

© Н. Ю. Цыбакова^{1,2},
И. С. Мартынкевич²

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава
России

² ФГБУ Российский НИИ гематологии
и трансфузиологии

Резюме. В данной работе представ-
лена информация о клиническом
значении высокоспецифичных
хромосомных нарушений, харак-
терных для острых лейкозов у детей
и методах их идентификации.

Ключевые слова: острые лейкозы
у детей; цитогенетика.

РОЛЬ ХРОМОСОМНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

Для диагностики острых лейкозов (ОЛ) в настоящее время используется комплекс клинических и лабораторных методов. Одно из ключевых мест среди них отводится генетическим методам исследования. Каждая из морфологических групп лейкозов, выделяемых согласно современным международным классификациям, состоит из подгрупп, различающихся по типу генетических аномалий, обуславливающих ответ на проводимую терапию. Таким образом, наличие или отсутствие хромосомных аберраций является важным диагностическим и прогностическим фактором для острых лейкозов, а также позволяет осуществлять мониторинг минимальной остаточной болезни. Настоящий обзор содержит полученные на протяжении последних лет данные о роли хромосомных и молекулярных маркеров в стратификации и целенаправленной терапии ОЛ у детей.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

В структуре гемобластозов у детей значительно преобладает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота которого, по данным различных авторов, составляет 75–85% [2, 3, 6]. В литературе описано несколько тысяч случаев ОЛЛ у детей с измененным кариотипом. Остановимся на основных хромосомных нарушениях.

В составе аберрантного кариотипа у детей преобладает *гипердиплоидия* [2–4]. Выделяют умеренную гипердиплоидию с числом хромосом 47–50 и массивную, характеризующуюся числом хромосом 51–67, значительно реже встречаются случаи с околотри- или околотетраплоидией. Частота массивной гипердиплоидии составляет 20–30% случаев ОЛЛ [4, 39]. Дополнительные хромосомы представлены преимущественно 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 и X-хромосомами [2, 4, 15]. В 50% случаев клон с массивной гипердиплоидией содержит структурные перестройки [39]. Прогноз при данном нарушении благоприятный, однако наличие дополнительных неблагоприятных структурных хромосомных нарушений ухудшает прогноз заболевания [2, 4, 15, 39]. В качестве дополнительных аномалий наблюдаются трисомия 5 хромосомы и района 1q25-q31, а также маркеры i(17q), 6q-, 9p-, 12p- ассоциированные с менее благоприятным прогнозом. Вместе с этим достоверно известно, что прогноз хуже, если в лейкозных клетках содержится 51–55 хромосом, в сравнении с 56–67 хромосомами [2, 15]. Частота умеренной гипердиплоидии 47–50, обуславливающей обычно неблагоприятное течение заболевания, составляет 15% случаев ОЛЛ у детей [4]. Чаше среди дополнительных хромосом в этом случае представлены 8, 10, 21, X [15].

Гиподиплоидный кариотип встречается примерно в 7% случаев ОЛЛ у детей и определяет неблагоприятный прогноз [37]. Окологаплоидные клоны, в которых остается только 23–29 хромосом, встречаются в 0,7–2,4% ОЛЛ. Такие лейкозы прогностически крайне неблагоприятны [26].

Транслокация t(1;19)(q23;p13) встречается в 2–5% случаев В-клеточных ОЛЛ у детей. Выделяют 2 типа транслокации: сбалансированный и несбалансированный. При последнем выявляется только

УДК: 616-006.6-053.2: 575.1

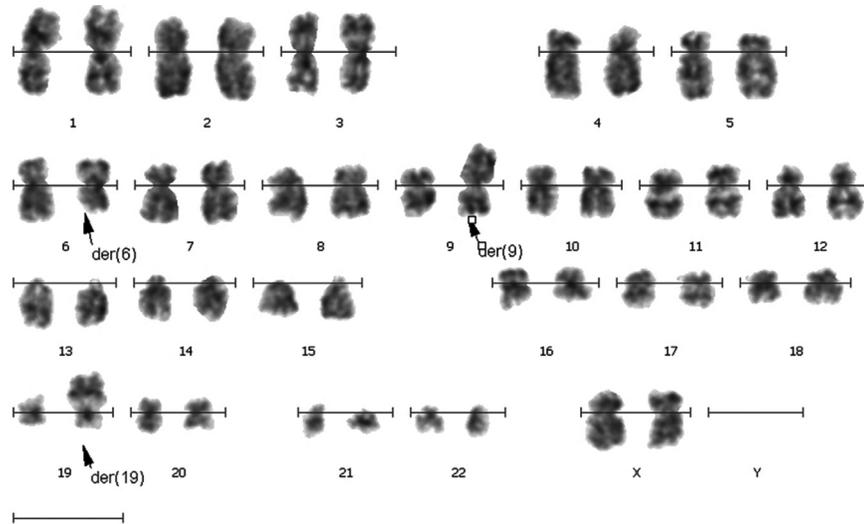


Рис. 1. Несбалансированная форма транслокации $t(1;19)$

один маркер — дериват 19 хромосомы, а дериват 1 хромосомы утрачивается. Наиболее часто встречается несбалансированная форма транслокации (рисунок 1) [26]. На молекулярном уровне происходит одно событие — образование слитного гена *E2A-PBX1* (*TCF3/PBX1*), продукт которого отвечает за арест дифференцировки лимфоидных клеток [2, 15]. Исторически данная aberrация ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом, однако применение новых программ лечения привело к улучшению прогноза при $t(1;19)$ без отличий между ее цитогенетическими вариантами [2, 21].

Транслокация $t(8;14)(q24;q32)$, а также варианты транслокации $t(8;22)(q24;q11)$ и $t(2;8)(p12;q24)$ характерны для ОЛЛ и лимфомы Беркитта. Транслокация и ее варианты приводят к перемещению гена *MYC* из области 8q24 в область гена тяжелых (14q23) или легких (2p12), (22q11) цепей иммуноглобулинов. В результате этого нарушается регуляция продукции белка, кодируемого *MYC*, что в конечном итоге приводит к опухолевой трансформации клетки. Прогноз благоприятный [2].

Перестройки короткого плеча 9 хромосомы встречаются в 7–12% случаев ОЛЛ у детей [32]. Большая часть перестроек представлена делециями, обычно утрачиваются области, где локализованы гены *p16INK4A*, *p15INK4B* и *p14ARF*, участвующие в регуляции клеточного цикла [2, 26]. В 2–4,7% случаев В-клеточных ОЛЛ у детей присутствует транслокация $dic(9;20)(p13.2;q11.2)$. Однако данная перестройка часто бывает криптической, соответственно не выявляется при стандартном цитогенетическом исследовании и может быть обнаружена только FISH-методом. Опубликованы данные, подтверждающие значительное ухудшение прогноза при данной аномалии [51].

Транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ — известна как высокоспецифичная перестройка для ХМЛ. Однако при ОЛЛ она также встречается в 5% случаев у детей и 15–40% у взрослых [27, 45]. Такие лейкозы называют rh-позитивными, поскольку маркер, образующийся при данной транслокации (укороченная 22 хромосома), был открыт в Филадельфии и в честь этого города назван филадельфийской хромосомой. Прогноз заболевания при данной aberrации крайне неблагоприятный [7, 45].

Лейкозный клон при rh-позитивном ОЛЛ представлен потомками В-клеточных коммитированных предшественников, в то время как при ХМЛ лейкозный клон представляет собой потомство стволовых кроветворных клеток. В отличие от ХМЛ костный мозг при rh-позитивном остром лейкозе до начала терапии содержит какое-то количество клеток без rh-хромосомы (с нормальным кариотипом), что может использоваться для дифференциальной диагностики между бластным кризом ХМЛ и ОЛ [2].

Транслокация $t(9;22)$ может присутствовать в составе комплексного или гипердиплоидного кариотипа, а также сочетаться с дополнительными aberrациями — $der(22)t(9;22)$, -7 , $del(7q)$, $+8$. Как и при ХМЛ описаны варианты транслокации $t(9;22)$, которые, в свою очередь, делятся на простые и сложные. В случае простых вариантных транслокаций цитогенетически вовлекаются две хромосомы: 22 и любая другая, кроме 9. В сложные вариантные транслокации вовлекаются не менее трех хромосом, причем две из них: 9 и 22. В редких случаях химерный ген *BCR/ABL* выявляется только молекулярным методом, это так называемая криптическая транслокация $t(9;22)$ [26]. Как вид-

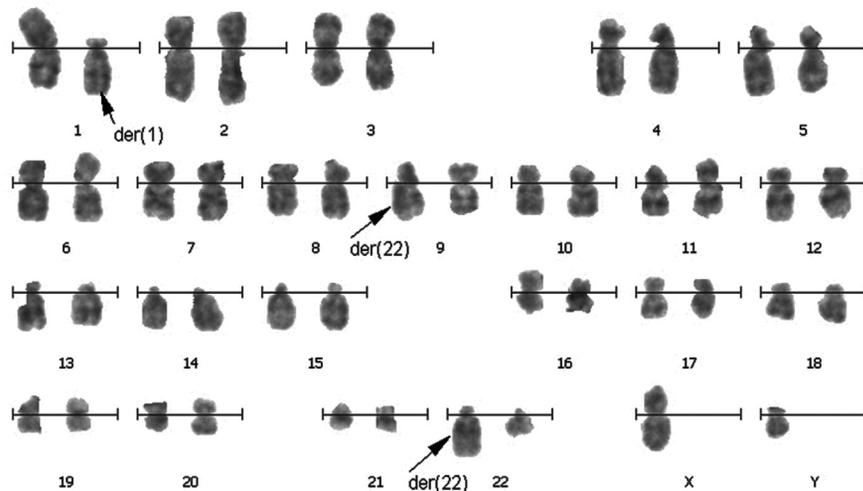


Рис. 2. Вариантная транслокация $t(9;22)$

но из представленной кариограммы (рисунок 2), производная 22 хромосомы, образованная вследствие сложной вариантной $t(9;22)$ не всегда выглядит, как укороченная Ph-подобная хромосома. В связи с этим задача исследователя дифференцировать комплексный кариотип от сложной вариантной транслокации. Во всех случаях обнаружения вариантных транслокаций необходима детекция BCR/ABL химерного гена при помощи молекулярно-генетического метода (ПЦР или FISH).

На молекулярном уровне при транслокации $t(9;22)$ образуется химерный ген *BCR/ABL*, кодирующий белок с тирозинкиназной активностью. У 50% взрослых и 20% детей с rh-позитивным ОЛЛ, как и у большинства больных ХМЛ, образуется белок P210 BCR/ABL. У большинства детей с rh-позитивным ОЛЛ разрыв на 22 хромосоме расположен ближе к центромере, в результате чего образуется белок P190^{BCR/ABL} [2, 35, 37]. Данные некоторых исследователей свидетельствуют о том, что лейкоз с последним вариантом белка характеризуется меньшей склонностью к рецидивам и лучшей выживаемостью больных [19].

Перестройки с вовлечением локуса 11q23 и участком гена MLL встречаются примерно в 10% всех случаев ОЛЛ [8]. У детей первого года жизни частота их выявления достигает 79% [6, 12, 40, 46, 49]. В настоящее время на молекулярном уровне выделяют 64 транслокации [34]. Однако в 80% всех случаев MLL-позитивных острых лейкозов у детей и взрослых генами-партнерами *MLL* являются *AF4*, *MLLT1 (ENL)*, *MLLT3 (AF9)*, *MLLT4 (AF6)*, *MLLT10 (AF10)* [34]. Следует отметить, что молекулярно-генетический метод позволяет выявить перестройки гена *MLL* чаще, чем хромосомный анализ, поскольку

в ряде случаев эти транслокации субмикроскопические, т.е. не определяемые при стандартном кариотипировании. Кроме того, цитогенетический метод может оказаться неинформативным из-за низкого митотического потенциала лейкозных клеток.

Наиболее часто при ОЛЛ у детей встречаются $t(4;11)(q21; q23)/MLL-AF4$ и $t(11;19)(q23;p13)/MLL-MLLT1$ [6, 14, 18, 20, 28, 34, 40, 49]. Транслокация $t(4;11)(q21;q23)$ характерна для детей до 1 года (более 50% от общего числа лейкозов), у детей старше года и взрослых людей с ОЛЛ она встречается в 10–15% случаев.

Кроме транслокаций, при ОЛЛ у детей старше года и взрослых в 4–9% случаев и крайне редко у детей до 1 года обнаруживается делеция 11q23 [4]. В ряде случаев делеция не затрагивает ген *MLL* или имеют место скрытые транслокации.

Результаты большинства исследователей свидетельствуют о том, что наличие любых перестроек 11q23 (*MLL*) значительно ухудшает прогноз заболевания [17, 28, 40, 41, 49]. В то же время существует мнение о неравнозначной прогностической роли различных аномалий 11q23 (*MLL*) при ОЛЛ у детей. Считается, что наиболее агрессивно протекает заболевание в случае выявления у пациентов транслокации $t(4;11)/MLL-AF4$, в то время как прогноз для больных с $t(11;19)/MLL-MLLT1$ и $t(9;11)/MLL-MLLT3$ — несколько лучше [41, 42].

Транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ — криптическая хромосомная перестройка, не выявляемая при стандартном цитогенетическом исследовании. При данной aberrации образуется химерный ген *ETV6/RUNX1 (TEL-AML1)*, идентифицируемый только ПЦР- или FISH-методами. Частота данной аномалии при В-клеточном лейкозе у детей со-

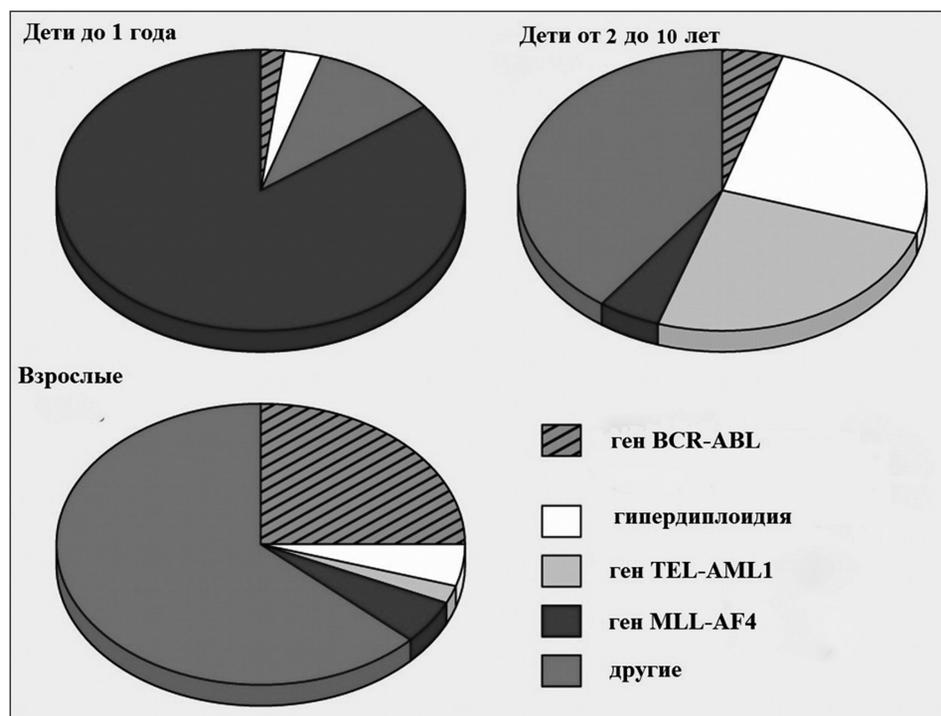


Рис. 3. Возрастные различия в частоте встречаемости специфических химерных генов при ОЛЛ [25]

ставляет 25% [24, 48]. Большинство пациентов в возрасте 3–6 лет. Прогноз хороший [24]. Наиболее частыми вторичными изменениями являются потери 6q, 8p, 9p, 11q, 12p, 13q, всей X-хромосомы и трисомии 10, 16 или 21 хромосомы [23].

На рисунке 3 наглядно представлено, что спектр хромосомных aberrаций, встречающихся при ОЛЛ у детей, значительно отличается не только от взрослых, но и в разных возрастных группах. Это необходимо учитывать при молекулярно-генетической диагностике, особенно когда митозы отсутствуют или неудовлетворительного качества.

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Для ОМЛ характерна выраженная цитогенетическая гетерогенность. Кроме того, частота многих неслучайных хромосомных перестроек составляет менее 1%. По указанной причине клиническое значение отдельных aberrаций изучено не в полной мере. Важно также отметить, что группа ОМЛ с одной и той же аномалией кариотипа состоит из подгрупп, отличающихся между собой по присутствию тех или иных мутаций (*FLT3*, *NPM1*, *KIT* и др.).

Транслокация $t(1;22)(p13;q13)$ — специфичная для варианта М7 перестройка, выявляемая преимущественно у детей до 1 года и редко в более старшем возрасте. Ее частота составляет до 3% детских ОМЛ. Описаны случаи, когда при нормальном ка-

риотипе наблюдался молекулярный эквивалент данной транслокации — химерный ген *OTT-MAL*. Прогноз плохой [10].

Аномалии длинного плеча 3 хромосомы могут встречаться при различных морфологических вариантах ОМЛ. Лучше других изучены $inv(3)(q21;q26)$ и $t(3;3)(q21;q26)$, которые у взрослых пациентов связаны с неблагоприятным прогнозом. У детей прогностическое значение данных aberrаций (промежуточный или высокий риск) остается неясным [5, 27, 50]. На молекулярном уровне образуется химерный ген *RPN1-EVII*, играющий решающую роль в развитии лейкоза. Перестройки 3q нередко сочетаются с моносомией 7 хромосомы, отрицательное прогностическое значение которой твердо установлено.

Транслокация $t(6;9)(p23;q34)$ встречается в 1–2% ОМЛ и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [50]. На молекулярном уровне выявляется *DEK-CAN* химерный ген. Следует отметить, что мутация *FLT3* значительно чаще обнаруживается в сочетании с транслокацией $t(6;9)$, чем во всей группе ОМЛ [38].

Аномалии 7 хромосомы. Моносомия 7 хромосомы в изолированном виде встречается в 2–7% случаев ОМЛ, преимущественно при вариантах М4 и М6 [2]. Делеция длинного плеча 7 хромосомы встречается в 4 раза реже [2]. На основании результатов недавних исследований ОМЛ с моносомией 7 рекоменду-

ется относить к группе плохого прогноза, в то время как делецию 7q в группу промежуточного прогноза [27, 50]. Прогностически крайне неблагоприятно сочетание моносомии 7 с нарушениями 5 хромосомы. В ряде случаев встречается маскированная моносомия 7, которая регистрируется только методом FISH в интерфазных ядрах.

Трисомия 8 хромосомы самая распространенная трисомия при лейкозах, встречающаяся с частотой 5–10% от всех случаев ОМЛ. Прогностическое значение данной аберрации остается спорным: одни авторы относят ее к промежуточным признакам, другие — к неблагоприятным [11, 27, 50]. Часто трисомия 8 хромосомы выявляется как вторичное изменение в процессе клональной эволюции.

Транслокация $t(8;21)$ — одна из наиболее частых специфических аномалий с благоприятным прогнозом, ее обнаруживают примерно у 10–40% детей и 4–5% взрослых с ОМЛ [4, 43]. Эта аномалия ассоциирована с морфологическим вариантом ОМЛ-M2, однако иногда обнаруживается при M1, M4 и M5 вариантах. В результате транслокации образуется химерный ген *RUNX1/RUNX1T1* (ранее *AML1-ETO*), продукт которого ингибирует транскрипцию дифференцирующих факторов миелоидных клеток. Химерный транскрипт *AML1/ETO* может встречаться также у пациентов с вариантными транслокациями $t(2;21;8)(p12;q22;q22)$, $t(8;10;21)(q22;q26)$, $t(6;8;21)(p22;q22;q22)$ и у пациентов с нормальным кариотипом в результате криптоической транслокации [22].

В 50–80% случаев транслокация $t(8;21)$ сопровождается дополнительными аномалиями кариотипа: к наиболее характерным из них относятся потеря половой хромосомы, $del(9q)$ и трисомия 8-й хромосомы [31]. Данные о влиянии дополнительных аномалий на прогноз заболевания достаточно противоречивы. Известно, что хромосомные аномалии, затрагивающие 7-ю и 11-ю хромосомы являются неблагоприятным прогностическим фактором [1]. Рядом исследователей доказана ассоциация экспрессии *ITD-FLT3* с высоким риском неудачи терапии [29, 33, 53]. Также существенно ухудшает прогноз заболевания, особенно у пациентов с $t(8;21)$, активирующая мутация рецептора *c-kit*, наиболее часто встречающаяся при так называемых «СВФ-лейкозах»: при $inv(16)$ — в 20%, при $t(8;21)$ — в 6% случаев [13].

Перестройки с вовлечением района 11q23 и участием гена MLL, так же как и при ОЛЛ, являются самыми частыми генетическими нарушениями у детей, больных ОМЛ, и составляют 15–20% всех случаев [9]. Течение заболевания в этой группе лейкозов зависит от различных факторов, например,

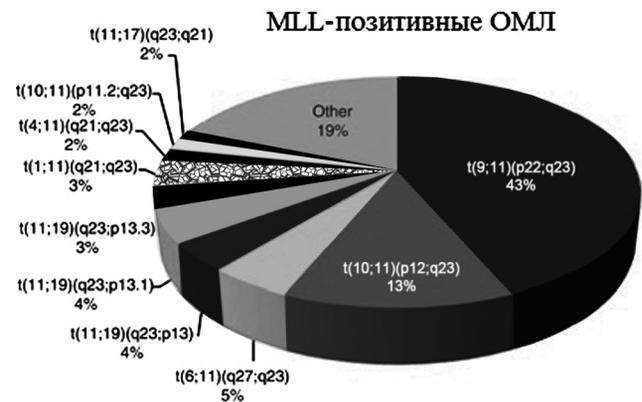


Рис. 4. Частота встречаемости специфических транслокаций с участием гена MLL у детей с ОМЛ [9]

исходного лейкоцитоза, возраста пациента, дополнительных хромосомных аберраций и транслокационного партнера. По вопросу о прогностическом значении ряда транслокаций литературные данные противоречивы. Последние исследования подтверждают благоприятный прогноз при транслокациях $t(1;11)(q21;q23)$ и $t(9;11)(p21;q23)$ и неблагоприятный при $t(10;11)(p12;q23)$ и $t(6;11)(q27;q23)$ [9].

Следует отметить, что частота встречаемости отдельных повторяющихся транслокаций с участием района 11q23 различается при ОМЛ и ОЛЛ.

Примерно 50% всех случаев детских MLL-позитивных ОМЛ составляет $t(9;11)(p22;q23)$. Другие 50% преимущественно включают $t(6;11)(q27;q23)$, $t(10;11)(p12;q23)$, $t(11;19)(q23;p13.1)$ и $t(11;19)(q23;p13.3)$ (рисунок 4) [44].

Это распределение почти идентично во всех возрастных группах, исключение составляет $t(6;11)(q27;q23)$, которая чаще обнаруживается у взрослых пациентов [36].

Помимо транслокаций с образованием химерных генов и делеций, в 1–10% случаев ОМЛ у детей и 5–10% у взрослых встречаются частичные тандемные дубликации гена MLL, что обуславливает у пациентов неблагоприятное течение заболевания [47].

Учитывая диагностическую и прогностическую значимость перестроек гена MLL, необходимо использовать весь комплекс методов для их выявления: стандартное цитогенетическое исследование, ПЦР и FISH.

Транслокация $t(15;17)(q22;q21)$ — высокоспецифичная аберрация для острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) у детей и взрослых, идентифицируемая в более 90% случаев, у 5–7% больных характерный ген *PML/RARα* может быть выявлен только молекулярно-генетическим методом [2]. Данная перестройка не наблюдается при других гемобластозах и является важным фактором в дифференциальной диагностике ОМЛ.

При транслокации t(15;17) образуется 2 химерных гена: *PML/RARα* на деривате 15 хромосомы и *RARα/PML* на деривате 17 хромосомы. Разрывы гена *RARα* во всех случаях локализируются во втором интроне, в то время как разрывы гена *PML* могут находиться в трех разных точках (интрон 3, интрон 6, экзон 6). Следовательно, возможно формирование трех типов транскриптов химерного гена: Bcr-1 (длинный), Bcr-2 (вариабельный) и Bcr-3 (короткий). Частота выявления первого и третьего транскриптов гена *PML/RARα* 55 и 40% соответственно, второй тип транскрипта обнаруживается в 5–8% всех случаев ОПЛ [2]. Большинство исследователей отрицает связь между типом транскрипта и ответом на терапию, хотя существует точка зрения о неблагоприятном прогностическом значении Bcr-3-транскрипта. Идентификация типа транскрипта в дебюте заболевания — неотъемлемая часть успешного мониторинга минимальной остаточной болезни методом ПЦР.

Менее чем в 5% случаев у больных ОПЛ выявляются атипичные транслокации: t(11;17)(q23;q12), в результате которой образуется ген *ZBTB16-RARα*, t(5;17)(q35;q12) — ген *NPM1-RARα*, t(11;17)(q13;q12) — ген *NUMA1-RARα*, t(4;17)(q12;q21) — ген *FIP1L1-RARα*, интерстициальная дупликация 17 хромосомы, приводящая к образованию *STAT5B-RARα*-гена, или скрытая перестройка 17 хромосомы с образованием гена *PRKARIA-RARα* [16, 30, 52]. Поскольку варианты транслокации встречаются редко, убедительных данных в литературе об их прогностическом значении нет.

В 29–37% случаев транслокация t(15;17) сопровождается дополнительными хромосомными aberrациями: трисомия 8 хромосомы, изодериват 17 хромосомы, делеция длинного плеча 9 хромосомы. Трисомия 8 хромосомы и изодериват 17 не влияют на прогноз заболевания, в то время как делеция 9 хромосомы ухудшает прогноз [4].

Инверсия inv(16)(p13q22) и транслокация t(16;16)(p13;q22), приводящие к образованию химерного гена *CBFbeta-MYH11* входят также в группу хромосомных аномалий, определяющих относительно благоприятный прогноз при ОМЛ [15]. Эти аномалии патогномичны для своеобразной формы ОМЛ с гиперэозинофилией и наблюдаются в 40% случаев ОМЛ-M4 и значительно реже при других вариантах ОМЛ. При стандартном цитогенетическом исследовании эту хромосомную аномалию удается обнаружить лишь на препаратах очень высокого качества. Чтобы избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов рекомендуется дополнительное использование FISH и ПЦР-методов [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные показывают, какое важное место занимают цитогенетические и молекулярно-генетические исследования в диагностике и определении прогностических особенностей течения острых лейкозов у детей. Значение хромосомного анализа невозможно переоценить, однако остается еще много вопросов, требующих решения. Таких как оценка практического значения редких повторяющихся aberrаций и мутаций, разработка рациональных протоколов мониторинга минимальной остаточной болезни, поиск новых мишеней для таргетной терапии острых лейкозов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000 // Онкогематология. — 2011. — № 1. — С. 11–20.
2. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей — М.: Практическая медицина, 2009. — 384 с.
3. Мерзлова Н.Б., Меркурьев Д.В., Батулин В.И. и др. Структура и генетико-иммунологические особенности острых лейкозов у детей в Пермском крае // Детская больница. — 2011. — № 1. — С. 22–27.
4. Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 112 с.
5. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В. и др. Хромосомная транслокация t(8;21) при остром миелоидном лейкозе у детей: прогностическое значение дополнительных аномалий кариотипа // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2009. — № 6. — С. 9–16.
6. Цаур Г.А., Попов А.М., Алейникова О.В. и др. Характеристика перестроек 11q23 (MLL) у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом // Онкогематология. — 2011. — № 3. — С. 57–56.
7. Aricò M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 14. — P. 998–1006.
8. Armstrong S., Look A. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 6306–6315.
9. Balgobind B.V., Zwaan C.M., Pieters R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia // Leukemia. — 2011. — Vol. 25, N 8. — P. 1239–1248.
10. Bernstein J., Dastugue N., Haas O.A. et al. Nineteen cases of the t(1;22)(p13;q13) acute megakaryoblastic leukaemia of infants/children and a review of 39 cases: report from a t(1;22) study group // Leukemia. — 2000. — Vol. 14. — P. 216–218.

11. *Betts D.R., Ammann R.A., Hirt A.* et al. The prognostic significance of cytogenetic aberrations in childhood acute myeloid leukaemia. A study of the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) // *European J. Haematology.* – 2007. – Vol. 78. – P. 468–476.
12. *Biondi A., Cimino G., Pieters R., Pui C.-H.* Biological and therapeutic aspects of infant leukemia // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 24–33.
13. *Boissel N., Leroy H., Brethon B.* et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) // *Leukemia.* – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 965–970.
14. *Borkhardt A., Wuchter C., Viehmann S.* et al. Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1685–1690.
15. *Braoudaki M., Tzortzatou-Stathopoulou F.* Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An Update // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 230–237.
16. *Catalano A., Dawson M.A., Somana K.* et al. The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 4073–4076.
17. *Chen C.-S., Sorensen P., Domer P.* et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome // *Blood.* – 1993. – Vol. 81. – P. 2386–2393.
18. *Chessells J., Harrison C., Kempster H.* et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 16. – P. 776–784.
19. *Cimino G., Pane F., Elia L.* et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 377–380.
20. *Emerenciano M., Arias D., Coser V.* et al. Molecular cytogenetic findings of acute leukemia included in the Brazilian collaborative study group of infant acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2006. – Vol. 47. – P. 549–554.
21. *Felice M.S., Gallego M.S., Alonso C.N.* et al. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3–PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin–Frankfurt–Münster-based protocols // *Leuk. Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52, N 7. – P. 1215–1221.
22. *Ferrara F., Del Vecchio L.* Acute myeloid leukemia with t(8;21)/AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 87. – P. 306–319.
23. *Forestier E., Andersen M.K., Autio K.* et al. Cytogenetic patterns in ETV6/RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a Nordic series of 245 cases and review of the literature // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2007. – Vol. 46, N 5. – P. 440–450.
24. *Forestier E., Heyman M., Andersen M.K.* et al. Outcome of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHOALL- 1992 protocol: frequent late relapses but good overall survival // *British Journal of Haematology.* – 2008. – Vol. 140. – P. 665–672.
25. *Greaves M.* Science, medicine, and the future childhood leukaemia // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 283–287.
26. *Harrison C.J., Foroni L.* Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 91–113.
27. *Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V.* et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12 // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 16. – P. 2674–2681.
28. *Hilden J., Dinndorf P., Meerbaum S.* et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 441–451.
29. *Kondo M., Horibe K., Takahashi Y.* et al. Prognostic value of internal tandem duplication of the FLT3 gene in childhood acute myelogenous leukemia // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1999. – Vol. 33, N 6. – P. 525–529.
30. *Kondo T., Mori A., Darmanin S.* et al. The seventh pathogenic fusion gene FIP1L1-RARA was isolated from a t(4;17)-positive acute promyelocytic leukemia // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93. – P. 1414–1416.
31. *Lin P., Chen L., Luthra R.* et al. Acute myeloid leukemia harboring t(8;21)(q22;q22): a heterogeneous disease with poor outcome in a subset of patients unrelated to secondary cytogenetic aberrations // *Modern Pathology.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1029–1036.
32. *Martinez-Climent J.A.* Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies // *Leukemia.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1999–2021.
33. *Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L.* et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, N 12. – P. 3654–3661.
34. *Meyer C., Kowarz E., Hofmann J.* et al. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1490–1499.
35. *Mrózek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D.* Cytogenetics in acute leukemia // *Blood Rev.* – 2004. – Vol. 18. – P. 115–136.
36. *Mrozek K., Heinonen K., Lawrence D.* et al. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9; 11)(p22;q23) have a superior outcome to pa-

- tients with other translocations involving band 11q23: a cancer and leukemia group B study // *Blood*.— 1997.— Vol. 90.— P. 4532–4538.
37. Nordgren A. Hidden aberrations diagnosed by interphase fluorescence in situ hybridization and spectral karyotyping in childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Leuk. Lymphoma*.— 2003.— Vol. 44.— P. 2039–2053.
 38. Oyarzo M., Lin P., Glassman A. et al. Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of FLT3 gene mutations // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2004.— Vol. 122.— P. 348–358.
 39. Paulsson K., Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia // *Genes Chromosomes Cancer*.— 2009.— Vol. 48.— P. 637–660.
 40. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial // *Lancet*.— 2007.— Vol. 370, N 9583.— P. 240–250.
 41. Pui C.-H., Chessells J., Camitta B. et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements // *Leukemia*.— 2003.— Vol. 17.— P. 700–706.
 42. Pui C.-H., Gaynon P., Boyett J. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 1909–1915.
 43. Pui C.H., Schrappe M., Ribeiro R.C. et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*.— 2004.— P. 118–145.
 44. Raimondi S.C., Chang M.N., Ravindranath Y. et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821 // *Blood*.— 1999.— Vol. 94.— P. 3707–3716.
 45. Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*— 2009.— Vol. 23.— P. 1043–1063.
 46. Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W. et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.*— 1985.— Vol. 3.— P. 1513–1521.
 47. Shih L.Y., Liang D.C., Fu J.F. et al. Characterization of fusion partner genes in 114 patients with de novo acute myeloid leukemia and MLL rearrangement // *Leukemia*.— 2006.— Vol. 20.— P. 218–223.
 48. Shurtleff S.A., Buijs A., Behm F.G. et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis // *Leukemia*.— 1995.— Vol. 9.— P. 1985–1989.
 49. Tomizawa D., Koh K., Sato T. et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group // *Leukemia*.— 2007.— Vol. 11.— P. 2258–2263.
 50. Von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic Impact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98 // *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol. 28, N 16.— P. 2682–2689.
 51. Zachariadis V., Gauffin F., Kuchinskaya E. et al. The frequency and prognostic impact of dic(9;20)(p13.2;q11.2) in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-2000 trial // *Leukemia*.— 2011.— Vol. 25.— P. 622–628.
 52. Zelent A., Guidez F., Melnick A. et al. Translocations of the RARalpha gene in acute promyelocytic leukemia // *Oncogene*.— 2001.— Vol. 20.— P. 7186–7203.
 53. Zwaan C.M., Meshinchi S., Radich J.P. et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance // *Blood*.— 2003.— Vol. 102, N 7.— P. 2387–2394.

THE ROLE OF CYTOGENETIC MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDHOOD ACUTE LEUKAEMIA

Tsybakova N.Y., Martynkevich I.S.

◆ **Resume.** In the present article the clinical significance of most chromosomal aberrations associated with childhood acute leukaemia and the current methods used for their identification are considered.

◆ **Key words:** Childhood acute leukaemia; cytogenetic.

◆ Информация об авторах

Цыбакова Наталья Юрьевна — н. с. лаборатории молекулярной генетики, заочный аспирант кафедры медицинской генетики СПб ГПМУ. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. E-mail: nc23397@mail.ru.

Мартынкевич Ирина Степановна — д.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики. ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. E-mail: genetics.spb@mail.ru.

Tsybakova Natalya Yuryevna — senior (junior) researcher, Laboratory of Molecular Genetics, postgraduate student at the Department of Genetic St.Petersburg State Pediatric Medical University. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. 16, 2-ya Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia. E-mail: nc23397@mail.ru.

Martynkevich Irina Stepanovna — Ph.D, Head, Laboratory of Molecular Genetics. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. 16, 2-ya Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia. E-mail: genetics.spb@mail.ru.