

Сравнительный анализ кариотипа у пожилых пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом

С. В. Грицаев, И. С. Мартынкевич, Л. С. Мартыненко, М. В. Москаленко, М. П. Иванова, В. Ю. Аксенова, Н. Ю. Цыбакова, С. А. Тиранова, Н. А. Потихонова, К. М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

Comparison of karyotype of elderly patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia

S. V. Gricev, I. S. Martynkevich, L. S. Martynenko, M. V. Moskalenko, M. P. Ivanova, V. U. Aksenova, N. U. Tsybakova, S. A. Tiranova, N. A. Potihonova, K. M. Abdulkadyrov

SUMMARY

The aim of the study was to compare the karyotype of older patients with MDS and AML as there is the idea that these disorders in the older population are the different stages of the same disease. The karyotype of 244 *de novo* AML patients (median age 65 years) and 149 MDS patients (median age 73 years) was analyzed. Patients with each disease were grouped according to their age (≤ 60 vs ≥ 61 years) and karyotype (normal vs balanced vs imbalanced vs complex). In MDS patients older than 60 years the rate of normal karyotype decreased (28,7% vs 40,3%; $p = 0,141$) and the rate of imbalanced (43,7% vs 33,9%; $p = 0,229$) and complex karyotype (25,3% vs 19,4%; $p = 0,396$) increased as compared with the younger patients. In older AML patients the rate of complex karyotype was significantly higher than in patients younger than 60 years (33,9% vs 8,8%; $p = 0,000$). Irrespective of the morphological variant of the disease the main cytogenetic finding in older patients was the increasing rate of chromosomes 5 and 7 abnormalities. The abnormalities of chromosome 5 were determined in 14,5% of younger patients with MDS vs 29,9% patients older than 60 years ($p = 0,029$). In AML patients the rate of -5/5q- aberrations was 6,6% vs 27,4% in groups ≤ 60 vs ≥ 61 years ($p = 0,000$). The established data support the hypothesis that MDS and AML in some older patients are the manifestation of the same disease.

Keywords

myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, karyotype, age.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

Контакты: genetics.spb@mail.ru

Принято в печать: 11 июня 2010 г.

Целью данного исследования было изучить особенности формирования патологического кариотипа у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) пожилого возраста путем сравнительного анализа хромосомных aberrаций, обнаруживаемых у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и ОМЛ. Были проанализированы данные 244 больных *de novo* ОМЛ (медиана возраста 65 лет) и 149 больных МДС (медиана возраста 73 года). Пациенты с каждым заболеванием были сгруппированы согласно их возрасту (≤ 60 или ≥ 61 года) и кариотипу (нормальный, сбалансированный, несбалансированный, комплексный). У больных МДС частота нормального кариотипа снижалась по мере увеличения возраста: 40,3% в группе младше 60 лет и 28,7% в группе старше 60 лет ($p = 0,141$). Напротив, число больных с несбалансированными и комплексными aberrациями было выше в старшей возрастной группе: 33,9 vs 43,7%; $p = 0,229$ и 19,4 vs 25,3%; $p = 0,396$. У пациентов пожилого возраста с ОМЛ частота комплексного кариотипа была достоверно выше, чем у пациентов моложе 60 лет (33,9 vs 8,8%; $p = 0,000$). Независимо от морфологического варианта заболевания цитогенетическая картина у пожилых больных ассоциировалась с более частым вовлечением в aberrации хромосом 5 и 7. Аномалии хромосомы 5 были обнаружены у 14,5% молодых пациентов с МДС, в то время как у пожилых больных она определялась в 29,9% случаев ($p = 0,029$). У больных ОМЛ частота aberrаций -5/5q- составила 6,6 и 27,4% в группах младше 60 и старше 61 года соответственно ($p = 0,000$). Полученные результаты подтверждают гипотезу, что МДС и ОМЛ у пожилых пациентов — это проявления одного и того же заболевания.

Ключевые слова

миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, кариотип, возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление о миелодиспластическом синдроме (МДС) отражено в классификациях ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани [1, 2]. Принципиальным отличием от предшествующей ФАВ-классификации [3] служит уменьшение количества бластных клеток, разграничивающих МДС и острый миелоидный лейкоз

(ОМЛ), с 30 до 20%. В связи с этим была упразднена такая морфологическая категория, как рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации, и предложен новый вариант: ОМЛ с мультилинейной дисплазией. Критериями диагностики данного варианта ОМЛ были диспластические изменения не менее чем в 50% клеток двух или более ростков миелопоэза независимо от того, было или нет указание

в анамнезе на МДС либо смешанное миелоидное заболевание в предшествующие 6 мес. [1].

В новой редакции классификации ВОЗ была выделена нозология «ОМЛ с МДС-подобными изменениями» [2]. Это было вызвано расширением спектра диагностических критериев, к которым наряду с анамнестическими указаниями и морфологическими изменениями были добавлены цитогенетические маркеры. Последние представлены комплексным кариотипом (3 независимые хромосомные aberrации и более), несбалансированными повреждениями в виде моносомии хромосом 5, 7 и 13, делеций их участков или других хромосом, а также отдельными транслокациями, такими как t(11;16), t(1;3), t(5;12).

Необходимо отметить, что обнаружение некоторых из этих хромосомных aberrаций было предложено использовать в качестве одного из критериев диагностики МДС. Речь идет о случаях персистирующей цитопении неустановленного происхождения, когда количество клеток с признаками дисплазии в одном или более ростках миелопоэза составляет менее 10 %, т. е. при отсутствии или недостаточном объеме морфологического субстрата для диагностики МДС [2].

Таким образом, в отличие от прогностических шкал IPSS [4] и WPSS [5], в которых кариотип — один из маркеров риска, впервые в классификации ВОЗ цитогенетические повреждения приобрели статус самостоятельных диагностических критериев МДС.

Хромосомные aberrации принимают непосредственное участие в становлении и прогрессировании патологического клона МДС [6, 7]. Несмотря на включение ряда транслокаций в состав характерных для МДС цитогенетических повреждений, трансформация в ОМЛ связана преимущественно с потерей или приобретением генетического материала. Предполагается, что подобный сценарий характерен для лиц пожилого возраста, у которых накапливающиеся в течение жизни молекулярно-генетические повреждения создают условия для формирования комплексного кариотипа [7, 8].

Снижение частоты случайных транслокаций у пожилых больных ОМЛ одновременно с увеличением хромосомных aberrаций, типичных для МДС [9], позволяют предположить, что МДС и ОМЛ у лиц старшей возрастной группы — проявления одной болезни, определяемой на разных стадиях своего развития [6–8].

Низкая эффективность лечения больных ОМЛ старших возрастных групп обусловлена рядом факторов, один из них — биологический фенотип лейкозных клеток, в формирование которого помимо генетических повреждений могут быть вовлечены эпигенетические механизмы и стромальное микроокружение [10, 11]. Это обуславливает целесообразность применения комбинации препаратов, действующих на разные биологические мишени [12]. Например, обнаружение характерных для МДС патобиологических феноменов у пожилых больных ОМЛ может послужить основанием для включения в арсенал лекарственных средств, применяемых в лечении больных МДС: гипометилирующих, иммуномодуляторов, блокаторов тирозинкиназ и ряда других.

Целью данного исследования было изучить особенности формирования кариотипа у больных ОМЛ пожилого возраста путем сравнительного анализа хромосомных aberrаций, обнаруживаемых у больных МДС и ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты генетических и морфологических исследований у больных за период с 1990 г. по май 2009 г.

Диагнозы МДС и ОМЛ верифицировались по результатам комплексного обследования, включавшего морфологические, гистологические, цитохимические, иммунологические и цитогенетические методы. Для определения кариотипа у больных было исследовано не менее 20 метафаз.

Для разграничения ОМЛ и МДС использовались критерии классификации ВОЗ [1, 2]. Случаи с транслокациями t(15;17) и t(8;21), а также inv(16), независимо от количества blastов в пунктате костного мозга, были верифицированы как ОМЛ. Отдельные варианты ОМЛ по критериям классификации ВОЗ не выделялись.

Условиями включения больных в данное исследование были: 1) отсутствие в анамнезе предшествующего миелоидного заболевания или цитостатической терапии, 2) установленный кариотип до проведения индукционных курсов. Дополнительным критерием для больных МДС низкого риска было подтверждение диагноза при контрольном обследовании не ранее чем через 6 мес. Морфологические варианты с нейтропенией или тромбоцитопенией, сопровождавшиеся диспластическими признаками только в клетках нейтрофильного или мегакариоцитарного ростков и с нормальным кариотипом, в данное исследование не были включены, так же как и случаи неклассифицированного МДС.

Согласно критериям включения, анализу подверглись данные 244 больных *de novo* ОМЛ в возрасте от 16 до 84 лет (медиана 65 лет) и 149 больных *de novo* МДС в возрасте от 20 до 83 лет (медиана 73 года).

У 68 (45,6 %) больных МДС содержание blastов в костномозговом пунктате было менее 5 %. Из них у 7 (4,7 %) пациентов установлен синдром 5q-, у 18 (12,1 %) — рефрактерная анемия (РА), у 4 (2,7 %) — РА с кольцевыми сидеробластами (РАКС) и у 39 (26,2 %) — рефрактерная цитопения с или без кольцевых сидеробластов. Варианты рефрактерной анемии с избытком blastов (РАИБ) имели место у 81 (54,3 %) больного: 30 (20,1 %) — с РАИБ-1 и 51 (34,2 %) — с РАИБ-2.

Из больных МДС и ОМЛ сформированы две возрастные группы: ≤ 60 и ≥ 61 года. В соответствии с этим 62 (41,6 %) больных МДС с медианой возраста 49,5 года были распределены в 1-ю группу и 87 (58,3 %) с медианой возраста 73 года — во 2-ю. Больные ОМЛ распределились следующим образом: в 1-ю группу вошло 182 (74,6 %) пациента с медианой возраста 55 лет, во 2-ю — 62 (25,4 %) пациента с медианой возраста 68 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение вариантов кариотипа среди больных МДС и ОМЛ разного возраста

Заболевание	Группа больных				Кариотип					
	n	Возраст, лет	Медиана, лет	Диапазон, лет	Нормальный		Несбалансированный		Комплексный	
					абс.	%	абс.	%	абс.	%
МДС, n = 149	62	≤ 60	49,5	17–60	25	40,3	21	33,9	12	19,4
	87	≥ 61	73,0	61–83	25	28,7	38	43,7*	22	25,3
ОМЛ, n = 244	62	≥ 61	68,0	61–84	20	32,3	17	27,4*	21	33,9**
	182	≤ 60	55,0	16–60	63	34,6	47	25,8	16	8,8**

* Несбалансированный кариотип, МДС, ≥ 61 года, ОМЛ, ≥ 61 года; $p = 0,043$.

** Комплексный кариотип, ОМЛ, ≤ 60 и ≥ 61 года; $p = 0,000$.

По результатам цитогенетического исследования больные МДС и ОМЛ были распределены на четыре группы. В группу с нормальным кариотипом были включены пациенты без хромосомных повреждений по результатам стандартного цитогенетического исследования или с потерей одной из половых хромосом. Группа со сбалансированными аберрациями представлена случаями с транслокациями $t(15;17)$, $t(8;21)$ и $inv(16)$ независимо от количества дополнительных хромосомных повреждений или другими вариантами одиночных транслокаций. Больные, у которых обнаруживались потеря или дополнительный хромосомный материал (делеции, моносомии, трисомии или др.) в количестве не более двух, вошли в группу с несбалансированным кариотипом. Группа с комплексным кариотипом сформирована из случаев с 3 независимыми хромосомными аберрациями в одном клоне и более.

Одиночные транслокации были выявлены у 4 (2,7 %) больных МДС. В связи с этим данный вариант кариотипа не был включен в анализ, несмотря на то что сбалансированные аберрации имели место у 60 (24,6 %) больных ОМЛ.

Для обнаружения различий между отдельными группами был использован скорректированный Chi-squared (V-square) метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 62 больных МДС младше 60 лет частота морфологических вариантов с количеством костномозговых бластов менее 5 или 5 % и более была примерно одинаковой: 34 и 28, или 54,8 и 45,2 % ($p = 0,283$). Однако у 87 больных старше 60 лет преобладающими были случаи с избытком бластов: 34 и 53, или 39,1 и 60,9 % ($p = 0,004$).

Распределение больных МДС и ОМЛ по возрасту и вариантам кариотипа представлено в табл. 1 и на рис. 1.

У больных МДС частота нормального кариотипа снижалась по мере увеличения возраста: 40,3 % — в группе младше 60 лет и 28,7 % — в группе старше 60 лет ($p = 0,141$). Напротив, число больных с несбалансированными и комплексными аберрациями было выше в старшей возрастной группе: 33,9 vs 43,7 % ($p = 0,229$) и 19,4 vs 25,3 % ($p = 0,396$) соответственно.

Отличительной характеристикой кариотипа у больных ОМЛ было достоверно большее число случаев с множественными цитогенетическими аномалиями по мере увеличения возраста: 8,8 % — среди больных младше 60 лет и 33,9 % — среди больных старше 60 лет ($p = 0,000$). При этом частота нормального и несбалансированного кай-

риотипов была практически одинаковой: 34,6 vs 32,3 % ($p = 0,735$) и 25,8 vs 27,4 % ($p = 0,805$) соответственно.

При сравнении вариантов кариотипа у больных МДС и ОМЛ в возрасте старше 60 лет было выявлено, что несбалансированный кариотип — более частая находка у больных МДС: 43,7 и 27,4 % соответственно ($p = 0,043$). Это было сопряжено с увеличением случаев комплексного кариотипа у больных ОМЛ, однако различие недостоверно: 25,3 vs 33,9 % ($p = 0,256$).

Не было различий в количестве хромосомных аномалий, вовлеченных в формирование комплексного кариотипа. Так, у больных МДС младше и старше 60 лет медиана составила 4 (3–8) и 5 (3–10) и у больных ОМЛ — 4 (3–11) и 5 (3–10) соответственно.

Несмотря на это, у пациентов с любым нозологическим вариантом одновременно с увеличением возраста был установлен рост числа случаев с моносомией или делецией длинного плеча хромосомы 5 независимо от количества и вида сопутствующих аберраций, включая и поломки хромосомы 7. Так, если в группе МДС моложе 60 лет повреждения хромосомы 5 были обнаружены у 14,5 % больных, то в группе старше 60 лет — у 29,9 % ($p = 0,029$). Среди больных ОМЛ старшей возрастной группы количество случаев с аберрацией $-5/5q-$ было достоверно выше, чем среди больных более молодого возраста: 27,4 и 6,6 % соответственно ($p = 0,000$) (табл. 2).

Необходимо отметить, что при МДС увеличение количества случаев с повреждениями хромосомы 5 имело место преимущественно среди больных с избыточным количеством бластных клеток в костном мозге. Так, если число больных в возрасте до 60 лет и с бластозом более 5 % составило 9,7 %, то в группе больных старше 60 лет и с бластозом более 5 % — 20,7 % ($p = 0,072$) (см. табл. 2).

Достоверное различие в количестве случаев с повреждениями хромосомы 7 (независимо от дополнительных хромосомных аномалий, в т. ч. и хромосомы 5) было установлено только среди больных ОМЛ. Число больных с $-7/7q-$ было выше в старшей возрастной группе: 19,4 vs 6,6 % в группе моложе 60 лет ($p = 0,003$). Различий в частоте аберраций хромосомы 7 у больных МДС разного возраста выявлено не было: 16,1 vs 17,2 % ($p = 0,858$) (см. табл. 2).

В группе больных МДС аберрации $-5/5q-$ и $-7/7q-$ в виде единственной поломки или в комбинации с одним дополнительным повреждением были обнаружены соответственно у 26 (41,1 %) и 6 (10,2 %) из 59 больных с несбалансированным кариотипом. Из 34 пациентов с комплексным кариотипом повреждения хромосом 5 и 7 имели место в 20 (58,8 %) случаях.

Аберрации $-5/5q-$ и $-7/7q-$ в виде одиночных повреждений с дополнительными поломками или в составе комплексного кариотипа были выявлены у 13 (20,3 %), 8 (12,5 %) и 20 (54,1 %) больных ОМЛ соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из причин неудачи лечения пожилых больных ОМЛ — сопутствующие заболевания, и прежде всего поражения сердца, легких и печени. Отягощенный соматический статус, отражением которого является неблагоприятный индекс коморбидности [13, 14], и снижение резервов костномозгового кроветворения обуславливают высокую частоту тяжелых и длительных осложнений с высокой летальностью в постцитостатический период [8, 10, 12]. Это ограничивает объем и интенсивность химиотерапии и, как следствие, снижает эффективность лечения больных ОМЛ пожилого возраста.

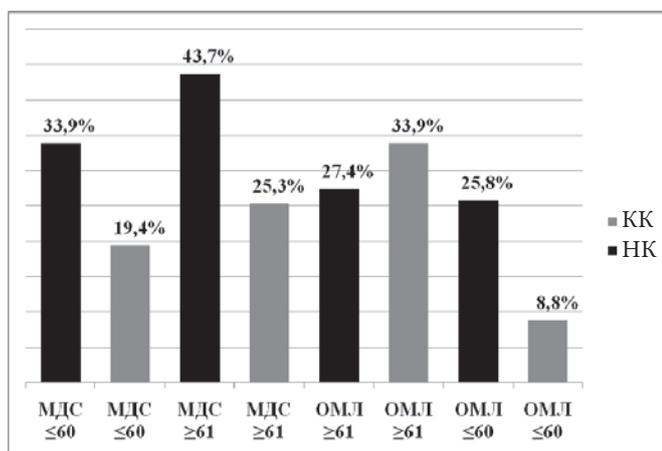


Рис. 1. Частота несбалансированного и комплексного кариотипов у больных МДС и ОМЛ разного возраста. КК—комплексный кариотип; НК—несбалансированный кариотип

Таблица 2. Частота aberrаций -5/5q- и -7/7q- среди больных ОМЛ и МДС разного возраста

Заболевание	Больные, лет (n)	-5/5q-				-7/7q-			
		n (%)	Медиана, лет	Вариант МДС		n (%)	Медиана, лет	Вариант МДС	
				< 5%, n (%)	> 5%, n (%)			< 5%, n (%)	> 5%, n (%)
МДС, n = 149	≤ 60 (62)	9 (14,5) ^a	51	3 (4,8)	6 (9,7) ^a	10 (16,1)	51,5	4 (6,5)	6 (9,7)
	≥ 61 (87)	26 (29,9) ^a	70	8 (9,2)	18 (20,7) ^a	15 (17,2)	67,0	4 (4,6)	11 (12,6)
ОМЛ, n = 244	≥ 61 (62)	17 (27,4) ^b	71	—	—	12 (19,4) ^c	66,5	—	—
	≤ 60 (182)	12 (6,6) ^b	51	—	—	12 (6,6) ^c	46,0	—	—

^a p = 0,029.^b p = 0,000.^c p = 0,072.^d p = 0,003.

Наиболее привлекательным методом лечения этой категории больных представляется применение лекарственных средств таргетной терапии [15]. Несмотря на возможную роль генов *FLT3*, *NPM1*, *NRAS* и *WT1* [16–18], низкая частота их мутаций позволяет предположить участие других патобиологических механизмов в лейкозогенезе у пожилых больных ОМЛ. Основанием для этого служит снижение с возрастом числа случаев со сбалансированными aberrациями, включая транслокации t(8;21), t(15;17) и инверсию inv(16) [9].

Одним из способов, который может привести к оптимизации лекарственной терапии, является расшифровка отдельных механизмов формирования лейкозного клона путем сравнительного изучения кариотипа больных МДС и ОМЛ. Это обусловлено непосредственным участием цитогенетических aberrаций в становлении и развитии опухолевого клона.

Результаты проведенного анализа позволяют предположить, что *de novo* ОМЛ у части пожилых больных или является следствием генетической эволюции МДС, или имеет МДС-подобные механизмы лейкозогенеза:

- увеличение с возрастом частоты развернутых вариантов МДС, характеризующихся избыточным количеством бластных клеток в костном мозге, и случаев с несбалансированными хромосомными aberrациями преимущественно в виде делеций и/или моносомий хромосом 5 и 7;
- значительное повышение числа случаев ОМЛ, сопровождающихся множественными цитогенетическими повреждениями, среди больных пожилого возраста при отсутствии различия в частоте неслучайных aberrаций между группами больных младше и старше 60 лет;
- достоверное увеличение повреждений хромосом 5 и 7 у больных МДС и ОМЛ в возрасте старше 60 лет.

Результаты проведенного исследования соответствуют в целом данным литературы. Так, М. Врессиа и соавт. [19] выявили, что если РА — более частая находка у больных моложе 50 лет, то морфологические варианты с избытком бластов характерны для лиц старше 50 лет (50,5 vs 39,0 % и 53 vs 36 % соответственно; p = 0,02).

Установлено также, что у пациентов с развернутыми вариантами МДС увеличивается частота повреждений кариотипа [20], которые представлены преимущественно aberrациями хромосом 5 и 7 или множественными цитогенетическими поломками [20–23]. Так, если клональные изменения имели место у 43 % больных РА и 34 % РАКС, то у больных РАИБ и РАИБ-Т их частота составила уже 59 и 70 % соответственно [23]. D. Naase и соавт. [21] при анализе кариотипа 2072 больных МДС обнаружили делецию длинного плеча хромосомы 5 в 312 (15,1 %) случаях. При этом aberrация 5q- в виде единственной цитогенетической поломки была у 146 (47 %) пациентов, в комбинации с дополнительным хромосомным повреждением — у 52 (17 %),

в составе комплексного кариотипа — у 114 (36 %). Повреждения хромосомы 7 в виде моносомии и/или делеции длинного плеча были выявлены у 230 (11,1 %) больных и распределялись следующим образом: 86 (37,5 %), 31 (13,5 %) и 113 (49 %) больных соответственно. Обнаружив множественные цитогенетические поломки у 181 (17,6 %) из 1029 пациентов с первичным МДС, О. Pozdnyakova и соавт. [22] установили их связь с развернутыми стадиями заболевания (63,5 % больных РАИБ vs 36,4 % с рефрактерными цитопениями) и aberrациями -5/5q- или -7/7q- (80,1 %).

Важно подчеркнуть, что риск лейкозной трансформации не только связан с увеличением количества бластных элементов в препаратах костного мозга, но и с aberrациями хромосомы 5, за исключением изолированной делеции длинного плеча хромосомы 5 (p = 0,02), и моносомией хромосомы 7 (p = 0,03) [23].

Отличительной чертой кариотипа у больных ОМЛ старше 60 лет служит частое повреждение хромосомы 5 (8–26 %), хромосомы 7 (9–15 %) и высокая частота случаев с множественными цитогенетическими поломками (15–24 %). При этом aberrации -5/5q- были обнаружены преимущественно в составе комплексного кариотипа [24–26]. Другая особенность — крайне низкая эффективность стандартных методов терапии [15, 24, 25]. Так, по данным S. Fagaq [24], у больных с -7/7q-, -5/5q-, ≥ 3 и ≥ 5 независимыми хромосомными поломками полная ремиссия была достигнута у 38, 22, 25 и 23 % больных соответственно; рецидив ОМЛ развился у 81, 95, 90 и 95 % пациентов, а общая 5-летняя выживаемость составила 2, 0, 2 и 0 мес. соответственно.

Несмотря на различия в частоте отдельных хромосомных aberrаций в собственном исследовании и анализируемых сообщениях, что, вероятно, обусловлено количеством наблюдений, выбором классификационных систем, критериев включения и формирования отдельных групп, следует подчеркнуть однотипность обнаруженных биологических тенденций у пожилых больных МДС и ОМЛ.

Значительный интерес представляют данные G. Rossi и соавт. [27], которые, применив критерии FAB-классификации, распределили 182 больных в четыре группы: ранний МДС (РА, РАКС, ХММЛ), поздний МДС (РАИБ и РАИБ-Т), ОМЛ пожилых (≥ 65 лет) и молодых (≤ 65 лет) больных. Авторами обнаружено достоверное повышение числа случаев комплексного кариотипа у больных МДС с избытком бластов и пожилых больных ОМЛ по сравнению с больными ОМЛ моложе 65 лет: 37, 46 и 19 % соответственно (p < 0,02 и p < 0,01). Кроме того, было выявлено достоверное увеличение aberrаций -5/5q- и -7/7q- у больных ОМЛ старше 65 лет и с развернутыми стадиями МДС по сравнению с группой молодых больных ОМЛ: 27, 20, 2 % (p < 0,001) и 27, 31 и 9 % (p < 0,01) соответственно. Несмотря на использование разных критериев для формирования отдельных групп МДС и ОМЛ, следует признать соответствие между результатами, полученными G. Rossi и соавт., и данного исследования.

Анализ полученных данных в совокупности с приводимыми в литературе дают основание предположить, что у пожилых больных ОМЛ нередко является результатом дальнейшей эволюции предсуществующего патологического (МДС?) клона вследствие дополнительных молекулярно-генетических повреждений. Не исключено, что инициирующие процесс трансформации повреждения связаны с цитогенетическими поломками в виде потери генетического материала на хромосоме 5 и/или 7, которые, присоединяясь к имеющимся хромосомным aberrациям, формируют комплексный кариотип.

Обнаружение гиперметилирования генов в период или после прогрессирования МДС в ОМЛ свидетельствует о непосредственном участии эпигенетических механизмов в лейкозной трансформации [28–30]. Так, Y. Jiang и соавт. [30] было установлено неблагоприятное течение МДС в случае одновременного повреждения хромосомы 7 в локусе гена *FZD9* и aberrантного метилирования оставшейся части локуса *FZD9*. Эти данные, а также клиническая эффективность гипометилирующих препаратов у больных МДС высокого риска и ОМЛ с aberrациями хромосом 5 и 7 [31] позволяют считать целесообразным включение указанных лекарственных средств в арсенал терапевтических пособий для лечения больных ОМЛ старше 60 лет. При высокой частоте поврежденный длинного плеча хромосомы 5 у пожилых пациентов с развернутыми стадиями МДС и ОМЛ может оказаться перспективной комбинация гипометилирующих и иммуномодулирующих препаратов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о схожести кариотипов у некоторых пациентов пожилого возраста с МДС и ОМЛ. Это позволяет предположить идентичность биологических механизмов формирования и развития патологического клона у больных МДС и ОМЛ старшего возраста и рассматривать ряд лекарственных препаратов, используемых для лечения больных МДС, в качестве перспективных средств для лечения больных ОМЛ пожилого возраста в случае невозможности или неэффективности проведения стандартной цитостатической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–302.
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–51.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 1982; 51: 189–99.
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–88.
- Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3503–10.
- Boehrer S. Pathogenesis and therapeutic targets in myelodysplastic syndromes. *Hematol. Educ. (Education program for the annual congress of the European Hematology Association)* 2008: 76–82.
- Look A.T. Molecular pathogenesis of MDS. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2005: 156–60.
- Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1908–15.
- Bacher U., Kern W., Schnittger S. et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1502–10.
- List A.F., Vardiman J., Issa J.P., DeWitte T.M. Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2004: 297–317.
- Keith T., Araki Y., Ohyagi M. et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukemia. *Br. J. Haematol.* 2007; 137: 206–15.
- Sekeres M. Treatment of MDS: something old, something new, something borrowed. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2009: 656–63.
- Sorror M.L., Sandmaier B.M., Storer B.E. et al. Comorbidity and disease status-based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4246–54.
- Zipperer E., Pelz D., Nachtkamp K. et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for the patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009; 94: 729–32.
- Erba H.P. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2007: 420–8.
- Fidler C., Watkins F., Bowen D. et al. NRAS, FLT3 and TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome and a del(5q). *Haematologica* 2004; 89: 865–6.
- Bacher U., Haferlach T., Kern W. et al. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 744–52.
- Georgiou G., Karali V., Zouvelou C. et al. Serial determination of FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome patients at diagnosis, follow-up or acute myeloid leukaemia transformation: incidence and their prognostic significance. *Br. J. Haematol.* 2006; 134: 302–6.
- Breccia M., Mengarelli A., Mancini M. et al. Myelodysplastic syndromes in patients under 50 years old: a single institution experience. *Leuk. Res.* 2005; 29: 749–54.
- Bernasconi P., Klersy C., Boni M. et al. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005; 19: 1424–31.
- Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 515–26.
- Pozdnyakova O., Miron P.M., Tang G. et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 113: 3331–40.
- Sole F., Luno E., Sanzo C. et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 998 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90: 1168–78.
- Farag S.S., Archer K.J., Mrozek K. et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108: 63–73.
- Frohling S., Schlenk R.F., Kayser S. et al. Cytogenetics and age are the major determinant of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from the AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108: 3280–8.
- von Holt B., Breems D.A., Beverloo H.B. et al. Various distinctive abnormalities with acute myeloid leukemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2006; 136: 96–105.
- Rossi G., Plizzari A.M., Bellotti D. et al. Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients. *Leukemia* 2000; 14: 636–41.
- Tien H.F., Tang J.L., Tsay W. et al. Methylation of the p17^{INK4B} gene in myelodysplastic syndrome: it can be detected early at diagnosis or during disease progression and is highly associated with leukaemic transformation. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 148–54.
- Liu T.X., Becker M.W., Jelinek J. et al. Chromosome 5q deletion and epigenetic suppression of the gene encoding a-catenin (CTNNA1) in myeloid cell transformation. *Nat. Med.* 2007; 13: 78–83.
- Jiang Y., Dunbar A., Gondek L. et al. DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009; 113: 1315–25.
- Ravandi F., Issa J.P., Garsia-Manero G. et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746–51.