

донора, 18 (46%) – от полностью совместимого родственного донора. Медиана возраста на момент алло-ТГСК была 28 (17-50) лет. Тяжелая форма хрРТПХ регистрировалась у 3 (8%) пациентов.

## Результаты

25 пациентов (41%) имели детей до алло-ТКМ. Не планируют заводить детей в ближайшее время 23 (38%) пациента. У 7 % пациенток была выполнена гистерэктомия до ТКМ. Восстановление менструального цикла зарегистрировано у 14 пациенток (46%) после ТКМ. Медиана времени от алло-ТГСК до восстановления менструального цикла составила 2,3 (0,24-4,48) мес. У 17 (54%) пациенток цикл не восстановился. Зарегистрировано 9 беременностей, закончившихся рождением здоровых детей. В группе пациенток, получавших бусульфана, зарегистрирована 1 спонтанная беременность и у одной (3%) пациентки было выполнено ЭКО с донорской яйцеклеткой. У мужчин из группы 2 родилось 6 детей, в группе 1 – 5 детей. Одному пациенту из группы

2 потребовалось прибегнуть к процедуре ЭКО дважды. Общее количество беременностей составило 21. Включение бусульфана в режим кондиционирования оказало достоверно значимое влияние на факт рождения ребенка ( $p=0,03$ ) и восстановление менструального цикла у женщин ( $p=0,03$ ) в нашем исследовании. Статистически незначимыми оказались такие факторы как возраст, вид алло-ТКМ, наличие хрРТПХ.

## Заключение

В нашем исследовании включение бусульфана в кондиционирующую терапию оказало статистически значимое влияние на факт рождения ребенка и восстановление менструального цикла у пациентов после ТКМ.

## Ключевые слова

Апластическая анемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирующий режим, фертильность.

## HA-02

### Genetic mutations in children with acquired aplastic anemia

Irma V. Yemialyanova, Tatiana A. Uglova, Alexander A. Migas, Olga V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyani, Republic of Belarus

Contact: Dr. Irma V. Yemialyanova, phone: (+375) 29-861-7945; e-mail: dzamiko-koba@mail.ru

## Introduction

The standard of treatment for pediatric patients with severe acquired aplastic anemia (SAA), who do not have an HLA-compatible related donor to perform allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is the combined immunosuppressive therapy (IST). An unsatisfactory result of IST motivates to search for factors that determine the need for allo-HSCT from an unrelated HLA-identical donor as first-line therapy. This retrospective study was designed in order to search for early unrelated donor allogeneic HSCT decision-making criteria in children with SAA.

## Materials and methods

Full exome sequencing was carried out on archival initial BM samples of 58 patients younger than 18 years with SAA treated at the Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 1997-2018.

## Results

Somatic mutations in 43 genes were detected in 32 out of 58 (55.2%) children with SAA. They formed a determined molecular genetic status (DMGS) group. Patients without DNA mutations were assigned to unknown molecular genetic status (UMGS) group. Only 46 patients receiving IST were included in the analysis aimed to determine genetic mutations of clinical significance in SAA. The overall survival rate for patients with mutations at the time of diagnosis and after immunosuppressive therapy is lower than for patients without mutations. ( $75\% \pm 9\%$  and  $81\% \pm 8\%$ , respectively). All patients with mutations were divided into 2 subgroups based

on mutations identified. The overall survival of patients with mutations in genes associated with immunological dysregulation (*IL21R*, *CASP10*, *LYST*, *FAS*, *ADA2*, *XIAP*) was lower ( $60\% \pm 22\%$ ) than in patients with other molecular changes ( $80\% \pm 9\%$ ) and patients without mutations ( $81\% \pm 8\%$ ). The overall survival of patients with mutations causing impaired DNA repair (*FANCB*, *FANCC*, *SOS1*, *NBN*, *RUNX1*, *ACD*, *TERT*, *POLD1*, *MSH3*, *BRCA2*, *POLE*, *ATR*, *BRCA1*, *MSH2*, *RAD54L*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *ATM*, *NABP2*, *NEIL1*) was also lower ( $71\% \pm 11\%$ ) than in patients with other molecular genetic changes ( $86\% \pm 13\%$ ) and patients without mutations ( $81\% \pm 8\%$ ). The overall survival of patients with a single mutation was significantly lower ( $56\% \pm 17\%$ ) compared to patients with multiple mutations ( $86\% \pm 12\%$ ). The overall survival of patients with a mutation in the *MSH3* gene was 0%. The overall survival of patients with mutations in the *POLE*+*POLD1* genes was  $33\% \pm 27\%$  and was significantly lower ( $p=0.0093$ ) than in patients without these disorders ( $81\% \pm 9\%$ ). All patients with mutations in the *MSH3* and *POLE*+*POLD1* genes were combined into a high risk group characterized by worse response to IST. The overall survival of patients in this group was  $33\% \pm 19\%$  and was significantly ( $p=0.0029$ ) lower than in patients without mutations in these genes ( $89\% \pm 7\%$ ). It was found that when the number of colony forming units of granulocytes and monocytes (CFU-GM) is below  $2.5 \times 10^5$  and the number of burst-forming units of the erythroid series (BFU-E) is below  $0.1 \times 10^5$  with growth factors it is necessary to exclude the presence of mutations in the *MSH3*, *POLE* and *POLD* genes (sensitivity 100%).

## Conclusions

The presence of mutations in the MSH3, POLE+POLD1 genes is an unfavorable predictor for long-term overall survival in patients with SAA. These patients require allo-HSCT from unrelated HLA-identical donor as first-line therapy.

## Keywords

Severe aplastic anemia, stratification, molecular genetics, allo-HSCT.

## Генетические мутации при приобретенной апластической анемии детей

Ирма В. Емельянова, Татьяна А. Углова, Александр А. Мигас, Ольга В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Боровляны, Республика Беларусь

## Введение

Стандартом лечения пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией (тПАА), не имеющих HLA-совместимого родственного донора для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Неудовлетворительный результат ИСТ мотивирует к поиску факторов, определяющим необходимость проведения алло ТГСК от неродственного HLA идентичного донора в первой линии терапии. Данное ретроспективное исследование выполнено с целью поиска критериев раннего принятия решения об аллогенной ТГСК от неродственного донора у детей с тПАА.

## Материалы и методы

Полноэкзомное секвенирование проведено на архивных инициальных образцах КМ 58 пациентов в возрасте до 18 лет с тПАА, находившихся на лечении в научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в 1997-2018 г.

## Результаты

У 32 из 58 пациентов детского возраста с тПАА (55,2%) в общей совокупности выявлены соматические мутации в 43 генах. Данная группа была обозначена как группа с известным молекулярно-генетическим статусом (ИМГС). Пациенты, у которых не были выявлены мутации в ДНК, были отнесены в группу с неизвестным молекулярно-генетическим статусом (НМГС). В анализ клинического значения генетических мутаций при тПАА были включены только пациенты, которые получали ИСТ (46 человек). Общая выживаемость пациентов, получивших ИСТ группы ИМГС была ниже, чем пациентов группы НМГС (75%±9% и 81%±8% соответственно). С целью определения клинического значения различных идентифицированных генетических мутаций у детей с тПАА все пациенты группы ИМГС были разделены на 2 подгруппы. Общая выживаемость пациентов имеющих мутации в генах, предполагающих иммунологическую дисрегуляцию (*IL21R*, *CASP10*, *LYST*, *FAS*, *ADA2*, *XIAP*), была ниже (60%±22%), чем у остальных пациентов с ИМГС (80%±9%) и у пациентов с НМГС (81%±8%). Общая выживаемость пациентов имеющих мутации участвующих в репарации ДНК (*FANCB*, *FANCC*, *SOS1*, *NBN*, *RUNX1*, *ACD*, *TERT*, *POLD1*, *MSH3*, *BRCA2*, *POLE*, *ATR*, *BRCA1*, *MSH2*, *RAD54L*,

*MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *ATM*, *NABP2*, *NEIL1*) была ниже (71%±11%), чем у других пациентов с ИМГС (86%±13%) и у пациентов с НМГС (81%±8%). Общая выживаемость пациентов группы, имеющих мономутацию, была значительно ниже (56%±17%) по сравнению с пациентами, которые имели сочетание мутаций (86%±12%). Общая выживаемость пациентов, имевших мутацию в гене *MSH3*, составила 0%. Общая выживаемость пациентов с мутациями в генах *POLE+POLD1* – 33%±27% и была достоверно ниже ( $p=0,0093$ ), чем у пациентов, не имеющих данные нарушения (81%±9%). Все пациенты, имеющие мутации в генах *MSH3* и *POLE+POLD1*, были объединены в группу высокого риска неблагоприятного ответа на ИСТ. Общая выживаемость пациентов данной группы составила 33±19%, и была достоверно ниже (0,0029), чем у пациентов, не имеющих мутаций в данных генах (89±7%). Выявлено, что при количестве КОЕ-ГМ ниже  $2,5 \times 10^5$  и количестве БОЕ-Э ниже  $0,1 \times 10^5$  в среде с ростовыми факторами необходимо исключить наличие мутаций в генах *MSH3*, *POLE* и *POLD1* (чувствительность 100%).

## Выводы

Наличие мутаций в генах *MSH3*, *POLE+POLD1* является неблагоприятным фактором прогноза общей долгосрочной выживаемости пациентов с тПАА, определяющим необходимость проведения алло ТГСК от неродственного HLA идентичного донора в первой линии терапии.

## Ключевые слова

Тяжелая апластическая анемия, стратификация, молекулярная генетика, аллогенная трансплантация.