

## Кариотип клеток костного мозга при рецидивах острого миелоидного лейкоза у детей

Е. В. Флейшман [1], О. И. Сокова [1], А. В. Попа [1], М. М. Шнейдер [2], Л. Н. Константинова [1], О. П. Кириченко [1], Н. Ф. Метелькова [1]

### РЕФЕРАТ

#### Karyotype of bone marrow cells at relapses of pediatric acute myeloid leukemia

E. W. Fleischman [1], O. I. Sokova [1], A. V. Popa [1], M. M. Shneider [2], L. N. Konstantinova [1], O. P. Kirichenko [1], N. F. Metelkova [1]

#### SUMMARY

Karyotype abnormalities in bone marrow cells at relapses of pediatric acute myeloid leukemia (AML) has been studied. A comparison of chromosome characteristics at diagnosis (290 children) and at relapse (39 patients) was performed. In the majority of the cases cell clones with various abnormalities have been found. Karyotype evolution was observed in more than half of cases (61.9%) studied at diagnosis as well as at relapse. Additional chromosome abnormalities detected at relapses were not typical for pretreatment AML. A complex karyotype was frequently appeared as a result of the evolution. At relapses a proportion of cases with one-two chromosome abnormalities decreased (38.5% instead of 62.7%) but proportion of cases with complex karyotype increased (42.1% instead 17.2%,  $p = 0.000$ ). Complex karyotype is known as cytogenetic criterion of adverse prognosis. Possibly poor treatment outcome of relapsed patients is partly connected with complex karyotype. Dependence of complete remission (CR) rate from initial karyotype was studied in cohort of cases (46 relapsed patients) whose karyotype was analysed at diagnosis. Accordingly to MRC classification (1998) the cohort was divided into three groups: good-risk, intermediate-risk and poor-risk. Second CR was achieved in 15 out of 19 patients of the first group (78.9%), in 12 out of 20 (60%) of the second group and in 3 out of 7 (42.8%) of the third group. The distinction between the first and the third group was statistically significant ( $p = 0.029$ ). Thus we confirmed that the outcome of relapse treatment certainly depends on karyotype at diagnosis.

#### Keywords:

pediatric acute myeloid leukemia, relapse, chromosome abnormalities.

[1] NN. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

[2] Research Institute of Pediatric Hematology Russian Federation Health Ministry, Moscow

Контакты: [elefle@gmail.com](mailto:elefle@gmail.com)

Принято в печать: 27 июня 2009 г.

Изучали особенности кариотипа лейкозных клеток при рецидивах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей. Результаты хромосомного анализа клеток костного мозга у 290 детей, обследованных до начала инициального лечения, сопоставлены с результатами, полученными при обследовании 39 больных в начале рецидива. В большинстве случаев рецидивы характеризовались разнообразными клоновыми изменениями хромосом. Эволюция кариотипа наблюдалась более чем в половине (61,9%) случаев, изученных как до начала инициального лечения, так и во время рецидива. Эволюция происходила за счет изменений, которые редко наблюдаются при постановке диагноза ОМЛ. Кроме того, она часто приводила к усложнению кариотипа: во время рецидивов доля случаев с одной или двумя аномалиями стала меньше (38,5 вместо 62,7%), а число больных со сложным кариотипом (3 аномалии и более) возросло (42,1 вместо 17,2%;  $p = 0,000$ ). Как известно, сложный кариотип относят к цитогенетическим критериям неблагоприятного прогноза. Возможно, низкая эффективность лечения рецидивов в ряде случаев связана с усложнением кариотипа. Частоту полных вторых ремиссий в зависимости от исходного кариотипа изучали в группе 46 больных с рецидивами, у которых цитогенетические исследования были сделаны при постановке диагноза. Пациенты были разделены на три подгруппы согласно классификации MRC (1998): 1) благоприятного прогноза, 2) промежуточного прогноза и 3) плохого прогноза. Частота полных вторых ремиссий в этих подгруппах составила соответственно 15 (78,9%) из 19, 12 (60%) из 20 и 3 (42,8%) из 7. Различия между 1-й и 3-й подгруппой оказались достоверными ( $p = 0,029$ ). Таким образом, подтверждены данные литературы о прогностическом значении исходного кариотипа при лечении рецидивов.

#### Ключевые слова

острый миелоидный лейкоз у детей, рецидив, хромосомные аномалии.

#### ВВЕДЕНИЕ

Современное лечение острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) позволяет получить полные гематологические ремиссии примерно у 80% пациентов,<sup>1-4</sup> однако продолжительность жизни большинства из них все еще остается короткой из-за развития фатальных рецидивов.<sup>2,5,6</sup> Изучение механизмов возникновения рецидивов и повышение

эффективности их лечения относятся к числу самых актуальных задач лейкологии.

Установлено, что в основе рецидива лежит размножение лейкозных клеток, выживших после проведения терапии и не выявляемых при стандартном морфологическом исследовании во время полной ремиссии. Эти клетки называют «дремлющими». У одних пациентов они могут находиться в неак-

[1] РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

[2] НИИ детской гематологии Минздрава РФ, Москва

тивном состоянии в течение длительного времени (до 10 лет и более), у других — дают начало рецидиву уже на 2–3-м месяце гематологической ремиссии. Присутствие в организме пациента минимального количества лейкозных клеток, оставшихся после проведения терапии и сохраняющихся во время гематологической ремиссии, обозначается как минимальная остаточная болезнь.<sup>7,8</sup> Пока неясно, какие именно изменения «дремлющих» клеток способствуют их переходу в активное состояние. Нельзя исключить определенную связь между риском рецидива и хромосомными перестройками, как существовавшими в злокачественных клетках до начала лечения, так и возникшими позже.

Нарушения кариотипа при ОМЛ изучаются уже более полувека. Они тесно связаны с основными биологическими характеристиками лейкозных клеток, предопределяющими течение заболевания и чувствительность к терапевтическим воздействиям. Во время рецидивов нередко наблюдается так называемая эволюция кариотипа: в лейкозных клетках возникают новые хромосомные изменения — результат

опухолевой прогрессии.<sup>4,9-11</sup> Вопрос о клиническом значении эволюции кариотипа при рецидивах ОМЛ требует дальнейшего изучения.

В настоящей работе проведено сравнение особенностей кариотипа клеток костного мозга при ОМЛ у детей до начала лечения и во время рецидивов и обнаружены определенные различия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хромосомный анализ пунктатов костного мозга проведен у 308 детей с ОМЛ в возрасте от 0 до 16 лет. Мальчиков было 181, девочек — 127. В это число не вошли дети с синдромом Дауна. До начала лечения обследовано 290 пациентов, только в рецидиве — 18 детей. В общей сложности непосредственно во время рецидива (до проведения противорецидивной терапии) изучен кариотип лейкозных клеток у 39 детей. Сведения о них представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Данные цитогенетических исследований у больных во время рецидива

Пациент		Пол/ возраст, лет	Кариотип при постановке диагноза (до начала лечения)	Срок рецидива, мес.	Кариотип в рецидиве (до начала противорецидивного лечения)	ТГСК во 2-й ремиссии	Длительность 2-й ремиссии, мес.
№	Шифр						
1	Ис	М/5	45,X(-Y), t(8;21)	3	idem, del(2)(p13)	Нет	Нет
2	Сд	М/7	47,XY, +21, 15q-, 6q-	10	47,XY, -5, +21, +8q-, 15q-	Нет	Нет
3	Мх	Ж/1	46,XX, inv(16)(p13;q22)	11	46,XX, inv(16)(p13;q22)	Алло-ТГСК (н/род.)	39+
4	Гг	Ж/12	46,XX, t(8;21), 9q-, 11q-	11	idem, +16,t(7;19)(q11;q13)	Алло-ТГСК (род.)	41+
5	Кл	М/11	46,XY, t(6;11)(q27;q23)	11	46,XY, t(6;11)(q27;q23)	Алло-ТГСК (н/род.)	26
6	Мг	М/2	46,XY, t(8;21)	12	45,X(-Y), t(8;21)	Алло-ТГСК (н/род.)	32
7	Чг	Ж/9	46,XY, t(8;21)	12	idem, t(9;?)(q34;?), 4p-	Нет	7
8	Хн	Ж/13	46,XX, t(9;11)(p22;q23)	12	idem, -8, t(2)(p;?), t(2)(q;?)	Алло-ТГСК (н/род.)	13
9	Рд	М/6	НД	3	45,X(-Y), t(2;8;21), 10q+	Нет	Нет
10	Мк	М/4	НД	3	47,XY, t(10;11), +der(17p)	Нет	Нет
11	Рх	Ж/2	НД	3	46,XX, del(12q), 14p+	Нет	Нет
12	Кр	М/7	НД	6	49,XY, +8, +19, +mark	Нет	Нет
13	Як	Ж/9	НД	8	46,XX	Гапло-ТГСК	6
14	Сх	Ж/3	НД	9	46,XX, add(7q)	Нет	3
15	Пм	М/2	НД	11	46,XY	Гапло-ТГСК	Нет
16	Рп	М/15	НД	12	46,XX	Гапло-ТГСК	72+
17	Ср	Ж/15	НД	12	46,XX, 1p+, 12p-, 13q-	Нет	Нет
18	Ст	Ж/9	НД	12	48,XX, +8, +13, t(6;9)	Нет	Нет
19	Кс	Ж/7	НД	12	46,XX, t(6;7)	Гапло-ТГСК	9
20	Гт	Ж/12	46,XX, t(16;21)(p11;q21)	14	46,XX, t(16;21)(p11;q21)	ПХТ	4
21	Шх	Ж/5	46,XX	14	46,XX	Гапло-ТГСК	18
				32	46,XX, -5, +t(5;12)		
22	Кз	М/10	46,XY, t(3;12)(q26;p13)	14	idem, t(5;17), del(11)	Гапло-ТГСК	11+
23	Мз	Ж/10	46,XX, t(8;21)	15	46,XX, t(8;21)	Нет	Нет
24	Мт	М/15	46,XY	17	46,XY	Алло-ТГСК (род.)	89+
25	Рм	М/9	45,X(-Y), t(8;21)	20	45,X(-Y), t(8;21)	Нет	6
26	Ск	М/8	46,XY, t(10;11)(q22;q23)	20	46,XY, t(10;11)(q22;q23)	Алло-ТГСК (н/род.)	10
27	Мс	М/9	47,XY, +21	22	47,XY	Гапло-ТГСК	1
28	Лт	М/15	47,XY, +8, t(11;16)	23	idem, +19	ПХТ	5
29	Ег	Ж/10	45,X(-X), t(8;21), del(9q)	27	idem, der(16)	Ауто-ТГСК	5
30	Аб	Ж/14	45,X(-X), t(8;21)	28	НД	Ауто-ТГСК	7
				36	idem, t(11;16)(q13;p13)		
31	Ст	М/13	48,XY, inv(16),+8,+22	37	46,XY, inv(16), ins/inv(17)(p13;q23-q21)	Нет	2
32	Бх	М/2	46,XY	89	46,XY	Ауто-ТГСК	36+
33	Рг	М/7	НД	18	45,X(-Y), t(8;21)	Алло-ТГСК (н/род.)	22
34	Гр	М/4	НД	18	46,XY, t(8;21), 19q+, m	Гапло-ТГСК	7
35	Км	М/9	НД	18	46,XY, inv(16), del(7)(q32), del(14)(q31)	Ауто-ТГСК	11
36	Ян	М/6	НД	19	46,XY, 7 разных аномалий	Алло-ТГСК (род.)	37+
37	Хч	М/10	НД	20	46,XY, del(15)(q14)	Ауто-ТГСК	6
38	Кв	Ж/10	НД	24	45,X(-X), t(8;21), der(1), 5q-, 9q-	Ауто-ТГСК	5
39	Ал	Ж/15	НД	40	46,XX, inv(16), del(7)(q22)	Нет	3+

Больные (см. табл. 1) разделены на две группы: в первую вошло 19 пациентов с рецидивами, возникшими в течение первого года от времени постановки диагноза, во вторую — с более поздними рецидивами. В 38 случаях это был первый рецидив, у одной пациентки (Аб, № 30) кариотип исследован только во время второго рецидива и еще у одной (Шх, № 21) — и в первом, и во втором рецидиве.

Пациенты получали лечение в детских гематологических отделениях г. Москвы по нескольким программам. До 1991 г. больные лечились по программе «7 + 3». Начиная с 1991 г. больные получали терапию, состоящую из интенсивной индукции ремиссии с дальнейшим постиндукционным лечением, которое включало 3–4 курса химиотерапии (НАМ, FLAG, CIAG, HAE). Противорецидивное лечение было основано на 2–4 курсах химиотерапии, включавшей цитозин-арабинозид (6000 мг/м<sup>2</sup>/сут) в сочетании с митоксантроном или флударабином (НАМ, FLAG). У большинства больных в дальнейшем проведена аутологичная (ауто) или аллогенная (алло) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Алло-ТГСК проводилась от родственного гистосовместимого, неродственного гистосовместимого или родственного частично совместимого — гаплоидентичного (гапло) — донора.

Для цитогенетического анализа пунктаты костного мозга и периферическую кровь получали при постановке диагноза или во время рецидива до начала терапии. Хромосомные препараты готовили по стандартной методике после краткосрочного культивирования (24 и 48 ч). Кариотипирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой.<sup>12</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства больных до лечения (при постановке диагноза) и во время рецидива обнаружены разнообразные клоновые изменения хромосом. Данные о частоте случаев с нормальным и аномальным кариотипом представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Количество хромосомных аномалий в клетках лейкозного клона при постановке диагноза и во время рецидива

Количество хромосомных аномалий	При постановке диагноза (290 случаев)		Во время 1-го рецидива (38 случаев)		p
	абс.	%	абс.	%	
Без аномалий	58	20,0	7	18,4	
Одна и две аномалии	182	62,7	15	38,5	0,006
Сложный кариотип (3 аномалии и более)	50	17,2	16	42,1	0,000

Как видно из данных табл. 2, клоны клеток с нормальным кариотипом до начала лечения и во время рецидива встречались примерно с одинаковой частотой: соответственно у 58 (20 %) из 290 и у 7 (17,9 %) из 39 обследованных пациентов. Доля случаев с одной или двумя аномалиями во время рецидива стала меньше (38,5 вместо 62,7 %), в то же время число больных со сложным кариотипом (3 аномалии и более) возросло (42,1 вместо 17,2 %). Разница между этими цифрами высокодостоверна ( $p = 0,006$  и  $p = 0,000$  соответственно). Приведенные данные показывают, что кариотип к началу рецидива изменялся главным образом за счет появления новых хромосомных аномалий. Реже наблюдалась так называемая регрессия, т. е. исчезновение отдельных изменений кариотипа, которые были обнаружены до начала лечения.

**Эволюция кариотипа во время рецидива** (см. табл. 1) обнаружена у 13 (61,9 %) из 21 пациента, обследованного в динамике. В 11 случаях это был первый рецидив, в двух (№ 21 и 30) — второй; причем у пациентки Шх (№ 21) в

первом рецидиве эволюция кариотипа не было, а у пациентки Аб (№ 30) цитогенетическое исследование проведено только во втором рецидиве. В большинстве случаев эволюция кариотипа происходила за счет изменений, которые редко наблюдались у больных ОМЛ до начала лечения. В табл. 3 приводятся все изменения кариотипа, которые были обнаружены перед началом лечения рецидива и не выявлялись при постановке диагноза.

**Таблица 3.** Эволюция кариотипа во время рецидива ОМЛ

Пациент	Кариотип во время рецидива				
	№	Шифр	Исходные аномалии	Новые аномалии	Утраченные аномалии
1	Ис		45,X(-Y), t(8;21)	del(2)(p13)	
2	Сд		47,XY, +21, 15q-, del(6)(q13;q26)	-5, +del(8)(q13-q22)	del(6)(q13;q26)
4	Гг		46,XX, t(8;21), 9q-, 11q-	+16, t(7;19)(q11;q13)	
6	Мг		46,XY, t(8;21)	-Y	
7	Чг		46,XY, t(8;21)	t(9;?)(q34;?), del(4)(p11)	
8	Хн		46,XX, t(9;11)(p22;q23)	-8, t(2)(p;?), t(2)(q;?)	
21	Шх		46,XX	t(5;12)(q31;q13)	
22	Кз		46,XY, t(3;12)(q26;p13)	t(5;17)(q21;q15), del(11)(q23)	
27	Мс		47,XY, +21		Трисомия 21
28	Лт		47,XY, +8, t(11;16)	+19	
29	Ег		45,X(-X), t(8;21), del(9q)	der(16)	
30	Аб		48,XY, inv(16), +8, +22	t(11;16)(q13;p13)	
31	Ст		46,XY	ins/inv(17)(p13;q23-q21)	Трисомии 8 и 22

Только 3 из 18 представленных в табл. 3 аномалий известны как характерные цитогенетические маркеры ОМЛ:<sup>13,14</sup> моносомия 5 (крайне редкая у детей), утрата Y-хромосомы, часто сочетающаяся с t(8;21), и делеция длинного плеча хромосомы 11. У большинства больных (12 случаев) наблюдалась эволюция кариотипа по типу прогрессии,<sup>10</sup> т. е. помимо аномалий, обнаруженных до начала лечения, появились новые хромосомные изменения. У 2 пациентов (Сд и Ст) прогрессия сочеталась с регрессией, т. е. во время рецидива в клетках лейкозного клона перестали определяться аномалии, выявленные при первом хромосомном анализе: делеция 6q в первом случае и трисомии 8 и 22 — во втором. У больного Мс (№ 27) во время рецидива не удалось найти клетки с трисомией 21, выявлявшиеся ранее, все кариотипированные метафазы имели нормальный мужской кариотип. В 3 случаях (№ 21, 24 и 32), в которых хромосомные изменения не были обнаружены до начала лечения, кариотип был нормальным и во время первого рецидива.

**Цитогенетическая характеристика ранних и поздних рецидивов.** Установлено, что длительность первой ремиссии имеет прогностическое значение: чем она продолжительнее, тем лучше результаты лечения рецидивов.<sup>4,5,11,15</sup> Чтобы понять, связано ли это с особенностями хромосомных изменений, мы сравнили цитогенетическую характеристику двух групп: 1) 19 больных, у которых рецидивы развились в течение первого года, и 2) 20 больных с более поздними рецидивами (см. табл. 1).

Результаты анализа показали, что случаи с хромосомными маркерами благоприятного прогноза — t(8;21)(q22;q22) и inv(16) — встречались с примерно одинаковой частотой в обеих группах пациентов: у 6 из 19 и у 10 из 20 детей соответственно.

Практически не различалась и частота случаев со сложным кариотипом в группах пациентов с ранними и поздними рецидивами: у 7 из 19 и у 5 из 20 детей соответственно.

**Особенности кариотипа лейкозных клеток во время рецидивов и эффективность противорецидивной терапии.** Наши результаты подтверждают данные литературы о том, что вторые полные ремиссии значительно чаще достигаются при поздних рецидивах, чем при ранних (см. табл. 1): со-

ответственно 19 (95 %) из 20 и 10 (52,6 %) из 19 случаев ( $p = 0,008$ ).

Для выяснения вопроса о влиянии особенностей исходного кариотипа лейкозных клеток на эффективность лечения рецидивов мы разделили группу рецидивировавших больных (46 случаев), цитогенетически обследованных при постановке диагноза, на три подгруппы:<sup>2</sup> 1) благоприятного прогноза (19 пациентов), 2) промежуточного прогноза (20 пациентов) и 3) плохого прогноза (7 пациентов). В первую подгруппу вошли случаи с  $t(8;21)$  и  $inv(16)$ , в третью — с аномалиями  $3q$  и сложным кариотипом, не включавшим  $t(8;21)$  и  $inv(16)$ , и во вторую подгруппу — все остальные. Частота полных вторых ремиссий в первой, второй и третьей подгруппах составила соответственно 15 (78,9 %) из 19, 12 (60 %) из 20 и 3 (42,8 %) из 7 случаев. По частоте полных вторых ремиссий различия между первой и третьей подгруппой оказались достоверными ( $p = 0,029$ ).

Длительные вторые ремиссии (более года) были получены у 12 (63,1 %) из 19 больных с исходно благоприятным кариотипом, у 10 (50 %) из 20 пациентов промежуточной подгруппы и у 1 (14,3 %) из 7 больных из группы плохого прогноза. Очевидно, что результаты лечения рецидивов у больных с исходно неблагоприятным кариотипом хуже, чем в других прогностических подгруппах. Однако эти различия оказались статистически незначимыми, возможно из-за малочисленности исследованных нами групп.

Мы попытались выяснить и вопрос о прогностическом значении изменений кариотипа, обнаруженных во время рецидива. Группа из 39 больных (см. табл. 1), обследованных во время рецидива, была разделена на две подгруппы. В первую вошли пациенты с прогностически благоприятными хромосомными аномалиями, во вторую — все остальные. Полные вторые ремиссии были получены у 13 (81,1 %) из 16 больных первой подгруппы и у 16 (69,6 %) из 23 — второй. Различия оказались недостоверными ( $p > 0,1$ ).

Нам не удалось выявить взаимосвязи между длительностью вторых ремиссий и цитогенетическими особенностями клеток костного мозга при постановке диагноза и в рецидиве.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивы все еще остаются основной причиной гибели больных ОМЛ, несмотря на определенный прогресс в изучении механизмов их возникновения и улучшение результатов лечения. К настоящему времени получены важные данные о молекулярно-биологических, иммунологических и хромосомных особенностях лейкозных клеток во время рецидива. Цитогенетическими исследованиями установлено, что в

большинстве случаев в этих клетках наблюдается так называемая эволюция кариотипа.<sup>4,10,11</sup> Ее связь с возникновением рецидивов изучается. Вопрос о прогностическом значении новых хромосомных аномалий, выявленных во время рецидивов, остается спорным.

Эволюция кариотипа обнаружена нами более чем в половине (61,9 %) случаев ОМЛ, изученных как до начала лечения, так и в рецидиве. Интересно, что эволюция происходила за счет хромосомных изменений, которые не считались характерными для ОМЛ. Кроме того, нам удалось установить, что нередко эволюция приводила к усложнению кариотипа: во время рецидивов доля случаев с одной или двумя аномалиями стала меньше (38,5 вместо 62,7 %), а число больных со сложным кариотипом (3 аномалии и более) возросло (42,1 вместо 17,2 %). Разница между этими показателями высокодостоверна. Как известно, сложный кариотип относят к цитогенетическим критериям неблагоприятного прогноза.<sup>2,16-18</sup> Возможно, низкая эффективность лечения рецидивов в ряде случаев связана с усложнением кариотипа.

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что кариотип лейкозных клеток, определенный до начала лечения взрослых пациентов с ОМЛ, является важным критерием прогноза не только при инициальной терапии, но и при терапии рецидива.<sup>4,11,15</sup> Наши результаты хорошо согласуются с этими данными. Для выяснения вопроса о влиянии особенностей исходного кариотипа лейкозных клеток на эффективность лечения рецидивов мы разделили группу больных (46 человек), цитогенетически обследованных при постановке диагноза, на три подгруппы согласно классификации MRC:<sup>2</sup> 1) благоприятного прогноза (19 пациентов), 2) промежуточного прогноза (20 пациентов) и 3) плохого прогноза (7 пациентов). Частота полных вторых ремиссий в первой, второй и третьей подгруппах составила соответственно 15 (78,9 %) из 19, 12 (60 %) из 20 и 3 (42,8 %) из 7 случаев. По частоте полных вторых ремиссий различия между первой и третьей подгруппой оказались достоверными ( $p = 0,029$ ).

На нашем материале не удалось выявить параллелизма между особенностями кариотипа лейкозных клеток во время рецидивов и результатами лечения рецидивов. Очевидно, это связано как с немногочисленностью группы исследованных нами больных с рецидивами ОМЛ, так и главным образом с большим разнообразием применявшихся противорецидивных протоколов.

В настоящее время нет убедительных фактов, которые бы свидетельствовали о прогностическом значении изменений кариотипа лейкозных клеток, обнаруженных при рецидивах ОМЛ.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 07-04-00309).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M. et al. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700–8.
2. Grimwade D., Walker S., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92: 2322–33.
3. Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.K. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predic-

4. 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.
5. Lowenberg B., Downing J.R., Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1051–62.
6. Burnett A.K. Acute myeloid leukemia: Treatment of adults under 60 years. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2002; 6: 26–45.

7. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 823–38.
8. 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.
9. Estey E., Keating M.J., Pierce S. Change in karyotype between diagnosis and first relapse. in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 972–6.
10. 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.

- 11.** *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.
- 12.** *ISCN-2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. L.G. Shaffer, N. Tommerup (eds.).* Basel: Karger, 2005.
- 13.** *Heim S., Mitelman F.* *Cancer Cytogenetics*, 2nd ed. Wiley-Liss, 1995.
- 14.** *Mrozek K., Bloomfield C.D.* Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006; 169–77.
- 15.** *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.
- 16.** *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 the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312–20.
- 17.** *Schoch C., Haferlach T., Haase D. et al.* Patients with de novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 118–26.
- 18.** *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.

