогнозирование выживаемости и риска трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является обязательным условием ведения больных миелодиспластическим синдромом (МДС) [1—3]. Это обусловлено биологической гетерогенностью заболевания, отражением которой является многообразие гематологических вариантов и молекулярно-генетических повреждений и как следствие вариабельность клинического течения.

Ухудшение выживаемости части больных МДС вызвано прогрессией с увеличением содержания бластных клеток в костном мозге (КМ) и неэффективностью проводимого лечения. В других случаях причиной летального исхода является усиление тяжести цитопении вследствие прогрессирующей неэффективности костно-мозгового кроветворения. Нарастающее снижение концентрации гемоглобина сопровождается серьезными нарушениями функции внутренних органов [2, 4]. Дополнительное повреждающее действие на миокард и печень оказывают агрессивные формы железа, появление которых вызвано интенсификацией трансфузионной терапии, направленной на поддержание приемлемого качества жизни [5, 6]. В свою очередь тромбоцитопения и нейтропения способствуют развитию

Для корреспонденции:

Грицаев Сергей Васильевич, доктор мед. наук, главный научный сотрудник клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
Адрес: 193024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.
Телефон: 8(812)717-54-68.
E-mail: gritsaevsv@mail.ru

тяжелых геморрагических и инфекционных осложнений [7, 8].

Выделяют две группы факторов, ассоциированных с выживаемостью больных МДС. Первая группа объединяет факторы, характеризующие биологические особенности клеток патологического клона, принципиальными из которых являются количество костно-мозговых бластных клеток и кариотип. Вторая отражает состояние организма больного и представлена такими показателями, как общий статус и коморбидность.

Содержание бластных клеток в КМ менее 5, 5—9 и 10—19% отражено в классификации ВОЗ органов кроветворной и лимфоидной тканей [9], а также в прогностических шкалах IPSS [10], WPSS [11] и MDASS [12]. Кариотип как фактор риска представлен прежде всего в прогностических шкалах. В классификации ВОЗ по цитогенетическому параметру выделен только один вариант. Это МДС с изолированной делецией *del(5q)* или 5q-синдром, характерными признаками которого являются макроцитарная анемия, нормальное или несколько сниженное количество лейкоцитов, нормальное или повышенное количество тромбоцитов, бластные клетки в КМ менее 5%, гипоплазия эритроидного ростка и мегакариоциты с гиполобулярным ядром округлой или овальной формы [10, 13].

Делеция длинного плеча 5-й хромосомы относится к наиболее частым цитогенетическим повреждениям у больных МДС *de novo* [14—16]. Вместе с тем такой благоприятный вариант, как 5q-синдром, встречается не более чем у 10% больных [15—17]. Во всех остальных случаях имеется избыточное количество бластных клеток в КМ и/или выявляются дополнительные хромосомные aberrации. Это может коренным образом изменить прогноз заболевания и потребовать более агрессивного лечения для предупреждения трансформации МДС в ОМЛ, включая трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Учитывая многообразие вариантов сочетания *del(5q)* с другими хромосомными аномалиями (по характеру и количеству) и разным количеством бластных клеток в пунктате КМ, остается неясным, какой из показателей имеет первостепенное значение при определении прогноза: количество бластных клеток или вариант кариотипа.

Цель работы — изучение влияния дополнительных хромосомных aberrаций и содержания костно-мозговых бластных клеток на общую выживаемость больных МДС *de novo* с делецией длинного плеча 5-й хромосомы.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование были следующими: отсутствие в анамнезе указания на предшествующее миелоидное заболевание и проведение цитостатической и/или лучевой терапии; верификация МДС или его подтверждение в гематологической клинике Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РоссНИИГТ) по результатам морфологического, цитохимического, гистологического, иммунологического и, при необходимости, иммуногистохимического методов

исследования. Выполнение стандартного кариологического исследования в молекулярно-генетической лаборатории РоссНИИГТ с изучением не менее 20 метафаз. Обнаружение *del(5q)* не менее чем в 3 метафазах.

Критерии исключения из исследования: случаи МДС, верифицированные до 2001 г., количество бластных клеток в КМ не менее 20%, т.е. рефрактерная анемия (РА) с избытком бластных клеток (РАИБ) в трансформации по FAB-классификации; хронический миеломоноцитарный лейкоз независимо от концентрации лейкоцитов в периферической крови (ПК); транслокация *t(8;21)* и инверсии 16-й хромосомы *inv(16)*, даже если количество бластных клеток в морфологических препаратах КМ было менее 20%.

Обнаружение трех независимых хромосомных aberrаций и более в одном клоне было основанием для определения комплексного кариотипа. Случаи с двумя аутосомными моносомиями и более или одиночной аутосомной моносомией в комбинации более с чем одной структурной аномалией верифицировали как моносомный кариотип [18].

Прогрессию заболевания устанавливали при ухудшении показателей ПК и костно-мозгового кроветворения, соответствующих менее благоприятному варианту в рамках МДС. В случае прогрессирующего нарастания количества бластных клеток и превышения порогового уровня в 20% констатировали трансформацию в ОМЛ.

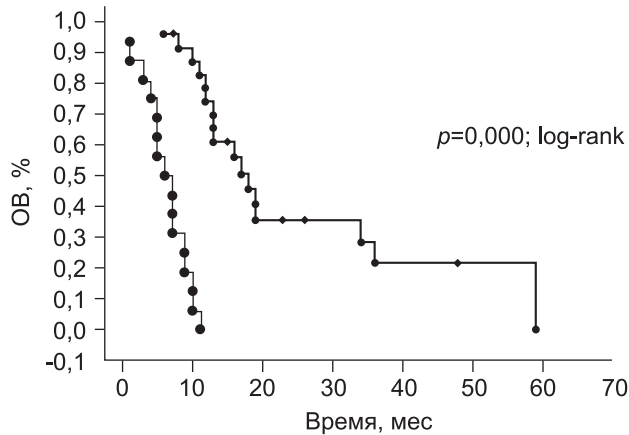
Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от момента диагностики МДС до даты смерти независимо от ее причины или последнего наблюдения больного врачом.

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны истории болезни 40 больных МДС *de novo* в возрасте от 28 до 84 лет, обследованных в гематологической клинике РНИИГТ с 1995 по 2011 г. Медиана времени наблюдения составила 11 мес (1—59 мес).

На первом этапе были проанализированы результаты кариологического исследования. Для этого больных распределили на три группы: 1-я группа ($n = 20$; медиана возраста 67 лет) — с одиночной делецией *del(5q)*; 2-я группа ($n = 4$; медиана возраста 70 лет) — с одной дополнительной хромосомной aberrацией; 3-я группа ($n = 16$; медиана возраста 64 года) — не менее чем с двумя хромосомными aberrациями. У больных 2-й группы с двойной aberrацией дополнительные к *del(5q)* цитогенетические поломки были представлены *del(20q)*, *del(8q)*, *del(1q)* и моносомией 18-й хромосомы. В 3-й группе с комплексным кариотипом у 14 больных количество aberrаций было более 3.

В 1-й группе больных с изолированной делецией *del(5q)* распределение МДС по вариантам было следующим: с 5q-синдромом — 9 больных, с РА — 3, РАИБ-1 — 5, РАИБ-2 — у 3 больных. У больных с одной дополнительной aberrацией были диагностированы РА ($n = 2$), РАИБ-1 ($n = 1$) и РАИБ-2 ($n = 1$). Из 16 больных с комплексным кариотипом у 15 в пунктате КМ выявлено избыточное количество бластных клеток: 7 больных РАИБ-1 и 8 больных РАИБ-2. И только у 1 больного верифицирован вариант с ко-



— del(5q)+1 дополнительная aberrация, Ме 17,2 мес
 - - - del(5q)+>2 дополнительная aberrация, Ме 6,0 мес

Рис. 1. Общая выживаемость и варианты кариотипа.

личеством бластных клеток менее 5%: рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.

Медиана ОВ больных в группах с изолированной del(5q), del(5q) в составе двойной aberrации и комплексного кариотипа составила 17,5, 10,3 и 6 мес соответственно ($p = 0,000$).

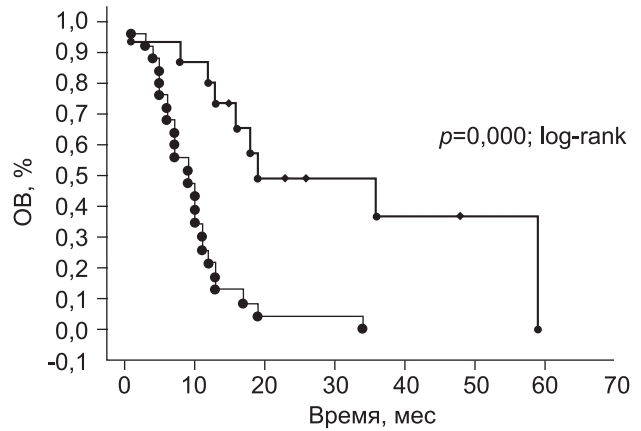
При сравнительном анализе показателей отдельных групп не установлено значимого различия в медиане ОВ больных с изолированной del(5q) и двойной aberrацией ($p = 0,819$). Данная находка послужила основанием для объединения больных из указанных групп в одну. Медиана ОВ больных МДС *de novo* с изолированной del(5q) и двойной aberrацией была существенно лучше, чем больных, у которых del(5q) входила в составе комплексного кариотипа: 17,2 мес против 6 мес соответственно; $p = 0,000$ (рис. 1).

Для объяснения различия в выживаемости больных с разными вариантами кариотипа дополнительному анализу подвергли такие клинико-гематологические показатели, как IPSS-варианты, моносомный кариотип и трансформация в ОМЛ.

Низкий и промежуточный-1 IPSS-варианты установили у подавляющего большинства — у 19 (79,2%) из 24 больных с изолированной del(5q) и del(5q) в составе двойной aberrации. В то же время у всех (100%) больных не менее чем с 2 дополнительными хромосомными aberrациями верифицирован промежуточный-2 и высокий IPSS-вариант.

У 11 (68,8%) из 16 больных с del(5q) и не менее чем с 2 дополнительными aberrациями характер цитогенетических повреждений соответствовал критериям моносомного кариотипа. Напротив, среди больных с двойной aberrацией только у 1 (4,2%) с диагнозом РАИБ-1 вторая полочка была представлена моносомией.

Трансформация в ОМЛ имела у 8 (50%) больных с комплексным кариотипом. В группе с изолированной del(5q) и двойной aberrацией ухудшение течения МДС было более редким событием: у 2 (14,3%) больных зарегистрировали про-



— Бласты<5%, Ме 18,8 мес
 - - - Бласты>5%, Ме 9,0 мес

Рис. 2. Общая выживаемость и количество бластных клеток в КМ.

грессию с увеличением количества бластных клеток в КМ до менее 19% и у 2 (14,3%) больных констатировали лейкозную трансформацию (табл. 1).

На втором этапе исследования анализу подвергли данные изучения морфологических препаратов КМ. Для этого были сформированы три группы больных: с количеством бластных клеток менее 5% ($n = 15$; медиана возраста 70 лет), 5—9% бластных клеток ($n = 12$; медиана возраста 66 лет), 10—19% бластных клеток ($n = 13$; медиана возраста 64 года).

Медиана ОВ больных с количеством бластных клеток менее 5% — 18,8 мес, 5—9% бластных клеток — 8,5 мес и 10—19% — 8,7 мес ($p = 0,001$). Наряду с этим ОВ больных с избыточным количеством бластных клеток в КМ не различалась ($p = 0,909$). Это позволило объединить всех больных с количеством бластных клеток 5% и более в одну группу. Медиана ОВ больных с количеством бластных клеток 5% и более была значительно хуже, чем больных с количеством бластных клеток менее 5% (9 и 18,8 мес соответственно; $p = 0,000$; рис. 2).

По результатам сравнительного анализа отдельных характеристик больных с количеством бластных клеток в КМ менее 5% и не менее 5% установлено,

Таблица 1

Характеристика групп больных, выделенных по варианту кариотипа и количеству бластных клеток в КМ

Вариант	Кариотип		Бластные клетки в КМ	
	изолированная и двойная aberrация ($n = 24$)	комплексный ($n = 16$)	менее 5% ($n = 15$)	5% и более ($n = 25$)
Бластные клетки менее 5%	14	1		
Бластные клетки 5%	10	15		
Низкий и промежуточный-1 IPSS	19 (79,2%)	—		
Промежуточный-2 и высокий IPSS	5 (20,8%)	16 (50%)		
Моносомный кариотип	1 (4,2%)	11 (68,8%)	—	12 (48%)
Прогрессия	2 (14,3%)	—	1 (6,7%)	1 (4%)
Трансформация в ОМЛ	2 (14,3%)	8 (50%)	—	10 (40%)
Медиана ОВ, мес	17,2	6	18,8	9

что у 12 (48%) из 25 больных с избыточным количеством бластных клеток цитогенетические изменения соответствуют определению моносомного кариотипа. В то же время ни у одного из больных, у которых в миелограмме содержание бластных клеток было менее 5%, не зафиксировано моносомий. Прогрессия МДС имела у 1 больного с менее 5% и у 1 больного с количеством бластных клеток не менее 5%. Однако трансформация в ОМЛ была зарегистрирована только среди больных с избытком бластных клеток: у 10 (40%) из 25 больных (см. табл. 1).

Многофакторный анализ показал, что кариотип — изолированная *del(5q)* и *del(5q)* с одиночной дополнительной абберацией против *del(5q)* в составе комплексного кариотипа — и количество бластных клеток в КМ (менее 5%, а также 5% и более) являются самостоятельными прогностическими факторами ($p = 0,000$ и $p = 0,044$ соответственно).

Выбор тактики лечения больных МДС, терапевтического пособия и его интенсивности зависит от многих факторов и, прежде всего, от прогноза, т. е. вероятности трансформации заболевания в ОМЛ и ожидаемой продолжительности жизни.

Прогнозирование течения МДС начинается на этапе диагностики заболевания. Верификация одного из вариантов по классификации ВОЗ уже позволяет отнести больного в группу с определенным риском прогрессии и вероятностью выживаемости. Важную роль при этом играет анализ морфологических препаратов ПК и КМ, позволяющий оценить качественные изменения клеток и подсчитать количество бластных клеток. Увеличение содержания бластных клеток в КМ сопряжено с ухудшением ОВ и высоким риском трансформации в ОМЛ [11, 17, 19, 20]. U. Germing и соавт. [17], проследив течение болезни у 1095 больных, выявили, что вероятность прогрессии в течение 5 лет после диагностики МДС различается при разных вариантах. Трансформация в ОМЛ была констатирована менее чем у 2% больных РА и РА с кольцевыми сидеробластами, у 10% больных рефрактерной цитопенией с мультилинейной дисплазией и 5q- синдромом, у 11% больных РАИБ-1 и у 40% больных РАИБ-2.

Не менее сильным прогностическим потенциалом, чем количество бластных клеток в КМ, обладает кариотип [17]. Согласно шкале IPSS, у больных МДС *de novo* выделяют три варианта кариотипа: низкий (нормальный, изолированная — Y, *del(5q)*, *del(20q)*), плохой (любая абберация 7-й хромосомы, повреждения не менее трех хромосом) и промежуточный (все остальные) [10]. Идентифицированные в шкале цитогенетические повреждения не отражают весь спектр хромосомных аббераций, встречающихся у больных МДС. Тем не менее предложенное подразделение кариотипа в совокупности с оценкой количества костно-мозговых бластных клеток и числа цитопений в ПК позволяет установить один из четырех прогностических IPSS-вариантов.

Результаты обследования большого количества больных, выполненного несколькими исследовательскими группами, способствовали уточнению прогностического значения целого ряда одиночных

и двойных аббераций [14, 15]. D. Haase и соавт. [15] установили, что делеция длинного плеча 5-й хромосомы является цитогенетической находкой у 30% больных с нарушениями кариотипа. Медиана ОВ больных с изолированной *del(5q)* составляет 80 мес. Это существенно превосходит показатели больных, у которых обнаруживают одну дополнительную абберацию или комплексный кариотип (47 и 7 мес соответственно).

Значительный интерес гематологов к случаям с делецией *del(5q)* объясняется несколькими причинами.

Во-первых, это одно из наиболее часто встречаемых повреждений кариотипа у больных МДС [14—16, 21, 22], во-вторых, уникален биологический фенотип 5q- синдрома [23, 24]. У всех больных 5q- синдромом имеется так называемый общий делетированный регион (common deleted region, CDR). Размер CDR составляет 1,5 Мб, расположен он в районе 5q32—5q33 между генами *D5S413* и *GLRA1* и содержит 44 гена. Возникающая вследствие этого гаплонедостаточность генов *SPARC* и *RPS14*, а также микроРНК *miR-145* и *miR-146a* приводит к формированию типичной для 5q- синдрома клинко-гематологической картины. В-третьих, это объясняется эффективностью леналидомида у больных МДС с *del(5q)* с нормализацией показателей ПК, значительным снижением потребности в переливаниях эритроцитарной массы и существенной редукцией объема патологического клона вплоть до полного исчезновения абберантных метафаз [24] и, наконец, — вариабельностью течения.

Благоприятным течением отличается 5q- синдром: лейкозная трансформация является крайне редким событием, ОВ больных ассоциирована преимущественно с возрастом, зависимостью от трансфузий донорских эритроцитов и концентрацией тромбоцитов в ПК [17, 25, 26]. Необходимо учитывать, что 5q- синдром представляет лишь небольшую часть МДС с изолированной *del(5q)*.

Наихудшие показатели зафиксированы у больных с комплексным кариотипом, т.е. при сочетании делеции *del(5q)* с двумя и более дополнительными хромосомными абберациями. В этом случае такой морфологический показатель, как содержание бластных клеток в КМ, нередко теряет свое прогностическое значение. Если медиана ОВ больных с изолированной *del(5q)* и количеством бластных клеток в КМ менее 5% составляет 24 мес, то у больных с комплексным кариотипом и количеством бластных клеток в КМ менее 5% — только 7—8 мес [27].

Что касается случаев с *del(5q)* и одной дополнительной абберацией, то опубликованные данные носят неоднозначный характер [25, 28—30]. M. Mallo и соавт. [25] не обнаружили различия в ОВ больных МДС *de novo* с изолированной *del(5q)* и *del(5q)* в составе двойной абберации (69 и 55 мес; $p = 0,131$). В то же время A. Giagounidis и соавт. [28] выявили ухудшение ОВ больных с двойной абберацией: 45 мес против 145 мес у больных с изолированной *del(5q)*. Согласно данным H. Kantarjian и соавт. [29] выделение трех вариантов кариотипа — изолированной *del(5q)*, *del(5q)* с одной и с двумя дополнительными абберациями и более — позволяет стратифицировать больных

Таблица 2

Варианты кариотипа по шкале R-IPSS [31]

Вариант прогноза	Вариант кариотипа	Медиана ОВ, годы	Трансформация в ОМЛ (25% больных), годы
Очень хороший	-Y del(11q)	5,4	Не достигнута
Хороший	Нормальный del(5q) del(12p) del(20q) Двойная абберрация с del(5q)	4,8	9,4
Промежуточный	del(7q) +8 +19 i(17q) Любая другая одиночная или двойная абберрация	2,7	2,5
Плохой	-7 inv(3)/t(3q)/del(3q) Двойная абберрация с -7/7q- Комплексный кариотип (3 абберрации)	1,5	1,7
Очень плохой	Комплексный кариотип (более 3 абберрации)	0,7	0,7

на группы с разной выживаемостью. Медиана ОВ в группах составила 33, 17 и 12 мес ($p < 0,001$), а 2-летняя ОВ — 64, 40 и 34% соответственно ($p < 0,001$).

В новой редакции IPSS (revised, R-IPSS) [31] случаи с изолированной del(5q) и del(5q) с одной дополнительной абберрацией объединены и включены в состав группы хорошего прогноза, в которой медиана ОВ больных составляет 4,8 года (табл. 2).

Результаты собственного исследования подтверждают гетерогенность МДС *de novo* с del(5q). Случаи с del(5q) могут быть представлены разными морфологическими вариантами. Делеция del(5q) часто сочетается с одной дополнительной абберрацией и более. Во многих случаях характер дополнительных цитогенетических поломок соответствует определению моносомного кариотипа. Выживаемость больных варьирует и зависит от варианта кариотипа и количества бластных клеток в КМ.

Ожидаемой находкой стало различие в распределении вариантов кариотипа и IPSS среди больных с количеством бластных клеток в КМ менее 5%, а также 5% и более [15]. Делеция del(5q) в виде изолированной и двойной абберрации оказалась более частой находкой у больных РА, а в составе комплексного кариотипа — у больных РАИБ. Следует отметить, что в большинстве случаев с тремя хромосомными абберрациями и более имелся моносомный кариотип, который, как было установлено ранее, ассоциирован с крайне неблагоприятным течением МДС [22, 32]. В шкале R-IPSS моносомный кариотип специально не оговорен, но выделен вариант очень плохого кариотипа для случаев с четырьмя цитогенетическими поломками и более. В то же время у одного больного моносомный кариотип был представлен двумя хромосомными абберрациями [18].

Предполагаемым стало и ухудшение ОВ больных, у которых в КМ было выявлено избыточное содержание бластных клеток [11, 17, 19]. Однако различия в ОВ больных с количеством бластных клеток в КМ 5—10 и 10—19% не выявлено. Возможно, это результат небольшого числа больных, вошедших в исследование, хотя нельзя исключить значение тяжести состояния больных, которая независимо от количества бластных клеток потребовала незамедлительной госпитализации в гематологическую клинику.

Низкая выживаемость больных с комплексным кариотипом вполне закономерна. Она объясняется высокой частотой трансформации в ОМЛ из-за наличия второго негативного фактора (избыточного количества бластных клеток), имевшегося в большинстве случаев [33].

Выживаемость больных с изолированной del(5q) и del(5q) с одной дополнительной абберрацией значительно превышала ОВ больных с тремя хромосомными поломками и более. Данная находка соответствует данным одних авторов [25, 30, 31] и не совпадает с сообщениями других [15, 28, 29]. Причин для этого несколько. Во-первых, разное количество больных в разных исследованиях. Во-вторых, неоднородность состава больных по возрасту, морфологическим и прогностическим вариантам, локализации места повреждения длинного плеча 5-й хромосомы, наличию

или отсутствию нормальных метафаз. E. Estey и соавт. [34] в 2000 г. опубликовали данные, согласно которым обнаружение хотя бы одной нормальной метафазы увеличивает выживаемость больных МДС и ОМЛ с повреждениями 5-й и/или 7-й хромосомы.

Однако, по мнению авторов статьи, характер течения МДС с del(5q) в составе двойной абберрации зависит прежде всего от характера дополнительной цитогенетической поломки и степени вовлечения возникающих при этом молекулярно-генетических повреждений в процесс дестабилизации генома патологического клона, т.е. способности дополнительной абберрации спровоцировать или ускорить темп прогрессии МДС.

Установлено, что ОВ больных с del(5q) и повреждениями 7-й хромосомы не отличается от показателей больных с комплексным кариотипом [29]. Однако, согласно R-IPSS, данный вариант двойной абберрации следует обозначать как "-7/7q-" с дополнительной абберрацией" и относить к группе плохого прогноза, включающей в том числе и случаи с тремя хромосомными абберрациями. Медиана ОВ больных в данной группе составляет 1,5 года (см. табл. 2). Другой цитогенетической поломкой, способной оказать негативное влияние на течение МДС с del(5q), может быть моносомия дополнительной хромосомы, за исключением Y-хромосомы. Крайне неблагоприятное течение отмечено у больного РАИБ-1 с дополнительной абберрацией в виде моносомии 18-й хромосомы: через 10 мес после диагностики МДС больной умер от осложнений, развившихся в результате трансформации в ОМЛ.

Другим фактором, способным существенно образом повлиять на естественное течение МДС, является количество бластных клеток в КМ. Основанием для такого заключения служат результаты многофакторного анализа, свидетельствующие о том, что и ка-

риотип и количество бластных клеток в КМ являются независимыми маркерами прогноза, т. е., анализируя данные обследования больных МДС с del(5q) в составе двойной аберрации, необходимо одновременно оценивать результаты цитогенетических и морфологических методов исследования. Иллюстрацией может быть история болезни больной 70 лет с диагнозом РА и кариотипом del(5q)(q13q33);del(20)(q12), которая получает регулярные трансфузии эритроцитарной массы и эпизодически хелаторы железа, у нее не отмечается прогрессии болезни в течение 48 мес. Упомянув значение количества костно-мозговых бластных клеток, необходимо заметить, что в R-IPSS предложено выделять 4 прогностические группы по содержанию бластных клеток в КМ: до 2%, 2—5%, 5—10% и более 10%, которым присвоены 0, 1, 2 и 3 балла соответственно [31]. Это еще раз подчеркивает значение, которое придается даже небольшому увеличению объема клональных клеток.

Прогнозируя течение МДС с del(5q) необходимо принимать во внимание и такой важный фактор, как эффект проводимой терапии. Регулярные переливания донорских эритроцитов, своевременное присоединение хелаторов железа, назначение эритропоэз-стимулирующих или гипометилирующих препаратов, проведение аллогенной ТГСК позволяют не только улучшить выживаемость больных, но в ряде случаев коренным образом изменить характер естественного течения заболевания [2, 35—38]. Небольшое количество больных в исследовании, для лечения которых были применены разные варианты терапевтического пособия, не позволило оценить влияние данного фактора на ОВ больных в проведенном исследовании.

Таким образом, несмотря на то что случаи МДС с del(5q) и одной дополнительной аберрацией в рамках R-IPSS представлены одним вариантом хорошего прогноза, результаты собственного исследования в совокупности с данными других авторов [25, 28—30] заставляют проявлять особую настороженность к этой группе больных. Возможность сочетания del(5q) с любым видом повреждения одной из 23 хромосом делает иллюзорной задачу накопить такой объем клинического материала, который позволит бы оценить прогностическую значимость одной из вероятных комбинаций. Тем самым оправданным представляется поиск дополнительных клинических и лабораторных маркеров риска, из которых наиболее привлекательными представляются показатели, характеризующие биологический фенотип бластных клеток. Перспективными факторами прогноза у больных МДС могут быть некоторые из обнаруженных мутаций и нарушения экспрессии генов, таких как *RUNX1*, *TP53*, *EZH2*, *NRAS*, *CBL*, *IDH2* [39, 40]. Какие из этих молекулярно-генетических генетических повреждений применимы для МДС *de novo* с del(5q) в виде изолированной аберрации или с одной дополнительной цитогенетической аномалией, предстоит еще уточнить [26, 41, 42].

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что оценка прогноза выживаемости и выбор терапевтического пособия больным МДС с del(5q) должны быть основаны на анализе клинических данных и

результатах комплексного изучения клеток ПК и КМ. Принципиальное значение при этом приобретает количество костно-мозговых бластных клеток, а также характер и число дополнительных к del(5q) хромосомных аберраций, т.е. морфологический вариант по классификации ВОЗ и вариант кариотипа по шкале R-IPSS. Вариабельность течения МДС у больных с del(5q) является основанием для проведения регулярных морфологических и цитогенетических исследований в рамках тщательно спланированного клинико-лабораторного мониторинга, особенно в случаях с одной дополнительной хромосомной аберрацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Garcia-Manero G.* Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(7): 693—701. doi: 10.1002/ajh.23264.
2. *Gattermann N.* Myelodysplastic syndromes: clinical aspects. In: Education program for the 17th Congress of the European Hematology Association. Hematology Education. Amsterdam, 14 -17 Jun, 2012: 253—60. www.ehaweb.org.
3. *Malcovati L.* Integration of somatic mutations in diagnosis and risk assessment in myelodysplastic syndromes. In: Education program for the 17th Congress of the European Hematology Association. Hematology Education. Amsterdam, 14 -17 Jun, 2012: 245-52. www.ehaweb.org.
4. *Oliva E.N., Dimitrov B.D., Benedetto F., D'Angelo A., Nobile F.* Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 2005; 29(10): 1217—9.
5. *Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S., Kanakura Y., Sawada K., Tomonaga M., et al.* Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78(6): 487—94.
6. *Gattermann N., Rachmilewitz E.A.* Iron overload in MDS — pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann. Hematol.* 2011; 90(1): 1—10.
7. *Kantarjian H., Giles F., List A., Lyons R., Sekeres M.A., Pierce S., et al.* The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2007; 109(9): 1705—14.
8. *Al Ameri A., Jabbour E., Garcia-Manero G., O'Brien S., Faderl S., Ravandi F., et al.* Significance of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes: associations and prognostic implications. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2011; 11(2): 237—41.
9. *Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2008; 114(5): 937—51.
10. *Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6): 2079—88.
11. *Malcovati L., Porta M.G., Pascutto C., Invernizzi R., Boni M., Travaglio E., et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(30): 7594—603.
12. *Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., Cortes J., Shan J., Bennett J.M., et al.* Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer.* 2008; 113(6): 1351—61.
13. *Van den Berghe H., Cassiman J.J., David G., Fryns J.P., Michaux J.L., Sokal G.* Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature.* 1974; 251(5474): 437—8.

14. Solé F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz G.F, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2005; 90(9): 1168—78.
15. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007; 110(13): 4385—95.
16. Junga S.W, Lee S.Y, Jekarl D.W, Kim M, Lim J, Kim Y, et al. Cytogenetic characteristics and prognosis analysis in 231 myelodysplastic syndrome patients from a single institution. *Leuk. Res*. 2011; 35(6): 735—40.
17. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2006; 91(12): 1596—604.
18. Breems D.A., Van Putten W.L.J., De Greef G.E., Van Zelder-Bhola S.L., Gerssen-Schoorl K.B., Mellink C.H., et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26(29): 4791—7.
19. Belli C, Acevedo S, Bengio R, Arrossagaray G, Watman N, Rossi N, et al. Detection of risk groups in myelodysplastic syndromes. A multicenter study. *Haematologica*. 2002; 87(1): 9—16.
20. Müller-Berndorff H, Haas P.S., Kunzmann R, Schulte-Mönting J, Lübbert M. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. *Ann. Hematol*. 2006; 85(9): 502—13.
21. Pozdnyakova O, Miron P.M., Tan G, Walter O, Raza A, Woda B, Wang S.A. Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008; 113(12): 3331—40.
22. Belli C.B., Bengiro R., Aranguren P.N., Sakamoto F, Flores M.G., Watman N, et al. Partial and total monosomal karyotypes in myelodysplastic syndromes: comparative prognostic relevance among 421 patients. *Am. J. Hematol*. 2011; 86(7): 540—5.
23. Boulwood J, Pellagatti A, McKenzie A.N.J., Wainscoat J.S. Advances in the 5q- syndrome. *Blood*. 2010; 116(26): 5803—11.
24. Padron E, Komrokji R, List A.F. Biology and treatment of 5q- syndrome. *Expert Rev. Hematol*. 2011; 4(1): 61—9.
25. Mallo M, Cervera J, Schanz J, Such E, García-Manero G, Luño E, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia*. 2011; 25(1): 110—20.
26. Patnaik M.M., Lasho T.L., Finke C.M., Gangat N., Caramazza D., Holtan S.G., et al. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia*. 2010; 24(7): 1283—9.
27. Giagounidis A.A.N., Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12(1): 5—10.
28. Giagounidis A.A.N., Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004; 18(1): 113—9.
29. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Borthakur G, Faderl S, Bueso-Ramos C, et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities. How does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer*. 2009; 115(22): 5202—9.
30. Holtan S.G., Santana-Davila R., DeWald G.W., Khetterling R.P., Knudson R.A., Hoyer J.D., et al. Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the prelenalidomide era. *Am. J. Hematol*. 2008; 83(9): 708—13.
31. Greenberg P.L., Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454—65.
32. Patnaik M.M., Hanson C.A., Hodnefield J.M., Knudson R., Van Dyke D.L., Tefferi A. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia*. 2011; 25(2): 266—70.
33. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012; 26(6): 1286—92.
34. Estey E.H., Pierce S, Keating M.J. Identification of a group of AML/MDS patients with a relatively favorable prognosis who have chromosome 5 and/or 7 abnormalities. *Haematologica*. 2000; 85(3): 246—9.
35. Cilloni D., Messa E., Biale L., Bonferroni M., Salvi F, Lunghi M, et al. High rate of erythroid response during iron chelation therapy in a cohort of 105 patients affected by hematologic malignancies with transfusional iron overload: an Italian multicenter retrospective study. *Blood*. 2011; 118(21): abstr. 611.
36. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223—32.
37. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta M.G., Invernizzi R, Montgomery S.M., et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26(21): 3607—13.
38. Lee K.H., Lee J.H., Lee J.H., Kim D.Y., Seol M., Lee Y.S., et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2011; 118(9): 2609—17.
39. Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O., Galili N., Nilsson B., Garcia-Manero G., et al. Clinical effect of point mutation in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364(4): 2496—506.
40. Kao H.W., Sanada M., Liang D.C., Lai C.L., Lee E.H., Kuo M.C., et al. A high occurrence of acquisition and/or expansion of C-CBL mutant clones in the progression of high-risk myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Neoplasia*. 2011; 13(11): 1035—42.
41. Fidler C., Watkins F, Bowen D.T., Littlewood T.J., Wainscoat J.S., Boulwood J. NRAS, FLT3 and TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome and a del(5q). *Haematologica*. 2004; 89(7): 865—6.
42. Dicker F, Haferlach C, Sundermann J, Wendland N, Weiss T, Kern W, et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia*. 2010; 24(8): 1528—32.