

Прогностическое значение перестроек длинного плеча хромосомы 3 при остром миелоидном лейкозе у детей

Е.В. Флейшман¹, О.И. Сокова¹, А.В. Попа¹, И.И. Калинина², М.М. Шнейдер², О.П. Кириченко¹, Л.Н. Константинова¹, Н.Ф. Метелькова¹

Prognostic significance of the abnormalities of chromosome 3 long arm in pediatric acute myeloid leukemia

E.V. Fleischman¹, O.I. Sokova¹, A.V. Popa¹, I.I. Kalinina², M.M. Shneider², O.P. Kirichenko¹, L.N. Konstantinova¹, N.F. Metelkova¹

SUMMARY

Abnormalities of the long arm of chromosome 3 (3q) are known as poor prognostic markers in adult patients with AML. Prognostic significance of these structural karyotype changes in pediatric AML is not clear. The article presents our results of cytogenetic analyses of 186 children with AML. Cell clones with various 3q abnormalities were detected in 10 of them. Complete remission (CR) rate, relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) in the group were significantly worse compared with good-risk AML and AML with normal karyotype but insignificantly differed from the group of AML with other various chromosome abnormalities. Thus, CR rate in AML with 3q abnormalities was 70%, in good-risk group it was 93,4%, in patients with other various chromosome changes — 85,7%. RFS was $20 \pm 12,6$, $54,1 \pm 6,5$, $36,1 \pm 6,5$ and $53,4 \pm 9,7\%$ correspondingly. Further accumulation of treatment experience in pediatric AML with various 3q abnormalities will delineate chromosome markers associated with intermediate risk and unfavorable prognostic changes.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, abnormalities of chromosome 3 long arm, prognostic significance.

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

² Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Контакты: flesok@yandex.ru

Принято в печать: 15 декабря 2011 г.

РЕФЕРАТ

Аномалии длинного плеча хромосомы 3 (3q) относятся к маркерам плохого прогноза при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у взрослых пациентов. Прогностическое значение этих структурных изменений кариотипа у детей неясно. В статье представлены результаты цитогенетического исследования у 186 детей с ОМЛ. У 10 из них обнаружены клоны клеток с разнообразными перестройками 3q. Частота полных ремиссий, а также безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость в этой группе пациентов были значительно ниже, чем при ОМЛ с хромосомными маркерами благоприятного прогноза и нормальным кариотипом, но незначительно отличались от соответствующих показателей при ОМЛ с другими цитогенетическими изменениями. Так, частота полных ремиссий в группе ОМЛ с перестройками 3q составила 70%, у пациентов из группы благоприятного прогноза — 93,4%, у детей с разнообразными другими хромосомными изменениями — 85,7%, а при ОМЛ с нормальным кариотипом — 90,3%. Показатели БРВ были соответственно следующими: $20 \pm 12,6$, $54,1 \pm 6,5$, $36,1 \pm 6,5$ и $53,4 \pm 9,7\%$. Дальнейшее увеличение количества наблюдений по результатам лечения ОМЛ с аномалиями 3q позволит понять, какие из них связаны с промежуточным риском, а какие служат маркерами плохого прогноза.

Ключевые слова:

острый миелоидный лейкоз у детей, аномалии длинного плеча хромосомы 3, прогностическое значение.

ВВЕДЕНИЕ

Разнообразные изменения кариотипа (транслокации, инверсии, делеции), затрагивающие определенные районы длинного плеча хромосомы 3 (3q), относятся к числу маркеров, характерных для острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Лучше других изучены две специфические аномалии: инверсия $inv(3)(q21q26)$ и транслокация $t(3;3)(q21;q26)$. Лейкозы с этими перестройками хромосом редки (1–2%). Они рассматриваются в классификации ВОЗ 2008 г. как самостоятельный вариант ОМЛ со своеобразной клинико-морфологической картиной [1].

Для этого типа лейкоза характерны повышенный или нормальный уровень тромбоцитов в крови, мультилинейная дисплазия в костном мозге с атипичными мегакариоцитами и фиброзом разной степени выраженности, резистентность к современной терапии и плохой прогноз [2–6]. Полные ремиссии достигаются примерно у половины больных и обычно бывают короткими, 5-летняя выживаемость не превышает 10% [4, 5, 7].

При ОМЛ с перестройками района 3q26 наблюдается повышенная экспрессия гена *EVII*, локализованного именно в этом хромосомном участке. Повышенная экспрессия *EVII* изредка

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава РФ, Москва

определяется и при ОМЛ без видимых перестроек 3q26, в т. ч. при нормальном кариотипе лейкозных клеток. Этот феномен всегда связан с неблагоприятным прогнозом [8–10].

Район 3q21 служит местом локализации гена рибофорины (*RPNI*). При инверсии *inv(3)(q21q26)* и транслокации *t(3;3)(q21;q26)* образуется химерный ген *RPNI-EVII*, которому придают решающее значение в развитии названных вариантов лейкозов.

Среди других аномалий 3q, наблюдаемых как при ОМЛ, так и при миелодиспластических синдромах, следует отметить транслокации *t(1;3)(p36;q21.1)* и *t(3;21)(q26.2;q22.1)* [11, 12]. Кроме того, при ОМЛ описаны редкие повторяющиеся транслокации *t(2;3)(p15–23;q26.2)*, *t(3;5)(q25;q35)*, *t(3;12)(q26.2;p13)*, *t(3;8)(q26;q24)*, *t(3;13)(q26;q14)*. Частота каждой из этих перестроек составляет всего 0,2–0,3 % [6, 13, 14].

Неблагоприятное прогностическое значение различных перестроек 3q при ОМЛ было отмечено еще во второй половине прошлого столетия и позже многократно подтверждалось [7, 15–17].

Некоторые авторы считают прогностически неблагоприятными все аномалии длинного плеча хромосомы 3, другие — только *inv(3)* и *t(3;3)*. В обновленной классификации MRC (Medical Research Council) в группе плохого прогноза оставлены все аномалии 3q, за исключением транслокации *t(3;5)* [7].

Перестройки 3q нередко сочетаются с моносомией 7 — аномалией, отрицательное прогностическое значение которой твердо установлено и никем не оспаривается [6, 18].

Все представленные данные касаются ОМЛ у взрослых пациентов. Специальная литература, посвященная цитогенетической характеристике ОМЛ у детей, весьма противоречива, в т. ч. и в вопросе о прогностическом значении хромосомных маркеров, образовавшихся при перестройках 3q. По аналогии с данными о взрослых пациентах некоторые авторы относят аномалии 3q к прогностически неблагоприятным признакам и при ОМЛ у детей [19–22]. Другие не разделяют эту точку зрения [23] или вообще не обсуждают результаты лечения ОМЛ у детей с перестройками 3q, и эти сравнительно редкие аномалии оказываются в большой сборной группе промежуточного прогноза, куда включены нормальный кариотип и все изменения хромосом, не вошедшие в группы относительно благоприятного или плохого прогноза.

В настоящей работе изучалось прогностическое значение аномалий 3q при ОМЛ у детей. Результаты лечения отдельных пациентов этой группы сильно различались, но в целом были значительно хуже, чем при лейкозах с нормальным кариотипом или с аномалиями относительно благоприятного прогноза: транслокацией *t(8;21)* и инверсией *inv(16)*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты хромосомного анализа клеток костного мозга и/или крови у 186 детей с первичным ОМЛ. Возраст пациентов колебался от нескольких дней до 16 лет. В исследуемую группу не были включены пациенты с синдромом Дауна и больные острым промиелоцитарным лейкозом, поскольку его лечение коренным образом отличается от лечения других вариантов ОМЛ.

Были отобраны пациенты, которые получали лечение в детских гематологических отделениях г. Москвы начиная с 1991 г. по программам, состоявшим из одного курса индукции ремиссии (ADE, AIE) со стандартными дозами цитарабина (Ага-С, 200 мг/м²), рубомицина (РБ, 60 мг/м²) или идару-

бицина (10–12 мг/м²) и этопозиды (VP-16, 150 мг/м²) и трех курсов постиндукционной терапии. Постиндукционные курсы включали Ага-С в высоких дозах (2000–6000 мг/м²) в сочетании с VP-16 (суммарная доза в каждом курсе — 500 мг/м²) или митоксантроном (10–12 мг/м²). 19 больных получали лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007, в котором химиотерапия сочеталась с эпигенетической терапией, состоявшей из вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот.

Для цитогенетического анализа пунктаты костного мозга и кровь брали до начала лечения и культивировали 24–48 ч. Картирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой [24].

Эффективность лечения больных с перестройками 3q сравнивали с аналогичными показателями в трех группах пациентов: 1) с хромосомными маркерами благоприятного прогноза — *t(8;21)* или *inv(16)*; 2) с нормальным кариотипом лейкозных клеток; 3) с другими аномалиями. В последнюю группу были включены пациенты с маркерами как промежуточного, так и плохого прогноза, поскольку до сих пор нет единого мнения о прогностической значимости большинства изменений кариотипа, не относящихся к маркерам благоприятного прогноза.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета компьютерных программ SPSS-8.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана—Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95%-м доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

В частности, бессобытийную выживаемость (БСВ) определяли от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от его причины, безрецидивную выживаемость (БРВ) — от момента начала лечения до возникновения рецидива заболевания, а общую выживаемость (ОВ) — от начала лечения до даты построения кривых (апрель 2011 г.) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по методу log-rank. Во всех случаях разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аномалии кариотипа обнаружены в лейкозных клетках у 155 (83,3 %) из 186 детей с ОМЛ, исследованных до начала лечения. У 10 (5,4 %) из этих больных выявлены перестройки длинного плеча хромосомы 3. В 70 (37,6 %) случаях (1-я контрольная группа) присутствовали хромосомные маркеры благоприятного прогноза: *t(8;21)* или *inv(16)*. У 31 (16,7 %) пациента (2-я контрольная группа) встречались только клетки с нормальным кариотипом. У остальных 75 (40,3 %) пациентов (3-я контрольная группа) наблюдались другие разнообразные клоновые аномалии кариотипа. Последняя группа была гетерогенна: примерно 2/3 ее составили больные с изменениями кариотипа, обычно относимыми к маркерам промежуточного прогноза (трисомии 8 и 21, перестройки 11q23 и др.); кроме того, в нее вошли пациенты с аномалиями (моносомии 5 и 7, перестройки короткого плеча хромосом 12 и 17), которые большинство авторов считают маркерами плохого прогноза. Таких случаев было 20.

Таблица 1. Характеристика пациентов с аномалиями 3q до начала лечения

Пациент	Пол	Возраст, лет	Вариант лейкоза (по FAB)	Гематологические показатели до начала лечения			Кариотип лейкозных клеток до начала лечения	
				Кровь		Костный мозг		
				Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л			Бласты, %
№	Шифр							
1	Бдр	М	2	M7	9,0	898	66	45,XY, -7, t(3;3)(q21;q26)
2	Евд	Ж	3	M7	15,5	64	58	46,XX, t(1;7)(q12;p12), t(3;14;18)(q13-q24;p11;q22), der(6), t(2;6)(q13;q26)
3	Ккв	М	2	МХ?	1,1	39	40	47,XY, +6, -10, -21, del(3)(q21), del(6q), add(10p), der(19), der(19), +2 mark
4	Кзн	М	10	M5	39,6	11	65	46,XY, t(3;12)(q26;p13)
5	Мрз	Ж	14	M2	4,8	248	48	45,XX, -7, t/inv(3;17)(q21q26;q21)
6	Плп	Ж	7	M2	12,4	740	20	45,XX, -7, t(3;3)(q21;q26)
7	Пнм	М	16	M2	4,6	73	37	46,XY, inv(3)(q21q26)
8	Рсх	Ж	2	M5a	19,4	67	47	48,XX, +16, +19, del(10)(p12)/idem, del(3)(q21), add(17p)
9	Фрс	М	10	M2	42,0	176	84	46,XY, t(3;5)(q21;q31)
10	Црв	М	2	M7	3,6	14	38	46,XY, add(3)(q21), del(6)(q23), add(17)(p13), der(19)

Сведения о больных с аномалиями 3q представлены в табл. 1. Среди них было 6 мальчиков и 4 девочки в возрасте 2–16 лет (медиана 5 лет), причем только 2 пациента были старше 10 лет.

Морфологические типы ОМЛ были различны, однако нельзя не отметить сравнительно высокую частоту варианта M7 (3 из 10, или 30 %). Среди пациентов без аномалий 3q частота этого типа лейкоза составила лишь 2,8 %. Разница статистически высокозначимая ($p < 0,0001$).

Количество лейкоцитов в крови варьировало от 1,1 до 39,6, лишь у 2 пациентов превышая 20×10^9 /л. Нормальное или повышенное количество тромбоцитов, которое считается характерным для лейкозов с аномалиями 3q, отмечено у 4 больных, среди которых было 3 пациента с inv(3) или t(3;3). Процент бластов в миелограмме варьировал от 20 до 86.

Приведенные данные свидетельствуют о гематологической гетерогенности группы больных с аномалиями 3q.

Изменения кариотипа тоже не были одинаковыми. Инверсия inv(3)(q21q26) обнаружена у 2 пациентов (№ 5 и 7; см. табл. 1), причем у больной Мрз (№ 5) инвертированная хромосома 3 была транслоцирована на длинное плечо хромосомы 17(q21). Кроме того, у этой больной отсутствовала одна из хромосом 7 (-7). У пациента Пнм (№ 7) инверсия хромосомы 3 была единственной аномалией. У 2 больных (№ 1 и 6) наблюдалась транслокация t(3;3)(q21;q26), в обоих случаях тоже в сочетании с моносомией 7. Делеция 3q21 выявлена у 2 пациентов (№ 3 и 8), в обоих случаях в сложном кариотипе (соответственно 10 и 3–4 хромосомных изменения на клетку). У остальных больных были различные транслокации с участием 3q: t(3;5)(q21;q31) у больного Фрс (№ 9), t(3;12)(q26;p13) у больного Кзн (№ 4), t(3;14;18)(q13-q24;p11;q22) у больной Евд (№ 2) и add(3q21) у боль-

ного Црв (№ 10). В последнем случае на участок 3q21 был перенесен хромосомный фрагмент, который идентифицировать не удалось. В случаях № 2 и 10 кариотип был сложным (соответственно 3 и 4 аномалии).

Таким образом, у 4 из 10 пациентов перестройки 3q входили в сложный кариотип, в котором они сочетались в 2 случаях с делецией 6q и в 2 случаях с изменениями короткого плеча хромосомы 17. Остальные аномалии, сочетавшиеся с перестройками 3q в сложном кариотипе, не повторялись.

Результаты лечения больных с аномалиями 3q представлены в табл. 2.

Видно, что ответ на терапию значительно варьировал. Полная ремиссия была достигнута в 7 из 10 случаев. ОВ колебалась от 2 до 115+ мес. У 6 пациентов этот показатель не превышал 10 мес., причем у 4 из них (№ 1, 5, 6 и 7; см. табл. 1 и 2) обнаружены inv(3) или t(3;3). Обращают на себя внимание 2 пациента, у которых полная ремиссия продолжается более 103 (№ 8) и 112 мес. (№ 10). У обоих больных обнаружен сложный кариотип, включающий del(3)(q21) или add(3)(q21). Следует отметить, что больной Црв (№ 10) — единственный с изменением 3q, которому провели пересадку стволовых гемопоэтических клеток костного мозга.

При сравнении эффективности лечения обнаружены существенные различия в частоте полных ремиссий и в показателях выживаемости между выделенными нами группами больных.

В группе с аномалиями 3q первая ремиссия была достигнута в 70 % случаев, у пациентов с t(8;21)/inv(16) — в 93,4 %, с нормальным кариотипом — в 90,3 %, с другими хромосомными аномалиями — в 85,7 %. Таким образом, результаты начальной терапии при ОМЛ у детей с аномалиями 3q были хуже, чем в остальных группах пациентов,

Таблица 2. Результаты лечения больных с аномалиями 3q

Пациент		Протокол лечения	Полная ремиссия	ТКМ в 1-й ремиссии	БРВ, мес.	ОВ, мес.
№	Шифр					
1	Бдр	НИИ ДОГ ОМЛ 2002	Нет	Нет	0	10
2	Евд	AML-BFM-2004	Да	Нет	4	8+
3	Ккв	ОМЛ-2000	Да	Нет	4	4
4	Кзн	НИИ ДОГ ОМЛ 2007	Да	Нет	12	28
5	Мрз	ОМЛ-2000	Нет	Нет	0	3
6	Плп	ОМЛ-2000	Нет	Нет	0	2
7	Пнм	НИИ ДОГ ОМЛ 2002	Да	Нет	2	2
8	Рсх	НИИ ДОГ ОМЛ 2007	Да	Нет	103+	103+
9	Фрс	НИИ ДОГ ОМЛ 2002	Да	Нет	12	24
10	Црв	ОМЛ-2000	Да	АллоТКМ	112+	115+

АллоТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга.

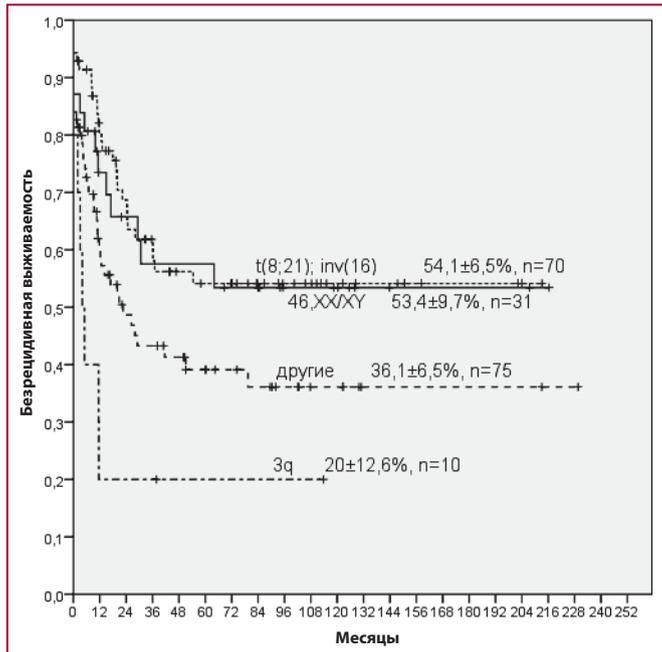


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость детей с ОМЛ в зависимости от хромосомной характеристики лейкозных клеток

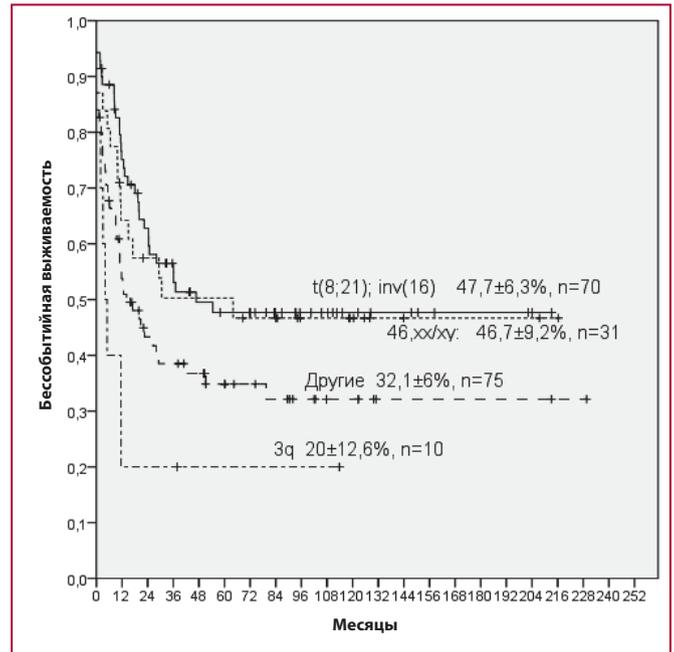


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость детей с ОМЛ в зависимости от хромосомной характеристики лейкозных клеток

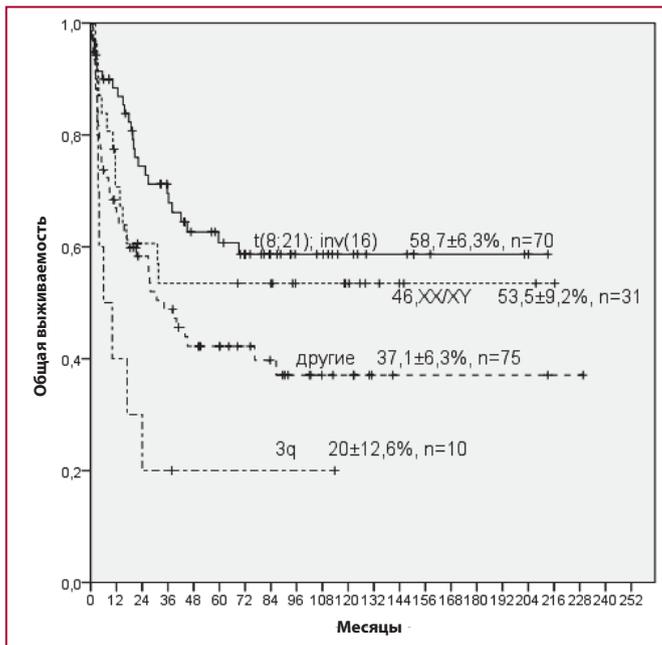


Рис. 3. Общая выживаемость детей с ОМЛ в зависимости от хромосомной характеристики лейкозных клеток

хотя обнаруженные различия оказались статистически незначимыми ($p < 0,09$).

5-летняя БРВ (рис. 1) при ОМЛ у детей с аномалиями 3q составила $20 \pm 12,6\%$ и была значительно ниже, чем у пациентов в группе благоприятного прогноза ($54,1 \pm 6,5\%$) и у больных с нормальным кариотипом ($53,4 \pm 9,7\%$) ($p < 0,0001$).

Значительная разница была выявлена и при сравнении БСВ (рис. 2) между группами: дети с аномалиями 3q — $20 \pm 12,6\%$, с нормальным кариотипом — $46,7 \pm 9,2\%$, ($p = 0,032$) и группы благоприятного прогноза — $t(8;21)$ и $inv(16)$ — $47,7 \pm 6,3$ ($p = 0,002$).

5-летняя ОВ (рис. 3) у детей с аномалиями 3q ($20 \pm 12,6\%$) также была существенно ниже, чем в 1-й и 2-й контрольных группах, — $58,7 \pm 6,3$ ($p < 0,0001$) и $53,5 \pm 9,2\%$ ($p = 0,026$) соответственно.

Такая же тенденция отмечена и при сравнении показателей выживаемости (см. рис. 1–3) в группе с аномалиями 3q и в 3-й контрольной группе (общей группе, в которую вошли все пациенты с ОМЛ, кроме тех, у кого обнаружены нормальный кариотип или маркеры благоприятного прогноза). Однако разница оказалась статистически незначимой: $p = 0,061$ для БРВ, $p = 0,14$ для БСВ, $p = 0,08$ для ОВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные цитогенетические критерии прогноза ОМЛ были разработаны при анализе данных, полученных у взрослых пациентов, у которых ОМЛ наблюдается значительно чаще, чем у детей. Результаты затем были перенесены в педиатрическую практику. По мере увеличения количества цитогенетически обследованных детей с ОМЛ стало складываться впечатление, что прогностическое значение одних и тех же аномалий кариотипа различается у пациентов разных возрастных групп [25–27].

В начале статьи уже говорилось, что у взрослых пациентов $inv(3)$ и $t(3;3)$ связаны с неблагоприятным прогнозом, однако до сих пор нет ясности в вопросе о прогностическом значении некоторых других редких перестроек длинного плеча хромосомы 3 [18].

При ОМЛ у детей неблагоприятное прогностическое значение даже инверсии хромосомы 3 и транслокации $t(3;3)$ не подтверждено. Это наглядно демонстрируют две публикации 2010 г. Первая статья отражает результаты работы группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) [27]. В ней представлены данные о кариотипе и эффективности лечения 454 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет. После проведенного исследования авторы разработали и опубликовали свою схему включения пациентов в одну из групп риска. Согласно этой схеме, обнаружение аномалий 3q позволяет отнести ребенка с ОМЛ в группу промежуточного прогноза. В эту же группу включают ОМЛ с нормальным кариотипом и остальными хромосомными изменениями, не вошедшими в группы плохого или относительно благоприятного прогноза. Неблагоприятными авторы считают все перестройки района 11q23, за исключением $t(11;19)$ и $t(9;11)$ без дополнительных хромосомных аномалий. Кроме того, к маркерам

плохого прогноза относят моносомию 7, перестройки 12p, определенные варианты комплексного кариотипа и такие редкие при ОМЛ транслокации, как $t(9;22)(q34;q11)$, $t(8;16)(p11;p13)$, $t(6;9)(p23;q34)$, $t(7;11)(p15;p15)$, $t(7;12)(q36;p12)$. В группу низкого риска (благоприятного прогноза), как и во всех современных классификациях, вошли $t(8;21)$, $inv(16)$ и $t(15;17)$.

Вторая статья опубликована большой группой европейских ученых из разных стран [26]. В работе представлены результаты исследования кариотипа лейкозных клеток у 729 детей с ОМЛ, при котором выделено 22 группы повторяющихся хромосомных аномалий. Авторы не подтверждают доказанное ранее для взрослых неблагоприятное прогностическое значение перестроек 3q и комплексного кариотипа. Аномалии 3q обнаружены у 14 (2 %) из 729 обследованных и прослеженных детей. Ремиссии были достигнуты почти у всех. 10-летняя ОВ составила 57 % при ОМЛ с аномалиями 3q, а в группе с нормальным кариотипом — 47 %, при ОМЛ с $t(8;21)$ — 69 %. В этой серии наблюдений было всего два ребенка с $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ — маркерами неблагоприятного прогноза при ОМЛ у взрослых. У обоих детей были получены полные ремиссии, причем один из них погиб от рецидива на 12-м месяце от начала лечения, а второй находится в полной ремиссии уже более 4 лет. У всех 5 пациентов с $t(3;5)(q21-25;q31-35)$ первая полная ремиссия продолжается около 10 лет. Напомним, что транслокация $t(3;5)$ и у взрослых пациентов не служит критерием плохого прогноза [7].

Эффективность терапии мы смогли оценить в группе из 186 пациентов в возрасте от 0 до 15 лет. Среди них было 10 случаев с разнообразными перестройками 3q, в т. ч. 4 случая с $inv(3)(q21q26)$ или $t(3;3)(q21;q26)$. В 7 из 10 случаев аномалии 3q сочетались с другими хромосомными изменениями; причем у 5 пациентов эти дополнительные аномалии, безусловно, относятся к маркерам плохого прогноза — моносомия 7 и перестройки короткого плеча хромосомы 17.

По нашим данным, результаты лечения пациентов с аномалиями длинного плеча хромосомы 3 были хуже полученных при лечении ОМЛ с нормальным кариотипом или с хромосомными маркерами благоприятного прогноза. Прежде всего, обнаружена сравнительно низкая частота (70 %) полных ремиссий. При ОМЛ с аномалиями благоприятного прогноза она составила 93,4 %, с нормальным кариотипом — 90,3 %, а в сборной группе всех других аномалий — 85,7 %. Хотя выявленные различия не достигают статистической значимости, определенная тенденция четко прослеживается.

Кроме того, по нашим данным, показатели выживаемости (БСВ, БРВ и ОВ) при ОМЛ у детей с аномалиями 3q были значительно хуже, чем в 1-й и 2-й контрольной группах, т. е. при ОМЛ с маркерами благоприятного прогноза и с нормальным кариотипом. Нам не удалось выявить статистически значимой разницы в показателях выживаемости у детей с ОМЛ, маркированными перестройками 3q, и детей, у которых были обнаружены разнообразные изменения кариотипа, но не аномалии благоприятного прогноза. Таким образом, наши данные однозначно свидетельствуют о том, что эффективность терапии ОМЛ у детей с различными перестройками 3q хуже, чем в группе благоприятного прогноза или при ОМЛ с нормальным кариотипом.

До последнего времени ОМЛ с нормальным кариотипом входил в группу промежуточного прогноза, а все хромосомные аномалии, при которых выживаемость была хуже, следовало считать критериями плохого прогноза. Однако в настоящее время существует панель маркеров, позволяющих

оставлять пациентов в группе промежуточного прогноза или переводить в группы благоприятного либо плохого прогноза в зависимости от результатов молекулярно-биологических исследований [7, 28–30].

В нашей серии наблюдений лейкозы с перестройками 3q имели худшие показатели выживаемости, чем ОМЛ с нормальным кариотипом, но не сильно отличались по ответу на лечение от сборной группы ОМЛ, у которых были обнаружены разнообразные аномалии как промежуточного, так и плохого прогноза. Иными словами, пока прогностическое значение всех аномалий 3q при ОМЛ у детей остается неясным, каждую из них надо изучать в отдельности на большей выборке.

Подчеркнем, что у 3 из 10 больших аномалий 3q сочетались с моносомией 7, а у 2 — с перестройками 17p, которые сами по себе однозначно связаны с плохим прогнозом. Возможно, именно они оказали существенное негативное влияние на результаты лечения наших пациентов с аномалиями 3q.

Все эти факты, а также сравнительная малочисленность и неоднородность группы ОМЛ с аномалиями 3q не позволяют нам сделать четкий вывод о том, в какую из прогностических групп (промежуточного или высокого риска) включать отдельных лиц с конкретными перестройками 3q. Вероятно, дальнейшее накопление данных по клинико-цитогенетическим сопоставлениям, проведенным при ОМЛ у детей, позволит отличать среди аномалий 3q маркеры, которые связаны с промежуточным риском, от тех, которые служат критериями плохого прогноза.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 10-04-00567)

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Jaffe E.S. et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Bitter M.A., Neilly M.E., le Beau M.M. et al. Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1985; 66(6): 1362–70.
3. Grigg A.P., Gasoyone R.D., Phillips G.L. et al. Clinical, haematological and cytogenetic features in 24 patients with structural rearrangements of the q arm of chromosome 3. *Br. J. Haematol.* 1993; 83(1): 158–65.
4. Testoni N., Borsaru G., Martinelli G. et al. 3q21 and 3q26 cytogenetic abnormalities in acute myeloblastic leukemia: Biological and clinical features. *Haematologica* 1999; 84: 690–4.
5. Charrin C., Belhabri A., Treille-Ritouet D. et al. Structural rearrangements of chromosome 3 in 57 patients with acute myeloid leukemia: Clinical, hematological and cytogenetic features. *Hematol. J.* 2002; 3: 21–31.
6. Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics. Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*, 3rd edn. Wiley-Blackwell, 2009.
7. 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* 2010; 116(3): 354–65.
8. Morishita K., Parganas E., William C.L. et al. Activation of EVI1 gene expression in human acute myelogenous leukemia by translocations spanning 300–4000 kilobases on chromosome band 3q26. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 3937–41.
9. Suzukava K., Parganas E., Gajjar A. et al. Identification of breakpoint cluster region 3' of the ribophorin 1 gene at 3q21 associated with transcriptional activation of the EVI1 gene in acute myelogenous leukemias with $inv(3)(q21q26)$. *Blood* 1994; 84: 2681–8.
10. Lugthart S., van Drunen E., van Norden Y. et al. High EVI1 levels predicts adverse outcome in acute myeloid leukemia: Prevalence of EVI1 over expression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated. *Blood* 2008; 111: 4328–37.
11. Rubin C.M., Larson R.A., Anastasi J. et al. $t(3;21)(9q26;q22)$: A recurring chromosomal abnormality in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 1990; 76: 2594–8.
12. Barjesteh van Waalwijk, van Doorn-Khosrovani S., Erpelink C. et al. Low expression of MDS-1-EVI1-like (MEL1) and EVI1-like-1 (ELI) genes in favorable risk acute myeloid leukemia. *Exp. Hematol.* 2003; 31: 1066–72.
13. Stevens-Kroef M., Poppe B., van Zelder-Bhole S. et al. Translocation $(2;3)(p15-23;q26-27)$ in myeloid malignancies: Report of 21 new cases, clinical, cytogenetic and molecular genetic features. *Leukemia* 2004; 18: 1108–14.

14. Voutsadakis A., Millard M. Acute myelogenous leukemia with t(3;12)(q26;p13) translocation: case report and review of literature. *Am. J. Hematol.* 2003; 72: 135–7.
15. 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.
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. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009: 385–95.
18. Lugthart S., Groschel S., Beverloo B. et al. Clinical, Molecular, and Prognostic Significance of WHO Type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and Various Other 3q Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3890–8.
19. Lie S.O., Abrahamsson J., Clausen N. et al. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 217–25.
20. Entz-Werle N., Suci S., van der Werff ten Bosch et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogenic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. *Leukemia* 2005; 19(12): 2072–81.
21. Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19: 2130–8.
22. Razzouk B.I., Estey E., Pounds S. et al. Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006; 106(11): 2495–502.
23. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J. et al. Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111: 1044–53.
24. ISCN-2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Ed. by L.G. Shaffer, N. Tommerup. Basel: Karger, 2005.
25. Meschini S., Arceci R.J. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist* 2007; 12: 341–55.
26. Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML10 and 12. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(16): 2674–81.
27. von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(16): 2682–8.
28. 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.
29. Gulley M.L., Shea T.C., Fedoriw Yu. Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. *J. Molec. Diagn.* 2010; 12: 3–16.
30. 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 Leukemia Net. *Blood* 2010; 115: 453–74.

