

паратом за счет замещения полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* и *Pseudomonas spp.* на штаммы, не продуцирующие NDM-металлопротеиназу и сериновые карбапенемазы OXA-48 и KPC.

Ключевые слова

Трансплантация фекальной микробиоты, РТПХ, сепсис, деколонизация, карбапенемазы, металлопротеиназа, NDM, OXA-48, KPC, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*

Expression of immune checkpoint molecules in bone marrow as a predictor of clinical outcome in myelodysplastic syndrome

Nikolai Y. Tsvetkov, Ivan S. Moiseev, Artem A. Gusak, Vadim V. Baykov, Elena V. Morozova, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contacts: Dr. Nikolai Y. Tsvetkov

E-mail: nikolai.tsvetkov@yandex.ru

Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of hematological malignancies affecting mostly elderly people over 70 years. Lack of effective treatment modalities in the field promotes the search for new treatment options with several ongoing clinical trials. The checkpoint inhibitors are also an option since they are able to affect the bone marrow niche, which is involved in MDS development, although there is still no consensus on the optimal use of this method in MDS settings and treatment criteria. The aim of our single-center retrospective study was to determine whether different expression of checkpoint molecules in bone marrow biopsies at diagnosis may affect clinical course of MDS patients.

Materials and methods

A consecutive cohort of 55 MDS patients treated in our center in 2003 to 2018 was studied. Among 55 adult MDS patients, 27 belonged to high or very high risk group, as based on IPSS-R score values. Twenty-three patients subsequently underwent allogeneic bone marrow transplantation. The median follow-up period was 900 days. We developed a technique able to detect expression of the following antigens: PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Galectin-9, TIM-3, CD80. The relations between expression level and clinical outcomes were analyzed. Three-year overall and relapse-free survival and time-to-progression were assessed as the main clinical outcomes. Our univariate analysis was aimed to assess the possible role of overall checkpoint expression level and age, IPSS/WPSS/IPSS-R scores, blood and blast counts, transfusion dependency. The SAS 9.4 software was used, p-value of

less than 0.05 was considered statistically significant. The study was approved by local Ethics Committee.

Results

Intensive expression of TIM-3 was observed in 100% of cases. Also, in most cases, moderate Gal-9 expression was observed on many cells. Our statistical analysis yielded a significant connection between CD80 expression and three-year time-to-progression. At 3-year follow-up disease progression was seen in 72.9% of patients with CD80 level of more than 1 point and 52.1% of patients with CD80 level of less than 1 point ($p=0.04$). Similar trend was seen for general checkpoint expression level. At 3-year follow-up, 67.2% of patients with checkpoint expression level of more than 1.5 point showed the disease progression, while in the group with checkpoint expression level of less than 1.5 point, the progression was seen only in 33.3% of cases ($p=0.059$).

Conclusion

Our preliminary study highlighted a potential role of immune checkpoint molecules in MDS pathogenesis and a need for further studies of different immune checkpoint inhibitors.

This work was supported by Russian Science Foundation, grant № 17-75-20145. Authors confirm the absence of any conflicts of interests.

Keywords

Myelodysplastic syndrome, checkpoint molecules, expression.

Уровень экспрессии молекул иммунных контрольных точек в костном мозге как предиктор клинического исхода при миелодиспластическом синдроме

Николай Ю. Цветков, Иван С. Моисеев, Артем А. Гусак, Вадим В. Байков, Елена В. Морозова, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) – это гетерогенная группа гематологических злокачественных ново-

образований, поражающая в основном пожилых людей старше 70 лет. Отсутствие эффективных лекарств при МДС побуждает к поиску новых веществ и подходов, и в настоящее время проводится несколько соответствую-

ющих клинических испытаний. Идея использования ингибиторов контрольных точек при МДС подтверждается имеющимися данными о патогенезе МДС и представлением о том, что ниша костного мозга играет ключевую роль в развитии МДС. До настоящего времени оптимальная реализация и выполнимость подходов, связанных с иммунными контрольными точками при МДС, являются предметом дискуссий и в значительной степени неизвестны. В нашем исследовании мы провели ретроспективный одноцентровой анализ пациентов с МДС путем оценки экспрессии различных молекул иммунных контрольных точек в биопсиях костного мозга.

Материалы и методы

Мы включили в исследование взрослых пациентов с подтвержденным МДС, поступавших в наш центр в период с 2003 по 2018 годы. Была собрана информация о 55 взрослых пациентах с МДС. 23 пациента прошли аллогенную трансплантацию костного мозга. 27 пациентов имели высокий или очень высокий риск по шкале IPSS-R. Медиана наблюдения составила 900 дней. Была разработана методика выявления экспрессии следующих антигенов: PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Galectin-9, TIM-3, CD80. Была проанализирована связь уровня экспрессии и клинических результатов. Были оценены такие клинические переменные, как 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость и время до прогрессирования. Мы выполнили однофакторный анализ, чтобы выяснить связь между общим уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек и возрастом, баллами IPSS/WPSS/IPSS-R, показателями крови и blastов, зависимостью от переливаний крови. Статистические данные были рассчитаны с использованием программного обеспечения SAS 9.4, значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

Интенсивная экспрессия TIM-3 наблюдалась в 100% случаев. Кроме того, в большинстве случаев умеренная экспрессия Gal-9 наблюдалась на многих клетках. Мы наблюдали значительную связь между уровнем экспрессии CD80 и 3-летним временем до прогрессирования. При 3-летнем наблюдении прогрессировало 72,9% пациентов с уровнем CD80 более 1 балла, в то время как у пациентов с уровнем CD80 менее 1 балла прогрессирование наблюдалось только в 52,1% случаев ($p=0,04$). Похожее наблюдение было проведено с общим уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек – при 3-летнем наблюдении прогрессировали 67,2% пациентов с уровнем экспрессии молекул иммунных контрольных точек более 1,5 балла, в то время как только у 33,3% пациентов с экспрессией молекул иммунных контрольных точек менее 1,5 балла наблюдалось прогрессирование заболевания ($p=0,059$).

Заключение

Наше исследование подчеркнуло потенциальную роль молекул иммунных контрольных точек в патогенезе МДС и необходимость дальнейших исследований различных ингибиторов молекул иммунных контрольных точек.

Данная работа была поддержана Российским Научным Фондом, грант № 17-75-20145. Авторы подтверждают отсутствие любых конфликтов интересов.

Ключевые слова

Миелодиспластический синдром, иммунные контрольные точки, экспрессия.

Frontline R-EPOCH in HIV-infected patients with non-Hodgkin's lymphoma

Ivan V. Tsygankov, Marina O. Popova, Yulia A. Rogacheva, Kirill V. Lepik, Yury R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko, Natalia B. Mikhaylova, Vadim V. Baykov, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova

E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Despite widespread use of antiretroviral therapy (cART), risk of cancer, including non-Hodgkin's lymphomas (NHL) remains high in HIV-infected patients. The use of cART and possibility of its combination with chemotherapy (CT), as well as supportive care made positive changes in management of HIV-associated lymphomas. Immune prevention with cART has changed therapeutic approach to HIV-associated lymphoma, allowing the use of aggressive treatment strategies. The aim of our study was to estimate that R-EPOCH is safe and effective regimen in patients with HIV-related NHL.

Patients and methods

Thirty-two patients with HIV-related NHL (the study group) were treated since 2016 at the R. Gorbacheva Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation with 24-hour infusion of drugs, according to R-EPOCH regimen. The data of non-HIV-infected patients with NHL who received R-EPOCH therapy at the same period of time (control group, $n=18$) were also collected, in order to compare efficacy and safety of the regimen (2:1 ratio). Most patients (74%) were diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. The patients with plasmablastic lymphoma (PbL) received a modified chemotherapy (ChT): vincristine was replaced by bortezomib. This concerned two PbL patients from the study