

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, О.П. Кириченко,
Л.Н. Константинова, Н.Ф. Метелькова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Своеобразное возрастное распределение частоты клинически значимых аномалий кариотипа обнаружено при цитогенетическом обследовании 526 (249 детей и 277 взрослых) больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Так, $t(8;21)$ наиболее часто наблюдалась у пациентов в возрасте от 2 до 10 лет; $t(15;17)$ крайне редко выявлялась у детей до 5 лет; хромосомные перестройки, затрагивающие район 11q23, встречались почти в половине случаев у детей до 24 мес; $inv(16)$ была наиболее характерна для пациентов 16–20 лет; у лиц старше 51 года наблюдалась повышенная частота случаев без хромосомных аномалий (нормальный кариотип). Отмечены цитогенетические особенности группы самых младших пациентов с ОМЛ (от 0 до 24 мес): в ней не было обнаружено ни одного случая с нормальным кариотипом и транслокациями $t(8;21)$ и $t(15;17)$, ассоциированными с хорошим ответом на терапию; при этом чаще, чем у старших детей и взрослых, выявлялись перестройки хромосомного района 11q23, а также сложные аномалии кариотипа. Данные о цитогенетическом своеобразии ОМЛ в разных возрастных группах и особенностях кроветворения в том или ином возрасте в дальнейшем могут оказаться полезными для расшифровки механизмов возникновения специфических изменений кариотипа при этом заболевании.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, хромосомные аномалии, возрастные различия

PECULIAR AGE DISTRIBUTION OF CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

E.W. Fleischman, O.I. Sokova, A.V. Popa, O.P. Kirichenko, L.N. Konstantinova, N.F. Metelkova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Peculiar age distribution of clinically significant recurring chromosome abnormalities was found as a result of investigation of 526 AML patients (249 children and 277 adults). Thus $t(8;21)$ was more frequently detected in age from 2 to 10 years, $t(15;17)$ was extremely rare in children under 5 years, rearrangements of 11q23 region were observed in more than half of patients under 24 months, $inv(16)$ was most characteristic for patients in age 16–20 years; patients who were older than 51 years have showed a comparatively high incidence of normal karyotype (no chromosome abnormalities). There were defined some chromosome characteristics of AML observed in children in age under 24 months. No patients with normal karyotype and chromosome translocations $t(8;21)$ and $t(15;17)$ associated with good risk were detected, but 11q23 rearrangements and complex karyotype were found significantly more frequent than in older children and adults. Cytogenetic features of AML in different age groups with their hematopoietic peculiarities can be useful for clarification of mechanisms of specific chromosome abnormalities origin.

Key words: acute myeloid leukemia, chromosome abnormalities, age variability

Изменения кариотипа при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) являются предметом пристального изучения уже на протяжении полувека, однако причины и механизмы их возникновения до сих пор неясны. К настоящему времени выявлено более двухсот характерных хромосомных аномалий и показана важнейшая роль цитогенетического анализа для диагностики и прогнозирования ОМЛ.

Все многообразные хромосомные изменения разделены на три прогностические группы — благоприятную, промежуточную и неблагоприятную, значительно различающиеся по частоте ремиссий, длительности безрецидивной и общей выживаемости, а также по частоте рецидивов. Результаты хромосомного исследования, проведенного у каждого пациента до начала терапии, помогают подобрать наиболее эффективную программу лечения [1–5].

Существуют значительные географические и возрастные различия в частоте отдельных клинически значимых хромосомных изменений [6]. Географические различия пытаются связать с внешнесредовыми и генетическими особенностями, по поводу же причин

возрастных различий опубликованных данных нам найти не удалось. Наиболее ярким примером географических различий является повышенная частота острого промиелоцитарного лейкоза, маркированного специфической транслокацией $t(15;17)$, у пациентов латиноамериканского происхождения [7]. Примером возрастных различий может служить, в частности, существенное повышение частоты перестроек длинного плеча хромосомы 11 (район 11q23, ген *MLL*) у младенцев по сравнению со старшими детьми и взрослыми пациентами [6–10].

Пока неясно, для всех ли аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ, существуют возрастные различия в частоте встречаемости. В литературе отражено, главным образом, неравномерное возрастное распределение основных аномалий кариотипа у взрослых пациентов. ОМЛ детей исследован значительно хуже.

В настоящей статье приведены результаты анализа частоты наиболее типичных для ОМЛ хромосомных изменений в зависимости от возраста пациентов, обследованных в лаборатории цитогенетики ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Материалы и методы

Цитогенетический анализ проведен у 526 пациентов с первичными ОМЛ: 249 детей в возрасте от 0 до 15 лет (медиана 9 лет) и 277 взрослых в возрасте от 16 до 80 лет (медиана 37 лет). В группу не вошли пациенты, впервые обследованные во время лечения или рецидива, а также больные ОМЛ с синдромом Дауна.

Пунктаты костного мозга и периферическую кровь для стандартного хромосомного анализа брали до начала терапии и культивировали 24–48 ч. Кариотипирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой [11]. При оценке достоверности различий использовали критерий χ^2 .

Обследованных делили на прогностические группы согласно рекомендациям MRC (Medical Research Council) [2] с одним исключением: к сложным аномалиям, включенным в группу неблагоприятного прогноза, относили, как и большинство исследователей, случаи с тремя (а не пятью) и более аномалиями кариотипа. Таким образом, в группу благоприятного прогноза вошли пациенты с $t(8;21)$, $t(15;17)$ и $inv(16)$ независимо от количества и характера дополнительных аномалий; в группу неблагоприятного прогноза — пациенты с одной или двумя аномалиями кариотипа, включающими перестройки длинного плеча хромосомы 3 (3q), утрату хромосом 5 и 7, делеции длинного плеча хромосомы 5 (5q-), транслокации $t(6;9)$ и $t(9;22)$, утрату хромосомы 17 или перестройки ее короткого плеча, а также пациенты со сложным кариотипом; в группу промежуточного прогноза отнесены все остальные пациенты.

Результаты

Клоны клеток с разнообразными изменениями кариотипа обнаружены у 408 (77,6%) из 526 пациентов, в остальных случаях хромосомные изменения не выявлены (19,3% детей и 25,3% взрослых).

Для анализа возрастных различий были выбраны те цитогенетические нарушения, которые являются наиболее характерными для ОМЛ и клиническое значение которых обсуждается в литературе. Первой задачей работы было сравнение частоты этих аномалий у детей и взрослых (табл. 1).

Частота каждого из числовых изменений кариотипа для всей группы сравнительно невысока — от 0,6 до 7,2%. Трисомии суммарно встречаются чаще, чем моносомии. Статистически значимые различия между группами детей и взрослых получены только для трисомии хромосомы 21 (у детей в 3 раза чаще). Трисомия хромосомы 6 также встречалась чаще у детей, чем у взрослых: 3,6 и 1,1% соответственно. Эта аномалия сравнительно редка, и оценить значимость выявленных разли-

чий на нашем материале не представляется возможным. Моносомия хромосомы 5, тоже редкая, но характерная для ОМЛ аномалия кариотипа, наблюдалась у трех взрослых пациентов и не обнаружена у детей.

Самыми частыми структурными перестройками были транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ — 19,8% и $t(15;17)(q22;q21)$ — 12,9%. Несколько реже наблюдались хромосомные транслокации с участием района 11q23 — 8,3%, инверсия $inv(16)$ — 6,3%, изменения длинного плеча хромосомы 3 (4,4%), короткого плеча хромосом 7 (1,3%), 12 (2,1%) и 17 (2,3%).

Делеции длинного плеча хромосом 7 (7q-) и 5 (5q-) наблюдались редко (менее 2%), в основном в сочетании с другими аномалиями.

Сравнение частоты различных неслучайных структурных аномалий кариотипа у детей и взрослых показало, что специфическая хромосомная транслокация $t(8;21)$ у детей наблюдалась значительно чаще, чем у взрослых ($p < 0,0001$). Частота двух других характерных для ОМЛ аномалий кариотипа — $t(15;17)$ и $inv(16)$ — у детей была меньше, чем у взрослых. Для $inv(16)$ эти различия статистически достоверны ($p < 0,01$). Статистически значимой ($p < 0,01$) была также более высокая частота перестроек района 11q23 у детей.

Таблица 1. Частота основных аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ (собственные данные)

Аномалии	Всего		Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Числовые</i>						
+8	38	7,2	21	8,4	17	6,1
+21	18	3,4	14	5,6	4	1,4 (0,017)
+6	12	2,3	9	3,6	3	1,1
+19	10	1,9	6	2,4	4	1,4
-7	21	3,9	7	2,8	14	4,7
-5	3	0,6	—	—	3	1,1
<i>Структурные</i>						
$t(8;21)$	104	19,8	72	28,9	32	11,5 (0,000)
$t(15;17)$	68	12,9	25	10,0	43	15,5
$inv(16)$	35	6,6	9	3,6	26	9,4 (0,01)
Аномалия 11q23	44	8,3	31	12,4	13	4,7 (0,002)
Аномалия 3q	22	4,2	8	3,2	14	5,0
Аномалия 7p	7	1,3	6	2,4	1	0,4
Аномалия 12p	11	2,1	5	2,0	6	2,2
Аномалия 17p	12	2,3	4	1,6	8	2,9
$del(7q)$	8	1,5	3	1,2	5	1,8
$del(5q)$	9	1,7	2	0,8	7	2,5
Отсутствуют	118	22,4	48	19,3	70	25,3

Примечание. В скобках приведены значения для тех аномалий кариотипа, различия в частоте которых у детей и взрослых были статистически значимыми.

Таблица 2. Цитогенетические группы прогноза при ОМЛ

Группа прогноза	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Благоприятная	107	43,0	104	37,5
Неблагоприятная	30	12,0	53	19,1
Промежуточная	112	45,0	120	43,3
Всего	249	100,0	277	100,0

Кроме того, была обнаружена более высокая частота перестроек короткого плеча хромосомы 7 у детей, а также перестроек длинного плеча хромосом 3, 5, 7 и короткого плеча хромосомы 17 у взрослых. Статистическая значимость различий не выявлена, возможно, вследствие низкой частоты встречаемости этих аномалий.

При сравнении величины прогностических групп (табл. 2) оказалось, что аномалии, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, у детей наблюдались реже, чем у взрослых ($p < 0,05$).

Описанная в литературе зависимость частоты некоторых аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ, от возраста побудила нас разделить серию обследованных на сравнительно небольшие возрастные группы. При этом мы учитывали не только данные литературы, но и специфику нашей выборки. Например, известно, что для ОМЛ у детей до одного года характерны определенные цитогенетические особенности [9, 12]. В нашей серии наблюдений было всего 11 пациентов в возрасте до 12 мес и 8 пациентов — от 13 до 24 мес. Они объединены в одну группу (0—1 год), поскольку существенных различий в частоте встречаемости отдельных хромосомных изменений среди этих детей не было. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Частота случаев с нормальным кариотипом, как и с каждой специфической хромосомной аномалией, имеет своеобразное возрастное распределение. ОМЛ без

хромосомных аномалий примерно с одинаковой частотой обнаружен у детей и взрослых (19,3 и 25,3% соответственно; см. табл. 1). Однако у лиц от 51 до 80 лет нормальный кариотип при ОМЛ наблюдался значительно чаще, чем у всех более молодых пациентов ($p < 0,001$).

Самая частая при ОМЛ структурная перестройка — транслокация $t(8;21)$ — крайне редка у детей до двух лет и у пожилых пациентов, но встречается более чем в 30% случаев у детей от 2 до 10 лет и примерно в 20% случаев у молодых взрослых (см. табл. 3; см. рисунок, а). Статистически значимыми были различия между детьми до двух лет и от 2 до 15 лет ($p < 0,02$), а также между взрослыми до 30 лет и более старшими ($p < 0,001$).

Своеобразное возрастное распределение удалось обнаружить и для $t(15;17)$ — специфического маркера острого промиелоцитарного лейкоза (см. табл. 3). У детей до двух лет эта аномалия не была обнаружена ни в одном из 19 случаев. Ее частота была низкой и у детей от 2 до 5 лет: всего 2 из 58 пациентов. Разница между детьми от 0 до 5 лет и более старшими детьми статистически значима ($p < 0,02$). После 5 лет частота транслокации $t(15;17)$ колебалась в небольших пределах.

Транслокации с участием района 11q23 (см. табл. 3; см. рисунок, б) наблюдались в 42% случаев у детей от 0 до 24 мес (0—2 года), затем частота их снижалась до 15,5% у детей от 2 до 5 лет, а у более старших детей и взрослых не превышала 10%. Выявленные различия высокодостоверны ($p < 0,001$).

Для трисомии хромосомы 8 колебания частоты между возрастными группами были незначительными.

Динамика возрастных изменений частоты $inv(16)$ отличалась большим своеобразием. Выше (см. табл. 1) была отмечена разница в ее частоте у детей и взрослых. При этом среди взрослых пациентов наибольшая частота этой аномалии (19,0%) наблюдалась в возрасте 16—20 лет, затем она снижалась у лиц среднего возраста, а у пожилых людей $inv(16)$ мы не обнаружили ни в одном из 70 случаев (см. табл. 3; см. рисунок, в). Различия между указанными группами достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3. Возрастное распределение аномалий кариотипа, характерных для ОМЛ

Возрастная группа, годы	Число больных	Без хромосомных аномалий	Хромосомные аномалии							
			$t(8;21)$ $n=104$	$t(15;17)$ $n=68$	$11q23$ $n=44$	$+8$ $n=38$	$inv(16)$ $n=35$	-7 и $7q$ $n=29$	$3q$ $n=22$	$+21$ $n=18$
0—1	19	0	0	0	8 (42,0)	2 (10,5)	2 (10,5)	0	2 (10,5)	3 (15,8)
2—5	58	15 (25,9)	20 (34,5)	2 (3,4)	9 (15,5)	6 (10,3)	0	4 (6,9)	3 (5,2)	4 (6,9)
6—10	82	14 (17,1)	31 (37,8)	13 (15,8)	5 (6,1)	6 (7,3)	2 (2,4)	5 (6,1)	2 (2,4)	4 (4,9)
11—15	90	19 (21,1)	21 (23,6)	10 (11,1)	9 (10,0)	7 (7,8)	5 (5,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,3)
16—20	63	14 (22,0)	11 (17,5)	13 (20,6)	2 (3,2)	2 (3,2)	12 (19,0)	1 (1,6)	3 (4,8)	1 (1,6)
21—30	47	11 (23,4)	12 (25,5)	6 (12,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	4 (8,5)	2 (1,7)	2 (4,2)	1 (2,1)
31—40	44	6 (13)	3 (6,8)	7 (15,9)	3 (6,8)	3 (6,8)	5 (11,4)	4 (9,1)	0	1 (2,3)
41—50	53	11 (20,7)	5 (9,4)	10 (18,9)	2 (3,8)	4 (7,5)	5 (9,4)	6 (11,3)	6 (11,3)	0
51—60	33	14 (42,4)	0	3 (9,1)	3 (9,1)	1 (3,0)	0	3 (9,1)	2 (6,1)	0
61—80	37	14 (37,8)	1 (2,7)	4 (10,8)	1 (2,7)	6 (16,2)	0	3 (8,1)	1 (2,7)	1 (2,7)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Моносомии хромосомы 7 (-7) и делецию ее длинного плеча (7q-) принято объединять по двум причинам: во-первых, обе аномалии редки и, во-вторых, обе приводят к утрате участка 7q. Существенным для этих аномалий нам представляется их отсутствие при ОМЛ у детей до двух лет и снижение частоты этих аномалий у пациентов в возрасте от 11 до 30 лет. Разница статистически значима ($p < 0,002$).

Нам не удалось обнаружить существенных различий в возрастном распределении аномалий длинного плеча хромосомы 3 (3q).

Редкая встречаемость трисомии хромосомы 21 (+21) не позволила выявить существенных различий в ее частоте между отдельными возрастными группами. Достоверной ($p < 0,02$) была только разница между детьми и взрослыми (см. табл. 1 и 3; см. рисунок, з).

Обсуждение

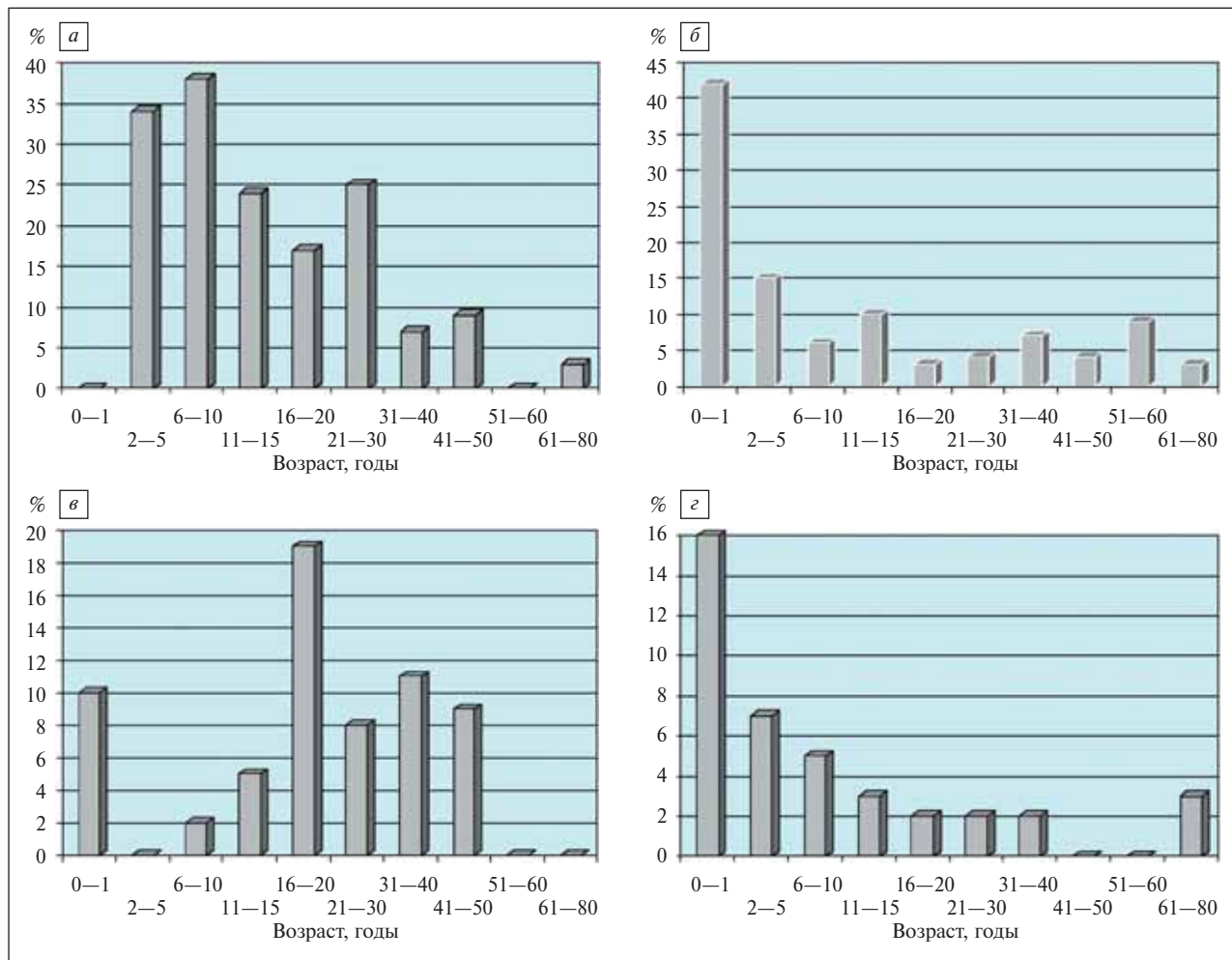
В литературе давно обсуждается вопрос о существовании значительных возрастных различий в частоте неслучайных хромосомных аномалий при самых разнообразных опухолях и лейкозах [2–4, 6, 13–15]. Ярким примером является Ph-транслокация при остром лимфобластном лейкозе, которая наблюдается у взрослых значительно чаще, чем у детей: 25 и 5% случаев соответственно [16]. Известно также, что при ОМЛ хромосомная транслокация (8;21) чаще выявляется у детей и молодых взрослых, чем у пожилых людей [17–19]. Есть также сведения

о том, что у детей до трех лет эта аномалия обнаруживается крайне редко [8, 20]. Следует подчеркнуть, что хромосомные изменения при ОМЛ детей (в том числе и возрастное распределение) изучены в гораздо меньшей степени, чем при ОМЛ взрослых. Повторим, что причины возрастных различий остаются неясными.

Располагая значительным опытом изучения кариотипа при ОМЛ детей и взрослых, мы подтвердили данные об известных возрастных различиях в хромосомных изменениях при ОМЛ и получили целый ряд неизвестных ранее фактов.

Прежде всего, коснемся частоты случаев с нормальным кариотипом. Этот показатель сильно варьирует у разных исследователей и зависит не только от объективных, но и от субъективных моментов. В лабораториях с большим опытом работы и квалифицированными цитогенетиками клоны клеток с аномалиями кариотипа выявляются чаще. Тем не менее повышенная частота случаев с нормальным кариотипом у пожилых пациентов с ОМЛ вряд ли может вызывать сомнения, поскольку показана в ряде публикаций [1,4,13]. Наши данные в этом отношении не противоречат литературным.

Анализ собственного материала позволяет нам прийти к следующему заключению: каждая характерная для ОМЛ аномалия кариотипа отличается своеобразным возрастным распределением. Так, t(8;21) наиболее часто



Возрастное распределение хромосомных изменений у больных ОМЛ:

а — транслокация t(8;21)(q22;q22); б — изменения кариотипа с участием района 11q23; в — inv(16)(p13;q22); з — трисомия хромосомы 21

обнаруживается у пациентов в возрасте от 2 до 10 лет; t(15;17) очень редка у детей до пяти лет; хромосомные перестройки, затрагивающие район 11q23, наблюдаются почти в половине случаев ОМЛ у детей до 24 мес; inv(16) наиболее характерна для пациентов 16—20 лет. Подчеркнем, что известными являются факты повышенной частоты перестроек 11q23 (ген MLL) у младенцев и низкой частоты t(15;17) у пациентов в возрасте до 5 лет, остальные наблюдения сделаны впервые.

Привлекают внимание цитогенетические особенности группы детей от 0 до 24 мес: в ней не было обнаружено ни одного случая с нормальным кариотипом и транслокациями t(8;21) и t(15;17), ассоциированными с хорошим ответом на терапию; при этом чаще, чем у старших детей и взрослых, выявлялись перестройки хромосомного района 11q23. Кроме того, в этой группе обнаружена повышенная частота случаев со сложным кариотипом (3 аномалии и более). Вопросу о сложном кариотипе будет посвящена отдельная статья, здесь мы упоминаем этот факт, чтобы подчеркнуть своеобразие указанной группы. Несмотря на то что в возрасте от 0 до 24 мес мы наблюдали всего 19 пациентов, различия в частоте случаев с t(8;21), аномалиями 11q23 или сложным кариотипом по сравнению с остальными детьми оказались статистически высокодостоверными ($p < 0,01$). На клиническое своеобразие и некоторые цитогенетические особенности (повышенная частота перестроек района 11q23 и низкая частота аномалий кариотипа, ассоциированных с благоприятным прогнозом) этой группы, обращали внимание и другие исследователи [9,10].

Известно, что эффективность лечения ОМЛ у детей и подростков выше, чем у взрослых, а у молодых взрослых выше, чем у пожилых. В какой-то мере это коррелирует с частотой прогностически значимых аномалий кариотипа у пациентов разного возраста, что подтверждают и наши наблюдения: относительная величина группы неблагоприятного прогноза у детей меньше, чем у взрослых. Однако нельзя связывать снижающуюся с возрастом эффективность лечения только с особенностями кариотипа в разных возрастных группах. Известно, что относительная прогностическая значимость отдельных характерных для ОМЛ аномалий кариотипа сохраняется независимо от возраста: эффективность лечения ОМЛ с транслокацией t(8;21) или другими изменениями, ассоциированными с хорошим ответом на лечение, выше, чем эффективность терапии ОМЛ с моносомией 7 и другими прогностически неблагоприятными перестройками. В то же время выживаемость пожилых пациентов с любой хромосомной аномалией хуже, чем выживаемость детей и подростков с такими же изменениями кариотипа [1, 13]. Большинство исследователей считают, что лейкозные клетки пожилых людей обладают нерасшифрованными пока биологическими особенностями, которые ассоциированы с резистентностью к терапии.

Возможно, что в дальнейшем сопоставление цитогенетических особенностей разных возрастных групп с данными об отличиях кроветворения в том или ином возрасте окажутся полезными для понимания механизмов возникновения специфических изменений кариотипа при ОМЛ.

Л и т е р а т у р а

- Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.C. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia; results from GALB 8461. *Blood* 2002;100:4325—36.
- Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood* 1998;92:2322—33.
- Scotch C., Kern W., Krawitz P. et al. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood*;2001;98:3500.
- 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(9):1082—90.
- Slovak M.L., Kopecku K.J., Cassileth P.A. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:4075—83.
- Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 2nd ed. Wiley-Liss; 1995.
- Douer D., Preston-Martin S., Chang E. et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308—13.
- Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M. et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130—8.
- Pui C.-H., Raimondi S.C., Srivastava D.K. et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2000;14:684—7.
- Webb D.K.H., Harrison G., Stevens R.F. et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1714—20.
- ISCN-2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. L.G. Shaffer, N. Tommerup (eds). Basel, Karger; 2005.
- Chessels J.M., Harrison C.J., Kempinski H. et al. Clinical features, cytogenetics in acute lymphoblastic and myeloid leukemia of infancy: Report from MRC Childhood Leukemia Working Party. *Leukemia* 2002;16:775—84.
- Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001;98:1312—20.
- Mauritzson N., Johansson B., Albin M. et al. A single-center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematologic malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender. *Eur J Hematol* 1999;65:95—102.
- Moorman A.V., Roman E., Willett E.V. et al. Karyotype and age in acute myeloid leukemia. Are they linked? *Cancer Genet Cytogenet* 2001;126:155—61.
- Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;4:101—10.
- Ferrara F., del Vecchio L. Acute myeloid leukemia with t(8;21)/AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity. *Haematologica* 2002;87:306—19.
- Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia: a prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;11:249—360.
- Frenkel M.A., Tupitsyn N.N., Protasova A.K. et al. Blast cell in child and adult AML: comparative study of morphocytochemical, immunological and cytogenetic characteristics. *Br J Haematol* 1994;87:708—14.
- Ribeiro R.C., Razzouk B.I., Pui C.-H., Rubnitz J.E. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. *Hematology* 2004;:129—35.