

старше 60 лет. Установленные показатели выживаемости больных старшей возрастной группы, которые значительно ниже данных литературы [6–8, 17–19], служат основанием для пересмотра тактики лечения пожилых больных ОМЛ с отработкой и ужесточением условий для назначения паллиативной терапии и химиотерапии низкой интенсивности. Первоочередным этапом повышения эффективности терапии должны быть разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма лечения пожилых больных ОМЛ. Оценка общего статуса и индекса коморбидности, коррекция анемического и геморрагического синдромов, разрешение инфекционных осложнений до инициации цитостатического лечения, а также определение показаний для включения в состав индукционных курсов повышенных доз антрациклиновых антибиотиков [13, 14] и расширение возрастных границ для трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток до 65 лет [21] позволят изменить результаты лечения и, возможно, выявить прогностический потенциал отдельных вариантов кариотипа у больных старше 60 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sekeres M., Elson P., Kalaycio M. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predict survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113: 28–36.
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2008; 114: 937–51.
3. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2009: 385–95.
4. Breems D.A., van Putten W.L.J., De Greef G.E. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4791–7.
5. Mrozek K., Marcucci G., Paschka P. et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–48.
6. Buchner T., Berdel W., Haferlach C. et al. Older age is an independent risk factor in AML. *Blood* 2008; 112: Abstr. 555.

7. Frohling S., Schlenk R.F., Kayser S. et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108: 3280–8.
8. Farag S., Archer K., Mrozek K. et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108: 63–73.
9. Moorman A.V., Roman E., Cartwright R.A., et al. Age-specific incidence rates for cytogenetically-defined subtypes of acute myeloid leukemia. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 1061–3.
10. Preiss B.S., Kern D.P., Schmidt K.G. et al. Cytogenetic findings in adult de novo acute myeloid leukemia. A population-based study of 303/337 patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 123: 219–34.
11. Bacher U., Kern W., Schnittger S. et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1502–10.
12. Breccia M., Latagliata R., Cannella L. et al. Comorbidities and FLT3 abnormalities as independent prognostic indicators of survival in elderly acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2008; 118: Abstr. 3983.
13. Fernandez H.F., Sun Z., Yao X. et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1249–59.
14. Lowenberg B., Ossenkoppele G.J., van Putten W. et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1235–48.
15. Schnittger S., Schoch C., Dugas M. et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FUB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100: 59–66.
16. Schnittger S., Kern W., Tschulik C. et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 2009; 114: 2220–31.
17. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1908–15.
18. Kantarjian H., O'Brian S., Cortes J. et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006; 106: 1090–8.
19. Schoch C., Kern W., Schnittger S. et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* 2004; 89: 1082–90.
20. Mengis C., Aebi S., Tobler A. et al. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3933–9.
21. Malfuson J.-V., Etienne A., Turlure P. et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 1806–13.

Хромосомный анализ в диагностике и прогнозировании острого миелоидного лейкоза: современное состояние вопроса

Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа

РЕФЕРАТ

Представлен обзор литературных и собственных данных, отражающих современное состояние вопроса о клиническом значении хромосомных изменений при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Обсуждаются классификации групп риска, предназначенные для прогнозирования ОМЛ по результатам цитогенетического анализа, проведенного до начала лечения. Отмечаются разногласия между разными исследователями в определении этих групп. Приводятся сведения о молекулярных маркерах, позволяющих уточнять риск рецидива при ОМЛ с нормальным и аномальным кариотипами. Обсуждаются вопросы о неравномерном возрастном распределении характерных аномалий кариотипа, важных для прогнозирования ОМЛ, и о взаимосвязи между возрастом пациента и ответом на лечение. Приводятся данные об эволюции кариотипа при рецидивах ОМЛ. Рассматривается проблема мониторинга минимальной остаточной болезни, обсуждается возможность отслеживания лейкозных клеток по хромосомным маркерам, обнаруженным до начала лечения.

Ключевые слова

острый миелоидный лейкоз, хромосомный анализ, кариотип, молекулярные маркеры.

ВВЕДЕНИЕ

Цитогенетический анализ, проведенный до начала терапии, — важнейший диагностический и прогностический критерий при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Хромосомные изменения, маркирующие клоны злокачественных клеток при этом заболевании, чрезвычайно разнообразны, их число достигает нескольких сотен, причем аномалии нередко сочетаются в клетках одного пациента. Лучше других изучено клиническое значение примерно 50 характерных аномалий (хромосомных маркеров). Самые распространенные из них встречаются не более чем в 10–12 % всех случаев ОМЛ, частота большинства остальных не превышает 1–2 %. Клиническое значение редких аномалий кариотипа пока неясно [1, 2].

Успешное развитие молекулярно-биологических исследований позволило усовершенствовать методы диагностики и прогнозирования ОМЛ, используя в качестве важнейших опухолевых маркеров химерные гены, возникающие в результате специфических хромосомных транслокаций. Кроме того, в последние годы был открыт целый ряд характерных молекулярно-генетических изменений, многие из которых используются теперь как прогностические маркеры.

Цитогенетические особенности отдельных форм ОМЛ, а также наиболее изученные молекулярные маркеры включены в современную Международную классификацию гемобластозов [3] (табл. 1).

Несмотря на практическую важность и многолетний клинический опыт применения цитогенетического анализа для диагностики и про-

Cytogenetics in diagnosis and prognosis of acute myeloid leukemia: State of the art

E.W. Fleischman, O.I. Sokova, A.V. Popa

SUMMARY

Current literature review and author's recent results on clinical significance of chromosome abnormalities in acute myeloid leukemia (AML) are presented. We discuss various prognostic group classifications based on cytogenetic analysis performed at diagnosis. Discrepancies between different scientific teams in defining risk groups are noted. New molecular markers useful for precise relapse risk prediction in AML with both normal and abnormal karyotypes are discussed. The problem of uneven age distribution of chromosome abnormalities significant for AML prognosis is described and association of age and treatment outcome is considered. Karyotype evolution characteristic for AML relapse is discussed. The problem of minimal residual disease (MRD) monitoring is presented, and the opportunity to detect leukemia cells by chromosome markers found at diagnosis is considered.

Keywords:

acute myeloid leukemia, cytogenetic, karyotype, molecular markers.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: flesok@yandex.ru

Принято в печать: 11 ноября 2010 г.

Таблица 1. Классификация острого миелоидного лейкоза (ВОЗ, 2008)

ОМЛ с повторяющимися генетическими изменениями
ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
ОМЛ с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22); CBFβ-MYH11
ОПЛ с t(15;17)(q22;q11-12); PML-RARα
ОМЛ с t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL
ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q1;q26.2); RPN1-EVI1
ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
ОМЛ с мутациями гена NPM1 (условная категория)
ОМЛ с мутациями гена CEBPA (условная категория)
ОМЛ с признаками миелодисплазии
ОМЛ, возникшие после терапии
ОМЛ без более детальной спецификации
ОМЛ с минимальной дифференцировкой
ОМЛ без созревания
ОМЛ с созреванием
Острый миеломоноцитарный лейкоз
Острый монобластно-моноцитарный лейкоз
Острый эритроидный лейкоз
Острый мегакариобластный лейкоз
Острый базофильный лейкоз
Острый панмиелоз с миелофиброзом
Миелодная саркома
Миелодные пролиферации, связанные с синдромом Дауна
Транзиторный аномальный миелопоэз
Миелодный лейкоз, связанный с синдромом Дауна
Новообразования из плазматоидных дендритных бластных клеток

гнозирования ОМЛ, в этой области остается еще много вопросов и противоречий, которые решаются по мере накопления фактического материала и благодаря внедрению новых методов исследования.

Настоящий обзор посвящен анализу современных литературных и собственных данных о результатах применения цитогенетического исследования для диагностики и лечения первичного ОМЛ.

ХРОМОСОМНЫЙ АНАЛИЗ И ГРУППЫ РИСКА

Связь между особенностями кариотипа лейкозных клеток и прогнозом ОМЛ была обнаружена еще в 80–90-е годы прошлого века. В публикациях того времени результаты цитогенетического анализа были сопоставлены с эффективностью лечения сравнительно небольших групп больных. Оказалось, что одни хромосомные аномалии связаны с относительно хорошими результатами терапии, другие — значительно худшими [4–9]. Этот вывод подтвержден на совещаниях международной рабочей группы «Хромосомы при лейкозах», где были суммированы и

проанализированы наблюдения исследователей из разных стран [10–12].

Решающее значение для современного представления о важной роли хромосомного анализа в прогнозировании ответа на терапию ОМЛ сыграли исследования последнего десятилетия, выполненные на больших сериях (от нескольких сотен до нескольких тысяч) однотипно леченных пациентов [1, 13–18]. Дизайн всех этих исследований был одинаков. Сначала определялась кривая выживаемости по Каплану—Мейеру для группы больных с нормальным кариотипом лейкозных клеток, а затем проводилось сравнение этой кривой с кривыми выживаемости отдельных групп пациентов, каждая из которых включала случаи с одинаковыми хромосомными маркерами. Аномалии, при которых выживаемость пациентов была значительно выше, чем у больных с нормальным кариотипом, включали в группу относительно благоприятного прогноза; хромосомные изменения, связанные со значительно более низкой выживаемостью, были отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Изменения кариотипа, при которых кривые выживаемости были близки к таковым

Таблица 2. Особенности кариотипа и группы риска при остром миелоидном лейкозе, по данным разных авторов [19]

Группа риска	Вариабельность цитогенетических характеристик групп риска в разных исследованиях						
	MRC-1998	SWOG/ECOG	CALGB	GIMEMA/AML10	AMLCG	HOVON/SAKK	
	1	2	3	4	5	6	
Группа I (относительно благоприятный прогноз)	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)	t(15;17), t(8;21) без 9q- и не в сложном кариотипе (≥ 3 аномалий), inv(16)/t(16;16), del(16q)		t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)		t(15;17), t(8;21) без дополнительных аномалий, inv/del(16) без неблагоприятных дополнительных аномалий	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)
Группа II (промежуточный прогноз)	Нормальный кариотип и хромосомные изменения, не вошедшие в I и III группы	Нормальный кариотип, +6, +8, -Y, del(12p)	Нормальный кариотип и хромосомные изменения, не вошедшие в I и III группы	Нормальный кариотип, -Y	Нормальный кариотип и хромосомные изменения, не вошедшие в I и III группы		Аномалии (3q), кроме t(3;5), -5/5q-, t(5q;var), -7/7q-, t(6;11), t(10;11), t(9;22), -17, аномалии (17p), сложные (≥ 3 аномалий), исключая случаи с благоприятными аномалиями
Группа III (неблагоприятный прогноз)	Аномалии 3(q), -5/5q-, -7, сложный (≥ 5 аномалий), исключая случаи с благоприятными аномалиями	Аномалии 3(q), 9(q), 11(q), 21(q), 17(p), -5/5q-, -7/7q-, t(6;9), t(9;22), сложный (≥ 3 аномалий)	inv(3)/t(3;3), -7, t(6;9), t(6;11), t(11;19), +8, сложный (≥ 3 аномалий), исключая случаи с благоприятными аномалиями	Все изменения кариотипа, не вошедшие в группы I или II	inv(3)/t(3;3), -5/5q-, -7/7q-, аномалии (11q23), del(12p), аномалии (17p), сложный (≥ 3 аномалий)	Аномалии 3(q), -5/5q-, -7/7q-, аномалии (11q23), t(6;9), t(9;22), -17, аномалии (17p), сложные (≥ 3 аномалий), исключая случаи с благоприятными аномалиями	Аномалии (3q), кроме t(3;5), -5/5q-, t(5q;var), -7/7q-, t(6;11), t(10;11), t(9;22), t(11;19), t(9;22), -17, аномалии (17p), сложные (≥ 3 аномалий), исключая случаи с благоприятными аномалиями

Сокращения: AMLCG (Германия) — German AML Cooperative Group; CALGB (США) — Cancer and Leukemia Group B; GIMEMA (Италия) — Group Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell'Adulto; HOVON/SAKK (Дания, Бельгия) — Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK); MRC (Европа) — Medical Research Council; SWOG/ECOG (Европа) — Southwestern Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group.

при нормальном кариотипе, объединены в группу промежуточного прогноза. Результатом этих исследований стали цитогенетические классификации групп риска при ОМЛ, предложенные разными коллективами исследователей. Пациенты из разных групп риска различаются по ответу на терапию индукции (процент полных ремиссий), риску рецидивов и общей выживаемости. В табл. 2 представлены варианты групп риска из обзора D. Grimwade 2009 г. [19].

Из данных табл. 2 видно, что характеристика групп риска у разных авторов в общих чертах совпадает, хотя есть и некоторые серьезные несоответствия.

Группа благоприятного прогноза

В эту группу единогласно включаются так называемые CBF-лейкозы, т. е. лейкозы, в генезе которых основную роль играет образование химерных генов, сформированных из субъединиц гетеродимера CBF, продукты которого чрезвычайно важны для нормального кроветворения. Это транслокация t(8;21)(q22;q22) и inv(16)/t(16;16). В транслокации t(8;21) участвует фрагмент гетеродимера CBF-RUNX1(AML) из хромосомы 21 и фрагмент гена RUNX1T1(ETO) из хромосомы 8. В образовании маркеров inv(16) и t(16;16) принимает участие фрагмент CBF-CBFβ и фрагмент гена MYH11 (длинное и короткое плечо хромосомы 16 соответственно). Кроме того, в группу благоприятного прогноза большинство авторов включают острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q21).

Нередко транслокации CBF-группы и t(15;17) сочетаются с дополнительными хромосомными изменениями, влияние которых на прогноз большинством исследователей отрицается [2, 14, 16]. Иной точки зрения придерживаются коллективы SWOG/ECOG и HOVON/SAKK (см. табл. 2, ст. 2 и 6). Разногласия касаются главным образом аномалий кариотипа, дополнительных к t(8;21).

При изучении этого вопроса, мы, в отличие от других авторов, разделили дополнительные аномалии при ОМЛ у детей с t(8;21) на так называемые типичные (утрата одной из половых хромосом и 9q-) и атипичные (все остальные). Оказалось, что присутствие атипичных маркеров связано с худшими результатами лечения [20].

Совсем недавно опубликованы данные о том, что при ОМЛ с inv(16) присутствие дополнительной хромосомы 22 существенно улучшает показатели выживаемости [1].

Среди факторов, негативно влияющих на прогноз у пациентов с t(8;21) и inv(16), многие авторы называют мутации гена KIT [21–26]. Однако такую точку зрения разделяют не все исследователи, изучавшие этот вопрос [27, 28].

По данным большинства авторов, в группе CBF-лейкозов у взрослых пациентов частота полных ремиссий достигает 80–90 %, 5-летняя общая выживаемость составляет 55–65 %, а кумулятивный риск рецидива приближается к 50 %. У детей эффективность лечения выше [1, 14–16, 29]. В большинстве публикаций 2010 г. приводятся данные не о 5-, а о 10-летней выживаемости.

Особое место в группе благоприятного прогноза занимает острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), диагностическим маркером которого служит транслокация t(15;17)(q22;q12). Ее обнаруживают у 98 % больных ОПЛ. В результате этой транслокации образуются химерные гены PML-RARα и RARα-PML. В остальных случаях ОПЛ находят не транслокацию t(15;17), а другие транслокации с участием длинного плеча хромосомы 17. Это t(11;17)(q23;q12), t(11;17)(q13;q12), t(5;17)(q35;q12), t(4;17)(q12;q21), в результате которых образуются химерные

гены ZBTB-RARα (прежнее название — PLZF-RARα), NUMA1-RARα, NPM1-RARα, FIP1L1-RARα соответственно, а также перестройки длинного плеча хромосомы 17 с образованием химерных генов STAT5B-RARα и PRKAR1a-RARα [30, 31]. Выявление любой из названных транслокаций или соответствующих молекулярных маркеров имеет решающее значение для установления диагноза ОПЛ и выбора стратегии лечения.

Во многих публикациях ОПЛ рассматривается отдельно от других вариантов ОМЛ из-за различий в терапевтических подходах, основанных на знании патогенетических механизмов, которые приводят к развитию этого варианта лейкоза.

Прорыв в лечении ОПЛ наступил благодаря внедрению полностью транс-ретиноевой кислоты (all-transretinoid acid, ATRA), высокие дозы которой преодолевают молекулярный дефект, блокируя действие белка — продукта химерного гена PML-RARα. Современные программы лечения, в которых комбинируется эффект ретиноевых производных (ATRA и ее аналоги) с антрациклиновыми цитостатиками или триоксидом мышьяка, обеспечивают излечение более чем 80 % больных ОПЛ. Вопрос о варианте болезни с t(11;17)(q23;q12) и химерным геном ZBTB-RARα пока не вполне ясен. Опубликованы данные, свидетельствующие о нечувствительности лейкозов с этой редкой транслокацией к ретиноевым производным.

Группа неблагоприятного прогноза

В эту группу единодушно включены следующие изменения кариотипа: инверсия (inv) длинного плеча хромосомы 3 и транслокация t(3;3), моносомия хромосом 5 и 7, делеция длинного плеча хромосомы 5 (5q-), транслокация t(9;22), моносомия 17, перестройки короткого плеча хромосомы 17 и сложный кариотип (3 разные аномалии и более). Некоторые авторы (см. табл. 2, ст. 1, 2, 4 и 6) считают прогностически неблагоприятными все аномалии длинного плеча хромосомы 3, а не только inv(3) и t(3;3). В обновленной классификации MRC (см. табл. 2, ст. 7) в группе плохого прогноза оставлены все аномалии 3q, кроме транслокации t(3;5).

До сих пор вызывает споры вопрос о прогностическом значении хромосомных транслокаций с участием района 11q23. Молекулярными методами установлено, что чаще всего изменения затрагивают ген MLL (myeloid and lymphoid leukemia, mixed-lineage leukemia). Многие авторы относят все известные хромосомные нарушения с вовлечением этого участка (более 100 аномалий, по С. Meyer et al., 2009) [32] в группу неблагоприятного прогноза (см. табл. 2, ст. 2 и 4–6). Однако в ряде исследований показано, что существенную роль в ответе на терапию играет не только участок 11q23 (ген MLL), но и его партнер по транслокации. Эффективность лечения (процент полных ремиссий, показатели выживаемости и риск рецидива) у больных с t(6;11) и t(10;11) ниже, чем при ОМЛ с другими перестройками этого района (см. табл. 2, ст. 3 и 7). В то же время транслокации t(9;11) и t(11;19) предвещают более благоприятный ответ на терапию [1].

Недавно исследователи из Германии представили анализ результатов лечения ОМЛ у 180 взрослых пациентов с аномалиями 11q23 [33]. В работе показано относительно благоприятное прогностическое значение транслокации t(9;11) и отрицательное влияние на прогноз t(6;11). С другой стороны, авторы не подтвердили связь t(11;19) с промежуточным прогнозом, а также связь t(10;11) с плохим прогнозом.

В 2009 г. были опубликованы результаты международного исследования, посвященного прогностическому значению аномалий участка 11q23 при ОМЛ в педиатрической клинике [34]. Изучались результаты лечения 756 детей с перестройками 11q23/MLL. В исследовании принимало участие 11 научных групп из разных стран. 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила для всей группы $44 \pm 5\%$. Для больных с t(1;11)(q21;q23) БСВ была чрезвычайно высокой и достигала 92 %, а с t(6;11)(q27;q23) этот показатель составил всего 11 %. В этой работе показано также, что эффективность лечения пациентов с t(9;11)(p22;q23) зависит от присутствия дополнительных аномалий кариотипа и морфологического варианта ОМЛ. Так, при ОМЛ-М5 БСВ составляла 56 %, а при других морфологических вариантах — 31 % ($p = 0,002$) [29].

Приведенные данные демонстрируют клинико-цитогенетическую гетерогенность ОМЛ с транслокациями 11q23 и неполную ясность в вопросе о прогностическом значении отдельных аномалий из этой группы.

Делеции длинного плеча хромосомы 7 (7q-) во всех классификациях, кроме MRC, включены в группу плохого прогноза (см. табл. 2). Кроме того, есть редкие неслучайные аномалии кариотипа, например транслокация t(6;9) и del(12p), которые одни авторы относят к группе неблагоприятного прогноза, а другие — промежуточного.

Остановимся несколько подробнее на вопросе о сложном (комплексном) кариотипе, т. е. о кариотипе с различными множественными хромосомными маркерами. При ОМЛ у взрослых пациентов этот тип хромосомных изменений единогласно включают в группу плохого прогноза [1, 2, 14–17, 19, 35, 36]. Сложный кариотип считается типичным, если он включает утрату хромосомы 5 или делецию ее длинного плеча, утрату хромосомы 7, делеции короткого плеча хромосомы 17, а также мутации гена *p53*. Для типичного сложного кариотипа характерно наличие несбалансированных хромосомных перестроек [26, 37, 38]. Другие варианты сложного кариотипа относят к атипичным. Опыт показывает, что результаты лечения взрослых пациентов с атипичным сложным кариотипом значительно лучше, чем при типичном варианте [37].

Не все аномалии в сложном кариотипе одинаково влияют на чувствительность к терапии, а следовательно, на прогноз. Так, у больных ОМЛ с t(8;21), t(15;17) и inv(16) прогноз остается относительно благоприятным независимо от количества дополнительных аномалий [1, 14, 16, 29, 39]. Следует отметить, что в число дополнительных изменений кариотипа при ОМЛ с относительно благоприятными хромосомными аномалиями исключительно редко входят маркеры плохого прогноза [13, 39].

До недавнего времени само понятие «сложный кариотип» вызывало споры: одни авторы относили к этой категории случаи с 3 или более цитогенетическими нарушениями в клетках лейкозного клона [13, 16, 17, 37], другие — с 5 или более [14]. В последние годы подавляющее большинство авторов считают сложным кариотип с 3 хромосомными аномалиями и более, в число которых не входят аномалии благоприятного прогноза [19]. Группа MRC относит в эту категорию только случаи, в которых обнаружено не менее 4 аномалий [1].

Комплексный кариотип считается характерным для ОМЛ у пожилых пациентов, у которых он обнаруживается примерно в 2 раза чаще, чем у молодых взрослых [17, 35, 37]. При этом в подавляющем большинстве случаев среди 3 хромосомных изменений в лейкозном клоне и более присутствуют маркеры, которые сами по себе связаны с пло-

хим прогнозом, и именно их наличием можно объяснить низкую чувствительность лейкозных клеток к терапии.

Все приведенные выше данные получены при изучении кариотипа у взрослых пациентов. Вопрос о сложном кариотипе при ОМЛ у детей находится в стадии изучения. Так, результаты работы группы BFM (454 пациента, из них 35 со сложным кариотипом) свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении этого цитогенетического варианта ОМЛ [29]. В то же время авторы, наблюдавшие более многочисленные группы детей с ОМЛ, считают, что связь сложного кариотипа с плохим прогнозом не доказана и нуждается в исследовании [39, 40].

Проведенный нами анализ особенностей сложного кариотипа у детей с ОМЛ позволил получить ряд новых фактов [41]. Так, удалось установить важные различия между группами детей и взрослых. У подавляющего большинства взрослых пациентов (19 из 25, 76 %) среди изменений, формирующих сложный кариотип, присутствовали аномалии, безусловно имеющие неблагоприятное прогностическое значение. В группе детей такие случаи составляли меньшинство — 6 (30 %) из 20. Различие статистически значимо ($p < 0,02$). Оказалось также, что в сложном кариотипе у детей с маркерами благоприятного прогноза, а именно t(8;21), t(15;17), inv(16), количество хромосомных перестроек не превышало 3–4 и маркеров плохого прогноза не было. Они обнаруживались, как правило, в резко перестроенном кариотипе без маркеров благоприятного прогноза.

В группу плохого прогноза в настоящее время включают и так называемый моносомный кариотип. Датские ученые D. Vreems и соавт. [42] приводят убедительные факты, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении всех моносомий, за исключением утрат половых хромосом (X — у женщин или Y — у мужчин). У 109 из 1975 взрослых больных ОМЛ были обнаружены клоны клеток с утратой одной (любой) аутосомы. У этих пациентов общая 4-летняя выживаемость составила всего 12 %, тогда как при нормальном кариотипе она была значительно выше — 41 %, а в группе благоприятного прогноза этот показатель равнялся 63 и 70 % для пациентов с t(8;21) и inv(16)/t(16;16) соответственно.

Самая частая из моносомий — утрата хромосомы 7, ее негативное влияние на прогноз давно установлено. Новыми в работе D. Vreems и соавт. являются данные о том, что и моносомии любой другой хромосомы также связаны с плохим прогнозом. Группу с самым плохим прогнозом составили 184 пациента, 4-летняя общая выживаемость которых не превышала 4 %. Кариотип этих больных включал не менее двух разных моносомий или сочетание одной моносомии со структурными аномалиями. Такой кариотип был назван моносомным. Авторы статьи предлагают свою классификацию, в соответствии с которой ОМЛ делится на четыре прогностические группы. Пациенты с t(8;21), inv(16) и t(16;16) составляют группу благоприятного прогноза. В промежуточную группу входят пациенты с нормальным кариотипом или утратами одной из половых хромосом. К двум группам неблагоприятного прогноза авторы относят пациентов с разными хромосомными аномалиями, но без моносомий (4-летняя общая выживаемость — 26 %) и больных с моносомным кариотипом (4-летняя общая выживаемость — 4 %). Неблагоприятное прогностическое значение моносомного кариотипа подтверждено группами MRC [1] и SWOG [43].

Группой SWOG установлено неравномерное возрастное распределение моносомного кариотипа: у больных в возрасте 16–30 лет его частота составила 4 %, а у паци-

ентов после 60 лет — 20 %. Показатели эффективности терапии у пациентов с моносомным кариотипом были гораздо хуже, чем в группе неблагоприятного прогноза, но без моносомного кариотипа. Так, частота полных ремиссий была соответственно 34 и 18 %, а 4-летняя выживаемость составила 13 и 3 % соответственно ($p < 0,01$).

Приведенные факты, так же как и материал, представленный в табл. 2, свидетельствуют о значительной гетерогенности группы плохого прогноза. По данным большинства авторов, полные ремиссии у пациентов этой группы удается получить в 30–40 % случаев, риск рецидива достигает 90 %, а 5-летняя общая выживаемость составляет 10–20 % [1, 14–16]. Эти показатели сильно зависят от возраста пациентов: они значительно лучше при ОМЛ у детей и существенно хуже у лиц старше 65 лет.

Группа промежуточного прогноза

Во всех классификациях в эту группу включены нормальный кариотип и хромосомные нарушения, не вошедшие в группы благоприятного и плохого прогноза.

Поданным литературы, доля случаев без хромосомных аномалий (нормальный кариотип) при ОМЛ составляет около 25 % у детей и около 50 % у взрослых пациентов; самая высокая частота наблюдается у лиц пожилого возраста [15, 16, 44, 45].

По гематологическим и клиническим особенностям, в т. ч. по ответу на терапию, группа ОМЛ с нормальным кариотипом чрезвычайно гетерогенна.

Применение молекулярно-генетических методик, таких как FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*), ПЦР (полимеразная цепная реакция) и некоторых других, позволило обнаружить у больных этой группы весьма разнообразные изменения. Оказалось, что все важные для прогнозирования хромосомные перестройки могут быть субмикроскопическими, невидимыми при стандартном хромосомном анализе. В большинстве случаев это происходит за счет инсерций (вставок) очень маленьких фрагментов одной хромосомы в другую. При этом видимая морфология хромосом не меняется. Для выявления таких перестроек используют молекулярные маркеры, в частности специфические химерные гены, образовавшиеся в результате хромосомных транслокаций. Например, обнаружение химерных генов *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11* или *PML-RARα*, соответствующих t(8;21) inv(16)/t(16;16) или t(15;17), служит основанием для перевода больного с нормальным кариотипом из группы промежуточного прогноза в группу благоприятного.

За нормальным кариотипом могут скрываться и маркеры неблагоприятного прогноза, например скрытые

Таблица 3. Молекулярные маркеры и ответ на лечение острого миелоидного лейкоза

Влияние на прогноз	Молекулярные изменения	Результаты лечения
	<i>FLT3-ITD</i> *	Значительное укорочение длительности ПР, БРВ и ОВ
Отрицательное	<i>MLL-PTD</i> **	Снижение частоты ПР, значительное укорочение длительности ремиссий, БРВ, БСВ и ОВ
	Гиперэкспрессия <i>BAALC</i>	Повышение риска рецидива, значительное укорочение ОВ
Положительное	Мутации гена <i>CEBPA</i>	Значительное увеличение длительности ПР и ОВ
	Мутации гена <i>NPM1</i> (без мутаций <i>FLT3-ITD</i>)	Значительное увеличение частоты ПР и длительности БСВ, БРВ и ОВ

Сокращения: ITD — внутренняя тандемная дупликация (internal tandem duplication); PTD — частичная тандемная дупликация (partial tandem duplication); БРВ — безрецидивная выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ПР — полная ремиссия.

(криптические) перестройки гена *MLL*, локализованного в 11q23, или гена *EVII*, локализованного в 3q26 [46–48].

Основанием для перевода больного с нормальным кариотипом в группу плохого прогноза может служить также обнаружение методом FISH клеток с моносомиями (–5 или –7), которые не были замечены при стандартном цитогенетическом анализе из-за малочисленности клона или низкой митотической активности аномальных клеток.

Кроме того, выявлен еще целый ряд прогностически важных молекулярных маркеров. Это изменения экспрессии ряда генов (*ERG*, *EVII*, *WT1*, *MNI*, *PRAME*), а также мутации в генах *FLT3*, *NPM1*, *MLL*, *BAALC*, причем некоторые из них имеют положительное влияние на прогноз, а другие — отрицательное. Они могут сочетаться в клетках одного больного, и это учитывают при прогнозировании ОМЛ [18, 19, 49–51].

Перечисленные молекулярные маркеры определяются с разной частотой при ОМЛ как с нормальным кариотипом, так и с хромосомными перестройками. Их присутствие особенно важно для прогнозирования ответа на терапию в тех случаях, которые по результатам хромосомного анализа были включены в промежуточную группу. В табл. 3 суммированы данные разных авторов о некоторых молекулярных маркерах, важных для прогнозирования ОМЛ.

В настоящее время для уточнения прогноза (ответа на терапию) ОМЛ с нормальным кариотипом чаще всего используют сочетание двух молекулярных маркеров: мутации в генах *FLT3* (*FLT3-ITD*) и *NPM1*. В этом случае мутации гена *NPM1* связаны с благоприятным прогнозом независимо от возраста пациентов, в то время как *FLT3-ITD* имеет отрицательное прогностическое значение у молодых пациентов, но не влияет на прогноз у лиц старше 60 лет [50, 52]. Молекулярные маркеры введены в новую Международную классификацию групп риска (табл. 4).

В комментариях к этой классификации авторы указывают, что при использовании дополнительных маркеров

Таблица 4. Стандартизованная классификация групп риска при остром миелоидном лейкозе с учетом данных цитогенетического и молекулярно-генетического анализа (по рекомендациям международной группы экспертов)

Прогноз	Маркер
	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
Благоприятный	inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Мутации в гене <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип)
	Мутации в гене <i>CEBPA</i> (нормальный кариотип)
	Мутации в гене <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип)
Промежуточный-1*	<i>NPM1</i> дикого типа и <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип)
	<i>NPM1</i> дикого типа без <i>FLT3-ITD</i> (нормальный кариотип)
Промежуточный-2	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i>
	Хромосомные аномалии, не вошедшие в группы благоприятного или неблагоприятного прогноза**
Неблагоприятный	inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i>
	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23); перестройки <i>MLL</i>
	–5 или del(5q); –7; аномалии 17(p); сложный кариотип

* Включаются все пациенты с нормальным кариотипом, за исключением тех, кто вошел в группу благоприятного прогноза.

** Прогностическое значение большинства этих аномалий все еще неясно, поскольку они встречаются редко.

(*ERG, EVII, WTI* и др.) часть случаев с нормальным кариотипом может перейти в группу плохого прогноза.

В группу промежуточного прогноза кроме ОМЛ с нормальным кариотипом включают, как уже было сказано, случаи с многочисленными разнообразными хромосомными маркерами, не вошедшими в группы благоприятного и плохого прогноза. Большинство этих аномалий встречается редко, их клиническое значение удается выяснить в результате накопления репрезентативной группы больных с однотипными хромосомными изменениями. Так, недавно французские исследователи [53] предложили включать в группу промежуточного прогноза редкий вариант ОМЛ, при котором наблюдается гипердиплоидный кариотип (число хромосом 49 и более) без структурных перестроек, но с различными трисомиями. Самая частая — трисомия хромосомы 8, реже встречаются трисомии 21, 13, 14, 10, 4 и 11 (расположены в порядке убывания частоты). Поскольку кариотип с 3 аномалиями и более расценивается как сложный, таких пациентов формально надо было бы отнести к группе плохого прогноза, однако на практике оказалось, что результаты их лечения были значительно лучше, чем в группе плохого прогноза. Авторы, впервые выделившие этих пациентов в самостоятельную подгруппу, рекомендуют включать их в группу промежуточного прогноза. Частота полных ремиссий в группе промежуточного прогноза составляет 60–70 %, кумулятивный риск рецидива приближается к 70 %, а общая выживаемость не превышает 30 % [16].

Данные, приведенные в этом разделе, отражают гетерогенность всех трех групп риска. Прежде всего, каждая из них неоднородна по своей цитогенетической характеристике. Так, в группу благоприятного прогноза обычно включают три перестройки: *t(8;21)*, *inv(16)/t(16;16)* и *t(15;17)*; правда, в последние годы ОПЛ с *t(15;17)* многими авторами не рассматривается вместе с другими формами ОМЛ при оценке результатов лечения (см. выше). Цитогенетическая неоднородность группы благоприятного прогноза создается также за счет присутствия разных хромосомных маркеров, дополнительных к основным аномалиям. Две другие группы риска еще более неоднородны, т. к. включают много разных аномалий кариотипа и их сочетаний. Кроме цитогенетической гетерогенности необходимо учитывать также морфологическую и иммунофенотипическую неоднородность, разнообразные молекулярные и возрастные особенности, влияющие на чувствительность к терапии. В связи с этим в некоторые классификации групп риска включают важные клинические и иммунофенотипические показатели, а также критерии ответа на инициальную терапию [52, 54]. В последнее время появились отдельные классификации групп риска ОМЛ у детей [40] и пациентов старше 60 лет [52].

Все современные классификации групп риска пока еще несовершенны, но идет интенсивная работа для их приближения к нуждам клиники. Большие надежды возлагаются на прогресс в области молекулярных технологий, благодаря которому в самые последние годы открыты неизвестные ранее механизмы развития лейкозов и выявлены новые молекулярные изменения в лейкозных клетках. Многие из этих изменений могут стать надежными диагностическими и прогностическими маркерами. Прежде всего, это профили экспрессии генов и микроРНК, позволившие выделить новые подгруппы ОМЛ, различающиеся по ответу на лечение [55, 56].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Клоны клеток с различными хромосомными аномалиями обнаруживают у 50–55 % взрослых пациентов и примерно у 80 % детей с ОМЛ [14, 15, 40, 57]. Частота отдельных характерных изменений кариотипа значительно различается в разных возрастных группах [36, 58].

Возраст служит важным прогностическим критерием при ОМЛ: эффективность лечения детских лейкозов более высокая, чем у взрослых, а результаты лечения пожилых лиц хуже, чем молодых. В определенной степени это связано с неравномерным возрастным распределением характерных хромосомных аномалий [1, 14, 15, 19, 36, 52, 58]. Так, среди детей и молодых взрослых доля случаев с цитогенетическими маркерами благоприятного прогноза значительно больше, чем в пожилом возрасте, а неблагоприятные в прогностическом отношении хромосомные аномалии чаще наблюдаются у пожилых пациентов [1, 14, 19, 36, 57, 59–62].

Эффективность терапии больных зависит не только от изменений кариотипа, но и от других биологических особенностей лейкозных клеток, определяемых возрастом пациента. Так, результаты лечения ОМЛ с одинаковыми хромосомными изменениями значительно хуже у лиц старше 55–60 лет, чем у детей и молодых пациентов [14, 15, 36, 43, 52].

Частота ОМЛ у детей гораздо меньше, чем у взрослых, поэтому их цитогенетические особенности значительно хуже изучены и истинное прогностическое значение каждой характерной аномалии кариотипа при ОМЛ у детей еще предстоит установить [1]. Подавляющее большинство литературных данных о хромосомных маркерах ОМЛ и выводы об их прогностическом значении основывались на результатах изучения взрослых пациентов, а затем без дополнительного анализа были перенесены в педиатрическую клинику. За последние годы вышло несколько публикаций, посвященных результатам цитогенетического исследования больших групп детей [29, 39, 40, 63]. В этих работах установлено, что спектр основных хромосомных изменений при ОМЛ у детей и их связь с ответом на лечение отличаются от показателей, полученных при изучении взрослых пациентов. В частности, не подтверждено отрицательное прогностическое значение аномалий длинного плеча хромосомы 3 и сложного кариотипа при ОМЛ у детей.

При изучении частоты наиболее характерных аномалий кариотипа у пациентов разного возраста нами были подтверждены ранее опубликованные результаты других авторов и получены некоторые новые факты [64]. Так, мы подтвердили данные о том, что доля случаев с аномальным кариотипом у детей значительно выше, чем у взрослых. В то же время частота ОМЛ с нормальным кариотипом у пожилых пациентов значительно выше, чем у молодых [15, 16, 36, 40, 64]. Подтверждены также наблюдения о том, что частота случаев с относительно благоприятными хромосомными маркерами у детей выше, а частота аномалий, связанных с плохим прогнозом, наоборот, с возрастом увеличивается.

После разделения всей серии наших пациентов (526 случаев) на группы с небольшой возрастной разницей удалось показать, что большинство цитогенетических маркеров, характерных для ОМЛ, отличается своеобразным возрастным распределением. Например, самая частая при ОМЛ структурная перестройка — транслокация *t(8;21)* — крайне редка у детей до 2 лет и у

пожилых пациентов, но встречается более чем в 30 % случаев у детей от 2 до 10 лет и примерно в 20 % случаев у молодых взрослых. Различия статистически значимы. Своеобразное возрастное распределение удалось обнаружить и для *t(15;17)* — специфического маркера ОПЛ. У детей до 2 лет эта аномалия не была обнаружена ни в 1 из 19 случаев. Ее частота была низкой и в возрасте 2–5 лет: всего 2 из 58 пациентов. У старших детей и взрослых частота этой аномалии колебалась в пределах 10–20 %. Другие авторы тоже отмечали редкость *t(15;17)* у маленьких детей.

По нашим данным, транслокации с участием района 11q23 наблюдались в 42 % случаев у детей 0–24 мес., в возрасте 2–5 лет частота снижалась до 15,5 %, а у более старших детей и взрослых она не превышала 10 %. Выявленные различия имеют высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) и согласуются с данными литературы.

Привлекают внимание цитогенетические особенности детей 0–24 мес.: среди них нами [41, 64] не было обнаружено ни одного случая с нормальным кариотипом и транслокациями *t(8;21)* и *t(15;17)*, при этом чаще, чем в других возрастных группах, выявлялись перестройки хромосомного района 11q23 (различия статистически высокозначимы; $p < 0,001$). Кроме того, в этой группе наблюдалась повышенная частота случаев со сложным кариотипом — 27,3 %. Ни в одной из возрастных групп детей и взрослых этот показатель не превышал 12 %.

На некоторые цитогенетические особенности у детей в возрасте 0–2 лет (повышенная частота перестроек района 11q23 и низкая частота аномалий кариотипа, связанных с благоприятным прогнозом) обращали внимание и другие исследователи [65, 66]. Однако повышенная частота сложных аномалий и их своеобразие при ОМЛ у детей нами отмечены впервые [41, 64].

ИЗМЕНЕНИЯ КАРИОТИПА ПРИ РЕЦИДИВАХ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Рецидивы все еще остаются основной причиной гибели больных ОМЛ, несмотря на определенный прогресс в изучении механизмов их возникновения и улучшение результатов лечения. В большинстве случаев рецидивы развиваются в течение первых 3 лет после окончания лечения [2].

К настоящему времени получены важные данные о молекулярно-биологических, иммунных и хромосомных особенностях лейкозных клеток во время рецидива. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что кариотип лейкозных клеток, определенный до начала лечения взрослых пациентов с ОМЛ, — важный критерий прогноза не только при инициальном лечении, но и при терапии рецидива [67–70].

В большинстве случаев при рецидивах наблюдается так называемая эволюция кариотипа: появление дополнительных хромосомных аномалий или исчезновение всех либо некоторых ранее обнаруженных маркеров [67, 68, 71].

Эволюция кариотипа обнаружена нами более чем в половине (61,9 %) случаев ОМЛ, изученных как до начала инициального лечения, так и в рецидиве. Интересно, что эволюция происходила за счет появления новых хромосомных изменений, которые не считаются характерными для ОМЛ, т. е. отличаются от аномалий, наблюдаемых в дебюте заболевания (до начала лечения). Кроме того, нам удалось установить, что эволюция нередко приводит к усложнению кариотипа: во время рецидивов доля случаев с 1 или 2 аномалиями становится меньше (38,5 vs 62,7 %), а количество больных со сложным кариотипом (3 аномалии

и более) возрастает (42,1 vs 17,2 %). Разница между этими цифрами статистически высокозначима ($p < 0,01$). Как известно, сложный кариотип относят к цитогенетическим критериям неблагоприятного прогноза. Возможно, низкая эффективность лечения рецидивов в ряде случаев связана с усложнением кариотипа.

Существует ли причинно-следственная связь между эволюцией кариотипа и возникновением рецидивов ОМЛ, пока неясно. Также нет ответа на вопрос о прогностическом значении новых хромосомных аномалий, выявленных во время рецидивов.

ХРОМОСОМНЫЕ МАРКЕРЫ И МОНИТОРИНГ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

В основе развития рецидива лежит размножение лейкозных клеток, выживших после проведения химиотерапии. Популяция злокачественных клеток, редуцированная под влиянием лечения настолько, что во время полной ремиссии ее нельзя определить стандартными клинико-лабораторными методами, называется минимальной остаточной (резидуальной) болезнью (МОБ) [72, 73]. Эти клетки могут находиться в неактивном состоянии на протяжении длительного времени (до 10 лет и более), а могут начать активно размножаться и привести к рецидиву уже на 2–3-м месяце гематологической ремиссии.

Для выявления и отслеживания МОБ применяют разные маркеры и методы, позволяющие количественно оценивать массу лейкозных клеток, которая уменьшается под влиянием лечения и нарастает при приближении рецидива.

Основной задачей мониторинга МОБ служит оценка результатов терапии и риска рецидива у каждого отдельного больного. Для решения первой задачи необходимо определить количество клеток, оставшихся после начальных этапов лечения, при достижении морфологической ремиссии. Вторая задача решается в ходе морфологической ремиссии путем динамического изучения уровня МОБ.

Наибольшее распространение в клинике получили иммунофенотипические и высокочувствительные молекулярно-биологические методики. С помощью этих методов удалось показать, что риск рецидива тесно связан с количеством оставшихся лейкозных клеток. Кроме того, установлено, что развитию истинного (морфологического) рецидива предшествует повышение уровня МОБ.

Имунофенотипический метод с успехом используется для оценки риска рецидива при остром лимфобластном лейкозе, позволяя повысить эффективность лечения. При остром миелобластном лейкозе этот метод пока широкого практического применения не получил. Молекулярно-генетический метод, а именно количественный вариант полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), успешно применяется для отслеживания экспрессии химерного гена *PML-RAR α* при ОПЛ, позволяя улавливать развитие так называемых молекулярных рецидивов. Специфическое лечение больных с молекулярными рецидивами приводит к достижению молекулярных ремиссий, в результате чего удается значительно повысить продолжительность жизни больных, а в ряде случаев — достичь полного излечения. К сожалению, при всех других вариантах ОМЛ индивидуальное прогнозирование рецидивов с помощью мониторинга МОБ пока недостаточно эффективно. Об этом свидетельствует многолетний опыт изучения динамики МОБ с использованием количественной ОТ-ПЦР

и характерных маркеров, в частности разнообразных химерных генов [74–78].

Интересные данные опубликованы в 2009 М. Doubek и соавт. [79]. Исследователи проводили длительный молекулярный мониторинг, применяя количественный вариант ОТ-ПЦР с частым (не реже 1 раза в месяц) забором проб крови и костного мозга у 24 больных. У 14 из этих пациентов развились гематологические рецидивы, которым обязательно предшествовали молекулярные рецидивы, диагностированные по значительному повышению экспрессии генов *CBFβ-MYH11*, *RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)*, *MLL-AF6*, *MLL-ELL*, *MLL-ENL*, *MLL-AF9*. Была предпринята попытка лечения 21 из 33 наблюдавшихся молекулярных рецидивов, причем в одних случаях лечили первый молекулярный рецидив, в других — последующие. Методы лечения варьировали: разные схемы химиотерапии, иногда в сочетании с иммуномодуляторами или пересадкой костного мозга. Время от момента выявления молекулярного до морфологического рецидива очень сильно различалось — от 8 до 79 дней. Молекулярные ремиссии как результат лечения молекулярных рецидивов были получены более чем у половины больных, но обычно они были короткими. Только 4 молекулярные ремиссии оказались стойкими. Из этой работы следует важный вывод: практически все морфологические рецидивы можно прогнозировать, выявляя предшествующие молекулярные рецидивы. Для этого необходимо проводить мониторинг МОБ с частым забором проб костного мозга и применением надежных молекулярных маркеров.

Таким образом, недостаточная эффективность оценки риска рецидивов по показателям динамики МОБ, отмеченная в ряде публикаций, объясняется тем, что обычно пробы для молекулярного анализа брали не чаще 1 раза в 3–6 мес., а время от выявления молекулярного рецидива до начала морфологической манифестации может быть очень коротким, составляя всего несколько дней. Это показано при использовании в качестве маркеров не только химерных генов, но и мутантных генов *WT1* и *NPM1* [79–82]. Еще одна важная причина неудач мониторинга МОБ в индивидуальном прогнозировании рецидивов — недостаточное количество надежных маркеров. Молекулярными маркерами обычно служат химерные гены, образовавшиеся в результате специфических хромосомных транслокаций, или гены с определенными мутациями, такие как *NPM1*, *WT1*, *FLT3*. Однако современная панель надежных маркеров — как иммунных, так и молекулярно-генетических — пока позволяет отслеживать судьбу лейкозных клеток далеко не во всех случаях ОМЛ.

В свете сказанного ясно, насколько логичными были попытки отдельных исследователей использовать своеобразную цитогенетическую характеристику клеток аномального клона у конкретных пациентов с прогностической целью. Так, в 80-е годы прошлого века появились единичные сообщения о том, что обнаружение во время гематологической ремиссии клеток с хромосомными маркерами, выявленными до начала лечения, предвещает скорое развитие рецидива [83].

Позже были опубликованы 3 работы, в которых изучался вопрос о прогностическом значении задержки в костном мозге клеток с аномалиями кариотипа при достижении морфологической ремиссии. Показано, что задержка связана с плохим прогнозом, т. к. предвещает более короткую безрецидивную и общую выживаемость [84–86]. На основании этих данных было сформулировано понятие полной цитогенетической ремиссии (complete

cytogenetic remission, CRc) и рекомендовано считать, что полная ремиссия — это не только снижение уровня бластных элементов в костном мозге до 5 % и менее, но и возвращение к нормальному кариотипу [87].

В нашей лаборатории изучают возможности цитогенетического анализа, примененного в динамике (цитогенетический мониторинг), для индивидуального прогнозирования ОМЛ у детей. Мы исходим из представления о том, что измененный кариотип служит надежным индивидуальным маркером лейкозных клеток в тех случаях, когда еще до начала лечения удается обнаружить клоновые изменения хромосом. Анализ кариотипа позволяет с большой точностью идентифицировать перестройки хромосом, маркирующие лейкозные клетки конкретного пациента, и по соотношению количества нормальных и аномальных клеток оценить ответ на проводимое лечение. Кроме того, цитогенетическое исследование улавливает новые хромосомные изменения, возникающие при эволюции кариотипа, характерной для прогрессии и обычно обнаруживаемой при рецидивах ОМЛ, иногда еще до их морфологической манифестации. Мы ясно понимаем, что чувствительность хромосомного анализа существенно ниже чувствительности ОТ-ПЦР, но в тех случаях ОМЛ, когда еще нет возможности использовать молекулярные маркеры, анализ кариотипа, проведенный в динамике, может оказаться полезным для оценки индивидуального ответа на лечение и прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Мы проводим цитогенетический мониторинг во время лечения и в ходе полной ремиссии у пациентов, у которых до начала лечения обнаружены клоны клеток с любыми хромосомными маркерами. По нашим данным [88], отставание развития цитогенетической ремиссии от ремиссии морфологической неблагоприятно в прогностическом отношении, поскольку в таких случаях гематологическую ремиссию получить не удается или она бывает короткой — от 3 до 15 мес. У пациентов с одновременным достижением морфологической и цитогенетической ремиссии мы, как и авторы более ранних публикаций, наблюдали сравнительно длинную безрецидивную и общую выживаемость.

При цитогенетическом мониторинге ОМЛ мы обнаружили, что нередко доля анеуплоидных метафаз в пунктате костного мозга превышает процент бластных клеток. Это наблюдается обычно до начала лечения, иногда на ранних сроках морфологической ремиссии. Причины такого расхождения пока не до конца понятны. Однако, несмотря на отсутствие полной ясности, сам факт большего количества выявляемых анеуплоидных клеток по сравнению с количеством бластных элементов позволяет считать, что использование цитогенетического анализа в мониторинге ОМЛ расширяет возможности оценивать эффективность терапии и индивидуального прогнозирования [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически каждая современная публикация, касающаяся ОМЛ, содержит данные о том, насколько многолика и гетерогенна эта группа заболеваний и насколько трудно прогнозировать ответ на терапию у каждого конкретного пациента. Хромосомные изменения при ОМЛ тоже чрезвычайно разнообразны, их характеристика все еще не закончена: она постоянно дополняется, детализируется за счет накопления новых данных о редких повторяющихся аномалиях кариотипа, новых клинико-цитогенетических параллелях, а также за счет применения новых методов исследования. Представленные в настоящем обзоре литературные данные и собственные наблюдения свиде-

тельствуют о важной роли хромосомного анализа в диагностике и прогнозировании ОМЛ и указывают на определенные проблемы, затрудняющие клиническую оценку результатов цитогенетического исследования. Предстоит еще большая работа по уточнению прогностического значения большинства характерных хромосомных маркеров, обнаруживаемых в лейкозных клетках как в сочетании с другими изменениями кариотипа, так и в комбинации с различными молекулярно-генетическими нарушениями.

Представленные в обзоре результаты собственных исследований получены при финансовой поддержке РФФИ, проекты № 07-04-00309 и 10-04-00567.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities amongst 5,876 younger adult treated in the UK Medical Research Council trials. Blood First Edition Paper, prepublished online April 12, 2010; DOI 10.1182/Blood-2009-11-254441
2. Dohner K., Estey E., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453–74.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Jaffe E.S. et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon, France: JARC Press, 2008.
4. Berger R., Bernheim A., Ochoa-Noguera M.E. et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1987; 23: 293–9.
5. Samuels B.L., Larson R.A., Le Beau M.M. et al. Specific chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia correlate with drug susceptibility in vivo. Leukemia 1988; 2: 79–83.
6. Keating M.J., Smith T.L., Kantarjian H. et al. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. Leukemia 1988; 2: 403–12.
7. Fenaux P., Preudhomme C., Lai J.L. et al. Cytogenetics and their prognostic significance in acute myeloid leukemia. A report of 283 cases. Br. J. Haematol. 1989; 73: 61–7.
8. Marosi C., Koller U., Koller-Weber E. et al. Prognostic impact of karyotype and immunophenotype in 125 adult patient with de novo AML. Cancer Genet. Cytogenet. 1992; 61: 14–25.
9. Dastugue N., Pauen C., Lafage-Pochitaloff M. et al. Prognostic significance of karyotype in de novo adult myeloid leukemia. Leukemia 1995; 9: 1491–7.
10. Arthur D.C., Berger R., Golomb H.R. et al. The clinical significance of karyotype in acute myelogenous leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1989; 40: 203–16.
11. Swansbury G.J., Lawler S.D., Alimena G. et al. Long-term survival in acute myelogenous leukemia: a second follow-up of the Fourth International on Chromosomes in Leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1994; 73: 1–7.
12. Bloomfield C.D., Goldman A., Hosfeld D. et al. Clinical significance of chromosome abnormalities in acute nonlymphoblastic leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1984; 11: 332–50.
13. Slovak M.L., Kopecku K.J., Cassileth P.A. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. Blood 2000; 96: 4075–83.
14. Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. Blood 1998; 92: 2322–33.
15. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into United Kingdom Medical Research Council AML 11 Trial. Blood 2001; 98: 1312–20.
16. Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.K. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002; 100: 4325–36.
17. Schoch C., Schnittger S., Kern W. et al. Acute myeloid leukemia with recurring chromosome abnormalities as defined by the WHO-classification: incidence of subgroups, additional genetic abnormalities, FAB subtypes and age distribution in an unselected series of 1,897 patients with acute myeloid leukemia. Haematologica 2003; 88: 351–2.
18. Mrozek K., Bloomfield C.D. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programm 2006: 169–77.
19. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programm 2009: 385–95.
20. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Пола А.В. и др. Хромосомная транслокация t(8;21) при остром миелоидном лейкозе у детей: прогностическое значение дополнительных аномалий кариотипа. Вестн. ПАМН 2009; 6: 9–16.

21. Care R.S., Valk P.J.M., Goodeve A.C. et al. Incidence and prognosis of c-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukemia. Br. J. Haematol. 2003; 121: 775–7.
22. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A.S. et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B study. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3904–11.
23. Schnittger S., Kohl T.M., Haferlach T. et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. Blood 2006; 107: 1791–9.
24. Boissel N., Leroy H., Brethon B. et al. Incidence and prognostic impact of c-KIT, FLT3 and Ras gene mutations in core binding factors acute myeloid leukemia (CBF-AML). Blood 2006; 29: 965–70.
25. Cairoli R., Beghini A., Grillo G. et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core-binding factors leukemia: an Italian retrospective study. Blood 2006; 37: 3463–6.
26. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with complex karyotype. Semin. Oncol. 2008; 358: 365–77.
27. Goemans B.F., Zwaan C.M., Miller M. et al. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. Leukemia 2005; 1536–42.
28. Shih L.-Y., Liang D.-C., Huang C.-F. et al. Cooperating mutations of receptor tyrosine kinases and RAS genes in childhood core-binding factor acute myeloid leukemia and a comparative analysis on paired diagnosis and relapse samples. Leukemia 2008; 22: 303–7.
29. von Neuhoff C., Reinhardt D., Sabnder A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2682–9.
30. Zelent A., Guidez F., Melnick A. et al. Translocations of the RAR alpha gene in acute promyelocytic leukemia. Oncogene 2001; 20: 7186–203.
31. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009; 113: 1876–91.
32. Meyer C., Kowarz E., Hofmann J. et al. New insights to the MLL recombination in acute leukemias. Leukemia 2009; 23:1490–9.
33. Krauter J., Wagner K., Schafer I. et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23 individual patient data data-based meta-analysis on the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J. Clin. Oncol. 2009; 27(18): 3000–6.
34. Baigobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL rearranged acute myeloid leukemia: results of international retrospective study. Blood 2009; 114: 2489–96.
35. Schoch C., Kern W., Krawitz P. et al. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. Blood 2001; 98: 3500.
36. Schoch C., Kern W., Schnittger S. et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. Haematologica 2004; 89(9): 1082–90.
37. Schoch C., Kern W., Kohlmann A. et al. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized a genomic imbalances and a specific gene expression profile. Genes, Chromosomes, Cancer 2005; 43: 227–38.
38. Haferlach C., Dicker M., Herholz H. et al. Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. Leukemia 2008; 22: 1539–41.
39. Meschinchi S., Arceci R.J. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. Oncologist 2007; 12: 341–55.
40. Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council treatment trials 10 and 12. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2674–81.
41. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Кириченко О.П. и др. Сложные аномалии кариотипа при остром миелоидном лейкозе детей. Вестн. ПАМН 2008; 5: 3–7.
42. Breems D.A., van Putten W.L.J., de Greef G.E. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4791–7.
43. Medeiros B.C., Othus M., Min Fang et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group(SWOG) experience. Blood First Edition Paper, prepublished online June 18, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-02-270330
44. Mrozek K., Heinonen K., Bloomfield C.D. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2001; 14: 19–47.
45. Mrozek K., Heerma N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev. 2004; 18: 115–36.
46. Caligiuri M.A., Strout M.P., Lawrence D. et al. Rearrangement of ALL1(MLL) in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. Cancer Res. 1998; 58: 55–9.
47. von Bergh A., Emanuel B., van Lelder S. et al. A DNA probe combination for improved detection of MLL/11q23 breakpoints by double-color interphase FISH in acute leukemias. Gen. Chrom. Cancer 2000; 28: 14–22.
48. Santamaria C.M., Garcia-Sanz R., Chillon M.C. et al. Molecular stratification model for prognosis of cytogenetically normal acute myeloid leukemia (CN-AML). Blood 2009; 114: 148–52.

49. Frohling S., Sholl C., Gilliard D.G. et al. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6285–95.

50. Mrozek K., Marcucci G., Paschka P. et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–48.

51. Gulley M.L., Shea T.C., Fedoriv Yu. Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. *J. Molec. Diagn.* 2010; 12: 3–16.

52. Rollig C., Thiede C., Gramatzki et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 2010; 116: 971–8.

53. Luquet I., Lai J.L., Barin C. et al. Hyperdiploid karyotypes in acute myeloid leukemia define a novel entity: a study of 38 patients from the Groupe Francophone de Citogenetique Hematologique (GFCH). *Leukemia* 2008; 22: 132–7.

54. Kaspers G.J.L., Zwaan C.N. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high quality cure of all patients. *Haematologica* 2007; 92: 1519–32.

55. Bullinger L., Rucker F.G., Kurz S. et al. Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 1291–300.

56. Li Z., Jun Lu, Miao Sun et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *PNAS* 2008; 105: 15535–40.

57. Raimondi S.C., Chang M.N., Ravindranath Y. et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in cooperative Pediatric Oncology Group study-POG 8821. *Blood* 1999; 94: 3707–16.

58. Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*, 2nd ed. Wiley-Liss, 1995.

59. Forestier E., Heim S., Blennow E. et al. Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukemia: A Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 566–77.

60. Stark B., Jeison M., Glazer Gabay L. et al. Classical and molecular cytogenetic abnormalities and outcome of childhood acute myeloid leukemia: report from a referral center in Israel. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 320–37.

61. Bacher U., Kern W., Schnittger S. et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1505–10.

62. Appelbaum F.R., Gundacker H., Head D.R. et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481–5.

63. Betts D.R., Ammann R.A., Hirt A. et al. The prognostic significance of cytogenetic aberrations in childhood acute myeloid leukemia: A study of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 468–76.

64. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В. и др. Возрастные особенности цитогенетических изменений при острых миелоидных лейкозах. *Онкогематология* 2007; 4: 12–6.

65. Pui C.-H., Raimondi S.C., Srivastava D.K. et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 684–7.

66. Webb D.K.H., Harrison G., Stevens R.F. et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98: 1714–20.

67. Weltermann A., Fonatsch C., Haas O.A. et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia* 2004; 18: 293–302.

68. Breems D.A., van Putten W.L.J., Huijgens P.C. et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1969–78.

69. Webb D.K., Wheatley K., Harrison G. et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia* 1999; 13: 25–31.

70. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В. и др. Каритип клеток костного мозга при рецидивах острого миелоидного лейкоза детей. *Клин. онкогематол.* 2009; 3: 220–4.

71. Kern W., Haferlach T., Schnittger S. et al. Karyotype instability between diagnosis and relapse in patients with acute myeloid leukemia: implications for resistance against therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2084–91.

72. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 823–38.

73. Vidrales M.B., San-Miguel J.F., Orfao A. et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry. *Bailliere's Clin. Hematol.* 2003; 16: 559–612.

74. Fujimaki S., Funato T., Harigae H. et al. A quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction method for the detection of leukemic cells with t(8;21) in peripheral blood. *Eur. J. Haematol.* 2000; 64: 252–8.

75. Marcucci G., Caligiuri M.A., Bloomfield C.D. Core binding factor (CBF) acute myeloid leukemia: is molecular monitoring useful clinically? *Eur. J. Haematol.* 2003; 21: 143–54.

76. De Botton S., Leroy H., Gradel-Duflos N. et al. Real-time quantitative PCR is an early prognostic factor of the relapse risk in patients with t(8;21) AML. *Blood* 2003; 102: 11 (Abstract 2228).

77. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Косорукова И.С. и др. Изменения экспрессии химерного гена AML1-ETO и прогноз острого миелоидного лейкоза с хромосомной транслокацией t(8;21). *Гематол. и трансфузиол.* 2004; 49(1): 3–10.

78. Buonamici S., Ottaviani E., Visani G. et al. Patterns of AML1-ETO transcript expression in patients with acute myeloid leukemia and t(8;21) in complete hematologic remission. *Haematologica* 2004; 89: 103–5.

79. Doubek M., Palasek I., Pospisil Z. et al. Detection and treatment of molecular relapse in acute myeloid leukemia with RUNX1(AML1), CBFB, or MLL gene translocations: frequent quantitative monitoring of molecular markers in different compartments and correlation with WT1 gene expression. *Exper. Hematol.* 2009; 37: 659–72.

80. Takenokuchi M., Yasuda C., Takeuchi K. et al. Quantitative nested reverse transcriptase PCR vs real-time PCR for measuring AML1/ETO (MTG8) transcripts. *Clin. Lab. Haem.* 2004; 26: 107–14.

81. Candoni A., Toffoletti E., Gallina R. et al. Monitoring of minimal residual disease by quantitative WT1 gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Clin. Transplant.* 2010; DOI: 10.1111/j.1399-0012.201001251.

82. Ommen H.B., Schnittgwe S., Jovanovic J.V. et al. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX-1/RUNX1T1, and CBFB-MYH11. *Blood* 2010; 115: 198–205.

83. Freireich E.J., Cork A., Stass S.A. et al. Cytogenetics for detection of minimal residual disease in acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 1992; 6: 500–6.

84. Konopleva M., Cheng Su.-Ch., Cortes J.E. et al. Independent prognostic significance on day 21 cytogenetic findings in newly-diagnosed acute myeloid leukemia or refractory anemia with excess blasts. *Haematologica* 2003; 88: 733–6.

85. Marcucci G., Mrozek K., Ruppert A.S. et al. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia group B Study 8461. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2410–8.

86. Balleisen S., Kuendgen A., Hildebrandt B. et al. Prognostic relevance of achieving cytogenetic remission in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome following induction chemotherapy. *Leuk. Res.* 2009; 33: 1189–93.

87. Cheson B.D., Bennet J.M., Kopeccky K.J. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9.

88. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В. и др. Цитогенетический мониторинг острого миелоидного лейкоза детей. *Вестн. РАМН* 2009; 9: 28–32.

Длительное течение заболевания у больного хроническим миелолейкозом с мутацией Т315I гена BCR-ABL. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Е.Г. Ломаиа¹, Е.Г. Романова¹, Е.Н. Горюнова¹, Н.Т. Сиordia¹, Е.Р. Мачюлайтене², А.Ю. Зарицкий^{1,2}

РЕФЕРАТ

Long-term outcome of CML patient with mutation T315I. Case report and literature review

E.G. Lomaia¹, E.G. Romanova¹, E.N. Goryunova¹, N.T. Siordia¹, E.R. Machulaitene², A.Y. Zaritsky^{1,2}

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia is treated successfully with tyrosine kinase inhibitors, providing patients long-term event-free survival and an adequate quality of life. However, mutations of the gene BCR/ABL leads to the formation of resistance to tyrosine kinase inhibitors therapy. Panresistance mutation T315I forms the impossibility of eradicating leukemic clone, at the same time it seems, that this mutation does not reduce the time to progression to acceleration phase and blast crisis. The article presents a review on biology of T315I mutation, and a describes a case of a patient with T315I mutation, and long-term progression-free survival (more than 2.5 years).

Keywords:

chronic myelogenous leukemia, mutation T315I.

¹ Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, St.-Petersburg

² St.-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

Контакты: lomelza@rambler.ru

Принято в печать: 5 декабря 2010 г.

Хронический миелолейкоз в эру развития ингибиторов тирозинкиназ успешно поддается лечению у большинства пациентов, обеспечивая длительные сроки бессобытийной выживаемости и адекватное качество жизни. Однако в ряде случаев появление мутаций гена *BCR/ABL* ведет к формированию резистентности к проводимой терапии и необходимости поиска новых стратегий лечения. При этом мутация Т315I, хотя и обуславливает резистентность ко всем известным ингибиторам тирозинкиназ, однако, вероятно, не приводит к уменьшению времени до прогрессии болезни в фазы акселерации и бластного криза. В статье представлены литературные данные о биологии мутации Т315I, а также описание клинического случая пациента с документированной мутацией Т315I и длительным сроком беспрогрессивной выживаемости (более 2,5 года).

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, мутация Т315I.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное онкогематологическое заболевание, развивающееся в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 в гемопоэтической стволовой клетке. Вследствие произошедшей транслокации в клетке образуется химерный ген *BCR/ABL*, кодирующий образование белка *BCR/ABL*, в котором *ABL*-тирозинкиназа вследствие произошедших при транслокации структурных изменений оказывается постоянно активированной. Это ведет к активации сигнальных путей, ответственных за пролиферацию клеток, к подавлению апоптоза и уменьшению фиксации клеток к строме.

Клинически эти молекулярные нарушения приводят к гиперлейкоцитозу, появлению в крови незрелых форм лейкоцитов (сдвигу лейкоцитарной формулы влево, иногда до бластных форм), закономерному прогрессиру-

ванию заболевания из хронической фазы (ХФ) в плохо контролируемые терапией фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК). Основная задача терапии заключается в максимальной редукции опухолевой массы. Это снижает риск прогрессии в ФА и БК и увеличивает общую выживаемость пациентов [1]. Степень данной редукции можно оценивать по скорости достижения гематологического ответа и уменьшения экспрессии клона, содержащего *Ph*-хромосому (цитогенетический ответ) или ген *BCR/ABL* (молекулярный ответ). На основании многочисленных исследований доказано, что степень эрадикации опухолевой массы служит прогностическим статистически значимым фактором для общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов [2–4].

Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) кардинально изменила прогноз больных ХМЛ. Уже результаты первых клинических исследова-

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова