

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»

# АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ И ПРОГНОЗОМ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

12-14 апреля 2018 г.  
Москва



**ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»





# Фенотип МПН – результат действия множества факторов

Драйверные мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Наследственная предрасположенность

**Миелопролиферативное новообразование**

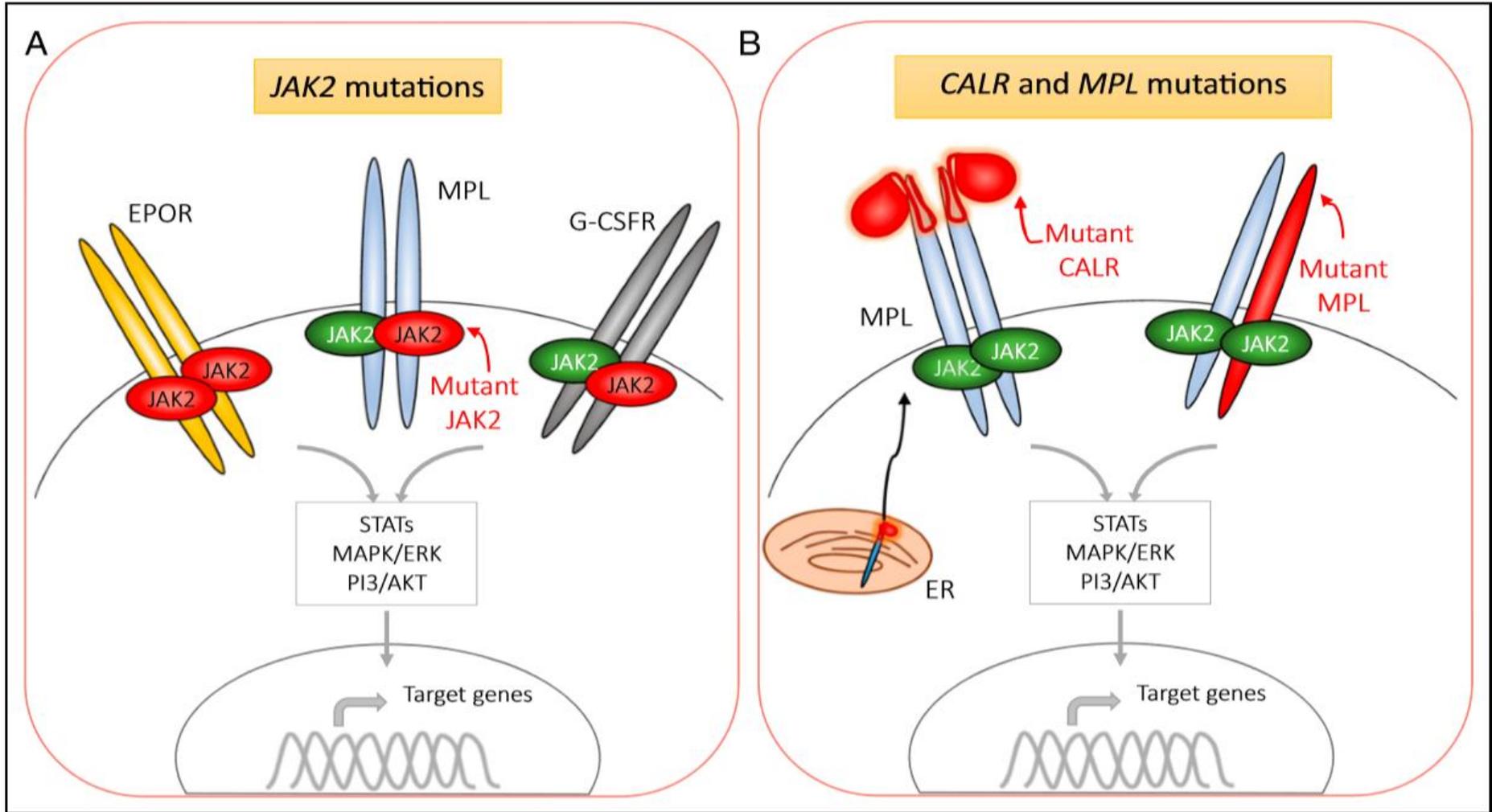
«Неспецифические» молекулярные дефекты

Особенности микроокружения

Клональная архитектура

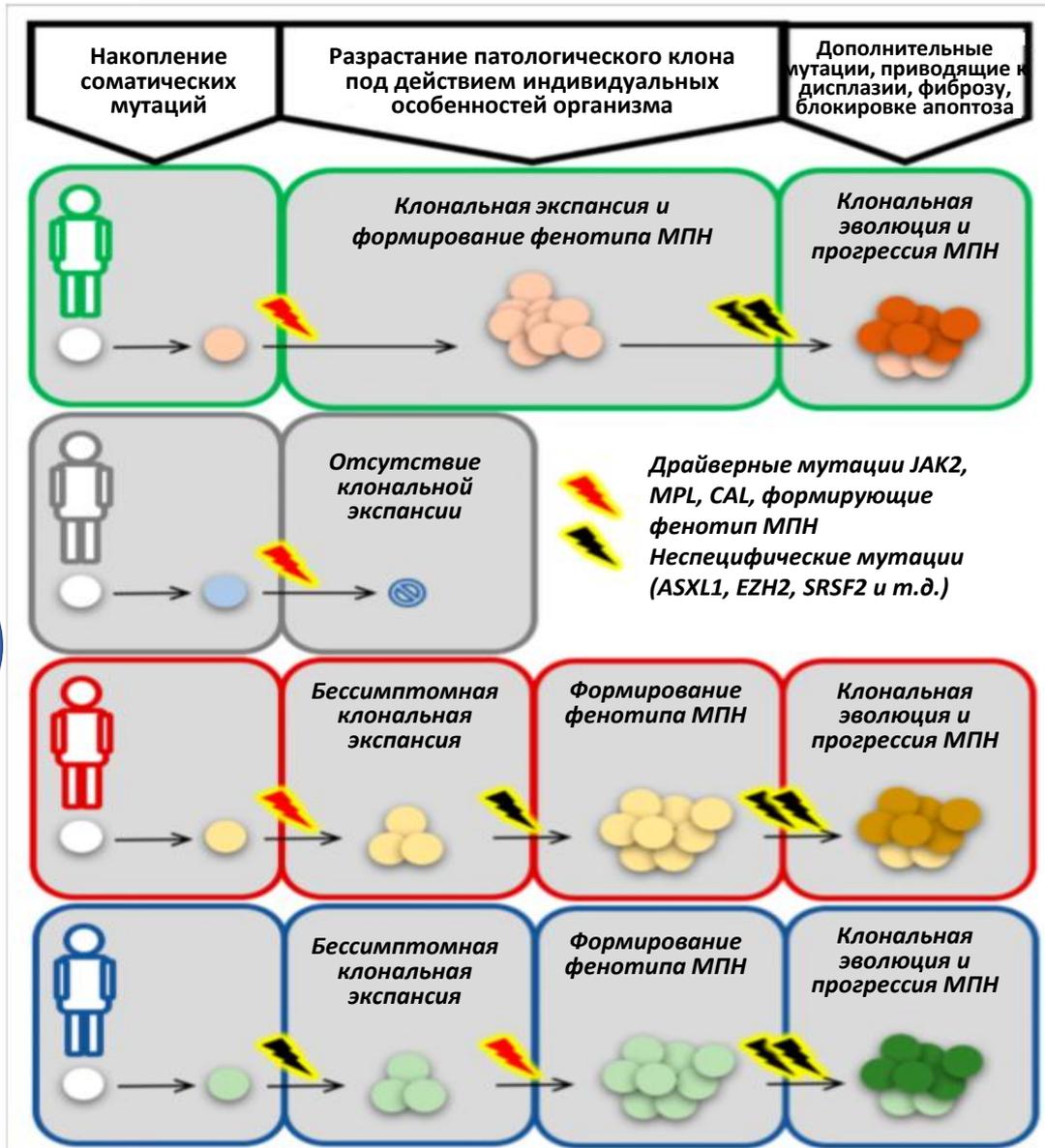
Чувствительность к мутагенам

# Аберрантная активация JAK-STAT пути – главный механизм развития всех Ph-негативных МПН

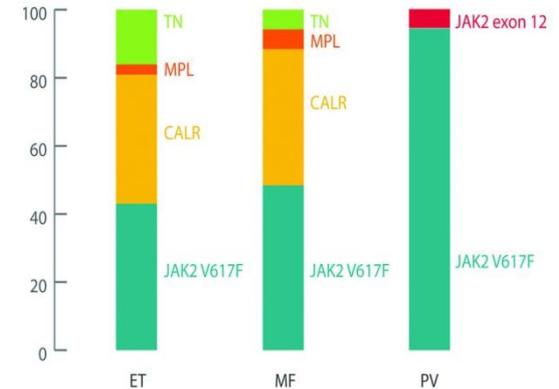


Nangalia J., Green A. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood*. 2017; 130(23): 2475-2483.

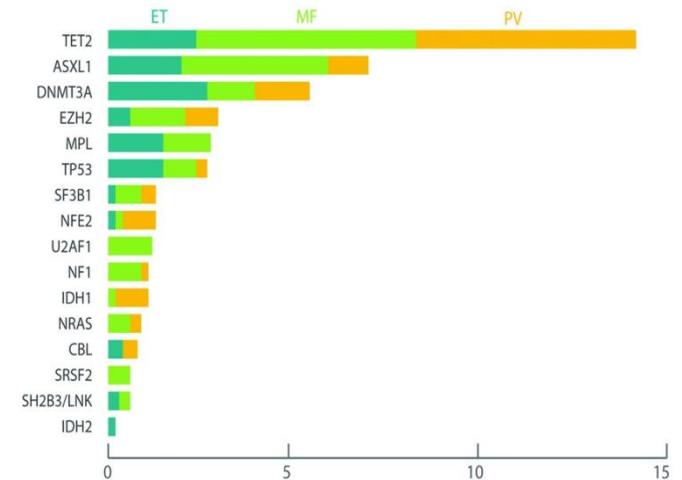
# Мутации и эволюция МПН



Встречаемость драйверных мутаций при "классических" МПН



Встречаемость "неспецифических" мутаций при МПН





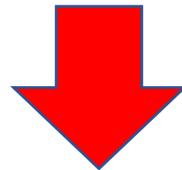
# Накопление данных о связи генетических факторов с клиникой и прогнозом при МПН





# Первичный миелофиброз: наиболее неблагоприятное течение среди «классических» МПН

- Клональная миелопролиферация, сопровождающаяся процессами фиброза, остеосклероза, ангиогенеза в костном мозге, а также формированием очагов экстрамедуллярного гемопоэза
- Клинические проявления: анемия, гепатоспленомегалия, конституциональные симптомы
- Осложнения: инфекции, кровотечения, тромбозы, бластный криз (около 20% случаев)

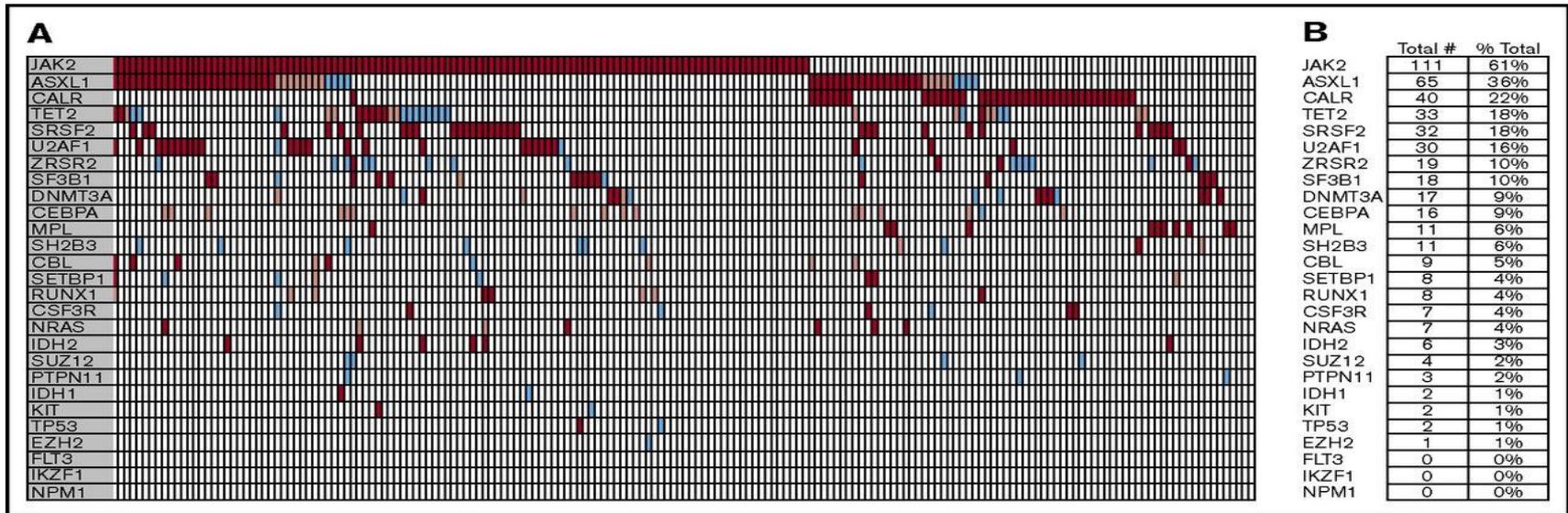


**Качество и продолжительность жизни существенно снижены (медиана около 6 лет)**



# ПМФ – более «продвинутая» стадия МПН

- Частота неспецифических мутаций при ПМФ достигает 80%
- Порядка 50% пациентов с ПМФ имеет 2 и более мутации (Campregher с соавт.: мутации *ASXL1* и/или наличие более 2 мутаций ассоциированы с диагнозом ПМФ)



Tefferi, A. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. / A. Tefferi, T.L. Lasho, C.M. Finke, et al. // Blood Advances. – 2016. – Vol. 1. – №2. – P. 105-111.



# Взаимосвязь драйверных мутаций и клинических проявлений при ПМФ

Маркер клональности	Ассоциация с клиническими признаками
<b><i>JAK2</i></b>	Пожилой возраст, высокий уровень гемоглобина, лейкоцитоз, менее выраженный тромбоцитоз, повышенный риск тромбозов, спленомегалия
<b><i>CALR</i></b>	Молодой возраст, выраженный тромбоцитоз, меньший риск тромбозов, более высокая степень фиброза КМ (?), бластемия (?)
<b><i>MPL</i></b>	Пожилой возраст, выраженный тромбоцитоз, микроваскулярные симптомы, повышенный риск артериальных тромбозов
<b>Тройной негативный статус</b>	Анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз (?), высокие оценки по шкале IPSS

Tefferi, A. *CALR vs JAK2 vs MPL* mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. / A. Tefferi, T.L. Lasho, C.M. Finke, et al. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28. – №7. – P. 1472-1477.

Rumi, E. Clinical effect of driver mutations of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* in primary myelofibrosis. / E. Rumi, D. Pietra, C. Pascutto, et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – №7. – P. 1062-1069.

Kim, S.Y. *CALR*, *JAK2*, and *MPL* mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms. / S.Y. Kim, K. Im, S.N. Park, et al. // *Am J Clin Pathol*. – 2015. – Vol. 143. – №5. – P. 635-644.



# Взаимосвязь маркеров клональности и клинических проявлений ПМФ

Мутация	Ассоциация с клиническими признаками
<i>ASXL1</i>	Лейкоцитоз, бластоз, анемия, спленомегалия, конституциональные симптомы
<i>EZH2</i>	Лейкоцитоз, бластоз
<i>SRSF2</i>	Анемия, тромбоцитопения
<i>U2AF1</i>	
<i>TET2</i>	Анемия

Tefferi, A. *TET2* mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. / A. Tefferi, A. Pardanani, K.-H. Lim, et al. // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23. – №5. – P. 905-911.

Tefferi, A. *U2AF1* mutations in primary myelofibrosis are strongly associated with anemia and thrombocytopenia despite clustering with *JAK2V617F* and normal karyotype. / A. Tefferi, C.M. Finke, T.L. Lasho, et al. // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28. – №2. – P. 431-433.

Vannucchi, A.M. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. / A.M. Vannucchi, T.L. Lasho, P. Guglielmelli, et al. // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27. – №9. – P. 1861-1869.



# Молекулярные маркеры прогноза при ПМФ

Маркер	Характер влияния	Источник
<b>ASXL1</b>	Неблагоприятный Снижение ОВ и выживаемости без БТ	Vannucchi A., Lasho T., Guglielmelli P., et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. <i>Leukemia</i> 2013;27:1861-1869
<b>IDH1/2</b>		Tefferi A., Jimma T., Sulai N., et al. <i>IDH</i> mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with <i>JAK2V617F</i> . <i>Leukemia</i> 2012;26:475-480
<b>SRSF2</b>		Lasho T., Jimma T., Finke C., et al. <i>SRSF2</i> mutations in primary myelofibrosis: significant clustering with <i>IDH</i> mutations and independent association with inferior overall and leukemia-free survival. <i>Blood</i> 2012;120:4168-4171
<b>ТН статус</b>		Tefferi A., Lasho T., Finke C., et al. <i>CALR</i> vs <i>JAK2</i> vs <i>MPL</i> -mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. <i>Leukemia</i> 2014;28:1472-1477
<b>EZH2</b>	Неблагоприятный Снижение ОВ	Guglielmelli P., Biamonte F., Score J., et al. <i>EZH2</i> mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. <i>Blood</i> 2011;118:5227-5234
<b>CALR type 1, type 1-like</b>	Благоприятный Лучшая ОВ, наименьший риск прогрессии до БТ	Tefferi A., Lasho T., Tischer A., et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like <i>CALR</i> variants. <i>Blood</i> 2014;124:2465-2466 Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M., et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. doi:10.1002/ajh.24978



# Цель работы

Оценить взаимосвязь типичных для миелопролиферативных новообразований аномалий генома с клиническими проявлениями и прогнозом течения первичного миелофиброза.

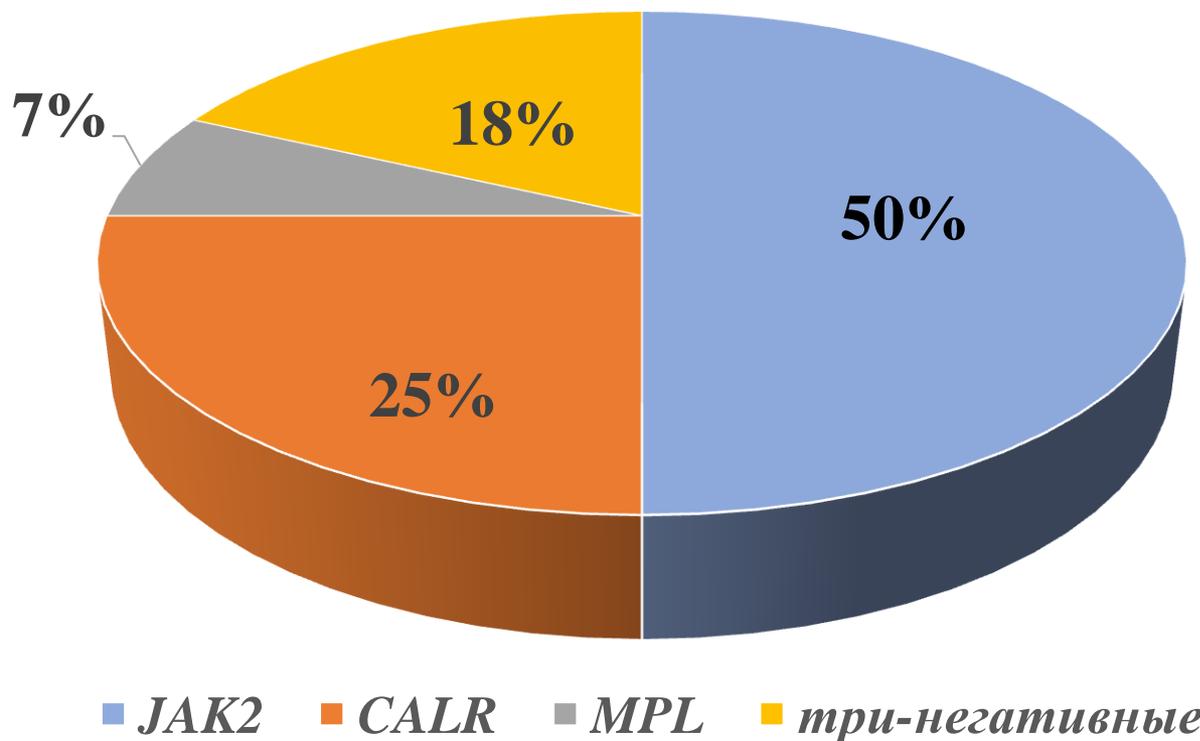


- **110 пациентов с диагнозом ПМФ**
- (38 мужчин, 72 женщины) (соотношение по полу 1:1,9)
- Медиана возраста 59 лет (от 16 до 82 лет)
- Медиана наблюдения 2,6 года (1,1-23,0 года)



## Результаты молекулярно-генетического исследования

**Драйверные мутации** обнаружены у 90 (82%) больных

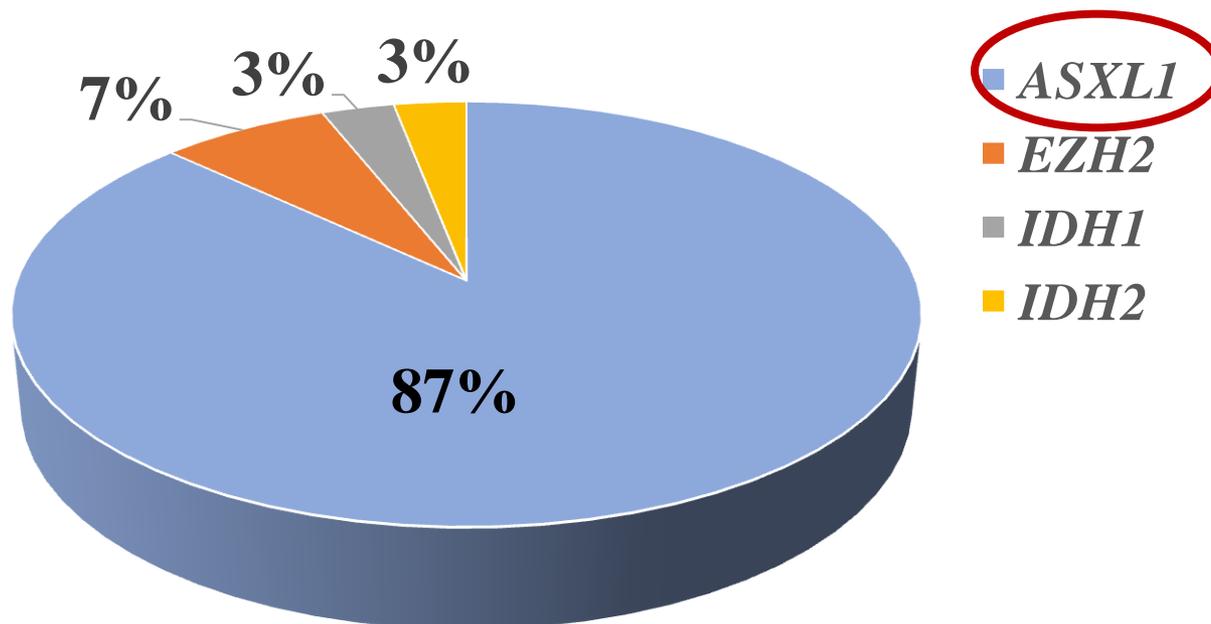


**Мутации генов эпигенетической регуляции транскрипции**

выявлены у 23 (22%) пациентов

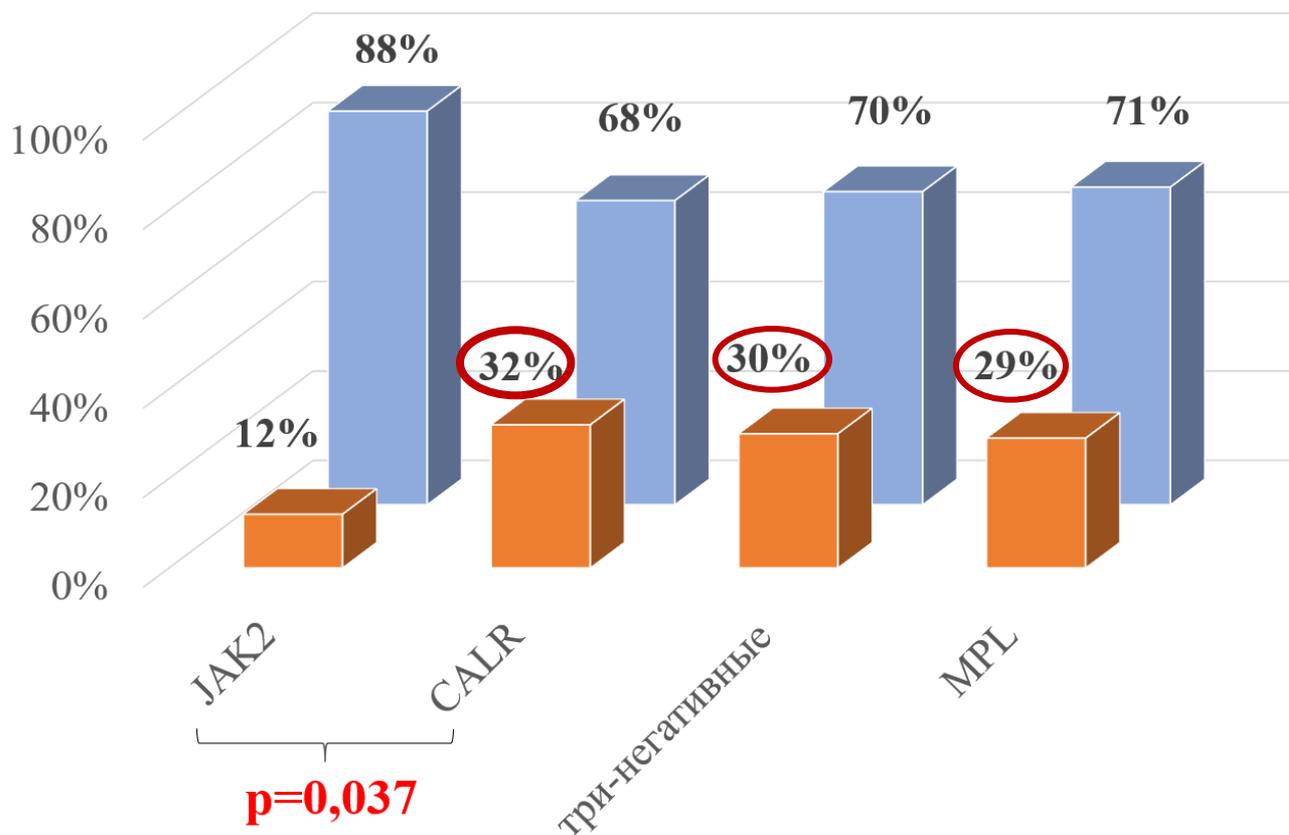


# Результаты молекулярно-генетического исследования





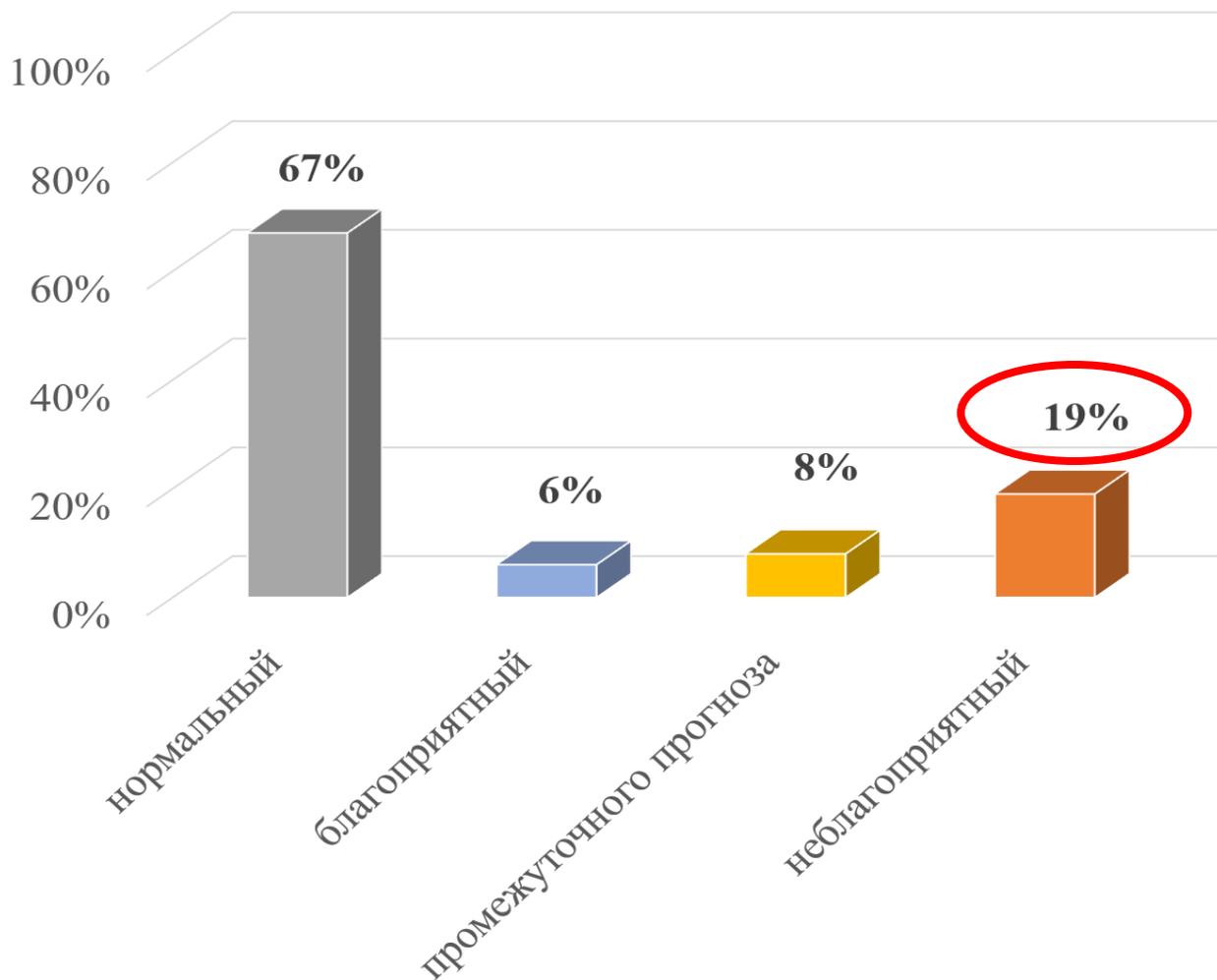
# Результаты молекулярно-генетического исследования



- мутации в генах эпигенетической регуляции обнаружены
- мутации в генах эпигенетической регуляции отсутствуют

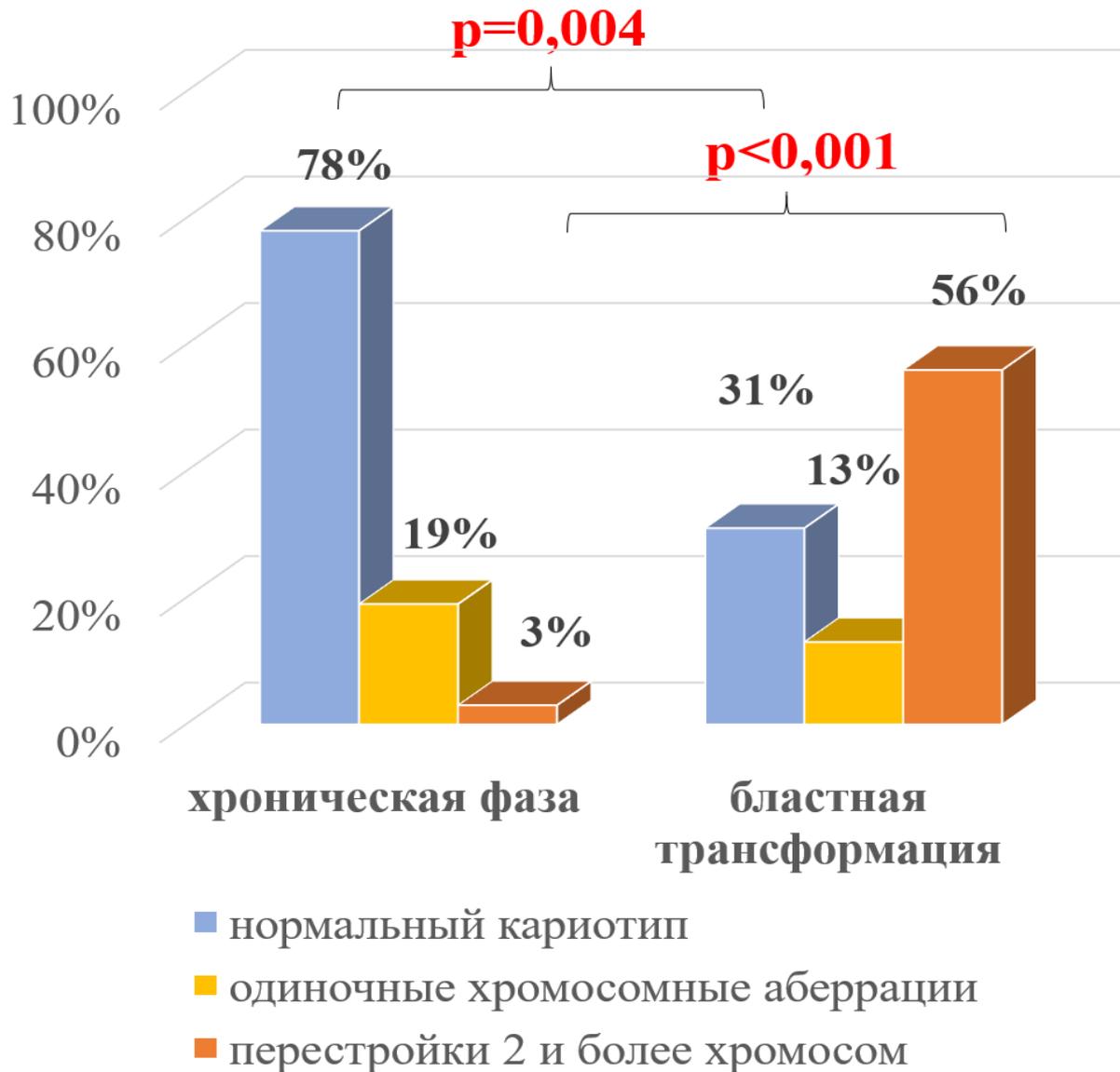


# Результаты цитогенетического анализа





# Результаты цитогенетического анализа





# Сравнительная характеристика клинико-гематологических показателей в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	ТН <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	<b>ТН</b> <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	ТН <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	↓ 266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	<b>ТН</b> <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>↑ 26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	ТН <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	↑ <b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	<i>TN</i> <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	<b>14 (58,3%)</b>	1 (16,7%)	<b>9 (60,0%)</b>	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>

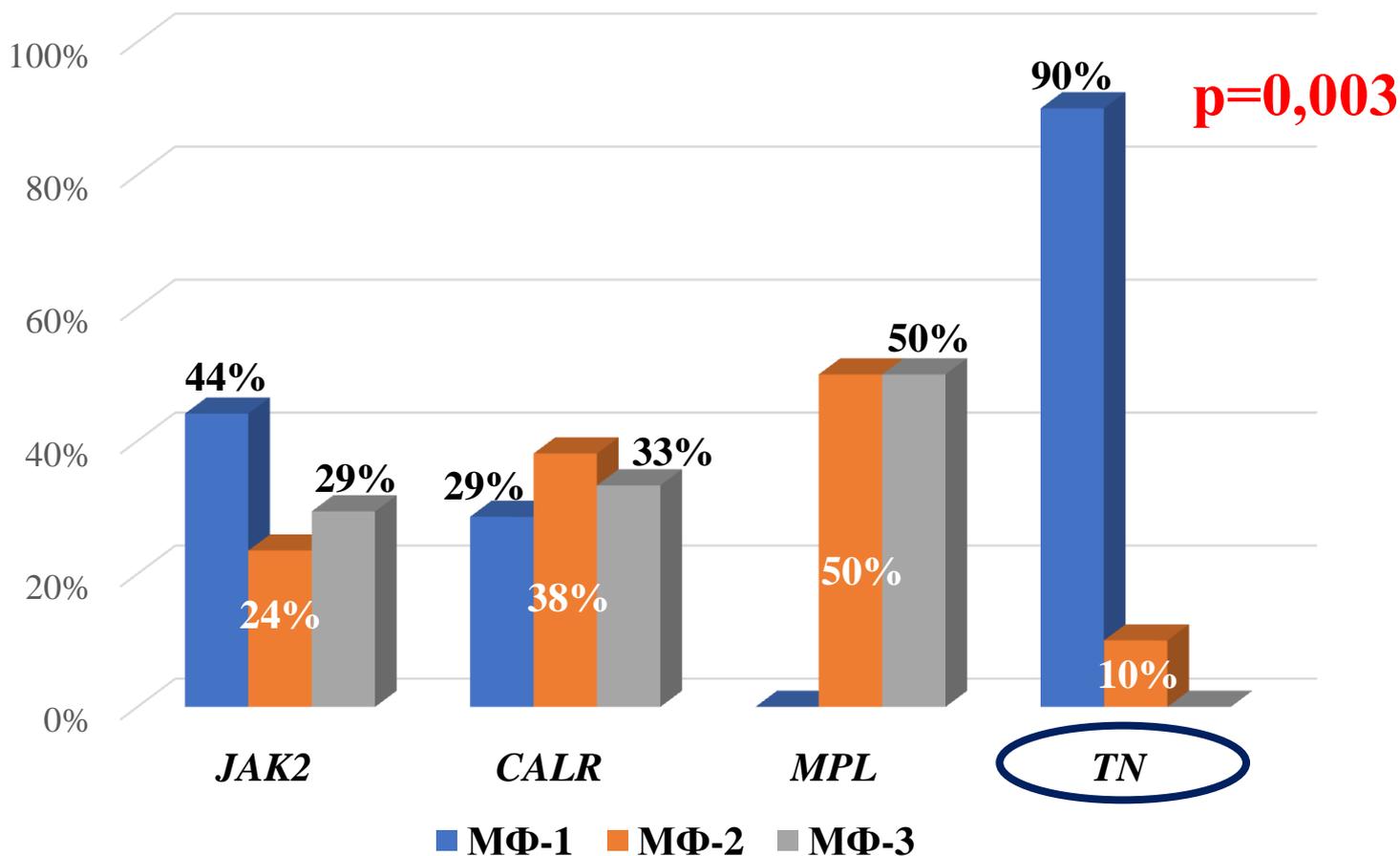


# Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от типа драйверной мутации или ее отсутствия

Исследуемый показатель	<i>JAK2</i> <i>n=50</i>	<i>CALR</i> <i>n=23</i>	<i>MPL</i> <i>n=6</i>	ТН <i>n=15</i>	p
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	<b>129</b> (65-201)	117,5 (42-165)	108,5 (77-122)	<b>101</b> (56-141)	<b>0,013</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,7 (2,2-59,2)	10,5 (3,5-66,6)	8,0 (5,1-13,9)	<b>26,9</b> (4,5-90,0)	<b>0,002</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	502 (44-1465)	<b>734</b> (21-2237)	359 (134-1202)	266 (58-1494)	0,125
IPSS «высокий риск», случаев (%)	10 (20,0%)	4 (17,4%)	1 (16,7%)	<b>9 (60,0%)</b>	<b>0,011</b>
Бластемия ≥1%, случаев (%)	10 (20,0%)	14 ( <b>58,3%</b> )	1 (16,7%)	9 ( <b>60,0%</b> )	<b>0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	8/54 (14,8%)	3/27 (11,1%)	2/7 (28,6%)	9/20 ( <b>45,0%</b> )	<b>0,039</b>



# Анализ степени фиброза костного мозга при диагностике



Шкала Европейского консенсуса патоморфологов



## Сравнительная характеристика *ASXL1*(+) и *ASXL1*(-) пациентов

Исследуемый показатель	<i>ASXL1</i> (-) <i>n</i> =69	<i>ASXL1</i> (+) <i>term</i> <i>n</i> =15	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	121 (42-201)	109 (65-144)	0,097
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,6 (2,2-66,6)	12,1 (3,5-90,0)	0,835
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	530 (21-2237)	<b>184</b> (68-1231)	<b>0,016</b>
Лейкоцитоз более 25×10 <sup>9</sup> /л, случаев (%)	11 (15,9%)	6 ( <b>40,0%</b> )	<b>0,030</b>
Тромбоцитопения, случаев (%)	7 (10,1%)	6 ( <b>40,0%</b> )	<b>0,002</b>
Спленомегалия, случаев (%)	47 (68,1%)	14 ( <b>93,3%</b> )	<b>0,050</b>
Бласты ≥1%, случаев (%)	18 (26,9%)	13 ( <b>86,7%</b> )	<b>&lt;0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	14/84(20,2%)	7/16 ( <b>43,8%</b> )	<b>0,038</b>



## Сравнительная характеристика ASXL1(+) и ASXL1(-) пациентов

Исследуемый показатель	ASXL1(-) <i>n</i> =69	ASXL1(+) <i>term</i> <i>n</i> =15	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л (медиана) (диапазон)	121 (42-201)	109 (65-144)	0,097
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	12,6 (2,2-66,6)	12,1 (3,5-90,0)	0,835
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (медиана) (диапазон)	530 (21-2237)	<b>184</b> (68-1231)	<b>0,016</b>
Лейкоцитоз более 25×10 <sup>9</sup> /л, случаев (%)	11 (15,9%)	6 ( <b>40,0%</b> )	<b>0,030</b>
Тромбоцитопения, случаев (%)	7 (10,1%)	6 ( <b>40,0%</b> )	<b>0,002</b>
Спленомегалия, случаев (%)	47 (68,1%)	14 ( <b>93,3%</b> )	<b>0,050</b>
Бласты >1%, случаев (%)	18 (26,9%)	13 ( <b>86,7%</b> )	<b>&lt;0,001</b>
Смерть от ПМФ, случаев (%)	14/84(20,2%)	↑ 7/16 ( <b>43,8%</b> )	<b>0,038</b>

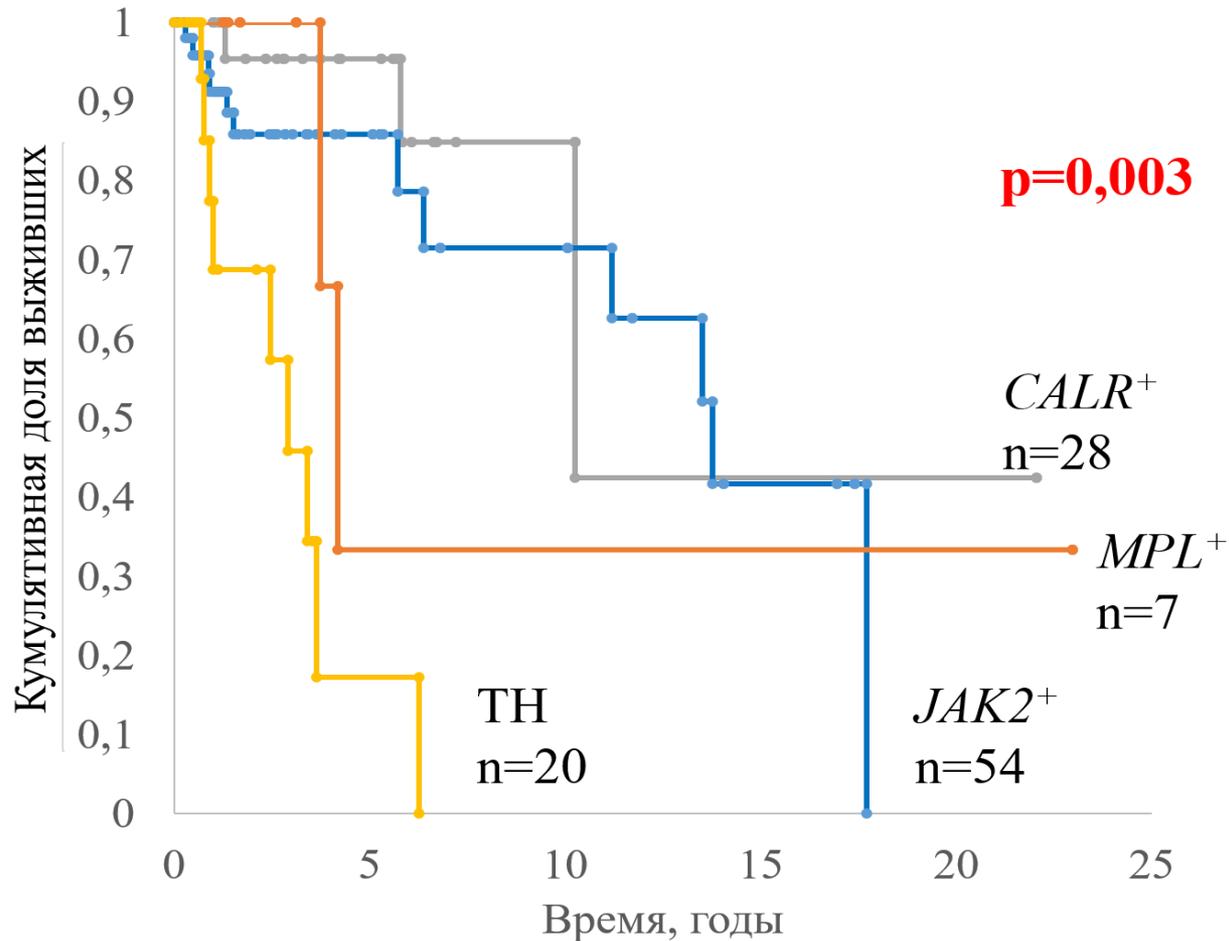


# Прогностически неблагоприятные генетические маркеры для ОВ (однопараметрический регрессионный анализ)

Фактор риска	p	Отношение рисков (95% ДИ)
<i>JAK2V617F</i>	0,438	0,732 (0,333-1,611)
<b><i>CALR</i></b>	<b>0,052</b>	<b>0,301</b> (0,089-1,010)
<i>MPL</i>	0,817	0,842 (0,194-3,645)
<b>Тройной негативный статус</b>	<b>0,000008</b>	<b>8,090</b> (3,234-20,233)
<i>ASXL1</i> (все мутации)	0,189	1,752 (0,758-4,067)
<i>ASXL1mis</i>	0,378	0,649 (0,249-1,697)
<b><i>ASXL1 term</i></b>	<b>0,018</b>	<b>2,952</b> (1,203-7,244)
<b>Неблагоприятный кариотип</b>	<b>0,0006</b>	<b>8,218</b> (2,478-27,253) <sup>28</sup>



# Влияние наличия и типа драйверной мутации на 5-летнюю общую выживаемость



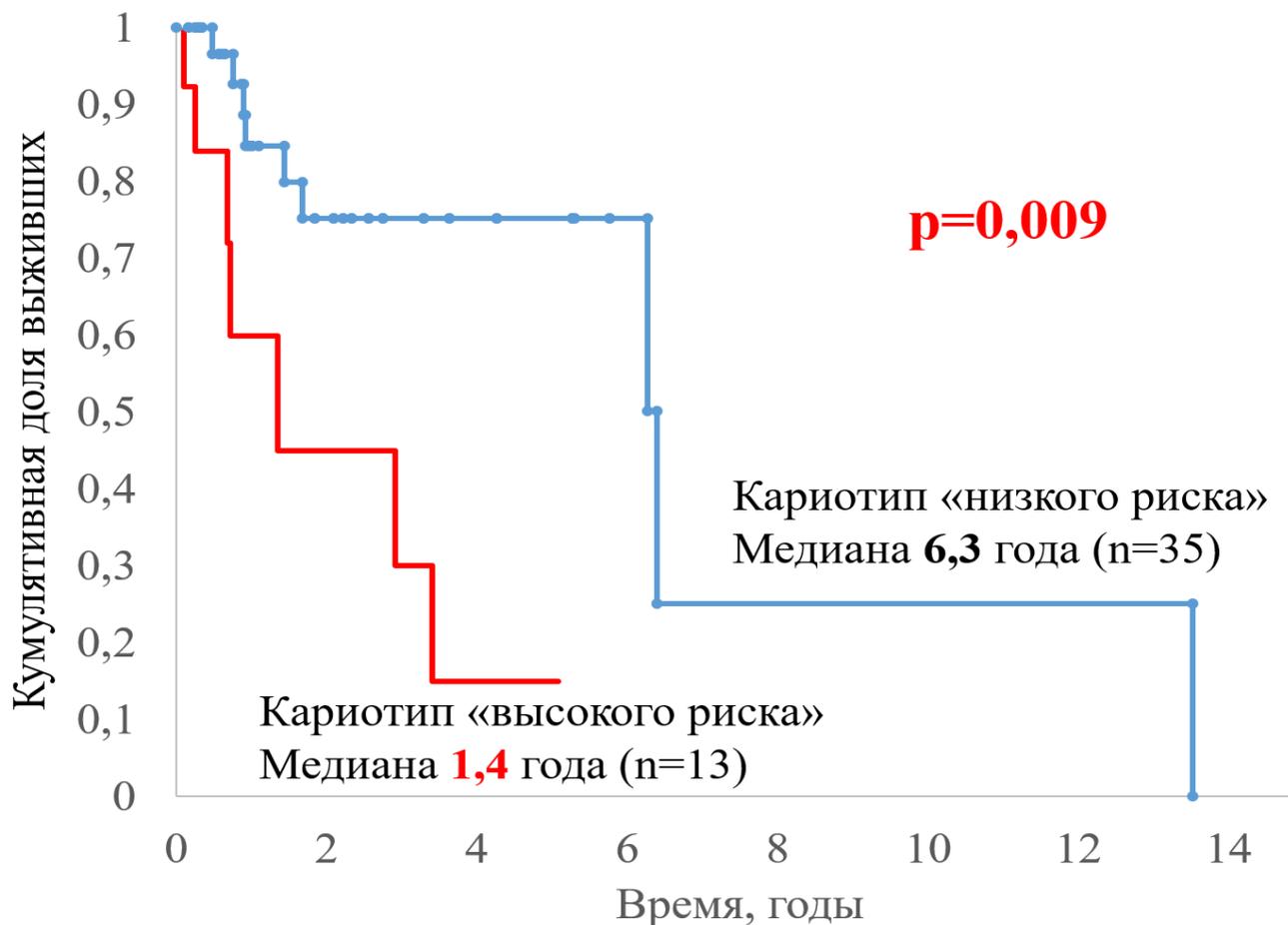
**Три-негативные** – медиана 3,4 года, 5-летняя ОВ **22%**

**JAK2<sup>+</sup>** – медиана 13,8 года, 5-летняя ОВ **82%**

**CALR<sup>+</sup>** – медиана 10,3 года, 5-летняя ОВ **96%**



# Влияние кариотипа на общую выживаемость

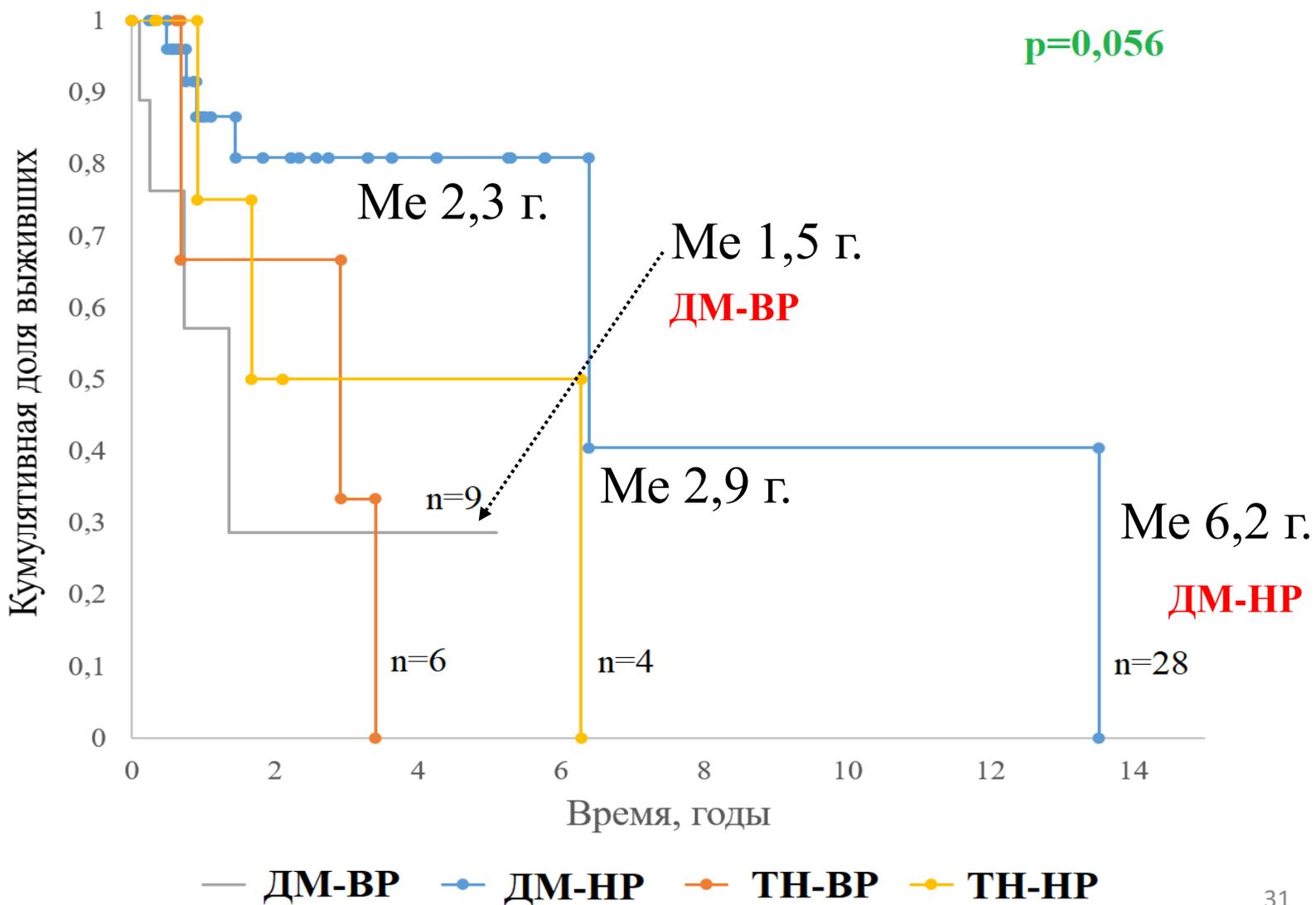


Кариотип **ВЫСОКОГО РИСКА:**  
хромосомные аномалии  
промежуточного (n=4) и  
и неблагоприятного (n=9) прогноза

Кариотип **НИЗКОГО РИСКА:**  
Нормальный кариотип (n=32) и  
одиночные  
благоприятные хромосомные  
абберации (n=3)

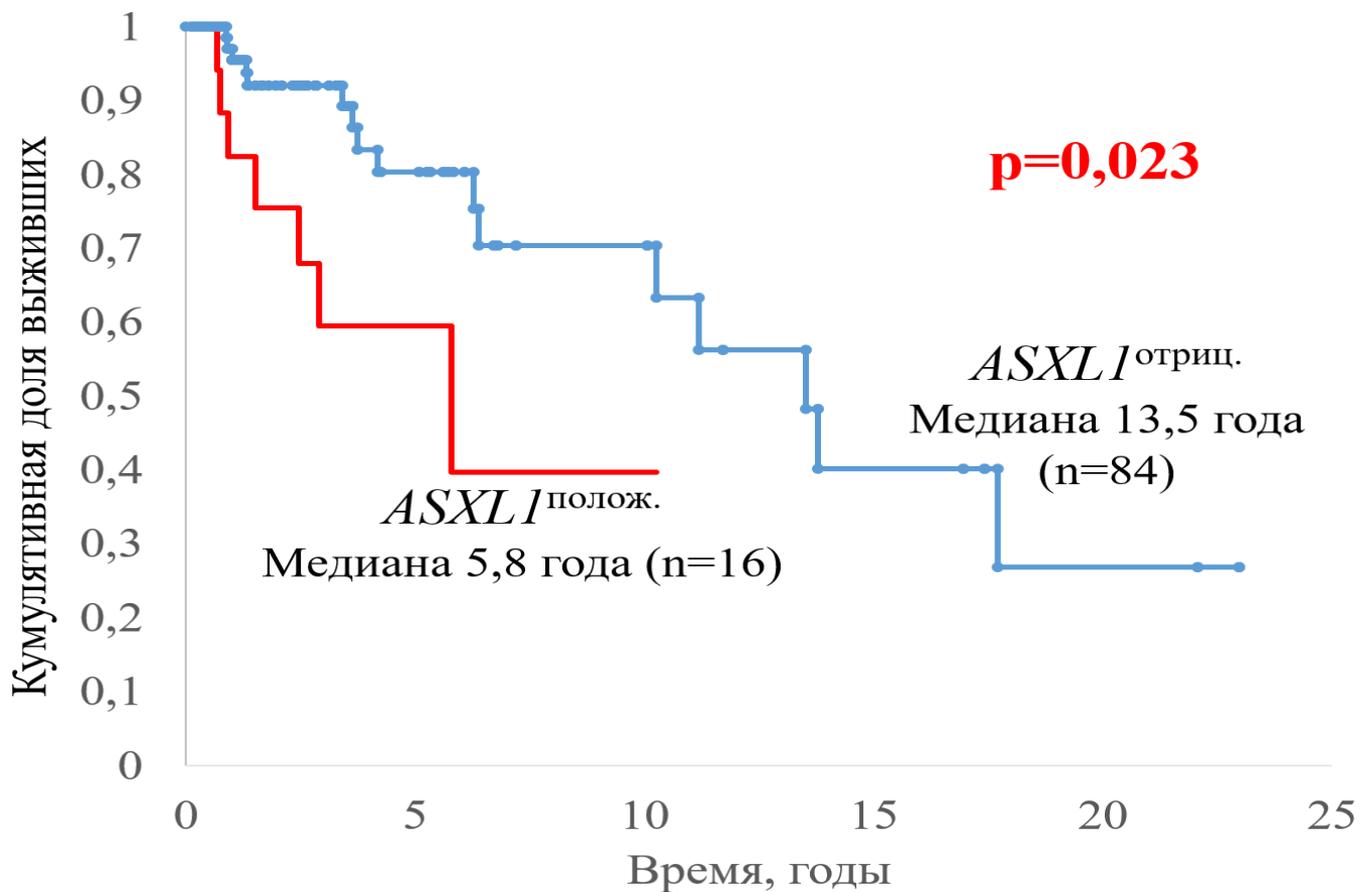


# Влияние кариотипа «высокого риска» на общую выживаемость





# Влияние терминирующей мутации *ASXL1* гена на общую выживаемость



## Исключение миссенс мутаций

*ASXL1*<sup>полож.</sup> – обнаружена терминирующая мутация

*ASXL1*<sup>отриц.</sup> – терминирующие мутации не выявлены



# Генетические модели оценки прогноза ПМФ

(многопараметрический регрессионный анализ и характеристика ОВ)

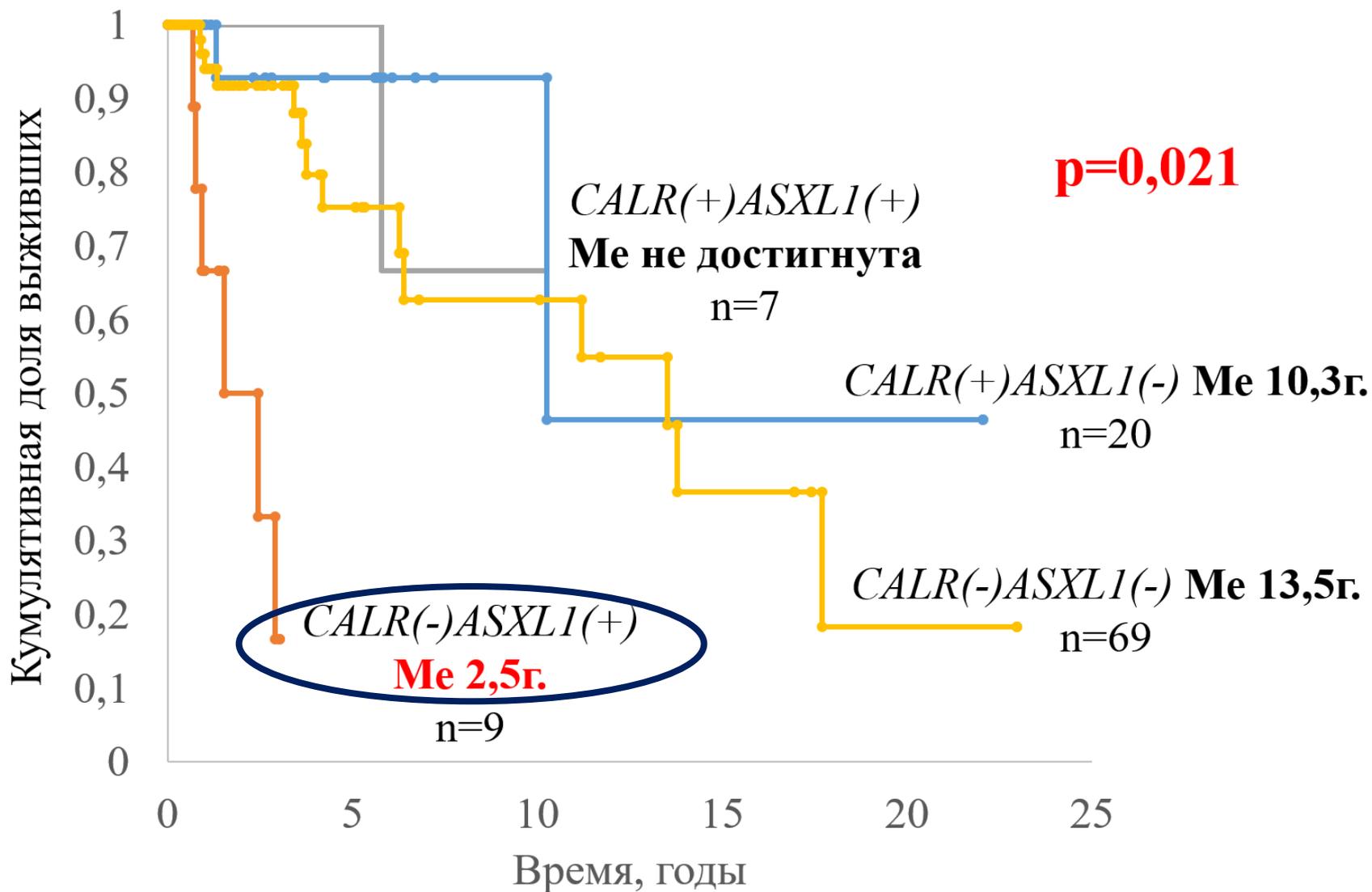
✓ *CALR/ASXL1*

✓ Наличие драйверной мутации/*ASXL1*

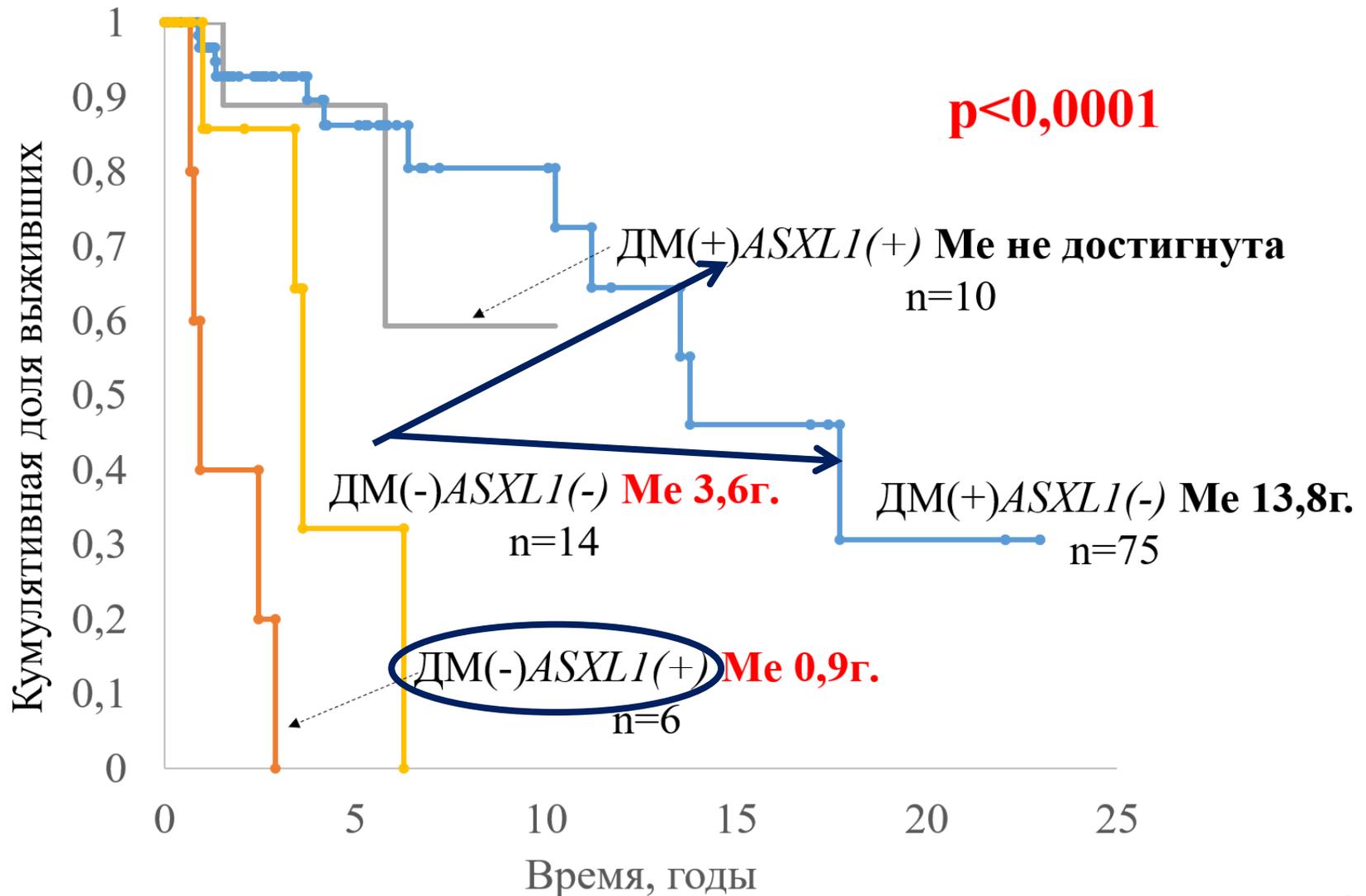
✓ Кариотип/*ASXL1*



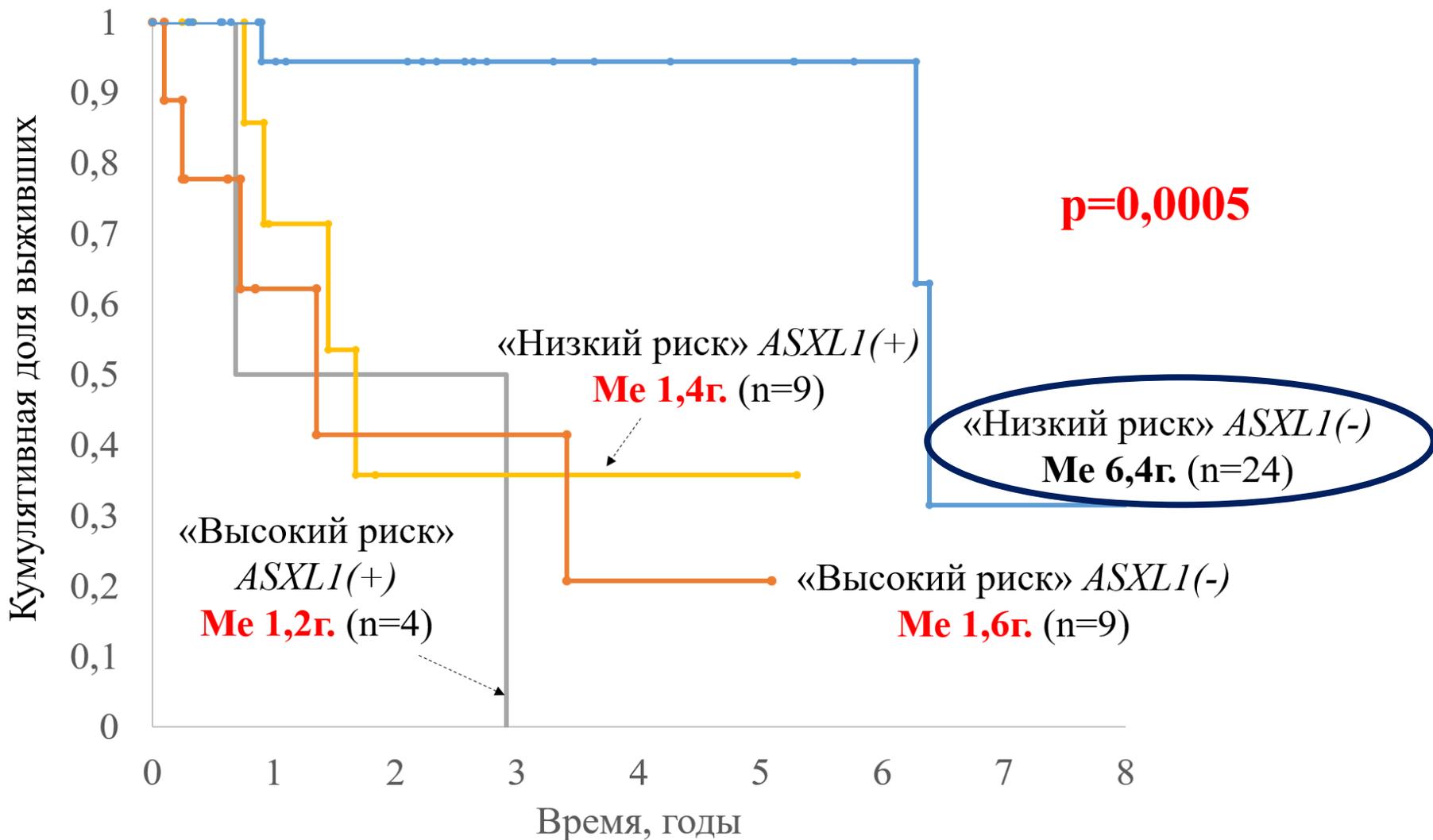
# Оценка общей выживаемости в зависимости от *CALR/ASXL1* статуса



# Оценка общей выживаемости в зависимости от «наличие драйверной мутации/ASXL1 статус»

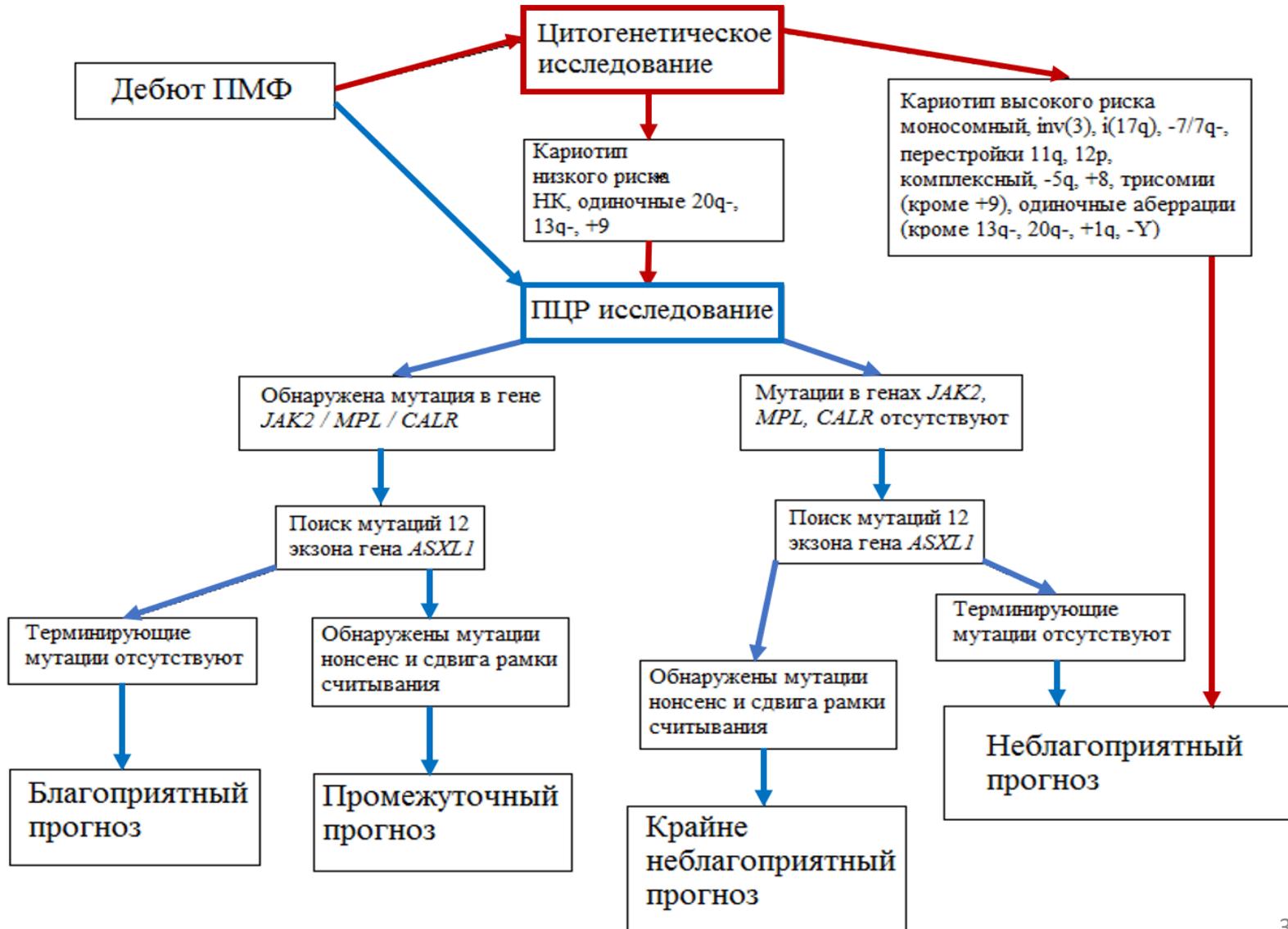


# Оценка общей выживаемости в группах с различным вариантом кариотипа и *ASXL1* статусом





# Алгоритм генетической диагностики пациентов с первичным миелофиброзом





## Выводы

1. Фенотип первичного миелофиброза и МПН в целом формируется под действием множества факторов. Одной из причин клинической гетерогенности заболевания является вариабельность сочетаний аномалий генома опухолевых клеток.
2. Наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *ASXL1* или тройной негативный статус коррелируют с клиническими проявлениями первичного миелофиброза.



## Выводы

3. Отсутствие драйверной мутации, неблагоприятный кариотип и наличие терминирующей мутации в гене *ASXL1* ассоциировано со снижением общей выживаемости.
3. Полученные данные еще раз показывают необходимость скринингового исследования не только на наличие мутаций в генах *JAK2*, *CALR*, *MPL*, но и *ASXL1* и типа хромосомных аномалий при диагностике первичного миелофиброза и миелопролиферативных новообразований в целом.

# Спасибо за сотрудничество!

1. Коллективу гематологической клиники ФГБУ РНИИГТ  
Волошину С.В., Шуваеву В.А., Фоминых М.С.

2. Коллективу Московского городского гематологического центра им. С.П  
Боткина, г.Москва  
Птушкину В.В., Виноградовой О.Ю .

3. Коллективу гематологического отделения ГБ№15  
Карягиной Е.В.

4. Коллективу гематологических клиник Ленинградской областной  
больницы  
Успенской О.С., Шнейдер Т.В.

5. Коллективу Национального научного центра онкологии и  
трансплантологии , г.Астана  
Кемайкину В.М.

6. Республиканская клиническая больница  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань  
Савриловой А.М.



# Спасибо за внимание!

**ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии»**

**Лаборатория молекулярной генетики**

**[genetics.spb@mail.ru](mailto:genetics.spb@mail.ru)**

**тел. +7 (812) 925-05-62**



**ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»

