

материалам исследования больных лимфогранулематозом). Мед. радиол. 1983; 28(10): 22–30.

4. Байсоголов Г.Д., Афанасова Н.В., Хмелевская З.И. и др. Изменения в легких у больных лимфогранулематозом I-II клинической стадии после комбинированного лечения. Мед. радиол. 1985; 3: 18–22.

5. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А. и др. Возможности уменьшения объема облучения и суммарных очаговых доз при полихимио-лучевом лечении больных лимфогранулематозом (протокольное исследование). Мат-лы Российско-Голландской конференции. С.-Петербург, 2002: 236–7.

6. Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A. et al. Treatment of Hodgkin's disease patients with radio-chemotherapy using reduced (20–30 Gy) total tumor doses. The 6<sup>th</sup> International Symposium on Hodgkin's lymphoma, Cologne, Germany. Haematology 2004; 73(Suppl. 65): 39–40.

7. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А. и др. Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I<sub>E</sub>, II<sub>E</sub>: опыт Медицинского радиологического научного центра. Онкогематология 2007; 4: 36–46.

8. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М., 1985.

9. LENT SOMA Tables. Radiother. Oncol. 1995; 35(1): 17–60.

10. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 607–14.

11. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2386–95.

12. Onuma T., Holland J.F., Hosi S. et al. Microbiological assay of bleomycin: inactivation, tissue distribution, and clearance. Cancer 1974; 33: 1230–8.

13. Santrach P.J., Askin F.B., Wells R.J. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. Cancer 1989; 64: 806–11.

14. Holoye P.Y., Luna M.H., Mackay B. et al. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. Ann. Intern. Med. 1978; 88: 47–9.

15. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001; 120: 617–24.

16. Lewis B.M., Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy: Tests may be ineffective and potentially misleading. JAMA 1980; 243: 347–51.

17. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on patients with Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(30): 7614–20.

18. Carlson R.W., Sikic B.J. Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy. Ann. Intern. Med. 1983; 99: 823–33.

19. Samuels M.I., Johnson P.E., Holoye P.Y. et al. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. JAMA 1976; 235: 1117–20.

20. Catravas L.D., Laza J.S., Dobuker K.J. et al. Pulmonary endothelial dysfunction in the presence or absence of interstitial injury induced by intratracheally injected bleomycin in rabbits. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128: 740–6.

21. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95; a review of patients with germ cells tumors. Br. J. Cancer. 1998; 78: 1061–6.

22. Lower E.E., Strohofer S., Baughman R.P. Bleomycin causes alveolar macrophages from cigarette smokers to release hydrogen peroxide. Am. J. Med. Sci. 1988; 295: 193–7.

23. Hirsch A., Vander E.N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1297–305.

24. Horning S.J., Adhikary A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 297–305.

## Возраст и кариотип — факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом

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

### РЕФЕРАТ

С целью изучить прогностический потенциал возраста и кариотипа был проведен анализ общей выживаемости 214 больных *de novo* острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), медиана возраста которых составила 57 лет (диапазон 16–84 года). Медиана выживаемости больных моложе и старше 60 лет была 18,6 и 7 мес. ( $p < 0,001$ ), 5-летняя выживаемость — 31,5 и 0 % соответственно. Различия в медиане выживаемости всех больных, включенных в исследование и распределенных в группы со сбалансированным, нормальным, несбалансированным и комплексным кариотипами, было статистически значимым: 15, 13, 10 и 6 мес. ( $p < 0,001$ ), а 5-летняя выживаемость составила 40,5, 26,7, 12,4 и 3,6 % соответственно. Различия в выживаемости между группами, сформированными по варианту кариотипа, было статистически значимым только у больных в возрасте до 60 лет ( $p = 0,006$ ). Полученные данные позволяют использовать возраст ( $\leq 60$  и  $\geq 61$  года) и кариотип (у больных моложе 60 лет) в качестве факторов прогноза для стратификации больных *de novo* ОМЛ в группы риска на этапе диагностики заболевания.

### Ключевые слова

*de novo* острый миелоидный лейкоз, возраст, кариотип, прогноз.

### ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) зависит от многих факторов, и прежде всего от своевременной диагностики и сроков начала специфической терапии [1].

Морфологические, цитохимические, иммунологические и цитогенетические методы исследования позволяют выявить заболевание, верифицировать линейную принадлежность бластных клеток и установить вариант согласно классификационной системе [2]. Однако следует признать, что из указанных лабораторных методов только изучение кариотипа позволяет установить группу риска и, таким образом, выбрать адекватную прогнозу заболевания интенсивность цитостатической терапии [3, 4].

Наряду с этим нередко случаи, когда объем клеточного субстрата может быть недостаточным для полноценного цитогенетического исследования, например пониженная клеточность костного мозга. Кроме того, у части больных ОМЛ выявляют криптические хромосомные aberrации, а у 40 % — нормальный кариотип [3]. Этим объясняется значительный интерес к другим маркерам, обнаружение которых на этапе первичного обследования позволяет прогнозировать эффективность стандартных курсов цитостатической терапии и/или вероятность развития раннего рецидива острого лейкоза. Речь идет о мутациях генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RAS* и избыточной экспрессии генов *EVII*, *BAALC*, *ERG*, обнаружение которых способствует выделению среди

больных ОМЛ с однотипным кариотипом групп с разным ответом на лечение [3, 5]. Значительным информационным потенциалом обладает и метод изучения экспрессии транскриптов микроРНК.

Несмотря на очевидные достоинства современных методов, следует признать, что в настоящее время только исследование кариотипа является тем доступным методом, который позволяет стратифицировать основную часть больных ОМЛ на группы с разным прогнозом.

Не менее важным фактором риска у больных ОМЛ служит возраст [6–8]. Это обусловлено прежде всего различием биологического фенотипа лейкозных клеток у молодых и пожилых больных, проявлением которого отчасти может быть увеличение с возрастом случаев с несбалансированным и комплексным кариотипами, резистентности к цитостатическим препаратам [9–11]. Другая причина — функциональная несостоятельность жизненно важных органов вследствие сопутствующих заболеваний, частота которых существенно возрастает у лиц старшего возраста. В связи с этим происходит вынужденное снижение интенсивности терапии и, как следствие, значительное ухудшение результатов лечения [12].

Наряду с этим актуальным остается вопрос о том, сохраняет ли кариотип прогностический потенциал у пожилых больных ОМЛ. Решение этого вопроса имеет принципиальное значение. Если обнаружение благоприятных хромосомных aberrаций позволяет существенно повысить вероятность достижения полной ремиссии и увеличить длительность периода без болезни, тогда вполне оправданным может быть применение повышенных доз антрациклинов в индукционных схемах лечения больных ОМЛ пожилого возраста [13, 14]. В противном случае, независимо от результатов кардиологического исследования, гематолог вправе расширить показания к назначению сдерживающей, т. е. паллиативной, терапии.

Целью данного исследования было изучить значение возраста и кариотипа как прогностических факторов выживаемости больных ОМЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели из базы данных молекулярно-генетической лаборатории гематологической клиники были выбраны результаты 244 больных *de novo* ОМЛ в возрасте 16–84 лет, обследованных за период с 1990 г. по декабрь 2009 г., у которых на момент диагностики заболевания был известен возраст и изучен кариотип.

Окончательный анализ выживаемости был проведен по историям болезни 214 (87,7 %) больных. Данные 20 пациентов не были включены в исследование ввиду отсутствия сведений об их состоянии в течение первых 6 мес. после диагностики. Не были подвергнуты анализу и клинические результаты 10 больных с одиночными транслокациями: они не включены в состав группы со сбалансированным кариотипом (см. ниже) для сохранения ее однородного состава по прогнозу [3] и не сформированы в самостоятельную группу по причине малочисленности.

Морфологическим критерием ОМЛ было содержание бластных клеток 20 % и более в костномозговом пунктате [2]. При обнаружении транслокаций  $t(8;21)$  и  $t(15;17)$ , а также инверсии  $inv(16)$  диагноз острого лейкоза был верифицирован независимо от количества бластов. В соответствии с целью исследования выделение отдельных вариантов ОМЛ не проводилось.

Минимальное количество метафаз, необходимое для заключения о характере кариотипа, было равно 20. Показанием для флуоресцентной гибридизации *in situ* было отсутствие хромосомных aberrаций у больных с вариантами ОМЛ М2 и М3 (начиная с 2005 г.) с целью выявить криптические транслокации  $t(8;21)$ ,  $t(15;17)$ .

Первоначально больные были распределены в три группы: от 16 до 40 лет, от 41 до 60 лет и 61 год и старше. Статистически значимого различия в выживаемости больных в группах, сформированных в возрастных пределах 16–60 лет, обнаружено не было. В связи с этим окончательный анализ выживаемости был проведен между двумя возрастными группами больных: до 60 и 61 год и старше.

В рамках каждой возрастной группы сформировано четыре группы по результатам цитогенетического исследования.

Несмотря на то что нормальный кариотип считается одним из вариантов стандартного риска [3], больные без цитогенетических поломок или только с повреждением X-хромосомы были объединены в отдельную группу. Основанием послужили данные о вариативности течения ОМЛ с нормальным кариотипом в зависимости от генотипа бластных клеток [5].

Группа со сбалансированным кариотипом представлена больными с транслокациями  $t(8;21)$  и  $t(15;17)$ , а также инверсии хромосомы 16 независимо от количества и характера дополнительных цитогенетических поломок.

Из больных, у которых в перестройки вовлечено 3 хромосомы в одном клоне и более, была сформирована группа с комплексным кариотипом.

Остальные пациенты объединены в группу с несбалансированным кариотипом, т. е. с 1 или 2 хромосомными поломками в виде делеций, моносомий, трисомий и другими вариантами потери или приобретения генетического материала.

В группе со сбалансированными aberrациями у 20 (43,5 %) больных была транслокация  $t(8;21)$ , у 19 (41,3 %) —  $t(15;17)$  и у 7 (15,2 %) —  $inv(16)$ .

В группе из 60 больных с несбалансированным кариотипом у 46 (76,7 %) были одиночные aberrации, наиболее часто представленные  $-7/7q-$  ( $n = 7$ ),  $-5/5q-$  ( $n = 6$ ),  $del(11)(q23)$  ( $n = 6$ ), а также повреждениями хромосомы 8 ( $n = 6$ ). У других 14 (23,3 %) больных выявлены одновременно 2 хромосомные aberrации, включавшие  $-7/7q-$  у 6 больных. Помимо этого хромосомные aberrации у 5 пациентов соответствовали критериям моносомного кариотипа [4].

Из 35 больных с комплексным кариотипом у 13 (37,1 %) было менее 5 хромосомных aberrаций и у 22 (62,9 %) — 5 и более. Цитогенетические повреждения 26 больных имели характерные признаки моносомного кариотипа.

У больных моложе 60 лет в качестве индукционной терапии использовались стандартные схемы химиотерапии «3+7» или «2+5». В постремиссионный период курсы цитостатической терапии с введением цитарабина в разовой дозе 1–3 г/м<sup>2</sup> применялись для лечения 102 (64,2 %) больных. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) проведена 23 (14,5 %) больным, включая 5 аллогенных ТГСК.

Стандартные индукционные курсы с введением антрациклиновых антибиотиков и цитарабина проведены 19 (34,5 %) пациентам старше 60 лет. Для лечения других больных использована сдерживающая или терапия низкой интенсивности: малые дозы цитарабина или мелфалана

(Алкеран), монотерапия идарубицином, гидроксимочевина или 6-меркаптопурин.

С 1997 г. обязательным элементом индукционных курсов для больных острым промиелоцитарным лейкозом считается полностью ретиноевая кислота.

Анализ общей выживаемости осуществлен по кривым Каплана—Мейера. Точкой отсчета была выбрана дата верификации ОМЛ. Завершенным событием была смерть больного независимо от ее причины. Для установления связи между длительностью общей выживаемости и факторами риска (возраст и кариотип) использована модель пропорциональных рисков Кокса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение больных по группам и медиана возраста представлены в табл. 1. Большинство из них моложе 60 лет — 159 (74,3 %) человек. Больных старше 60 лет было 55 (25,7 %), в т. ч. 36 (65,5 %) — в возрасте 61–69 лет, 17 (30,9 %) — 70–79 лет и 2 (3,6 %) — 80 лет и старше.

Повреждения кариотипа обнаружены у 141 (65,9 %) больного. Нормальный, сбалансированный и несбалансированный кариотипы были более частой находкой у больных до 60 лет, чем у больных старшего возраста: 75,3, 91,3 и 75,0 % vs 24,7, 8,7 и 25,0 % соответственно. Распределение больных с комплексным кариотипом было более равномерным: 48,6 % в группе до 60 лет и 51,4 % в группе 61 год и старше (см. табл. 1).

Различие в медиане общей выживаемости больных *de novo* ОМЛ, включенных в исследование и распределенных в группы до 60 лет и 61 год и старше, было статистически значимым: 18,6 и 7 мес. соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Общая 5-летняя выживаемость больных в группах составила 31,5 и 0 % соответственно.

При анализе данных 214 больных ОМЛ, из которых по результатам цитогенетического исследования сформировано четыре группы, было установлено статистически значимое различие в медиане выживаемости между группами со сбалансированным, нормальным, несбалансированным и комплексным кариотипами: 15, 13, 10 и 6 мес. соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Общая 5-летняя выживаемость в группах составила 40,5, 26,7, 12,4 и 3,6 % соответственно.

В многофакторном анализе было установлено, что возраст (2 группы) и кариотип (4 варианта) служат независимыми прогностическими факторами выживаемости больных ОМЛ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно).

При распределении больных в две возрастные группы и последующем анализе в каждой из них по вариантам кариотипа различие было статистически значимым только среди 159 больных до 60 лет, медиана выживаемости которых составила 16 мес. со сбалансированными aberrациями, 15 мес. с нормальным кариотипом, 12 мес. с несбалансированными повреждениями хромосом и 8 мес. с множественными цитогенетическими поломками ( $p = 0,006$ ) (рис. 3).

Таблица 1. Медиана возраста пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом и их распределение по группам в зависимости от кариотипа

Кариотип	Пациенты					
	Все		≤ 60 лет		≥ 61 года	
	n	Медиана, лет	n	Медиана, лет	n	Медиана, лет
Нормальный	73 (100 %)	52	55 (75,3 %)	45	18 (24,7 %)	68
Сбалансированный	46 (100 %)	56	42 (91,3 %)	55	4 (8,7 %)	68
Несбалансированный	60 (100 %)	50	45 (75 %)	41	15 (25 %)	65
Комплексный	35 (100 %)	61	17 (48,6 %)	32	18 (51,4 %)	69
Все пациенты	214 (100 %)	57	159 (74,3 %)	48,5	55 (25,7 %)	68

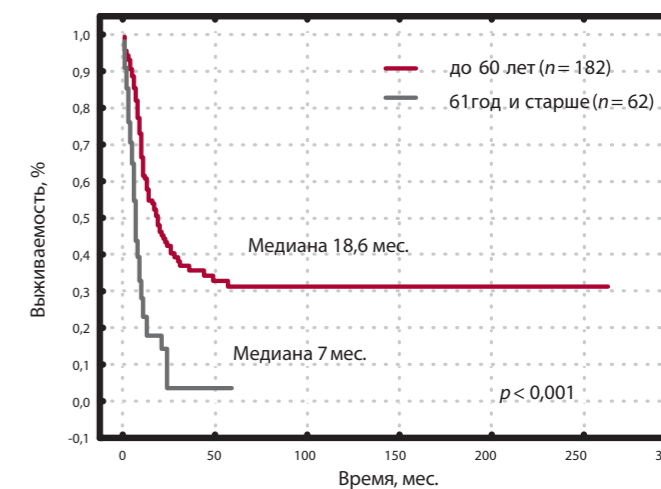


Рис. 1. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в разных возрастных группах

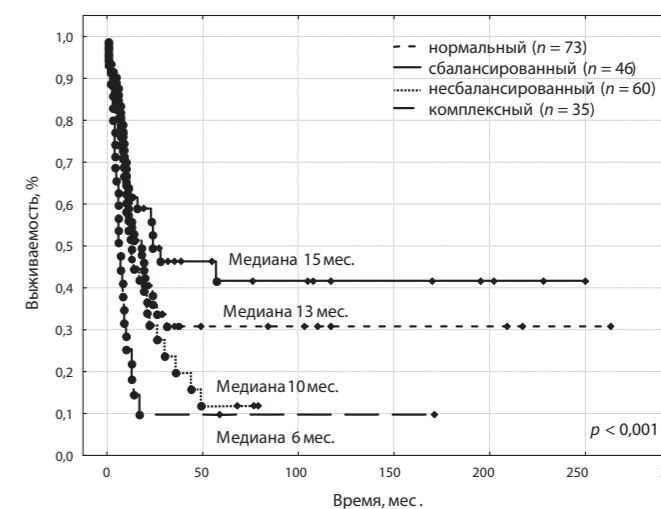


Рис. 2. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от варианта кариотипа

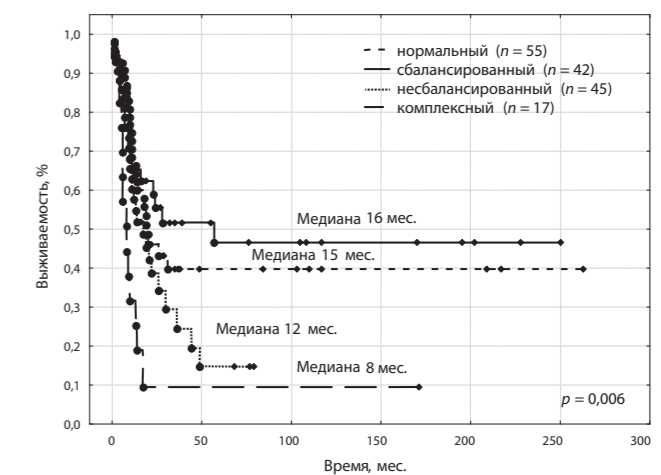


Рис. 3. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в возрасте до 60 лет в зависимости от варианта кариотипа

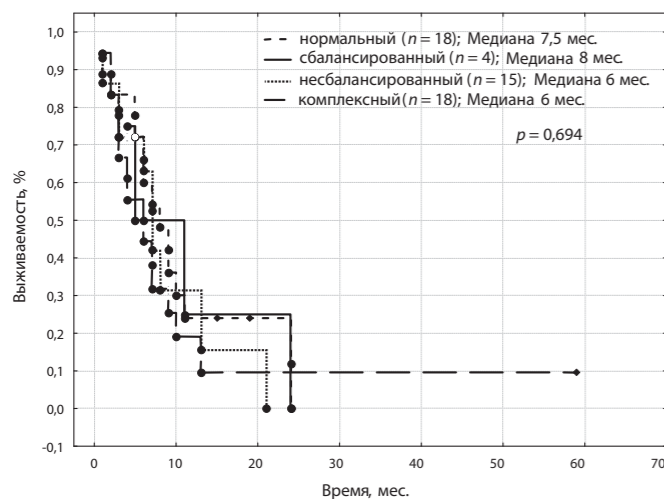


Рис. 4. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в возрасте 61 год и старше в зависимости от варианта кариотипа

Напротив, медиана выживаемости 55 больных в возрасте 61 год и старше статистически значимо не различалась: 8, 7, 5, 6 и 6 мес. соответственно ( $p = 0,694$ ) (рис. 4).

Был проведен сравнительный анализ медианы выживаемости больных разных возрастных групп в рамках однотипного варианта кариотипа с использованием лог-рангового критерия (табл. 2). Статистически значимое ухудшение выживаемости отмечено у пожилых больных ОМЛ с нормальным и несбалансированным кариотипом ( $p = 0,001$  и  $p = 0,02$  соответственно). Практически достоверным было также снижение выживаемости и у пациентов в возрасте 61 год и старше со сбалансированными абберациями по сравнению с молодыми пациентами ( $p = 0,056$ ). Выживаемость больных с множественными хромосомными поломками не зависела от возраста ( $p = 0,273$ ).

Расчетная 5-летняя выживаемость больных до 60 лет со сбалансированным, нормальным, несбалансированным и комплексным кариотипами составила 44,4, 34,6, 15,27 и 1,4 % соответственно. В то же время 5-летняя выживаемость больных в возрасте 61 год и старше равнялась 0 % независимо от варианта кариотипа.

Для выяснения причины низкой эффективности терапии пожилых пациентов и сравнения с данными литературы была рассчитана выживаемость пациентов в возрасте 61 год и старше в течение 12 и 24 мес. Для всей группы показатели составили 23,2 и 1,1 % соответственно. Выживаемость пожилых больных ОМЛ со сбалансированным, нормальным, несбалансированным и комплексным кариотипами в течение 1 года была 10,8, 23,9, 21,8 и 17,8 %, а в течение 2 лет — 0,1, 6,7, 0 и 1,1 % соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неотъемлемая часть ведения больных ОМЛ — определение прогноза заболевания, которое осуществляется при постановке диагноза, после достижения ремиссии и в посттрансплантационный период. Внедрение количественной полимеразной цепной реакции позволяет ис-

пользовать молекулярно-генетические маркеры на протяжении всего периода лечения больных: как фактор стратификации на начальном этапе и для оценки минимальной остаточной болезни в постремиссионный период [5, 15, 16]. Однако независимо от вида применяемого метода изучение прогностических факторов преследует одну цель — своевременную коррекцию объема и интенсивности цитостатической терапии для предупреждения развития рецидива ОМЛ, включая определение показаний и сроков проведения аллогенной ТГСК.

Одним из принципиальных факторов риска на этапе верификации ОМЛ служит кариотип, изменения которого могут быть обнаружены у 50–60 % больных *de novo* ОМЛ [3]. По результатам стандартного кариотипирования выделяют три прогностических варианта, состав которых, несмотря на некоторые различия в разных исследованиях, в целом совпадает. Так, к группе благоприятного прогноза принято относить транслокации t(15;17) и t(8;21), а также inv(16). Случаи с 3 и более независимыми хромосомными абберациями составляют группу неблагоприятного прогноза. Все остальные варианты, включая и нормальный кариотип, объединены в группу промежуточного, или стандартного, риска. Предложенный недавно в качестве самостоятельного варианта моносомный кариотип представляет группу очень высокого риска и может включать в себя случаи как несбалансированного, так и комплексного кариотипа [4].

Ранее неоднократно было показано, что кариотип — независимый фактор прогноза, связанный с вероятностью достижения полной ремиссии, длительностью общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости больных ОМЛ. Наряду с этим эффективность терапии во многом зависит от возраста. Так, Т. Buchner и соавт. [6] при анализе результатов 2734 больных ОМЛ, включенных в многоцентровое клиническое исследование AMLCG 99, было установлено, что у больных старше 60 лет общая 5-летняя выживаемость хуже, а риск рецидива выше, чем у более молодых больных: 13 vs 40 % и 82 vs 52 % соответственно. Е. Estey [17] и Н. Kantarjian [18] приводят данные о значительном ухудшении результатов лечения больных старше 60–65 лет: частота полных ремиссий составляет 29–60 %, однако при этом индукционная летальность находится в диапазоне 15–31 %, медиана выживаемости составляет 2–12 мес., а общая 2-летняя выживаемость — 19–25 %. При этом показатели общей 5-летней выживаемости прогрессивно снижаются по мере увеличения возраста: 8 % у больных 60–69 лет, 5,2 % — в 70–79 лет и 0 % — в 80 лет и старше ( $p < 0,001$ ) [8].

Ухудшение результатов лечения пожилых больных ОМЛ может быть обусловлено снижением толерантности химиотерапии. Однако основная причина — изменение биологического фенотипа лейкозных клеток, обусловленное эпи- и генетическими феноменами, с формированием резистентности бластных клеток к цитостатическим препаратам. Так, у пожилых пациентов с *CBF*-ОМЛ и прогностически благоприятным вариантом нормального кариотипа, характеризующимся генотипом *NPM1+/FLT3-ITD-*, общая 5-летняя выживаемость хуже, чем у молодых

больных с такими же лабораторными находками: 27,5 vs 69,4 % и 37,1 vs 71,9 % соответственно [6].

В то же время в ряде исследований было показано, что кариотип сохраняет значение фактора риска и у больных ОМЛ пожилого возраста. Так, S. Frohling и соавт. [7] по результатам анализа данных 361 больного ОМЛ старше 60 лет выявили, что общая 3-летняя выживаемость была наибольшей в случаях с транслокацией t(15;17), inv(16) и трисомией хромосомы 8, обнаруженной вне комплексного кариотипа: 55 ( $p = 0,02$ ), 26 ( $p = 0,13$ ) и 26 % ( $p = 0,40$ ) соответственно. При возрастании числа аббераций, в состав которых не входили t(8;21), t(11q23), t(15;17) или inv(16), было установлено снижение показателей выживаемости до 6 %. Это согласуется с данными S. Farag и соавт. [8], которые показали ухудшение общей выживаемости пожилых больных ОМЛ при увеличении количества цитогенетических аномалий в составе комплексного кариотипа до 5 и более.

Иными словами, и у больных пожилого возраста возможно формирование прогностических вариантов кариотипа. Было установлено, что у больных старше 60 лет благоприятны абберации t(15;17) и inv(16). Группу стандартного риска формируют нормальный кариотип, транслокации t(8;21), а также трисомия хромосомы 8, которая не входит в состав комплексного кариотипа. Другие абберации, включая случаи с множественными цитогенетическими аномалиями, составляют группу высокого риска. В группах, сформированных по предложенным цитогенетическим критериям, частота полных ремиссий была 80, 53 и 19 %, медиана выживаемости — 26,4, 12,5 и 5,1 мес., а общая 3-летняя выживаемость — 38, 18 и 5 % соответственно. Однако, допуская возможность стратификации пожилых больных ОМЛ по варианту кариотипа, необходимо учитывать тот факт, что с увеличением возраста кариотип может терять свой прогностический потенциал. Так, если 3-летняя выживаемость больных 60–70 лет без хромосомных аббераций высокого риска достигает 26 %, то у больных старше 70 лет — только 6 % [7].

Результаты проведенного анализа историй болезни 214 больных подтверждают значение возраста и кариотипа как самостоятельных факторов риска у больных *de novo* ОМЛ.

Установлен возраст, который разграничивает больных на разные по прогнозу группы, — 60 лет. Независимо от результатов цитогенетического исследования у пациентов возрасте 61 год и старше прогноз статистически значимо хуже, чем у пациентов до 60 лет. Более того, за исключением случаев с комплексным кариотипом, данный возрастной рубеж позволяет стратифицировать больных по прогнозу и в рамках однотипного варианта кариотипа.

Одновременно мы обнаружили, что выживаемость больных со сбалансированным и нормальным кариотипами выше, чем в случае несбалансированного или комплексного кариотипа. Тем не менее, как свидетельствуют данные 5-летней выживаемости, предложенные варианты кариотипа в совокупности с выбранными критериями включения в них отдельных видов хромосомных аббераций позволяют раскрыть прогностический потенциал кариотипа только у больных ОМЛ до 60 лет. Результаты статистического анализа не подтвердили значение кариотипа как фактора риска у больных ОМЛ в возрасте 61 год и старше.

Одной из причин может быть небольшое число пожилых пациентов со сбалансированными абберациями ( $n = 4$ ). Тем не менее итоги проведенного исследования соответствуют результатам обследования 1225 больных

ОМЛ, опубликованным С. Schoch и соавт. [19]. Хотя пограничный возраст был установлен на уровне 50 лет, авторы выявили ухудшение выживаемости больных по мере увеличения возраста от 16–49 до 70 лет и старше ( $p < 0,004$ ). Несмотря на то что комплексный кариотип был связан с выживаемостью не только молодых, но и пациентов старше 60 лет, значение кариотипа как самостоятельного прогностического фактора было установлено только у больных до 49 лет.

В то же время данные о потере прогностического потенциала кариотипа у пожилых больных ОМЛ расходятся с находками S. Frohling [7] и S. Farag [8], что может быть следствием различия в количестве и возрастном составе больных в исследованиях.

Однако интерпретация полученных данных должна быть осторожной ввиду неудовлетворительных результатов лечения больных старше 60 лет. Низкие показатели 1-, 2- и 5-летней выживаемости в совокупности с тем фактом, что преобладающее большинство в старшей возрастной группе были больные 61–69 лет, позволяют считать, что основная причина — недостаточная интенсивность индукционных и, возможно, постремиссионных курсов терапии. Даже если предположить негативное влияние такого фактора, как коморбидность [12], следует признать, что не у всех пациентов 61–65 лет имеет место отягощенный анамнез. Более того, в случае достижения ремиссии возраст как прогностический фактор может терять свое значение [20].

Необоснованный отказ от стандартных курсов химиотерапии или немотивированное снижение доз цитостатических препаратов только по возрастному признаку не только нивелируют различие в выживаемости больных с разным вариантом кариотипа, но и снижают эффективность терапии значительной части больных старшей возрастной группы. Так, по результатам лечения 416 больных ОМЛ старше 65 лет по протоколу ALFA-9803 было установлено, что одним из неблагоприятных факторов прогноза служит возраст 75 лет и старше, связанный с общей 1-летней выживаемостью на уровне 40 %. Значение этого возраста в качестве пограничного показателя снижения эффективности терапии было продемонстрировано также Н. Kantarjian и соавт. [18]: согласно обследованию 998 больных старше 65 лет, данный показатель был связан с достоверным снижением частоты полных ремиссий ( $p < 0,002$ ), увеличением смертности в течение первых 8 нед. ( $p < 0,001$ ) и ухудшением общей выживаемости ( $p < 0,001$ ). В то же время J.-V. Malfuson и соавт. [21] установили, что ни возраст, ни другие показатели, кроме кариотипа, не обладают достаточной степенью специфичности для того, чтобы быть ориентиром при выборе интенсивности терапии. По данным авторов, основанием для отказа от интенсивной цитостатической терапии может быть только неблагоприятный вариант кариотипа.

Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют проводить стратификацию больных ОМЛ на группы риска и планировать интенсивность цитостатической терапии еще на этапе верификации заболевания, используя в качестве самостоятельных факторов прогноза возраст и кариотип. При этом важно отметить, что манипулирование отдельными вариантами кариотипа в качестве независимых маркеров риска возможно только у больных до 60 лет.

В то же время последний факт в совокупности с возрастной характеристикой больных и отсутствием стандартизации в лечении пожилых пациентов, истории болезни которых были проанализированы, заставляет воздержаться от окончательного заключения о роли кариотипа у больных

Таблица 2. Выживаемость пациентов разных возрастных групп с *de novo* острым миелоидным лейкозом при однотипном кариотипе

Показатель	Вариант кариотипа							
	Сбалансированный		Нормальный		Несбалансированный		Комплексный	
	Возраст, лет							
Медиана выживаемости, мес.	≤ 60	≥ 61	≤ 60	≥ 61	≤ 60	≥ 61	≤ 60	≥ 61
Лог-ранговый критерий	16	8	15	7,5	12	6	8	6
5-летняя выживаемость	44,9 %	0 %	27,9 %	0 %	16,9 %	0 %	0 %	0 %
	$p = 0,056$		$p = 0,001$		$p = 0,02$		$p = 0,273$	

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

#### ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа

### РЕФЕРАТ

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

### Ключевые слова

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

### ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

#### SUMMARY

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

#### Keywords:

acute myeloid leukemia, cytogenetic, karyotype, molecular markers.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: flesok@yandex.ru

Принято в печать: 11 ноября 2010 г.