

Сложные хромосомные нарушения у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов: клинические и теоретические аспекты

Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко, Н.В. Семенова, Е.Н. Николаева, М.Е. Власова, Н.В. Станчева, О.А. Слесарчук, В.Н. Вавилов, Е.В. Морозова, А.Л. Алянский, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Complex Chromosomal Aberrations in Patients with Post-Transplantation Relapses of Acute Leukemias: Clinical and Theoretical Aspects

T.L. Gindina, N.N. Mamaev, S.N. Bondarenko, N.V. Semenova, E.N. Nikolaeva, M.E. Vlasova, N.V. Stancheva, O.A. Slesarchuk, V.N. Vavilov, E.V. Morozova, A.L. Alyanskii, B.V. Afanas'ev

R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Цель. Проанализировать частоту сложного кариотипа у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов и оценить предварительные результаты лечения до и после ТКМ для разработки оптимальных подходов к терапии этого заболевания.

Методы. Цитогенетические исследования, включая многоцветную флюоресцентную гибридизацию *in situ* (mFISH), были проведены у 100 больных (53 мужчины, 47 женщин в возрасте от 1 до 60 лет, медиана — 23 года) с посттрансплантационными рецидивами (ПТР) острого миелоидного лейкоза (ОМЛ; $n = 61$) и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ; $n = 39$).

Результаты. Изменения кариотипа обнаружены у 90 % больных ОМЛ и 97 % больных ОЛЛ. Число случаев со сложным кариотипом (СК) было статистически значимо выше при ОЛЛ, чем ОМЛ (67 vs 36 %; $p = 0,002$). При этом СК с 4 нарушениями хромосом в клетке и более у больных ОЛЛ в возрасте 1–18 лет было также больше, чем у пациентов ОМЛ (60 vs 30 %; $p = 0,03$). Кроме того, подобное различие имело место в доле СК+ у больных ОЛЛ и ОМЛ, которым трансплантация была выполнена в активной фазе заболевания, т. е. вне ремиссии, у 75 vs 55 % пациентов соответственно ($p = 0,003$).

Заключение. Серийные цитогенетические исследования показали, что СК при ПТР и до выполнения трансплантации у большинства пациентов тесно связаны между собой, что подчеркивает их клоновую природу. Отсюда правомочно допущение, что достигаемое ко времени развития ПТР усложнение кариотипа может быть вызвано как проведенной на ранних этапах течения острого лейкоза химиотерапией, так и режимами кондиционирования. В таком случае дальнейшее наращивание цитостатического потенциала для предупреждения и лечения вполне ожидаемых ПТР у

ABSTRACT

Objective. To analyze the incidence of a complex karyotype in patients with post-transplantation relapses of acute myeloid leukemias and to evaluate preliminary treatment results before and after bone marrow transplantation in order to elaborate optimal approaches to the treatment of this disease.

Methods. Cytogenetic investigations (including multicolor ofluorescent in situ hybridization [mFISH]) were performed in 100 patients (53 males, 47 females aged from 1 to 60; median — 23 years) with post-transplantation relapses of acute myeloid leukemia (AML) ($n = 61$) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n = 39$).

Results. Aberrant karyotypes were found in 90 % of AML and 97 % of ALL patients. The incidence of acute leukemias (AL) with complex karyotypes (CK) was significantly higher in ALL patients than that in the AML group (67 % vs 36 %; $p = 0.002$). At that, the percentage of CK with 4 and more chromosome abnormalities per cell in ALL patients aged 1–18 years was also significantly higher than that in AML patients (60 % vs 30 %; $p = 0.03$). Besides, this difference was observed in the CK+ proportion between ALL and AML patients, which transplantation was performed during the active phase of the disease (i.e. without remission) in 75 % vs 55 %, respectively ($p = 0.003$).

Conclusion. Serial cytogenetic investigations showed that CKs before transplantation and in PTR are closely related, thus confirming their clonal nature. Therefore, it may be assumed that karyotype complication achieved by the PTR can be caused by both chemotherapy performed at early stages of acute leukemia and pre-transplant conditioning regimes. In this case, further increase of the chemotherapeutic intensity in order to prevent and treat expected PTRs in patients with CK+ acute leukemias seems to be unreasonable. In this con-

больных с СК+ острыми лейкозами не оправдано. В связи с этим для ведения больных ОМЛ в посттрансплантационный период целесообразнее использовать инфузии донорских лимфоцитов, гипометилирующие агенты, а также препараты с таргетным механизмом действия.

Ключевые слова: острые лейкозы, посттрансплантационные рецидивы, сложный кариотип.

Получено: 2 сентября 2014 г.

Принято в печать: 13 ноября 2014 г.

Для переписки: Татьяна Леонидовна Гиндина, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)233-12-43; e-mail: tatgindina@gmail.com

Для цитирования: Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бондаренко С.Н., Семенова Н.В., Николаева Е.Н., Власова М.Е., Станчева Н.В., Слесарчук О.А., Вавилов В.Н., Морозова Е.В., Алянский А.Л., Афанасьев Б.В. Сложные хромосомные нарушения у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов: клинические и теоретические аспекты. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(1): 69–77.

nection, infusion of donor lymphocytes, administration of hypomethylating agents or medicines with target mechanism of action should be used for management of AML patients during the post-transplant period.

Keywords: acute leukemias, post-transplantation relapses, complex karyotype.

Received: September 2, 2014

Accepted: November 13, 2014

For correspondence: Tat'yana Leonidovna Gindina, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)233-12-43; e-mail: tatgindina@gmail.com

For citation: Gindina T.L., Mamaev N.N., Bondarenko S.N., Semenova N.V., Nikolaeva E.N., Vlasova M.E., Stancheva N.V., Slesarchuk O.A., Vavilov V.N., Morozova E.V., Alyanski A.L., Afanas'ev B.V. Complex Chromosome Aberrations in Patients with Post-Transplantation Relapses of Acute Leukemias: Clinical and Theoretical Aspects. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(1): 69–77 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Одним из неблагоприятных прогностических факторов при острых лейкозах является сложный кариотип (СК) [1–3], т. е. клетки лейкозного клона содержат по 3 и более хромосомных нарушения при обязательном присутствии среди них хотя бы одной структурной перестройки [4, 5]. В 10–15 % наблюдений при острых лейкозах СК обнаруживают до лечения (при постановке диагноза) [6–8]. Частота таких наблюдений существенно увеличивается у пациентов, получавших цитостатические препараты, и особенно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [7, 9, 10].

Механизмы возникновения хромосомных аномалий при лейкозах, включая СК, изучены недостаточно. Однако вклад эволюции кариотипа, наблюдаемой в условиях проведения цитостатической терапии, сомнений уже не вызывает [10–12]. С целью изучить эту проблему глубже мы анализировали частоту СК у большой группы больных с посттрансплантационными рецидивами (ПТР) острых лейкозов, впервые сопоставив результаты исследований при острых миелоидных (ОМЛ) и острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 100 больных с ПТР первичных и вторичных ОМЛ ($n = 61$) и первичных ОЛЛ ($n = 39$), которые находились под наблюдением в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой с 2009 по 2014 г. Среди них было 47 женщин и 53 мужчины в возрасте от 10 мес. до 60 лет (медиана возраста 23 года). Как видно из данных, представленных в табл. 1, почти половине больных ($n = 54$) трансплантация выполнена в активной фазе острого лейкоза, т. е. вне ремиссии. Источником стволовых клеток у большинства пациентов (70 %) был костный мозг, а у остальных — клетки периферической крови. Миелоаблативные и немиелоаблативные режимы кондиционирования были использованы в равной мере. У 29 (29 %) больных HLA-совместимыми донорами были род-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов

Показатель	ОМЛ	ОЛЛ
Общее число больных	61	39
Женщины	30 (49 %)	17 (44 %)
Мужчины	31 (51 %)	22 (56 %)
Возраст		
0–18 лет	23 (38 %)	25 (64 %)
19–40 лет	25 (41 %)	11 (28 %)
41–60 лет	13 (21 %)	3 (8 %)
Медиана (диапазон) возраста на момент аллотГСК, лет	23 (2–60)	18 (0,8–51)
Характеристика лейкоза		
Первичный	45 (74 %)	39 (100 %)
Вторичный	16 (26 %)	—
Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза до аллотГСК, дни	496 (16–3360)	698 (157–1559)
Медиана (диапазон) времени от аллотГСК до рецидива, дни	170 (15–984)	182 (14–958)
Медиана (диапазон) бластных клеток в костном мозге, %	36 (6–96)	43 (7–86)
Статус на момент аллотГСК, л		
1-я ремиссия	13 (21 %)	7 (18 %)
2-я ремиссия	10 (16 %)	9 (23 %)
3-я ремиссия	4 (7 %)	3 (8 %)
Вне ремиссии	34 (56 %)	20 (51 %)
Источник стволовых клеток, л		
Костный мозг	40 (66 %)	29 (74 %)
Периферическая кровь	21 (34 %)	10 (26 %)
Режим кондиционирования, л		
Миелоаблативный	24 (39 %)	22 (56 %)
Немиелоаблативный	37 (61 %)	17 (44 %)
Тип донора, л		
Родственный совместимый	20 (33 %)	9 (23 %)
Неродственный совместимый	29 (48 %)	16 (41 %)
Гаплоидентичный	12 (19 %)	14 (36 %)
Медиана (диапазон) клеток CD34+, × 10 ⁶ /кг	5,4 (1,9–16,4)	5,5 (1,3–14,0)

ственники, в то время как у 45 (45 %) пациентов они были неродственными. Наряду с этим из-за отсутствия в семье и в регистрах HLA-совместимого донора у 26 (26 %) пациентов была осуществлена родственная гаплоидентичная ТГСК.

Цитогенетические исследования, включая многоцветную флуоресцентную гибридизацию *in situ* (mFISH) (рис. 1), проводили стандартными методами [7, 13]. Интерпретацию хромосомных нарушений осуществляли согласно Международной классификации цитогенетических нарушений у человека [14].

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение AnalystSoft Inc., StatPlus 2009. При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМИ РЕЦИДИВАМИ

Результаты серийных цитогенетических исследований опухолевых клеток больных ОМЛ и ОЛЛ (табл. 2 и 3) демонстрируют широкий спектр хромосомных нарушений как до трансплантации, так и после нее. Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что нарушения хромосом не были идентичными и затрагивали почти все хромосомные пары. При этом на этапе ПТР у многих больных имели место дополнительные к исходному кариотипу хромосомные нарушения (см. табл. 2, выделены

полужирным шрифтом). Детальный анализ изменений хромосом на этапе ПТР при ОМЛ и ОЛЛ показал, что аномальный кариотип был у подавляющего числа больных как ОМЛ, так и ОЛЛ (90 vs 97 % соответственно).

Следует отметить, что доля СК при ОЛЛ была статистически значимо выше, чем при ОМЛ (67 vs 36 % соответственно; $p = 0,002$). Доля СК с 4 и более нарушений хромосом на клетку у больных ОЛЛ в возрасте 1–18 лет (табл. 4) была также больше, чем у больных ОМЛ (60 vs 30 % соответственно; $p = 0,03$). Кроме того, при ОЛЛ и ОМЛ была отмечена разница в числе СК+ лейкозов, когда трансплантация выполнена в активной фазе острого лейкоза (70 vs 32 % соответственно; $p = 0,007$). Вместе с тем у больных с трансплантацией в ремиссии ОЛЛ и ОМЛ никаких различий в отношении лейкозов с 4 и более хромосомных нарушений не обнаружено (табл. 5). Вероятно, статистически значимое увеличение частоты СК у больных с трансплантацией при ОЛЛ обнаружено впервые. Одним из возможных объяснений этого феномена может быть то, что в наших наблюдениях отдавали предпочтение интенсивным режимам кондиционирования больше при ОЛЛ, чем при ОМЛ (56 vs 39 % соответственно; $p = 0,07$).

КЛОНОВАЯ ЭВОЛЮЦИЯ КАК ПУТЬ ФОРМИРОВАНИЯ СЛОЖНОГО КАРИОТИПА

Одним из известных путей возникновения дополнительных аномалий кариотипа опухолевых элементов

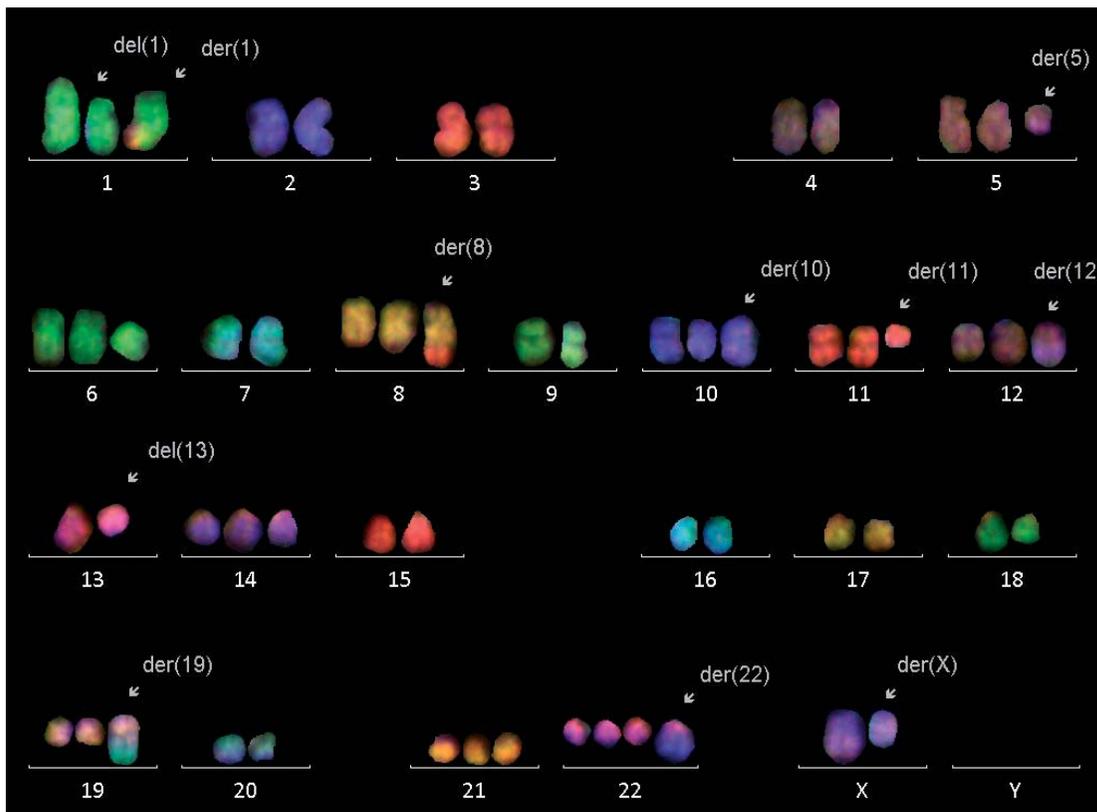


Рис. 1. Посттрансплантационный рецидив острого лимфобластного лейкоза со сложными хромосомными нарушениями. Кариограмма клетки костного мозга (метод mFISH): ish.58,X, t(X;10)(q22;q22), +1, del(1)(p31), der(1)t(1;21)(q3?;q11), +5, der(5)t(2;5)(?;q11), +6, +8, t(8;11)(q22;q13), +10, +11, +12, der(12)t(12;14)(q13;q11), del(13)(q2?), +14, +19, der(19)t(7;19)(q11;q13), +21, +22, +22, der(22)t(10;22)(q11;q11)

Fig. 1. Post-transplantation relapse of acute lymphoblastic leukemia with complex chromosomal aberrations. Bone marrow cell karyogram (mFISH): ish.58,X, t(X;10)(q22;q22), +1, del(1)(p31), der(1)t(1;21)(q3?;q11), +5, der(5)t(2;5)(?;q11), +6, +8, t(8;11)(q22;q13), +10, +11, +12, der(12)t(12;14)(q13;q11), del(13)(q2?), +14, +19, der(19)t(7;19)(q11;q13), +21, +22, +22, der(22)t(10;22)(q11;q11)

Таблица 2. Сопоставление данных цитогенетического исследования до и после аллотГСК у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов

№	Больной		Кариотип		Количество изменений
	Имя, пол, возраст (лет)	До аллотГСК	После аллотГСК		
ОМЛ					
1	Г., муж., 2	47,XY, +21	47,X, add(Y)(q12) , +21	+1	
2	К., жен., 2	47,XX, +21	47,XX, +21	Нет	
3	Б., жен., 3	47,XX, t(9;11)(p22;q23)	47,XX, t(9;11)(p22;q23), +21	+1	
4	Ж., муж., 3	48,XY, t(6;9)(p23;q34), +8, +13	49,XY, t(6;9)(p23;q34), +8, +13, -15, +der(21)t(15;21)(q22;q22)x2/47,XY, t(6;9)(p23;q34), +8, add(18)(q23)	> +3	
5	Ф., муж., 3	46,XY, dup(1)(q21q32)	48,XY, add(1)(p36), -2, add(3)(q?), add(4)(q32), +14, +22, +mar	ННК	
6	К., муж., 3	67<3n>, XY, -X, -1, der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2, -7, +8, del(8)(q11q23), -9, -10, +13, der(13)t(1;13)(q21;q34)x2, -17, -18, +19, +21, +22	75<3n>, XY, -X, -1, der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2, +3, +4, +5, del(5)(q13)x2 , +6, -7, +8, del(8)(q11q23), -9, +13, der(13)t(1;13)(q21;q34)x2, +15, -17, +19, +20, +21, +22	> +3	
7	Х., жен., 5	46,XX, t(8;12)(q12;p13)	46,XX, t(8;12)(q12;p13)	Нет	
8	С., жен., 7	46,XX, t(11;19)(q23;p13)	46,XX, t(1;8)(p36;q13) , t(11;19)(q23;p13)/46,XX, der(11), del(11)(p11p15)t(11;19)(q23;p13) , der(19)t(11;19)	+2	
9	Т., муж., 7	45,XY, -7	45,XY, -7	Нет	
10	С., жен., 7	46,XX	46,XX, der(1)t(1;17)(p36;q21), -7, +9, del(9)(q12), -17, +mar	> +3	
11	М., жен., 7	46,XX, t(9;11)(p22;q23)	46,XX, t(9;11)(p22;q23)	Нет	
12	Б., муж., 7	46,XY	46,XY, del(2)(q3?3), del(5)(q2?2), add(19)(q13)[2]/46, idem, add(X)(p22), del(5)(q31), add(6)(q25), add(9)(p24)	> +3	
13	П., жен., 9	46,XX, t(8;21)(q22;q22)	46,XX, t(8;21)(q22;q22)	Нет	
14	Н., муж., 13	47,XY, +8	47,XY, t(2;19)(q21;q13) , +8	+1	
15	Д., муж., 14	46,XY, del(2)(q33q37)	46,XY, del(2)(q33q37)	Нет	
16	Б., жен., 14	49,XX, +X, +4, t(8;21)(q22;q22), +15	49,XX, +X, ins(1;?)(p13;?), inv(2)(p21q21) , +4, t(8;21)(q22;q22), +15, der(17)del(17)(p11p13)add(17)(q25)/49, idem, del(20)(q11)/49, idem, add(22)(q13)	> +3	
17	Ш., жен., 18	45,XX, -7	45,XX, -7	Нет	
18	С., жен., 18	46,XX	46,XX, del(15)(q21)	+1	
19	П., жен., 19	46,XX, t(9;11)(p22;q23)	46,XX, t(9;11)(p22;q23), del(11)(q23)	+1	
20	А., муж., 20	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22)	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22)	Нет	
21	В., жен., 20	45,XX, inv(3)(q21;q26), -7	45,XX, inv(3)(q21;q26), t(2;3)(q?12;q21) , -7	+1	
22	Р., муж., 23	45,XY, t(3;5)(q29;q15), -7, add(11)(p15)	46,XY, add(3)(p2?6), del(5)(q31), add(7)(q1?1) , add(7)(q?21), del(9)(q22) , add(11)(p15)	> +3	
23	Д., муж., 24	46,XY, del(16)(q13)	45,X, -Y	ННК	
24	В., муж., 26	46,XY, inv(16)(p13q22)	46,XY, del(20)(q11)	ННК	
25	Г., муж., 26	47,XY, add(4)(q31), -18, -21, +add(22)(q13)x3	46,XY, add(3)(q26), -14, -18, -21, +add(22)(q13)x3	+2	
26	М., жен., 26	46,XX	45,X, -X, der(11)add(11)(p15)del(11)(q23)/46, idem, +21	+3	
27	И., жен., 27	45,XX, t(1;13)(q23;q14), der(1)t(1;3)(q21;?), der(3)t(3;5)(?;?), inv(3)(p21q25), t(4;15)(p14;q22), der(5)t(16;3;5)(?;?;?;?), -7, t(8;17)(q22;q25), der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;9;1)(q22;?;q21), del(16)(p12)	45,XX, -7/45,XX, add(2)(q11) , -7, t(11;19)(p11;p13), del(9)(q12)/45,XX, t(1;13)(q23;q14), der(1)t(1;3)(q21;?), der(3)t(3;5)(?;?), inv(3)(p21q25), t(4;15)(p14;q22), der(5)t(16;3;5)(?;?;?;?), -7, t(8;17)(q22;q25), der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;9;1)(q22;?;q21), del(16)(p12)	+3	
28	М., муж., 28	46,XY	50,XY, +4, +8, +10, +22/47,XY, +8	> +3	
29	К., жен., 28	46,XX	48,XX, +21, +21	+2	
30	С., муж., 29	46,XY, t(8;21)(q22;q22), add(17)(q25)	46,XY, add(1)(p36) , t(8;21)(q22;q22), add(17)(q25)	+1	
31	Б., жен., 30	46,XX, del(5)(q31q33), del(6)(q21q23), del(15)(q21)	45,XX, del(5)(q31q33), del(6)(q21q23), der(11)t(11;13)(p11;q12), -13, del(15)(q21)	+2	
32	И., жен., 31	46,XX	ish.47,X, t(X;3)(p11;p25), i(1)(q10), der(6)t(6;8)(p24;q24)x2, del(7)(q11), der(8)t(6;8)	> +3	
33	К., муж., 32	54,XY, +5, +6, +7, +8, +13, +14, +19, +21	48,XY, -7,+9, t(11;17)(q23;q21),+19,+21	ННК	
34	Б., муж., 35	46,XY	48,XY, t(1;12)(p13;q13), del(3)(q21q25), +8, +13	> +3	
35	И., муж., 39	47,XY, +21	48,XY, +9, del(11)(p13) , +21	+2	
36	М., муж., 39	46,XY, del(11)(q23)	45,XY, del(11)(q23), -13, del(14)(q24)	+2	
37	С., муж., 39	46,XY, del(5)(p15)	46,XY, t(11;12)(q13;p13)	ННК	
38	В., жен., 43	46,XX, t(15;17)(q22;q21)	46,XX, t(15;17)(q22;q21)	Нет	
39	С., муж., 43	47,XY, del(7)(q31), +8, inv(16)(p13q22)	46,XY, del(20)(q11)	ННК	
40	Д., муж., 44	46,XY, del(9)(q13)	46,XY, inv(3)(q21q26), der(1;7)(q10;p10), -17, +mar	ННК	
41	Т., муж., 49	46,XY, t(5;13)(q31;q23)	46,XY, der(21)t(1;21)(q10;p10)	ННК	
42	М., жен., 51	46,XX, del(2)(p21), add(3)(q2?6)	ish.46,XX, der(2)t(2;3)(p21;q2?6)t(2;3)(q33;?), der(3)t(2;3)(p21;q2?6), der(3)t(3;11)(q31;q13)/46, idem, i(17)(q10)	+2	
43	В., жен., 52	47,XX, +21	47,XX, +21	Нет	
44	А., муж., 54	46,XY, der(1;7)(q10;p10)	46,XY, der(1;7)(q10;p10)	Нет	

Сложный кариотип при рецидивах острых лейкозов

Больной		Кариотип		
№	Имя, пол, возраст (лет)	До аллотГСК	После аллотГСК	Количество изменений
45	Р., жен., 54	45-46,XX, der(6)t(1;6)(p10;q10), -3, -5, del(7)(q22), +8, -17, -19, +20, add(20)(q13), +22, +mar	44,XX, der(1)t(1;18)(p10;q10), del(3)(p13), der(4)t(4;?;11)(q35;?;13), -5, der(6)t(1;6)(p10;q10), del(7)(q22), +8, del(8)(p21), add(12)(q12), -17, -18, -19, add(20)(q13), +22	> +3
46	Я., жен., 60	43-44,XX, del(3)(p21), -5, add(7)(q22), +8, del(8)(p21), add(12)(p13), -13, -17, der(19)del(19p13)add(19q13), -21, -22, +mar1, +mar2	43-44,XX, del(3)(p21), -5, add(7)(q22), +8, del(8)(p21), add(12)(p13), -13, -17, der(19)del(19p13)add(19q13), -21, -22, +mar1, +mar2	Нет
ОЛЛ				
47	Т., муж., 19 мес.	46,XY, t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21), add(17)(p13)	46,XY, t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21)/46,XY, t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21), der(17)t(8;17)(q11;p13)/46,XY, t(3;4)(q21;q31), t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21)	+2
48	М., муж., 6	46,XY	46,XY	Нет
49	Г., муж., 7	46,XY, t(9;22)(q34;q11)	46,XY, t(9;22)(q34;q11)	Нет
50	М., муж., 7	46,XY, t(3;4)(p21;p16), del(6)(q21q25)	46,XY, del(6)(q21q25)/46,XY, t(3;4)(p21;p16)/46,XY, del(6)(q21q25), add(16)(p13)	+1
51	К., муж., 13	48,XY, add(5)(q35), t(9;22)(q34;q11), +17, i(17)(q10), +19	49,XY, +X, del(2)(q33), +5, del(5)(q15q33), +8, t(9;22)(q34;q11), del(11)(p15), add(19)(q13)	> +3
52	К., жен., 16	46,XX, t(4;11)(q21;q23)	47,XX, +X, +i(3)(q10), t(4;11)(q21;q23), del(16)(p13), -17, add(21)(q22)	> +3
53	П., муж., 17	48,XY, del(5)(q31q35), +10, der(10)t(10;17)(q22;q21), +22	48,XY, del(5)(q31q35), +10, der(10)t(10;17)(q22;q21), +22	Нет
54	С., муж., 17	45,XY, t(2;9)(p21;q13), t(4;12)(q25;q13), t(11;14)(p13;q11), del(17)(p11)	45,XY, der(2)t(2;9)(p21;q13), t(4;12)(q25;q13), -9, t(11;14)(p13;q11), del(17)(p11)	+1
55	Р., муж., 17	47, XY, +X	45,XY, +X, -5, -16, -17, add(19)(p13), +mar/46,XY, +Y	> +3
56	Д., муж., 19	46,XY, t(1;11)(q21;p15), del(2)(q23), del(6)(q15q23)	46,XY, del(2)(q23), del(6)(q15q23), +8, del(16)(q22), -20/46,XY, t(1;11)(q21;p15), del(2)(q23), del(6)(q15q23)	> +3
57	З., муж., 20	46,XY, t(9;22)(q34;q11)	46,XY, t(9;22)(q34;q11), i(8)(q10), add(11)(p13), del(12)(p12p13), add(15)(p11)	> +3
58	Т., жен., 26	47,XX, +8/48, idem, +20	47,XX, +11	ННК
59	Л., жен., 29	46,XX, add(1)(p36), -6, add(10)(p11), del(12)(q15;q22), del(16)(q22), +mar	46,XX, der(1)t(1;3)(p32;p21), i(6)(p10), der(10)t(X;10)(p11;p11), del(12)(q15q22), del(16)(q22)/47, idem, +21	+3
60	С., жен., 37	47,XX, der(6)t(6;12;13)(q23;q13;q13), -9, der(12)t(6;12)(q23;q13), del(13)(q14), +22, +22, der(22)t(9;22)(q34;q11)x2	ish.47,XX, der(6)t(6;12;13)(q23;q13;q13), -9, der(12)t(6;12)(q23;q13), del(13)(q14), +22, +22, der(22)t(9;22)(q34;q11)x2	Нет
61	К., муж., 42	46,XY, add(1)(q32), del(2)(p21), der(5)t(5;?)(q31;?), add(7)(p22), der(9)t(9;?), add(14)(p11), add(19)(p13), add(21)(q22), del(22)(q11)	46,XY, der(1)t(1;?) (q21;?), add(1)(q32), add(4)(p16), der(5)t(5;?) (q31;?)x2, add(7)(p22), t(9;22)(q34;q11), del(11)(q23), add(14)(p11), add(21)(q22)	+3

ПРИМЕЧАНИЕ. Хромосомные нарушения обозначены следующим образом: +1 — приобретение одного нарушения; +2 — приобретение двух нарушений; > +3 — приобретение трех и более хромосомных нарушений. Дополнительные к исходному кариотипу хромосомные нарушения выделены полужирным шрифтом. ННК — новый независимый клон.

Таблица 3. Хромосомные нарушения при рецидивах ОМЛ и ОЛЛ после аллотГСК

Вариант лейкоза	ОМЛ	ОЛЛ
Всего	61	39
Нормальный кариотип	6 (10 %)	1 (3 %)
Аномальный кариотип	55 (90 %)	38 (97 %)
Транслокация 11q23/MLL	8 (13 %)	2 (5 %)
t(8;21)	3 (5 %)	—
t(15;17)	1 (2 %)	—
t(12;21)	—	3 (8 %)
t(9;22)	—	1 (3 %)
del(5q)	1 (2 %)	—
del(11q23)	2 (3 %)	—
del(20q)	2 (3 %)	—
Другие	2 (3 %)	—
+21	4 (7 %)	1 (3 %)
+8	2 (3 %)	—
Другие трисомии	2 (3 %)	2 (5 %)
-7 (одиночная)	2 (3 %)	—
Перестройки 12 p	2 (3 %)	—
Сложный кариотип	22 (36 %)	26 (67 %)
3 aberrации	2 (9 %)	2 (8 %)
4 aberrации	4 (18 %)	5 (19 %)
≥ 5 aberrаций	16 (73 %)	19 (73 %)
Другие aberrации	2 (3 %)	3 (8 %)

Таблица 4. Сложный кариотип с 4 и более хромосомными нарушениями при посттрансплантационных рецидивах ОМЛ и ОЛЛ в разных возрастных группах

Возраст, лет	Число больных, n* (%)		
	ОМЛ	ОЛЛ	p
1-18	7/23 (30)	15/25 (60)	0,03
19-40	8/25 (32)	7/11 (64)	0,08
41-60	5/13 (39)	2/3 (67)	0,30

* Числитель — число больных с 4 и более нарушениями хромосом, знаменатель — общее число больных.

Таблица 5. Сложный кариотип с 4 и более хромосомными нарушениями при посттрансплантационных рецидивах ОМЛ и ОЛЛ у больных с разным клиническим статусом на момент аллотГСК

Статус на момент аллотГСК	Число больных, n* (%)		
	ОМЛ	ОЛЛ	p
1 ремиссия	3/13 (23)	2/7 (29)	0,600
≥ 2 ремиссий	6/14 (43)	8/12 (67)	0,200
Вне ремиссии	11/34 (32)	14/20 (70)	0,007

* Числитель — число больных с 4 и более нарушениями хромосом, знаменатель — общее число больных.

является его генетическая эволюция. По нашим данным (табл. 6), этот феномен имел место при обоих вариантах острого лейкоза. При этом частота клоновой эволюции и

Таблица 6. Изменения кариотипа при рецидивах ОМЛ и ОЛЛ после аллоТГСК

Вариант лейкоза	ОМЛ	ОЛЛ	<i>p</i>
Число больных	46	15	
Кариотип не изменился	12 (26 %)	4 (27 %)	0,60
Новый независимый клон	8 (17 %)	1 (6 %)	0,90
Клоновая эволюция (частота)	26 (57 %)	10 (67 %)	0,80
Клоновая эволюция с приобретением ≥ 3 перестроек	13/26 (46 %)	7/10 (70 %)	0,18

степень сложности приобретенных изменений хромосом при ОЛЛ оказались несколько выше, чем при ОМЛ (разница статистически незначима; $p = 0,2$). Как отмечалось выше, указанная разница могла быть связана с тем, что при подготовке к трансплантации имелась тенденция к более частому использованию интенсивных миелоаблативных режимов кондиционирования у больных ОЛЛ, чем ОМЛ. Очевидно, что ведущим звеном в этих режимах, которое может быть ответственно за появление дополнительных хромосомных изменений у больных после трансплантации, служат цитостатические препараты. Одним из доводов в пользу правомочности данной концепции может быть то, что у больных ОЛЛ с трансплантацией вне ремиссии и, следовательно, с большей резистентностью к химиотерапии частота СК с 4 и более хромосомными нарушениями была отчетливо выше ($p = 0,007$), чем у аналогичной группы с ОМЛ (см. табл. 5). В этом же убеждают недавно полученные нами и пока не опубликованные результаты серийных цитогенетических исследований у больных острыми лейкозами, получавших химиотерапию. Согласно этим данным, доля пациентов с СК при ОМЛ и ОЛЛ составила 30 и 54 % соответственно, в то время как клоновая эволюция кариотипа имела место у 11 (36 %) из 30 и у 7 (46 %) из 15 больных ОМЛ и ОЛЛ соответственно.

КОНЦЕПЦИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ СО СЛОЖНЫМ КАРИОТИПОМ ПРИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ РЕЦИДИВАХ

Поскольку появление клеток с СК во многом связано с предшествующей химиотерапией и может быть ответственно за развитие ПТР, устранить или предотвратить последние с помощью интенсивной противоопухолевой терапии удается крайне редко. Данное обстоятельство ставит исследователей перед необходимостью воздерживаться от дальнейшей эскалации химиотерапии на этапе профилактики и лечения ПТР у больных с СК+ ОМЛ [8]. При этом, если у больных имеется HLA-совместимый родственник или неродственный донор, основной акцент должен быть сделан на раннее проведение ТГСК, дополненной в посттрансплантационный период инфузиями донорских лимфоцитов (ИДЛ) [15, 16], использованием гипометилирующих препаратов [17, 18], таргетной терапией [18, 19] и других апробированных для лечения ПТР подходов [20, 21]. В качестве иллюстрации приводим краткое описание собственного клинического наблюдения больной ОМЛ с СК в ПТР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первые симптомы заболевания (слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам) у

51-летней женщины (№ 41) появились в марте 2007 г. В общем клиническом анализе крови от 12.09.07 г.: гемоглобин — 79 г/л, тромбоциты — 247×10^9 /л, лейкоциты — $5,1 \times 10^9$ /л с 1 % бластных элементов. В миелограмме от 12.09.07 г.: гранулоцитопозз относительно зрелый, представлен достаточно хорошо с 16,6 % бластных клеток. В то же время отмечено повышенное число мегакариоцитов, а клетки эритроидного ряда практически отсутствовали. Кариотип клеток костного мозга был следующим: 46,XX, del(2)(p21)[3]/46, idem, add(3)(q2?6)[15]/46,XX[2]. На основании этих данных был поставлен диагноз рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ-2), показатель индекса IPSS — 3. Больная имела полностью HLA-совместимого брата, и был поставлен вопрос об аллоТГСК. Результаты типирования и ЦМВ-статус донора и реципиента представлены в табл. 7 и 8. В дальнейшем в крови содержание бластных клеток повысилось до 3 %, в то время как снизилось до 6,2 % в костном мозге.

АллоТГСК была проведена 18.01.08 г. после кондиционирования флударабином (суммарная доза — 250 мг) и бусульфаноном (суммарная доза — 456 мг). Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина (РТПХ) использовали циклоспорин А (суммарная доза — 1368 мг) и метотрексат (суммарная доза — 48 мг). В итоге было перелито $12,3 \times 10^6$ клеток CD34+/кг массы тела. Восстановление показателей крови наблюдали в ожидаемые сроки. Уровень лейкоцитов более 1×10^9 /л и тромбоцитов более 20×10^9 /л достигнут на Д+16, а нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л — на Д+19.

В миелограмме от 18.02.08 г.: клеточность — 62×10^9 /л, бластных клеток — 6 %. Донорский химеризм 55 %. Цитогенетическое исследование выявило нормальный мужской кариотип 46,XY[40]. Однако уже на Д+68 (27.03.08 г.) в контрольной миелограмме содержание бластных элементов достигло 15 %, кариотип был женский с отмеченными ранее нарушениями хромосом: 46,XX, del(2)(p21), add(3)(q2?6)[9]/46,XX[2]/46,XY[9], что совпало по времени с дальнейшим снижением донорского химеризма до 40 %. На основании всех этих данных у больной был диагностирован ранний ПТР миелодиспластического синдрома (МДС), что поставило нас перед необходимостью отменить циклоспорин А и начать цикл ИДЛ CD3+ в дозе 1×10^7 /кг, что сопровождалось появлением клинических признаков РТПХ с вовлечением кишечника II степени.

Между тем в миелограмме от 21.04.08 г. (Д+93) содержание бластных клеток достигло 22 %, что указывало на трансформацию МДС в ОМЛ. При этом изменения кариотипа носили прежний характер: 46,XX, del(2)(p21), add(3)(q2?6)[16]/46,XX[4], в то время как исследование химеризма выявило менее 30 % донорских клеток. В те-

Таблица 7. Данные типирования донора и реципиента

	A	B	DRB1	DRB
Донор	02,03	07,40	08,15	5
Реципиент	02,03	07,40	08,15	5

Таблица 8. ЦМВ-статус донора и реципиента

	ПЦР	IgM	IgG
Донор	-	-	+
Реципиент	-	+(слабо)	+

чение 5 дней (23–27.04.08 г.) была проведена терапия децитабином в дозе 20 мг/м² (30 мг в сутки), а 07.05.08 и 02.06.08 г. осуществлены повторные ИДЛ в возрастающих дозах. В результате такой терапии содержание бластных клеток в миелограмме на Д+125 удалось снизить до 2 %, а донорский химеризм возрос сначала до 70 %, а потом и до 95 % (10.06.08 г.). Таким образом, возвращение нормального мужского донорского кариотипа (46,XY) и полный донорский химеризм, свидетельствующие не только о клинико-гематологической, но и молекулярно-биологической ремиссии у этой больной, были достигнуты только децитабином и ИДЛ без использования цитостатических препаратов. При этом была зафиксирована смена группы крови с (0)I+ на АВ(IV)+. Осложнения терапии на этом этапе характеризовались развитием тяжелой формы хронической РТПХ с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек. Интенсивное лечение РТПХ, включая 11 сеансов фотофереза, дало эффект. Наряду с этим было повторно документировано сохранение у больной полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссий.

Очередной рецидив заболевания был зафиксирован 7.12.10 г., когда в миелограмме было обнаружено 55 % бластных клеток. При стандартном цитогенетическом исследовании кариотип стал сложнее по сравнению с более ранними данными. Хромосомные перестройки были идентифицированы с помощью mFISH: ish.46,XX, der(2)t(2;3)(p21;q226)t(2;3)(q33;?), der(3)t(2;3)(p21;q226), der(3)t(3;11)(q31;q13)/46,idem, i(17)(q10) (рис. 2).

В связи с повторным ПТР ОМЛ и высоким содержанием бластных клеток в костном мозге больной сначала был проведен курс лечения малыми дозами цитарабина (Цитозар), а затем по схеме «7+3». Очередная клинико-гематологическая, но не цитогенетическая ремиссия (при полном донорском химеризме) была достигнута 26.01.11 г. На этом фоне было отмечено прогрессирование хронической РТПХ кожи и слизистых. Предпринята попытка купировать РТПХ метилпреднизолоном (Метипред), микофеноловой кислотой (Селлсепт), сиролимусом и экстракорпоральным фотоферезом.

Кроме того, в период с 28.02.11 по 4.03.11 г. и с 3.05.11 по 7.05.11 г. были проведены два новых курса лечения децитабином. На фоне приема сиролимуса была отмечена тенденция к артериальной гипертензии и головная боль. При этом концентрация препарата в крови повышалась до 21 нг/мл, что послужило основанием для временной его отмены. Проведенное на этом этапе цитогенетическое исследование (17.08.11 г.) обнаружило мужской кариотип (46,XY) во всех 20 анализированных клетках, а химеризм был полным донорским. В дальнейшем из-за наличия распространенной формы хронической РТПХ больная продолжала получать микофеноловую кислоту (1500 мг/сут), сиролимус (2 мг/сут) и иматиниб (100 мг/сут).

Последнее ухудшение состояния наблюдалось 1.04.2012 г., когда появились фебрильная лихорадка, тошнота, рвота и жидкий стул. При поступлении в клинику из-за гиповолемического шока, почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и ДВС-синдрома состояние больной было расценено как крайне тяжелое. В этих условиях стала нарастать дыхательная недостаточность, появились боль в костях, признаки отека легких и цианоз с пятнами гипостаза как на верхних, так и на нижних конечностях. Больная была переведена на ис-

кусственную вентиляцию легких, состояние оставалось крайне тяжелым за счет нестабильной гемодинамики и ДВС-синдрома. Смерть наступила 1.04.12 г.

На секции признаков инфекции не обнаружено. Одной из возможных причин ухудшения состояния больной в условиях отсутствия инфекции и признаков рецидива острого лейкоза могла быть повышенная реакция на сиролимус, описание которой в литературе в последнее время появлялось неоднократно [22].

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что доля больных острыми лейкозами с СК, не получавших лечение, составляет 6–12 % [4, 6]. В то же время их удельный вес среди пациентов, получавших цитостатические препараты, а также при ПТР намного выше [7]. Согласно представленным здесь данным, у больных с ПТР ОМЛ и ОЛЛ их доля достигает 36 и 67 % соответственно. Следует отметить, что $\frac{3}{4}$ из них при обоих вариантах острого лейкоза приходится на лейкозы с наиболее сложными (5 и более повреждений хромосом на кариотип) нарушениями. Неблагоприятное прогностическое значение этих нарушений при ОМЛ установлено давно [4]. При этом успех как химиотерапии, так и аллотГСК в этой группе больных был минимальным [7, 8]. Скорее всего, именно поэтому тактика ведения этих пациентов в посттрансплантационный период варьировала от сдерживающей лейкоз терапии «спасения» до аллотГСК с применением ИДЛ и других эффективных в плане лечения ПТР препаратов. Специальных исследований, посвященных изучению природы возникновения СК и анализу результатов лечения таких больных, пока недостаточно [1, 7, 8], в то время как их актуальность сомнений не вызывает.

Поскольку из нашей работы следует, что усложнение исходного кариотипа может быть непосредственно связано с проводимой цитостатической терапией, а также с режимом кондиционирования, наращивание цитостатического потенциала, направленного на предотвращение или лечение рецидивов у больных со сложными нарушениями кариотипа, скорее всего, не оправданно. В то же время в условиях высокого риска ПТР есть настоятельная необходимость активного ведения их в посттрансплантационный период с применением ИДЛ, гипометилирующих агентов и других, зарекомендовавших себя при лечении ПТР подходов [17, 18]. К сожалению, накопленный к настоящему времени опыт в этом направлении недостаточен и не столь обнадеживающий. На наш взгляд, более перспективным представляется недавно высказанное предложение при наличии у этих пациентов донора проводить аллотГСК как можно раньше, т. е. не дожидаясь окончания стандартной химиотерапии и достижения весьма проблематичной для таких больных клинико-гематологической и цитогенетической ремиссий [8]. Иными словами, весь акцент перенесен на посттрансплантационный период и рассчитан на антилейкозный эффект трансплантата на фоне ИДЛ. Для достижения этой цели стандартно использовавшийся ранее режим кондиционирования FLAMSA (флударабин, цитарабин, амсакрин) был модифицирован и «ослаблен» до FLAMSA-RIC. Полученные авторами результаты ранней аллотГСК с последующим введением эскалированных доз ИДЛ для этой группы больных оказались успешными. В итоге полные клинико-гематологические

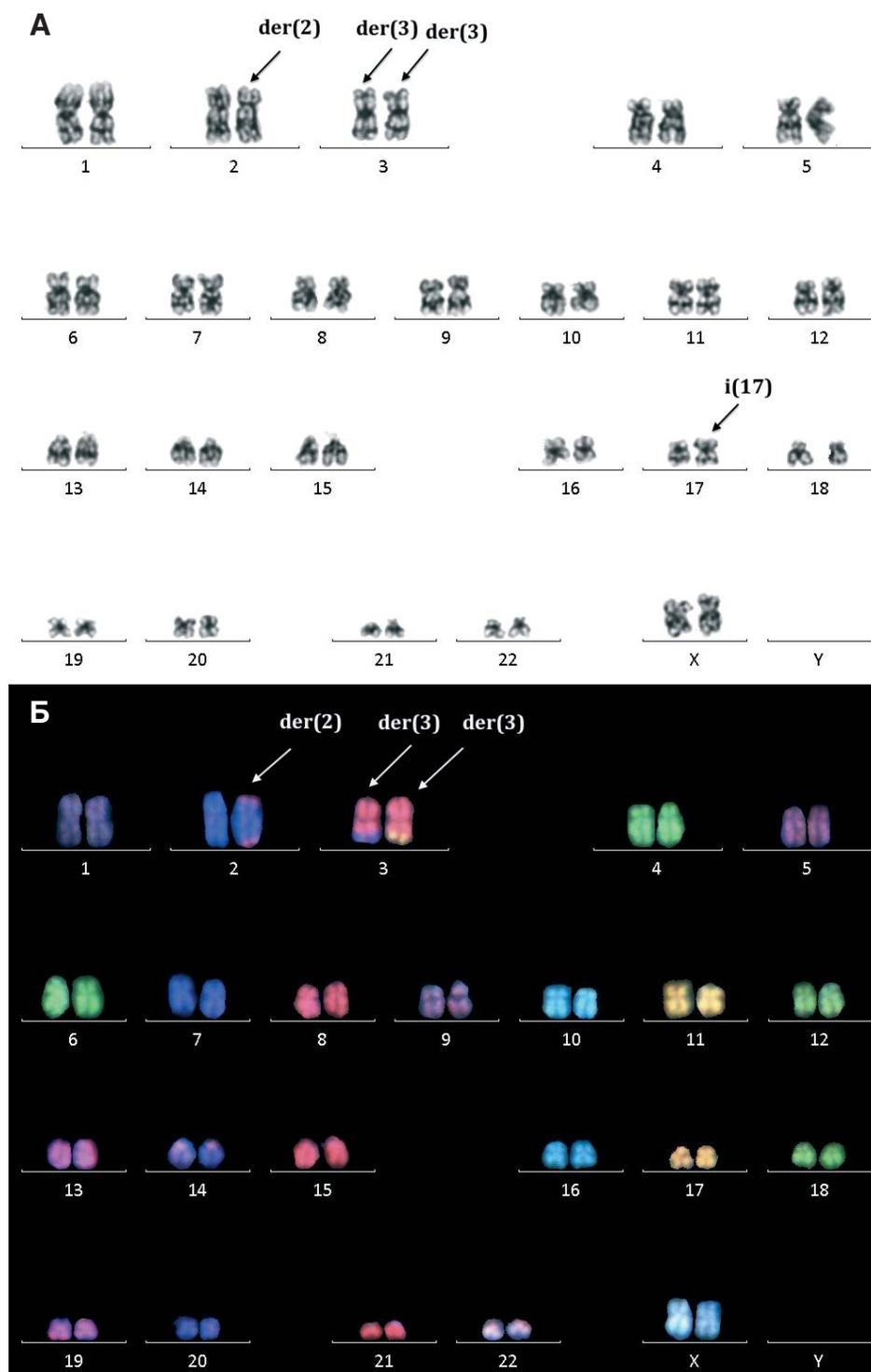


Рис. 2. Посттрансплантационный рецидив ОМЛ со сложными хромосомными нарушениями:

А — стандартная цитогенетика (GTG-бэндинг); *Б* — метод mFISH: ish.46,XX, der(2)t(2;3)(p21;q2?6)t(2;3)(q33;?), der(3)t(2;3)(p21;q2?6), der(3)t(3;11)(q31;q13)/46,idem, i(17)(q10)

Fig. 2. Post-transplantation relapse of acute lymphoblastic leukemia with complex chromosomal aberrations: *A* — standard cytogenetic method (GTG-banding); *B* — mFISH method: ish.46,XX, der(2)t(2;3)(p21;q2?6)t(2;3)(q33;?), der(3)t(2;3)(p21;q2?6), der(3)t(3;11)(q31;q13)/46,idem, i(17)(q10)

ремиссии после аллоТГСК были достигнуты у 16 из 18 пациентов, 11 из которых находятся под наблюдением в ремиссии более 50 мес. В то же время среди умерших пациентов рецидивы заболевания имели место у 4, в то время как 3 других умерли в ремиссии.

В свете этих данных интенсивность цитостатической терапии перед аллоТГСК у наших больных была значительно выше, а сама трансплантация проводилась позднее (медиана времени от диагноза до аллоТГСК при ОМЛ и ОЛЛ составила 496 и 691 день соответственно, в то время как у исследователей из Германии она равнялась всего 80 дням). Полученные результаты позволяют сделать важный вывод о необходимости незамедлительного поиска донора для больных острыми лейкозами с СК, а при наличии последнего — о проведении им ранней аллоТГСК. В том случае, если же такая возможность

упущена, ввиду высокого риска ПТР у больных с СК+ОМЛ для его профилактики на посттрансплантационном этапе должны быть использованы ИДЛ [8, 19, 20], гипометилирующие агенты [20], полностью транс-ретиноевая кислота [21], а также некоторые другие подходы.

Что касается ОЛЛ с СК, опыт их успешного лечения пока недостаточен [23]. Вместе с тем очевидно, что при наличии в клетках таких мишеней, как химерный ген *BCR/ABL* или антиген CD20, речь в первую очередь должна идти о соответствующей таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ или ритуксимабом. Не исключается, что определенную вспомогательную роль в профилактике и лечении ПТР при ОЛЛ с СК могут играть и ИДЛ, и гипометилирующие агенты. Однако определение оптимальной временной «ниши» в современных лечебных протоколах — задача исследований ближайшего будущего [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наметился некоторый прогресс в понимании возникновения СК у больных острыми лейкозами. АллоТГСК, выполненная на ранних этапах, безусловно, оправдана у данной категории больных ОМЛ и ОЛЛ. Что касается вспомогательной терапии и профилактики ПТР, проблема должна изучаться в условиях активного молекулярного мониторинга.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.Л. Гиндина.

Сбор и обработка данных: Т.Л. Гиндина, Н.В. Семенова, Н.В. Станчева, О.А. Слесарчук, В.Н. Вавилов, Е.В. Морозова.

Предоставление материалов исследования: Е.Н. Николаева, М.Е. Власова, А.Л. Алянский.

Анализ и интерпретация данных: Т.Л. Гиндина.

Подготовка рукописи: Т.Л. Гиндина.

Окончательное одобрение рукописи: Б.В. Афанасьев, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко.

Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dobbelsstein C., Dammann E., Weissinger E. et al. Prognostic impact of a newly defined structurally complex karyotype in patients with AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation [abstract]. *Blood*. (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2013; 122(21): 3362–3.
2. Mohr B., Stolzel F., Kramer M. et al. Karyotypic complexity in acute myeloid leukemia in the context of adverse prognosis [abstract]. *Blood*. (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2013; 122(21): 489.
3. Rogers H.J., Vardiman J.W., Anastasi J. et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014; 99(5): 821–9.
4. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin. Oncol.* 2008; 35(4): 365–77.
5. Gohring G., Michalova K., Beverloo H.B. et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2010; 116(19): 3766–9.
6. 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.
7. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 61–6.

[Gindina T.L., Mamaev N.N., Barkhatov I.M. et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 61–6. (In Russ.)]

8. Schmid C., Schleuning M., Tischer J. et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype — results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(1): 46–53.

9. Zaccaria A., Rosti G., Testoni N. et al. Chromosome studies in patients with nonlymphocytic or acute lymphocytic leukemia submitted to bone marrow transplantation — results of European cooperative study. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1987; 26(1): 51–8.

10. Schmidt-Hieber M., Blau I.W., Richter G. et al. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010; 198(2): 135–43.

11. Chi H.S., Cho Y.U., Park S.H. et al. Comparative analysis of cytogenetic evolution patterns during relapse in the hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy settings of patients with acute leukemia [abstract]. *Blood*. (ASH Ann. Meet. Abstr.) 2013; 122(21): 1320.

12. Yuasa M., Uchida M., Kaji D. et al. Prognostic significance of the cytogenetic evolution after the hematopoietic stem cell transplantation in adult acute myeloid leukemia [abstract]. *Blood*. (ASH Ann Meet. Abstr.) 2013; 122(21): 1391–2.

13. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Кондакова Е.В. и др. Острые лимфобластные лейкозы с высокогиперплоидными кариотипами. *Вестник гематологии*. 2007; 4: 18–23.

[Gindina T.L., Mamaev N.N., Kondakova E.V. et al. Acute lymphoblastic leukemias with highly hyperploid karyotypes. *Vestnik gematologii*. 2007; 4: 18–23. (In Russ.)]

14. Schaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger, 2013.

15. Schmid C., Labopin M., Nagler A. et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukemia working party. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(31): 4938–45.

16. Schroeder T., Czibere A., Platzbecker U. et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013; 27(6): 1229–35.

17. Porter D.L., Alyea E.P., Antin J.H. et al. NCI First International Workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(1): 1467–503.

18. Alyea E.P., DeAngelo D.J., Moldrem J. et al. NCI First International Workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(8): 1037–69.

19. de Lima M., Giral S., Thall P.F. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010; 116(23): 5420–31.

20. de Lima M., Porter D.L., Battiwalla M. et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(1): 4–13.

21. Duque-Afonso J., Lubbert M., Cleary M.L. Epigenetic modifications mediated by the AML1/ETO and MLL leukemia fusion proteins. In: *Epigenetic Therapy of Cancer*. Ed. by M. Lubbert, P.A. Jones. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014: 121–44. DOI 10.1007/978-3-642-38404-2_6.

22. Buron F., Malvezzi P., Villar E. Profiling sirolimus-induced inflammatory syndrome a prospective trisentric observational study. *PloS One*. 2013; 8(1): e53078. DOI: 10.1371/journal.pone.0053078.

23. Kondo T., Tasaka T., Matsumoto K. et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with extramedullary and meningeal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that was successfully treated with dasatinib. *Springer Plus*. 2014; 3(1): 177–82.

24. Maziarz R.T., Slater S. Post-transplant relapse. In: *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Ed. by R.T. Maziarz, S. Slater. Springer Science+Business Media, LLC, 2011: 271–6. DOI 10.1007/978-1-4419-7506-5_24.