

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГИНДИНА Татьяна Леонидовна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ИХ СВЯЗЬ С РЕЗУЛЬТАТАМИ
АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

14.01.21 – гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинский наук,
профессор Афанасьев Б.В.

Санкт-Петербург – 2019

2
ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	07
ГЛАВА 1. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Цитогенетические аномалии при острых миелоидных лейкозах и их влияние на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	16
1.1.1. Острый миелоидный лейкоз с моносомным кариотипом.....	23
1.1.2. Острый миелоидный лейкоз со сложным кариотипом.....	27
1.1.3. Острый миелоидный лейкоз с гипердиплоидным кариотипом.....	28
1.1.4. Острый миелоидный лейкоз с перестройкой гена <i>KMT2A (MLL)</i>	30
1.1.5. Острый миелоидный лейкоз с инверсией <i>inv(3)(q21q26)</i> или транслокацией <i>t(3;3)(q21;q26)</i> и перестройкой гена <i>MESOM (EVII)</i>	33
1.1.6. Острые миелоидные лейкозы с транслокацией <i>t(8;21)(q22;q22)</i> и инверсией <i>inv(16)/транслокацией t(16;16)(p12;q22)</i>	35
1.2. Цитогенетические аномалии при острых лимфобластных лейкозах и их влияние на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	38
1.2.1. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией <i>t(9;22)(q34;q11)</i> и химерным геном <i>BCR-ABL1</i>	43
1.2.2. Острый лимфобластный лейкоз с перестройкой гена <i>KMT2A (MLL)</i>	44
1.2.3. Острые лимфобластные лейкозы с транслокациями <i>t(1;19)</i> , <i>t(17;19)</i> и перестройкой гена <i>TCF3</i>	46

1.2.4. Острые лимфобластные лейкозы с гипердиплоидными кариотипами.....	47
1.2.5. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(12;21) (p13;q22) и химерным геном <i>ETV6-RUNX1</i>	49
1.3. Клоновая цитогенетическая эволюция у больных острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	54
2.1. Характеристика пациентов.....	54
2.2. Методы обследования	56
2.2.1. Стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование).....	56
2.2.2. Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (FISH).....	58
2.2.2.1. Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация с локуспецифичными и центромерными ДНК-зондами.....	59
2.2.2.2. Флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация с цельнохромосомными ДНК-зондами.....	61
2.2.2.3. Многоцветная флуоресцентная <i>in situ</i> гибридизация (mFISH).....	63
2.2.2.4. Многоцветный анализ хромосомных сегментов (mBAND).....	66
2.3. Статистическая обработка данных.....	70
ГЛАВА 3. ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ.....	72
3.1. Острый миелоидный лейкоз со сложным кариотипом.....	74
3.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных	75
3.1.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	86

3.2. Острый миелоидный лейкоз с аномалиями хромосомы 5 и/или 7	95
3.2.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	96
3.2.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение	104
3.3. Острый миелоидный лейкоз с гипердиплоидным кариотипом.....	114
3.3.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	115
3.3.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение	124
3.4. Острый миелоидный лейкоз с перестройкой гена <i>KMT2A (MLL)</i>	131
3.4.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	131
3.4.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение	139
3.5. Острый миелоидный лейкоз с перестройками локуса 3q26 и гена <i>MESOM (EVII)</i>	145
3.5.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	146
3.5.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	151
3.6. Острый миелоидный лейкоз с транслокацией <i>t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1</i>	155
3.6.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	156
3.6.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение	162
3.7. Острый миелоидный лейкоз с инверсией <i>inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11</i>	171
3.7.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	172
3.7.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	173
3.7.3. Сравнение результатов аллогенной ТГСК у больных CBFB-ОМЛ.....	177

ГЛАВА 4. ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ.....	179
4.1. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$	179
4.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	180
4.1.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	189
4.2. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$	198
4.2.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	199
4.2.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	207
4.3. Острые лимфобластные лейкозы с перестройкой гена <i>TCF3</i> и транслокациями $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ и $t(17;19)(q22;p13)/HLF-TCF3$	221
4.3.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	223
4.3.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	229
4.4. Острый лимфобластный лейкоз с гипердиплоидным набором хромосом.....	233
4.4.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	234
4.4.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	247
4.5. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$	257
4.5.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	257
4.5.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение.....	262
 ГЛАВА 5. ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В РЕЦИДИВАХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	 270

5.1. Клоновая цитогенетическая эволюция как фактор усложнения кариотипа и нарастания нестабильности генома в когорте больных с посттрансплантационными рецидивами острых миелоидных и лимфобластных лейкозов.....	270
5.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных.....	271
5.1.2. Влияние предтрансплантационных и посттрансплантационных изменений кариотипа на выживаемость больных острыми лейкозами с рецидивами после алло-ТГСК.....	301
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	310
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	318
ВЫВОДЫ.....	319
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	322
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	323
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	324
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	327

Актуальность исследования

Несмотря на несомненные успехи в понимании патогенеза и терапии ряда острых лейкозов (ОЛ), эта проблема до конца не решена [78,330,331]. В качестве основной причины несостоятельности лечения рассматриваются рецидивы заболевания, возникновение которых нередко ассоциируется с появлением в кариотипе дополнительных повреждений хромосом [59,305]. На сегодняшний день лучшим, потенциально излечивающим методом терапии ОЛ высокого риска, считается аллогенная ТГСК (алло-ТГСК), в которой успешно сочетаются как цитостатические, так и иммуноадаптивные компоненты терапии [1,30,29]. Однако, и этот подход не лишён ряда серьёзных недостатков. Один из них видится в дополнительном повреждающем воздействии на хромосомы и геном изменённых ранее опухолевых элементов индукционной, консолидирующей химиотерапии, а также входящих в режимы кондиционирования цитостатиков. В свою очередь, это приводит не только к дальнейшему нарастанию нестабильности генома, но и повышению его чувствительности к новым повреждающим воздействиям. Частым нарушением хромосом в посттрансплантационном рецидиве острых лейкозов является сложный кариотип [59], детальную характеристику которого осуществить непросто. По данным последних исследований, выполненных у больных миелодиспластическими синдромами (МДС) и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), леченных химиотерапией, формирование сложного кариотипа связано с клоновой цитогенетической эволюцией, которая у части пациентов может ассоциироваться с хромотрипсисом [126,371]. Хотя прогностическая роль основных хромосомных аномалий, установленная у леченных химиотерапией больных известна [115,240], их место при использовании алло-ТГСК ещё предстоит уточнить [43]. Отсюда, проведение серийных исследований на хорошо очерченных цитогенетических группах ОЛ, направленных на анализ всего спектра хромосомных нарушений, включая сложные и моносомные кариотипы, основные

транслокации и дополнительные к ним повреждения хромосом, с оценкой их влияния на исходы алло-ТГСК, возникновение рецидивов и резистентности к терапии представляется актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Поскольку цитогенетическая характеристика острых лейкозов ранее проводилась на смешанных группах больных, леченных с помощью стандартной химиотерапии и трансплантации, и редко в специально отобранных трансплантационных когортах [96,339], качественная оценка прогностического влияния отдельных хромосомных aberrаций на исходы алло-ТГСК до последнего времени была затруднена. В то же время исследования с четко очерченными цитогенетическими группами острых лейкозов стали проводить недавно [91,172,269], не уделяя должного внимания анализу прогностического влияния дополнительных (вторичных) хромосомных aberrаций на результаты лечения больных с использованием алло-ТГСК [42,365]. Исследований, изучавших роль нестабильности генома, клоновой цитогенетической эволюции, образования родственных и неродственных клонов в посттрансплантационных рецидивах острых лейкозов, выполнено также недостаточно, а результаты их неоднозначны [59,118,305]. Кроме того, не до конца изучены пути формирования сложных кариотипов у больных ОЛ, а также их возможные связи с предшествующими режимами кондиционирования и химиотерапии.

Цель исследования

На основании сформированных в результате тщательно проведенного цитогенетического исследования групп острых лейкозов оценить влияние на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток отдельных хромосомных изменений, прояснить связанные с трансплантацией основные механизмы усложнения кариотипа в посттрансплантационном рецидиве

и сформулировать новую концепцию ведения этой категории больных с использованием современных методов цитогенетического анализа.

Задачи исследования

1. На основании цитогенетических исследований кариотипа, проведенных до алло-ТГСК, сформировать группы больных ОМЛ и ОЛЛ с хорошо очерченными цитогенетическими вариантами.

2. Оценить влияние предтрансплантационных цитогенетических изменений лейкозных клеток на общую и бессобытийную выживаемость после алло-ТГСК в группах больных ОМЛ с неблагоприятными цитогенетическими вариантами (сложный (СК), моносомный (МК) и гипердиплоидный (ГК) кариотипы, транслокация $t(V;11)(V;q23)$ и перестройка локуса $3q26$) и благоприятными вариантами (транслокация $t(8;21)$, инверсия $inv(16)$).

3. Оценить влияние предтрансплантационных цитогенетических изменений лейкозных клеток на общую и бессобытийную выживаемость после алло-ТГСК в группах больных ОЛЛ с неблагоприятными цитогенетическими вариантами (транслокации $t(4;11)$, $t(9;22)$ и $t(V;19)(V;p13)$) и благоприятными вариантами (транслокация $t(12;21)$, гипердиплоидный кариотип (ГК)).

4. Оценить кумулятивную частоту рецидивов после алло-ТГСК у больных ОМЛ с благоприятными (транслокация $t(8;21)$ и инверсия $inv(16)$) и неблагоприятными цитогенетическими вариантами (СК, МК, ГК, транслокация $t(V;11)(V;q23)$ и перестройка локуса $3q26$).

5. Оценить кумулятивную частоту рецидивов после алло-ТГСК у больных ОЛЛ с благоприятными (транслокация $t(12;21)$, ГК) и неблагоприятными цитогенетическими вариантами (транслокации $t(4;11)$, $t(9;22)$ и $t(V;19)(V;p13)$).

6. Изучить характер хромосомных изменений у леченных с использованием алло-ТГСК больных ОМЛ и ОЛЛ на этапе посттрансплантационных рецидивов (ПТР).

7. Сопоставить данные цитогенетического исследования у больных ОМЛ и ОЛЛ, полученные до выполнения алло-ТГСК и на этапе ПТР с детальной характеристикой появляющихся дополнительных изменений кариотипа и их возможным влиянием на исходы алло-ТГСК.

8. Изучить возможный вклад клоновой эволюции и хромотрипсиса, а также их место в формировании сложных кариотипов, нарастании генетической гетерогенности, опухолевой прогрессии у больных с посттрансплантационными рецидивами ОМЛ и ОЛЛ.

9. Изучить возможное повреждающее влияние на хромосомы режимов кондиционирования у больных ОЛ.

10. Сформулировать новую концепцию генетических исследований у леченных алло-ТГСК больных ОМЛ и ОЛЛ, направленную на углубленное изучение усложнения кариотипа и нарушение стабильности генома.

Положения, выносимые на защиту

1. Цитогенетическое исследование является неотъемлемой составной частью обследования больных острыми лейкозами, леченных с использованием алло-ТГСК.

2. Острые лейкозы с очерченными цитогенетическими аберрациями являются хорошим объектом для изучения проблем трансплантации ГСК в плане оценки полноты ремиссий и возникновения рецидивов.

3. Цитогенетические аномалии при острых лейкозах являются прогностически значимыми в отношении исходов алло-ТГСК.

4. В условиях трансплантации и возникающих посттрансплантационных рецидивов происходит нарастание цитогенетических изменений в рамках клоновой эволюции, что утяжеляет прогноз.

5. Поскольку использование перед алло-ТГСК миелоаблативных режимов кондиционирования ассоциируется с большим нарастанием клоновой эволюции и

усложнением кариотипов, разумная деэскалация режимов кондиционирования с использованием цитогенетического контроля представляется оправданной.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале в условиях одного трансплантационного центра впервые изучены результаты алло-ТГСК на отдельных чётко очерченных цитогенетических группах ОМЛ и ОЛЛ с тщательным сопоставлением данных на пред- и посттрансплантационных этапах.

Впервые сопоставлены результаты алло-ТГСК у больных с благоприятными и неблагоприятными цитогенетическими вариантами больных ОЛ.

Впервые на примере больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$, а также больных ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$ и гипердиплоидным кариотипом было показано, что дополнительные хромосомные изменения, выявляемые на предтрансплантационном этапе, прогностически неблагоприятны.

Впервые в полном объеме оценены результаты алло-ТГСК у больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом и ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)$.

Впервые показано, что самым частым вариантом изменений хромосом у больных с посттрансплантационными рецидивами ОЛ является сложный кариотип, в образовании которого могут участвовать цитогенетическая клоновая эволюция и хромотрипсис.

Впервые показано, что формирование сложного кариотипа в ПТР чаще имеет место у больных с неблагоприятными цитогенетическими вариантами острых лейкозов, чем в группе сравнения.

Впервые оценена частота формирования сложных и сверхсложных (≥ 3 и ≥ 5 aberrаций на метафазу соответственно) кариотипов в посттрансплантационных рецидивах у больных ОМЛ и ОЛЛ.

Впервые показано, что появление дополнительных хромосомных аномалий, клоновой эволюции кариотипа в ПТР тесно связано с повреждающим воздействием на хромосомы миелоаблативного режима кондиционирования.

Впервые выявлена негативная прогностическая роль клоновой эволюции кариотипа у больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов.

На основании полученных данных теоретически обоснованы перспективные направления генетических исследований у леченных алло-ТГСК больных ОМЛ и ОЛЛ, направленные на углубленное изучение усложнения кариотипа и нарушение стабильности генома.

Теоретическая и практическая значимость

Кариотипирование с активным использованием FISH должно быть неотъемлемой составной частью в исследованиях острых лейкозов, леченных с использованием алло-ТГСК.

У больных ОЛ, леченных с использованием ТГСК, крайне желательно серийное исследование кариотипов, которое позволяет обнаружить их усложнение, в том числе в результате клоновой эволюции, и принять правильное решение по дальнейшему ведению пациентов.

По данным цитогенетики, алло-ТГСК, прежде всего, показана при наличии у больных ОЛ сложных и моносомных кариотипов, транслокаций $t(V;11)(V;q23)$, $t(V;19)(V;p13)$ и $t(9;22)$, повреждений локуса 3q26, а также моносомий и делеций - 5/5q, -7/7q и -17/17p.

Режимы кондиционирования существенно изменяют кариотип в сторону его усложнения, прежде всего, у больных с неблагоприятными цитогенетическими вариантами, что ассоциируется с увеличением резистентности заболевания к терапии и нуждается во взвешенном врачебном подходе.

Структура работы

Диссертационное исследование выполнено на базе клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.

акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных данных, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списков сокращений и литературных источников. Работа изложена на 373 страницах машинописного текста, иллюстрирована 82 рисунками и 59 таблицами. Библиографический указатель содержит 373 литературных источника, из которых 39 – отечественных авторов и 334 – зарубежных авторов.

Методология и методы исследования

Основой исследования явился системный подход к изучаемой проблеме с детальной характеристикой цитогенетических нарушений опухолевых клеток при острых лейкозах и их связей с результатами лечения с использованием алло-ТГСК. Работа выполнена в дизайне ретроспективного одноцентрового исследования с использованием современных цитогенетических, клинических и статистических методов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов сбора и обработки исходной информации, достаточном количестве выполненных стандартных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований с использованием современного микроскопического оборудования, современных систем для оптического анализа хромосом в проходящем свете и в свете эпифлуоресценции, коммерчески доступных ДНК-зондов, программ контроля качества и методов статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам.

Основные результаты исследования внедрены в практическую деятельность клиники НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой, отделений онкогематологии СПб ГБУЗ «Детской городской больницы №1», БУ «Сургутской окружной клини-

ческой больницы», ГБУЗ «Областного онкологического диспансера» г. Иркутска, ГБУЗ «Республиканской больницы им. В.А. Баранова» МЗ Республики Карелия, а также используются для проведения лекций и занятий на кафедре гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Материалы работы были представлены на Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2009, 2011; Сочи, 2015; Санкт-Петербург, 2016, 2018), I Всероссийском конгрессе «Генетика опухолей кроветворной системы» (Ростов-на-Дону, 2010), Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая лабораторная диагностика в гематологии и службе крови» (Санкт-Петербург, 2011, 2013, 2015, 2019), VII Съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015), I–III^м Конгрессе гематологов России (Москва, 2012, 2014, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярно-генетические и иммунологические методы диагностики в практике врача гематолога» (Санкт-Петербург, 2013), 10^м Азиатском конгрессе Международного общества детской онкологии (Москва, 2016), 9-10^й, 12^й Европейской цитогенетической конференции (Дублин, 2013; Страсбург, 2015; Зальцбург, 2019), IV-V Евразийском гематологическом форуме (Санкт-Петербург, 2016, 2017), 37-44^й Ежегодных конференциях европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (Париж, 2011; Женева, 2012; Лондон, 2013; Милан, 2014; Стамбул, 2015; Валенсия, 2016; Марсель, 2017; Лиссабон, 2018), 54-58^м Ежегодных конференциях Американского общества гематологов (Атланта, 2012; Сан-Франциско, 2014; Орландо, 2015; Атланта, 2016), 18^м и 20-22^м конгрессах Европейской гематологической ассоциации (Стокгольм, 2013; Вена, 2015; Копенгаген, 2016; Мадрид, 2017), 1^й Всероссийской цитогенетической конференции с международным участием (Москва, 2018).

По теме диссертационного исследования опубликованы 83 научные работы, из них 25 статей в изданиях, рекомендованных в перечне Высшей Аттестационной Комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 44 публикации в зарубежных журналах, 1 монография на русском языке и 1 глава в англоязычной монографии. Иллюстрации основных хромосомных aberrаций

вошли в учебное пособие для студентов ПСПбГМУ им. И.П. Павлова «Цитогенетика гемобластозов» и в переиздаваемую монографию «Гематология: руководство для врачей» под ред. Н.Н. Мамаева.

Апробация диссертации проведена 06.06.2019 на заседании Проблемной комиссии №1 «Онкология и регенеративная медицина» (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова.

ГЛАВА 1. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Первый цитогенетический маркер опухолевых клеток – филадельфийская хромосома - был открыт чуть более полувека назад [251]. За это небольшое время цитогенетика, включая молекулярную генетику, превратилась в мощную науку. С помощью современных методических подходов при заболеваниях крови опухолевой природы было обнаружено 1230 генных слияний, в том числе 360 и 639 при ОМЛ и ОЛЛ соответственно [231]. Проведенное сопоставление этих нарушений хромосом с основными клиническими параметрами острых лейкозов обнаружило их большую прогностическую значимость [36,50,106,241,248,348].

На сегодняшний день единственным потенциально излечивающим методом терапии при многих вариантах острых лейкозов у детей [3,24] и взрослых [1,2] является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [77,170], при которой частота посттрансплантационных рецидивов (ПТР) заболевания достигает 30 - 60 % [60,63,101,131,222,263,270]. Большинство из них выявляются в течение первого года после выполнения ТГСК, причём вклад генетических изменений в ухудшение прогноза острых лейкозов [106,140,241,248] и в возникновении ПТР [213,324] больших сомнений не вызывает. Важно лишь отметить, что часть этих хромосомных изменений может возникать в ходе самой химиотерапии, а также после проведения режимов кондиционирования [59,75].

1.1 Цитогенетические аномалии при острых миелоидных лейкозах и их влияние на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ОМЛ представляет собой клинически и биологически гетерогенное заболевание, при котором самыми важными независимыми прогностическими

факторами являются цитогенетические изменения. Основные хромосомные перестройки, встречающиеся при острых миелоидных лейкозах, представлены в таблице 1 [53]. С помощью их удается предсказать вероятность общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) как у детей, так и у взрослых [4,140,153,322].

Хотя половина больных ОМЛ видимых под микроскопом изменений хромосом не содержит, сложившаяся на сегодняшний день картина цитогенетических aberrаций впечатляет. Как видно из данных, представленных в таблице 1, нарушения структуры и числа касаются всех пар хромосом кариотипа. В структурные перестройки, прежде всего, вовлекаются хромосомы 1, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 16, 21, в то время как количественные хромосомные аномалии в лейкозном кариотипе представлены также широко, а их большая прогностическая значимость, в том числе трансплантационная несомненна [366].

Впервые генетическая информация, полученная у больных ОМЛ, стала использоваться в классификациях ВОЗ в 2008 году, а в классификации 2016 года она была значительно расширена. Согласно этой классификации, всё разнообразие цитогенетических aberrаций с учётом их прогностической значимости было распределено на 3 большие группы (Таблица 2). В группу с прогностически неблагоприятными хромосомными нарушениями входят: а) сложный кариотип (с 3 и более aberrациями хромосом на метафазу); б) моносомный кариотип; а также в) транслокации или инверсии с вовлечением в перестройки локусов 3q26 и 11q23 с расположенными здесь генами *MESOM (EVII)* и *KMT2A (MLL)*; и г) другие [138,139,140,247]. Что касается прогностической важности цитогенетических изменений при острых миелоидных лейкозах детей, она только начинает проясняться [216].

Несмотря на несомненный диагностический и прогностический потенциалы этой классификации, из-за её громоздкости в практической работе, особенно при выполнении алло-ТГСК, она использовалась недостаточно. В связи с этим объединёнными усилиями CIBMTR (Center for International Bone Marrow Transplant Registry) была разработана и предложена в клинику новая упрощённая,

Таблица 1. Основные хромосомные aberrации при острых миелоидных лейкозах

Виды хромосомных aberrаций				
Хромосома, №	Транслокации	Делеции	Приобретения	Другие
1	t(1;1)(p36;p36); t(1;1)(p36;q41); t(1;2)(q12;q37); t(1;7)(p36;q34); t(1;7)(p10;p10); t(1;8)(p22-32;q22-23); t(1;11)(p32;q23); t(1;11)(q21;q23); t(1;12)(q25;p13); t(1;12)(p36;p13); t(1;12)(q21;q24); t(1;16)(q12;q24); t(1;17)(p36;q21); t(1;18)(q25;q23); t(1;21)(p35-36;q22); t(1;21)(q21.2;q22); t(1;22)(p13;q13); t(1;21)(p32;q22); t(1;21)(p35;q22); t(1;21)(q12;q22); t(1;21)(q21;q22);		1q	
2	t(2;2)(p23;q13); t(2;2)(p22;p22); t(2;3)(p15-23;q26); t(2;11)(q31;p15); t(2;11)(q33;q23); t(2;11)(q37;q23); t(2;11)(p21;q23); t(2;11)(q37;q23); t(2;21)(p11;q22); inv(2)(p23q13);	del(2) (p22p22)		
3	t(1;3)(q41;q26); t(3;3)(q21;q26.2); t(3;3)(p25;q26); inv(3)(q21q26.2); ins(3;3) (q26;q21q26); t(3;5)(p21;q32); t(3;5)(q21;q31); t(3;5)(q26; q34); t(3;7)(q26;q21); t(3;7)(q26;q34); t(3;8)(q21;q34); t(3;8)(q26;q24); t(3;11)(p24;p15); t(3;11) (q13.13;q23); t(3;12)(q26;p12-13); t(3;17)(p25;q21); t(3;21)(q26;q22); t(3;21)(p12;q22);			

Продолжение таблицы 1

Виды хромосомных aberrаций				
Хромо-сома	Транслокации	Делеции	Приобретения	Другие
4	t(4;11)(q21;q23); t(4;11)(q35;q23); t(4;12)(q11-q12;p13); t(4;21)(q31.3;q22)	del(4)(+4
5	t(5;11)(q31;q23); t(5;11)(q35;p15.5); t(5;11)(q35;q12); t(5;12)(p13;p13); t(5;12)(q13;p13); t(5;12)(q33;p13); t(5;12)(q31;p13); t(5;14)(q33;q32); t(5;14)(q35;q11); t(5;16)(q33;q22); t(5;17)(q35;q21); t(5;21)(q13;q22)	del(5)(q12 q33); del(5) (q22q33)		-5 i(5)(p10) +5;
6	t(6;8)(q27;p11); t(6;9)(p23;q34); t(6;11)(q27;q23); t(6;11)(q13;q23); t(6;11) (q15;q23) ; t(6;11)(q21;q23) ; t(6;12)(q15;p13); t(6;12)(q21-22;p13) ; t(6;14)(q25-27;q32); t(6;22)(p21;q11);			+6
7	t(7;8)(q34;p11); T(7;12)(q36;p13); t(7;14)(q35;q32.1); t(7;14)(p15;q32); t(7;14) (q22;q11);t(7;17)(q11;q21);t(7;21)(p15;q22);t(7;21)(p22;q22); t(7;21)(p22;q21)	del(7) (q22q36)		-7; idic(7) (q11);+7
8	t(8;9)(p11;q32); t(8;11)(p11;p15); t(8;11)(p12;p15); t(8;13)(p11; q12); t(8;16)(p11;p13); t(8;19)(p11;q13); t(8;20)(p11;q13); t(8;21)(q22-q24;q22); t(8;22)(p11;q13); inv(8)(p11p13);		8q+	+8; +8,+8; i(8)(q10)
9	t(9;9)(q34;q34); t(9;11)(p21-22;q23); t(9;11)(q34;q23); t(9;11)(p22;p15); t(9;11)(q34;p15); t(9;11)(q34;q23); t(9;12)(q34;p13); t(9;21)(q34;q22); t(9;22)(q34;q11); t(6;9;22)(p12;q34;q11);	del(9)(q22)		+9

Продолжение таблицы 1

Виды хромосомных aberrаций				
Хромосома	Транслокации	Делеции	Приобретения	Другие
10	t(10;11)(p12;q23); t(10;11)(p13;q21); t(10;11)(p11.2;q23); t(10;11)(q22;q23); t(10;16)(q22;p13); t(10;17)(p15;q21);			+10
11	Inv(11)(p15q22); t(11 ;11)(q23 ;q23) ; t(11;11)(p15;q22); t(11;12)(p15;p13); t(11;12)(q23;q13) ; t(11;16)(q23;p13); t(11;17)(q23;q12-25); t(11;14)(q23;q24); t(11;15)(q23;q14); t(11;17)(q23 ;q21); t(11;17)(q13;q21); t(11;17)(q23;q12); t(11;17)(p15;p13) ; t(11;17)(q23;q12-21); t(11;19)(q23;p13.1-3); t(11;21) (p14;q22); t(11;21)(q21;q22); t(11;22)(q23;q11.2); t(11;22)(q23;q11) ;	del(11) (q23q23) ; del(11q)		+11
12	t(12;21)(q24;q22); t(12;21)(q12;q22); t(12;15)(p13;q25); t(12;17)(p11;q11); t(12;19)(q13;q13); t(12;22)(p13;q11);	del(12p)	12q+	
13		del(13) (q12q14)		+13 ; +13,+13
14	t(14;21)(q22;q22) ; inv(14)(q11q32.1); t(14;14)(q11 ;q32.1);			+14
15	t(15;17)(q22;q12-21); t(15;21)(q22;q22)		dup(15) (q15q22)	+15

Продолжение таблицы 1

Виды хромосомных aberrаций				
Хромосома	Транслокации	Делеции	Приобретения	Другие
16	t(16;16)(p13.1;q22); inv(16)(p13.1q22); inv(16)(p13q24); t(16;21)(q24;q22);	del(16q)		
17	t(17;17)(q21;q21); t(17;17)(q21;q24); dic(17;20)(p11.2;q11.2); t(17;21)(q11.2;q22)	del(17p); del(17) (q21q24);	dup(17) (q12q21) ;	-17; i(17q); ider(17) (q10)
18	t(18;21)(q21;q22)			-18; +18
19	t(19;21)(q13;q22)			+19
20	t(20;21)(q13;q22); t(20;21)(q11;q22);	del(20)(q11)		
21			21q+	+21
22				+22
X	t(X;6)(p11;q23); t(X;10)(p10;p10); t(X;11)(q13;q23); t(X;11)(q24;q23); t(X;11)(q26;q23); (X;11)(q22;q23); ins(X;11)(q26;q23q23); t(X;17)(p11;q21); t(X;21)(p22;q22); t(X;21)(q26;q22); t(X;21)(p22;q22);			-X
Y				-Y

адаптированная к условиям выполнения ТГСК, классификация [51]. Согласно ей, группу благоприятного прогноза составляли только больные с инверсией *inv(16)*, а группу неблагоприятного прогноза сформировали больные с МК и СК, имеющим 4 и более хромосомных нарушения на метафазу. При этом все остальные хромосомные изменения, на наш взгляд, недостаточно обоснованно, были помещены в группу промежуточного риска.

Таблица 2. Европейская стратификация острых миелоидных лейкозов на основе генетических биомаркеров (LeukemiaNet, 2017)

Группы риска	Генетические aberrации
Благоприятная	<i>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>t(15;17)/PML-RAR</i> <i>inv(16)(p13.1q22)</i> или <i>t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11</i>
Промежуточная	Транслокация <i>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL2-KMT2A</i> и остальные цитогенетические aberrации, не классифицированные в благоприятную или неблагоприятную группу.
Неблагоприятная	Транслокации <i>t(6;9)(p23;q34.1)/DEK-NUP214</i> <i>t(v;11q23.3)/KMT2A</i> ; <i>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1</i> <i>t(3;3)(q21.3;q26.2)/inv(3)(q21.3q26.2)/</i> <i>GATA2-MECOM (EVII)</i> , <i>-5/5q-; -7; -17/abn(17p)</i> Сложный кариотип Моносомный кариотип Дикий тип гена <i>NPM1</i> с высокой экспрессией гена <i>FLT3-ITD</i> , мутации генов <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> или <i>TP53</i>

Ретроспективный анализ результатов аллогенных трансплантаций, выполненных в первой или второй ремиссиях у 821 взрослого больного с ОМЛ, сгруппированных по этой классификационной схеме, показал, что 5-летняя ОВ составила 64 %, 16 % и 50 % для благоприятной, неблагоприятной и промежуточной генетической группы риска соответственно ($p=0,0001$) [51]. Поскольку в этой объединенной когорте больных индивидуальные кариотипы учитывались недостаточно, углублённые исследования в этом направлении представляются не только важными, но и необходимыми, о чём речь пойдёт ниже.

1.1.1. Острый миелоидный лейкоз с моносомным кариотипом

Одним из неблагоприятных прогностических факторов у больных ОМЛ является моносомный кариотип (МК), который определяется наличием в клетке двух, доказанных техникой mFISH, аутомных моносомий или одной моносомии в сочетании с одной или более численными или структурными перестройками хромосом, исключая кольцевые хромосомы и нераспознанные маркеры [7,79,80, 128].

Как правило, больные ОМЛ с МК относятся к старшей возрастной группе. В дебюте заболевания они имеют низкий лейкоцитоз при невысоком содержании бластных элементов в костном мозге [100]. При этом МК нередко может быть частью СК [80,173,225,260]. МК встречаются у 6 % - 10 % больных ОМЛ и эта величина нарастает с возрастом [47,80,204,205,225].

Во всех исследованиях, посвященных изучению МК, частота встречаемости различных аутомных моносомий варьировала [166]. Самыми частыми среди них были моносомии хромосом 5 и 7. Так, по данным нескольких групп присутствие моносомии 5 или делеции 5q- было доказано у 21-55 % этих больных, а моносомии 7 - у 22-45 % [173,346]. За ними, по мере уменьшения частоты встречаемости, следовали моносомии хромосом 17, 18, 16, 5 и 3 [322]. Кроме того, было показано, что исходы лечения мало зависели от характера участвующей в

формировании МК моносомии, поскольку ОМЛ с любым её вариантом имел неблагоприятный исход [80,173,322].

Анализ прогностической значимости отдельных моносомий в составе МК с учётом разных по степени сложности кариотипов был выполнен недавно [330]. Из 182/195 (93 %) этих больных моносомии были представлены в составе сложного кариотипа МК+/СК+ с присутствием у 158/182 (87 %) пациентов ≥ 5 хромосомных aberrаций на метафазу. В то же время, связь с неблагоприятным исходом после химиотерапевтического лечения была отмечена лишь у больных с моносомией 17-й хромосомы. Исследователи установили, что моносомия 17 имела место преимущественно у больных ОМЛ с МК+/СК+ (68/158; 43%), которые помимо этого содержали в кариотипе множественные (4-5) нарушения хромосом. ОВ у больных этой группы была самая короткая (0,4 года) и достоверно отличалась от таковой больных, не имеющих этой моносомии ($p=0,01$). На фоне этой хромосомной aberrации влияние моносомии 7 на прогноз заболевания стало менее существенно, и в этой группе больных она никакого влияния на исход заболевания не оказывала. В итоге, 5-летняя ОВ, чуть превысившая 5 %, у леченных химиотерапией больных этой группы была низкой [106,148,158,173,225,361].

Как уже упоминалось, по данным литературы МК имеет тесную связь со сложным кариотипом, что обычно ассоциируется с плохим прогнозом [80,355]. Объяснение этого явления работающие в этой области исследователи видят в большей частоте встречаемости у таких больных делеций или перестроек гена *TP53* [145,148,173,296,330]. Как показало недавнее исследование [296], повреждения *TP53* имеют место у 70 % ОМЛ с МК, а эта аномалия больше свойственна кариотипу СК+МК+, чем СК+МК-. В свою очередь, эти нарушения способствуют резкому нарастанию хромосомной нестабильности, и принимают участие в развитии феномена хромотрипсиса [74,286]. Поскольку ген *TP53* ответственен за стабильность генома, вовлечение его в перестройки проявляет себя в развитии резистентности клеток к терапии, прогрессии самого заболевания, в том числе через хромотрипсис [47,74,286,298,330] и, отсюда, с невозможностью достижения полной ремиссии. Таким образом, из опубликованных работ следует, что анома-

лии TP53 имеют несомненное негативное влияние на исходы заболевания у больных ОМЛ с МК и СК, что напрямую связано с развитием у них резистентности к проводимой терапии [296].

Помимо этого в клетках больных ОМЛ с МК могут быть и другие неблагоприятные цитогенетические аномалии, в том числе $-5/5q-$, $-7/7q-$, $12p-$, $17p-$, $-18/18q-$ и $20q-$ [81,128,138,193,249].

Исходы алло-ТГСК у больных ОМЛ с МК, как и при СК, пока неутешительны. В ранних ретроспективных исследованиях было показано, что 3-летняя ОВ у леченных алло-ТГСК больных ОМЛ с моносомным кариотипом не достигает 20 % [253]. В другой работе, описывающей благоприятный исход алло-ТГСК у 55 больных ОМЛ с заведомо неблагоприятным кариотипом, 28 больных имели МК [327]. При этом 4-летняя ОВ у больных ОМЛ с МК составляла всего 25 %, хотя в этом случае алло-ТГСК была проведена в первой ремиссии [119].

В другое исследование, проведенное группой HOVON/SAKK, было включено 305 больных ОМЛ с МК [106]. Сто семь из 140 (76 %) больных, достигших клинико-гематологическую ремиссию после 2-х курсов индукционной химиотерапии, получили консолидирующую терапию, а 45 (32 %) из них - аллогенную ТГСК. В итоге, 5-летняя ОВ у леченных алло-ТГСК больных, будучи невысокой, достоверно отличалась от таковой в группе больных с альтернативной консолидирующей терапией (19 % vs. 8 %, $p=0,02$).

В следующей работе [158] был проведен сравнительный анализ результатов ТГСК, выполненной в первой ремиссии у больных ОМЛ, содержащих МК+ ($n=22$) и без него ($n=91$), с транслокацией $t(8;21)$ или инверсией $inv(16)$ ($n=20$) и с нормальным кариотипом ($n=108$). Исследование показало, что у больных с МК ОВ была достоверно ниже ($p=0,003$), а частота рецидивов – выше ($p=0,001$), чем в других группах, в то время как не связанная с рецидивом трансплантационная летальность оказалась идентичной ($p=0,74$). В дополнение к этому было показано, что МК может быть независимым прогностическим фактором ОВ (ОР=3,74 $p=0,01$) и частоты рецидивов (ОР=3,74 $p=0,005$) только при использовании миелоаблативного режима кондиционирования.

В подтверждение этому позднее было показано, что больные ОМЛ с МК, леченные ТГСК в активной стадии заболевания, имели плохие исходы [234]. Отсюда следует, что достижение ремиссии на момент трансплантации, является крайне желательным для больных ОМЛ с МК, а результаты её могут превосходить таковые после химиотерапии [100].

Следует заметить, что в одной из работ [147] высказывалось сомнение в отношении негативного влияния МК и СК на исходы алло-ТГСК. Эта работа включала 148 больных с ОМЛ, среди которых МК и СК имели место у 14 (9%) и 19 (13%) больных соответственно. По данным однофакторного анализа прогностически значимыми для БСВ и ОВ оказались: а) возраст больных старше 60 лет; и б) повышенное ($>15 \times 10^9/\text{л}$) количество лейкоцитов в крови в дебюте ОМЛ ($p < 0,001$; $p = 0,017$ для БСВ, и $p = 0,002$; $p = 0,02$ для ОВ), которые остались независимыми и после многофакторного анализа. В то же время ни МК, ни СК на клинический исход после трансплантации не влияли.

Вместе с тем полученные в другом исследовании [260] данные снова показали, что БРВ и ОВ у больных ОМЛ с МК была достоверно ниже (27 % и 29 %, $p < 0,001$ и $p < 0,001$), а кумулятивная частота рецидивов выше (52 %, $p < 0,001$), чем у больных ОМЛ без МК. При этом межгрупповая трансплантационная летальность не отличалась ($p = 0,75$). Многофакторный анализ подтвердил, что низкие результаты алло-ТГСК у больных ОМЛ с МК, по сравнению с другими цитогенетическими группами, могут быть обусловлены достоверно высокой частотой рецидивов (ОР=1,98, $p < 0,01$). Дополнительный анализ с выделением группы больных ОМЛ с аномалиями хромосомы 7, как с МК так и без него, показал следующее. Во-первых, смертность у больных ОМЛ с аномалиями 7 с МК (ОР=1,72, $p < 0,01$) была выше, чем в группе без него. Во-вторых, негативное влияние МК имело место во всех возрастных группах, причем как при использовании режимов МАК, так и РИК.

С этими выводами хорошо согласуется данные недавно проведенного исследования [78], которое было основано на анализе результатов алло-ТГСК у 189 больных ОМЛ с МК, которые получали алло-ТГСК на этапе первой ремиссии.

В итоге, 5-летняя БСВ и ОВ у этих больных находились на уровне 24 % и 26 % против 53 % и 57 % у больных ОМЛ без МК ($p=0,0001$). Что касается частоты рецидивов, то у больных ОМЛ с МК она достигала 56 % по сравнению с 21 % в группе сравнения ($p=0,0001$). Независимое прогностическое влияние МК было подтверждено также в многофакторном анализе для частоты рецидивов (ОР 1,88, $p=0,001$), БЛВ (ОР 1,71, $p<0,0001$) и ОВ (ОР 1,81, $p=0,0002$).

Здесь следует заметить, что неблагоприятные исходы после алло-ТГСК были отмечены также при вторичном, возникшем после МДС, ОМЛ с МК [344], где МК, наряду с более продвинутой стадией заболевания в момент трансплантации, сохранял своё негативное воздействие на БЛВ (ОР=1,7) и на ОВ (ОР=1,8).

1.1.2. Острый миелоидный лейкоз со сложным кариотипом

Другим неблагоприятным прогностическим фактором у больных ОМЛ является сложный кариотип (СК). Представление о нём сформировалось не сразу и потребовало усилий многих исследователей [31,33,34,114,113,147,233,293,307, 310,329]. В итоге, на сегодняшний день СК определяется наличием трёх и более структурных и количественных нарушений хромосом на метафазу, исключая хорошо очерченные транслокации $t(16;16)/inv(16)$, $t(15;17)$, $t(8;21)$ и $t(V;11)$, составляющие отдельные группы ОМЛ [134,247]. Приблизительно у 10 -15 % больных острыми лейкозами СК кариотип обнаруживают в момент постановки диагноза [306,307], а частота сложных хромосомных нарушений у пожилых больных может достигать 23 % [8,114,246]. Она существенно увеличивается после проведенной химиотерапии, особенно, в условиях ТГСК [305,369]. Накапливаются также данные, что важную роль в формировании СК играет клоновая эволюция кариотипа [95,305,368]. Успех же лечения ассоциировали с проведенной (ещё до достижения ремиссии) ранней алло-ТГСК в условиях активного ведения больных в посттрансплантационном периоде [306].

По данным этой работы 16 из 18 (90 %) пациентов достигли полные клинико-гематологические ремиссии (ПКГР) после выполнения ранней аллогенной трансплантации, и на момент публикации 11 больных находились в ПКГР >50 месяцев. Посттрансплантационная летальность была связана с рецидивами заболевания только у 4 больных, а у трех других - с самой процедурой трансплантации. В опубликованных позднее исследованиях этот вывод подтвердить не удалось. Более того, оказалось, что у большинства, достигших после ТГСК ремиссии больных, рецидив был зарегистрирован в течение 1-2 лет [105].

Действительно, результаты трансплантации по данным недавно проведенного многоцентрового исследования у больных ОМЛ со СК (n=1342) [105] оказались малоутешительными. В частности, 2-летние ОВ и БЛВ достигали 36 % и 31,1 %, а посттрансплантационные рецидивы лейкоза были диагностированы у 51,1% пациентов. Исследование установило, что факторами риска для увеличения частоты рецидивов были а) возраст старше 40 лет, б) вторичный ОМЛ, в) активная стадия заболевания на момент ТГСК, г) наличие в кариотипе моносомии или делеции хромосомы 5. В то же время предикторами ухудшения БЛВ, наряду со всеми выше перечисленными факторами, были значимыми ещё моносомия или делеция хромосомы 7.

1.1.3. Острый миелоидный лейкоз с гипердиплоидным кариотипом

Гипердиплоидным считается кариотип с количеством хромосом более 46. Фактически, этот кариотип не так редок среди пациентов с ОМЛ и часто связан с трисомиями хромосом 8, 21, 13 и 11 [165].

Исследований, изучающих результаты алло-ТГСК у больных ОМЛ с изолированными трисомиями определенных хромосомных пар, сделано немного. Одно из них касалось трисомии хромосомы 8 [94]. В данное исследование было включено 182 пациента, имевших в кариотипе трисомию хромосомы 8 как одиночную, так и в сочетании с другими цитогенетическими аномалиями, в том числе с транслокациями t(15;17), t(8;21), t(V;11q23) и инверсией inv(16). По их

данным 5-летняя БЛВ, ОВ, частота рецидивов, и трансплантационная летальность в общей когорте больных равнялась 45 %, 47 %, 30 % и 25 % соответственно. Многофакторный анализ показал, что БЛВ была выше у больных женского пола в случае выполнения алло-ТГСК в ремиссии и с использованием HLA-идентичного родственного донора. Статистически значимой разницы в БЛВ в группах больных с изолированной трисомией 8 и при сочетании её с благоприятными, промежуточными или неблагоприятными аномалиями хромосом не отмечено.

Новое объемное исследование, направленное на изучение результатов алло-ТГСК у больных ОМЛ с трисомией хромосомы 8, было выполнено недавно [185]. Оно включало 631 взрослого больного с изолированной или сочетанной с другими цитогенетическими аномалиями трисомией 8-й хромосомы. В отличие от предыдущего исследования, в эту работу не включались больные с такими хромосомными aberrациями, как $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ и $t(V;11q23)$. У 388 (61 %) больных алло-ТГСК была проведена в активной стадии заболевания. Трехлетняя ОВ и кумулятивная частота рецидивов в общей когорте пациентов составили 40 % и 34 % соответственно. Многофакторный анализ показал, что на общей смертности и рецидивах заболевания негативно отражались: а) наличие в клетках СК, включающего трисомию 8; и б) проведение алло-ТГСК вне ремиссии заболевания. В то же время, ОВ и частота рецидивов в группах больных с одиночной трисомией 8 и в сочетании её с одной дополнительной aberrацией не различались.

Трисомия хромосомы 21, являющаяся второй по частоте встречаемости из количественных цитогенетических нарушений при ОМЛ, в большинстве наблюдений была представлена в комбинации с другими количественными и/или структурными аномалиями [86].

Из других изолированных трисомий у больных с ГВ-ОМЛ заслуживает внимания появление в кариотипе дополнительной хромосомы 13, которая тесно связана с гиперэкспрессией гена FLT3 и плохим прогнозом [226]. В одном из исследований [159], касающегося этой патологии, алло-ТГСК была выполнена у 6/34 (18 %) больных. К сожалению, никаких данных о результатах алло-ТГСК у

этих больных приведено не было.

Недавно среди ОМЛ высокого риска была выделена новая гетерогенная группа с высокой гипердиплоидией (модальное число хромосом 49 - 65). По своей сути, такой гипердиплоидный кариотип отвечает требованиям, предъявляемым к СК с 3 и более хромосомными аномалиями, из-за чего ГК и СК у одного больного нередко сочетаются [98,301,329]. В то же время случаи с кариотипами, близкими к три-плоидному/тетраплоидному набору хромосом, в том числе связанные со структурными хромосомными перестройками, встречаются при ОМЛ не часто [162, 190,194,257]. По сравнению с нормальным кариотипом ГК при ОМЛ считаются прогностически неблагоприятным [114,162], особенно при сочетании его со структурными хромосомными нарушениями [40,98,138].

1.1.4. Острый миелоидный лейкоз с перестройкой гена *KMT2A(MLL)*

Большинство цитогенетических вариантов ОМЛ с вовлечением в перестройки локуса 11q23 и расположенного здесь гена *KMT2A* (прежнее название *MLL* – Myeloid Lymphoid Leukemia gene) относятся к прогностически неблагоприятным [62,201]. Перестройки 11q23.3 области, вызывающие реаранжировку гена *KMT2A*, обнаружены у 3 - 15 % больных ОМЛ [314,362,372]. Чаще всего речь идёт о M5 варианте [38], причём перестройки гена *MLL* являются частыми у больных со вторичными ОМЛ, которые тесно связаны с химиотерапией, в частности этопозидом, эпирубицином и циклофосфамидом [39,70,99].

Здесь необходимо заметить, что количество описанных вариантов слияний гена *KMT2A* у больных острыми лейкозами огромно [14,220,326], хотя прямую связь с возникновением острого лейкоза у большинства больных имели только 6 генов-партнёров, а именно: *AFF1* t(4;11)(q21;q23), *MLLT3* t(9;11)(p22;q23), *MLLT10* t(10;11), *MLLT1* t(11;19), *ELL* t(11;19) и *AFDN* t(6;11). Объяснение этому явлению нашли недавно [220,326]. Как оказалось, *KMT2A* протеин имеет в своём составе 2 независимо функционирующие части. Одна из них (N-терминальная

часть) связывается и «читает» промоторную область активных генов, а другая (С-терминальная часть) обладает ферментативной функцией, которая маркирует в хроматине эти важные области с помощью ковалентных модификаций гистонов. Так как *KMT2A*-комплекс поддерживает транскрипционную память и гарантирует тканевую специфичность, это имеет отношение к его важной эпигенетической функции, релизуемой как в стволовых, так и в дифференцированных клетках [220,302].

Поскольку большинство *MLL* транслокаций, за исключением $t(9;11)(p22;q23)$ [114,245,329] относятся к группе неблагоприятного цитогенетического риска [62,201,350], лучшим подходом для лечения *KMT2A* острых лейкозов является алло-ТГСК [26,91,266,334]. В то же время успех алло-ТГСК, выполненной при *MLL+* ОМЛ позднее, чем в первой КГР или в рецидиве заболевания тесно связан с крайне низкими 5-летней ОВ и БРВ (14 % и 7 % соответственно) и с высокой (58 %) частотой ПТР [130].

Косвенным подтверждением этому могут быть результаты другого исследования [334]. Оно включало 12 взрослых больных ОМЛ с данной патологией, которым алло-ТГСК была выполнена в первой ремиссии. Исследование показало, что 2-летняя БЛВ и ОВ (42 % и 63 % соответственно) у этих больных была выше, чем в группе пациентов, леченных одной химиотерапией (20 % и 20 % соответственно), хотя разница между показателями оказалась недостоверной ($p=0,322$ и $p=0,138$ для БСВ и ОВ соответственно).

Другое исследование [187] касалось анализа влияющих на результаты алло-ТГСК прогностических факторов у пожилых больных с этим видом лейкоза. При этом успех ТГСК ассоциировался с наличием в клетках транслокаций $t(9;11)$ и транслокации $t(11q23)$, не осложнённой другими абберрациями генома, а также с первичным острым лейкозом. В итоге, 4-летние ОВ и БЛВ в этой группе больных оказались низкими (29 % и 29 % соответственно), причём неблагоприятными факторами для ОВ были: а) другие, чем $t(9;11)$ транслокации; б) низкие (ниже медианы) показатели тромбоцитов; в) вторичный лейкоз; и г) высокое (выше медианы) содержание бластов в периферической крови. В то же время негативное

влияние на БРВ обнаружили: а) наличие в клетках транслокации t(6;11); и б) высокий бластоз в крови.

В другом исследовании [266], включившем 138 взрослых больных с перестроенным геном *MLL*, алло-ТГСК была проведена в первой или второй полной КГР, а исследовательская когорта включала больных с транслокациями t(9;11), t(11;19), t(6;11) и t(10;11). В итоге, 2-летние ОВ и БРВ, а также частота ПТР и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности оказались равными 56 %, 51 %, 31 % и 17 % соответственно.

Когда же [350] эффективность алло-ТГСК оценивалась в смешанной когорте взрослых и детей (n=56) с *MLL*-перестроенным ОМЛ, 3-летняя ОВ, БЛВ, частота рецидивов и трансплантационной смертности составляли 61,8 %, 56,3 %, 25,3 %, и 18 % соответственно. Кроме того, было показано, что частота рецидивов у больных с ТГСК, выполненной в первой ремиссии, была достоверно ниже (17,9 %), чем в группе сравнения (48,1 %, p=0,03).

Приблизительно такие же данные были получены в двух исследованиях, выполненных в Китае [362,372]. В одном из них [362], алло-ТГСК была использована при лечении 24 взрослых пациентов с *MLL*-перестроенным ОМЛ, а контрольную группу составили 34 больных, получавших только химиотерапию. Сравнительный анализ показал, что 5-летняя ОВ в группе больных с алло-ТГСК была достоверно выше, чем у леченных химиотерапией (59 % vs. 13 %, p<0,01). В то же время разницы в БРВ в этих группах больных выявлено не было (65 % vs. 40 %, p>0,05). Многофакторный анализ показал, что прогностически благоприятными для ОВ были: а) наличие у больных полной ремиссии заболевания на момент трансплантации; и б) более высокий (>50x10⁹/л) уровень тромбоцитов крови.

Что касается детских ОМЛ с вовлечением гена *MLL*, то в доступной нам литературе опубликованных работ встретилось мало. Одна из них [62] была выполнена на смешанной группе леченных химиотерапией и алло-ТГСК [756] больных, а основной акцент был сделан на оценке результатов лечения в зависимости от участвующей в транслокации хромосомы-партнера. По данным

многофакторного анализа независимым предиктором хорошего прогноза в отношении ОВ и БСВ была транслокация $t(1;11)(q21;q23)$ (ОР 0,1, $p=0,004$), а ожидаемый благоприятный прогноз транслокации $t(9;11)(p22;q23)$ не подтвердился. Что касается независимых предикторов плохого прогноза в отношении ОВ и БСВ, ими стали транслокации $t(6;11)(q27;q23)$ (ОР 2,2, $p<0,001$), $t(10;11)(p12;q23)$ (ОР 1,5, $p=0,005$) и $t(10;11)(p11.2;q23)$ (ОР 2,5, $p=0,005$).

1.1.5. Острый миелоидный лейкоз с инверсией $inv(3)(q21q26)$ или транслокацией $t(3;3)(q21;q26)$ и перестройкой гена *MESOM (EVII)*

Согласно классификации ВОЗ 2016 года, ОМЛ с инверсией $inv(3)(q21q26.2)$ и транслокацией $t(3;3)(q21;q26)$ является его отдельным вариантом. На долю этого лейкоза приходится 1-2,5 % всех наблюдений ОМЛ [207,338,352]. Как правило, в клинике он проявляет себя низкой частотой достижения полных ремиссий и резистентностью к проводимой стандартной химиотерапии [137,207,338]. Общеизвестно, что химиорезистентность при этом типе лейкоза обусловлена связанной с перестройкой активацией гена *MESOM (EVII)*, который способен переводить клеточный метаболизм на путь m-TOR [16,18,106, 135,207, 331,338]. Помимо классических перестроек локуса 3q26, к усиленной экспрессии гена *EVII* могут приводить и криптические 3q26 перестройки [149,208]. По своей сути в продукте гена *EVII* объединены необходимые для самообновления стволовых клеток гемopoэтический фактор и транскрипционный фактор с ремоделирующей активностью хроматина [88,135,136,265]. Активация экспрессии гена *EVII* происходит в результате хромосомной перестройки и перемещения энхансера *GATA2* из локуса 3q21 в локус 3q26, то есть к гену *EVII* [144,360], что вызывает снижение моноаллельной экспрессии гена *GATA2* [144]. Помимо этого, у подавляющего большинства больных с $inv(3)/t(3;3)$ имеют место мутации в генах, активирующих сигнальные пути RAS-рецептора тирозинкиназ [144]. Следует заметить, что с $inv(3)/t(3;3)$ часто сочетаются гетерозиготные мутации генов *GATA2*, *RUNX1* и *SF3B1*, а также генов, кодирующих эпигенетические

модификаторы [144]. На молекулярном уровне гиперэкспрессия гена *EVII* тесно связана с нарушением метилирования ДНК [207], а также с активацией важного метаболического m-TOR пути [16,367]. В целом, это выливается в резистентность *EVII*-позитивных лейкозов не только к индукционной химиотерапии, но и к ТГСК [63,106,154].

Изолированная *inv(3)/t(3;3)* была обнаружена у 43,7 % больных ОМЛ [293], причём гиперэкспрессия гена *EVII* ассоциировалась не только с вовлечением в перестройки локуса 3q26, но и с рядом других хромосомных aberrаций [18,71, 143]. Наиболее частые среди них и связанные с плохим прогнозом: моносомия 7 или *del(7q)* [18,79,293,331]; вовлечение в перестройки гена *MLL* [71] с повышенной до 60 % частотой встречаемости у больных с транслокацией *t(6;11)*; сложные хромосомные аномалии; а также транслокация *t(9;22)* [359]. Важно отметить, что больные с ОМЛ и МДС с *inv(3)/t(3;3)* имеют сходные клинические и патологические характеристики и короткую ОВ, не зависящую от содержания бластов в костном мозге. Среди независимых негативных факторов, отражающихся на выживании больных ОМЛ с *inv(3)/t(3;3)*, фигурируют также СК и МК [293]. Эффективность алло-ТГСК при этом неблагоприятном варианте ОМЛ из-за его низкой встречаемости пока изучалась лишь на небольших когортах пациентов [18,169,338]. При этом была отмечена большая прогностическая значимость гиперэкспрессии гена *EVII* в предсказании рецидивов после выполнения алло-ТГСК в 1-й ремиссии и с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования [154]. Как оказалось, в группе пациентов с гиперэкспрессией гена *EVII* показатели 2-летней ОВ и БСВ были ниже, чем у больных с *EVII*-негативностью (52,6% vs. 71%, $p=0,027$ и 52,8% vs. 72,4%, $p=0,012$ соответственно). В то же время 2-летняя КЧР оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения (39,5 vs. 22,5%, $p=0,013$). Многофакторный анализ показал, что высокая экспрессия гена *EVII* была независимым прогностически неблагоприятным фактором как для БСВ, так и ОВ ($p=0,01$).

Наиболее представительное многоцентровое исследование в этой области было опубликовано недавно [150]. Оно включило 98 больных из европейского

трансплантационного регистра (ЕВМТ). Большинству из них в качестве источника трансплантата использовали клетки от неродственных доноров, пересаженные в условиях миелоаблативного режима кондиционирования. У 53 больных алло-ТГСК была выполнена в активной стадии заболевания, а у 45 – в полной ремиссии. В итоге, 2-летние ОВ, БСВ, кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием летальности составляли 26 %, 20 %, 64 % и 16 % соответственно. Необходимо отметить, что 2-летние ОВ и БСВ у больных, оперированных в полной ремиссии и вне таковой, практически не различались. Многофакторный анализ показал, что единственным предиктором, обнаружившим близкую к достоверному тенденцию к удлинению БСВ и ОВ была ТГСК, выполненная в ремиссии ($p = 0,05$ и $p = 0,06$ соответственно). На основании этих данных был сделан вывод о целесообразности использования алло-ТГСК у больных этой группы, если её проводить на стадии ремиссии ОМЛ.

1.1.6. Острые миелоидные лейкозы с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ и инверсией $inv(16)$ /транслокацией $t(16;16)(p12;q22)$

Транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ с перестройкой генов *RUNX1* и *RUNX1T1* (ранее называвшиеся *AML1* и *ETO*) относится к частым повреждениям генома у больных ОМЛ. Эта транслокация встречается приблизительно у 7-8 % взрослых больных и у 12-14 % детей [102,178,188]. Более важным в патогенезе заболевания представляется ген *RUNX1*, который принимает участие в 32 транслокациях при различных видах лейкозов. Он кодирует специальный протеин, являющийся альфа субъединицей СBF фактора [320]. Белок СBF участвует в транскрипции ряда генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток. Образующийся в результате транслокации гибридный белок, связываясь с ДНК, занимает место нормального белка *RUNX1* и вместе с репрессорным белковым комплексом тормозит транскрипцию важных для гемопоэза генов [323]. В последней классификации ВОЗ 2016 года [49], СBF-ОМЛ с $t(8;21)$ и инверсией $inv(16)/t(16;16)$ отнесены к группе острых лейкозов с

благоприятными цитогенетическими aberrациями [114,139]. В связи с тем, что эти больные неплохо отвечают на химиотерапию с повторными курсами высокодозного цитарабина (HiDAC) [83], длительное время они не рассматривались в качестве кандидатов для алло-ТГСК в первой ремиссии. Между тем, доля больных этой группы с рецидивами лейкозов после химиотерапии достигает 40-50 % [188,252,323], а результаты алло-ТГСК не столь хороши [17,189,303,304].

Исследования показали, что в цитогенетическом и молекулярно-генетическом отношении этот вариант ОМЛ неоднороден. Дополнительные цитогенетические aberrации могут быть обнаружены у 40 % больных с инверсией 16 и у 70 % больных с транслокацией t(8;21) [13,35,48,218,303,342]. Самыми частыми из них у больных ОМЛ с t(8;21) являются: потери хромосомы Y у мужчин или одной из хромосом X у женщин (30 % и 15 % наблюдений соответственно); делеции 9q (15-20 % наблюдений) [211]; а более редкими - трисомии 4-й и 8-й хромосом. В свою очередь, у больных с инверсией inv(16) прибавление хромосом касалось 21-й и 22-й пар (6 % и 15-20 % наблюдений соответственно) [48,138,218,304]. Из других хромосомных аномалий у больных СВФ-ОМЛ заслуживают внимания делеции 7q, 9q и 17q, которые тесно связаны с потерей из генома таких опухолевых супрессоров, как *MLL3*, *TLE1*, *TLE4* и *NF1*. Поскольку отмеченные выше цитогенетические aberrации, ассоциируются с различными клиническими исходами, прогностическое значение части из них ещё предстоит уточнить. На сегодняшний день стало очевидно, что прогностически неблагоприятными факторами при ОМЛ с t(8;21) являются: а) делеция del(9)(q22); б) трисомия хромосомы 4; и в) сложные нарушения кариотипа [48,178,188,218, 241,281,303, 304,365].

Исследований, касающихся результатов аллогенной трансплантации у больных этой прогностически благоприятной группы проведено немного [17,189, 252,365]. Одно из них [252] включало 26 молодых пациентов, 5 из которых получили трансплантат в первой ремиссии, 12 других – во второй. В то же время у 9 пациентов трансплантации были проведены в активной стадии заболевания. В

результате 5-летние ОВ и БСВ у этих больных составили 61 % и 45 % соответственно.

На наш взгляд, наиболее представительной была группа больных в исследовании Yuon с соавторами [365], в которой были проанализированы результаты лечения 264 взрослых больных с СВФ-позитивным вариантом ОМЛ, 206 из которых к моменту трансплантации были в полной ремиссии. Алло-ТГСК была выполнена 115 больным, а у 91 пациента использовали аутологичную ТГСК (n=72) или химиотерапию (n = 19). В результате, в общей когорте пациентов достоверных различий в ОВ у больных с инверсией inv(16) (n=62) и с транслокацией t(8;21) (n=144) они не получили. Вместе с тем, было показано, что 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость были лучше у пациентов, леченных ауто-ТГСК, чем при использовании алло-ТГСК или одной химиотерапии (70%, 60%, 40%, p<0,001 и 68%, 60%, 30%, p<0,001 соответственно). По данным однофакторного анализа улучшению ОВ у больных с inv(16) способствовало наличие в кариотипе трисомии 22-й хромосомы, а её ухудшению у больных с транслокацией t(8;21) появление в кариотипе дополнительных хромосомных аномалий, что при многофакторном анализе подтвердить не удалось. Молекулярный мониторинг показал, что ОВ была короче, а частота ПТР выше у пациентов с сохранённой минимальной остаточной болезнью (МОБ). На основании результатов многофакторного анализа была предложена стратификация больных СВФ-ОМЛ на три группы риска, где наряду с дополнительными хромосомными аномалиями, прогностическими факторами стали: возраст больных >40 лет; наличие мутации гена *c-KIT*; и повышенная экспрессия гена *BAALC* (≥ 100 копий) в дебюте заболевания.

В другой работе [93] алло-ТГСК была выполнена у 96 взрослых больных СВФ-ОМЛ, включая 67 пациентов с транслокацией t(8;21) и 29 - с инверсией inv(16). Исследование показало, что БЛВ и ОВ в этих группах пациентов достоверно не отличались, хотя у больных с трансплантацией, выполненной в первой ремиссии, БЛВ была выше, чем у пациентов с другой стадией заболевания на момент ТГСК (62 % vs. 20 %, p=0,004). С другой стороны, ухудшение БЛВ и

ОВ были связаны с наличием в клетках мутаций активирующей петли гена *c-KIT*, в то время как мутация гена *TET2* отрицательно сказывалась только на БЛВ. Многофакторный анализ обнаружил, негативную зависимость БЛВ от мутаций обоих генов *c-KIT* и *TET2* (ОР 2,46, $p=0,004$ и ОР 2,64, $p=0,019$ соответственно). В то же время ОВ была негативно связана с возрастом больных >40 лет и высоким ($>70\%$) содержанием бластов в костном мозге (ОР 2,31, $p=0,013$ и ОР 2,43, $p=0,01$ соответственно).

1.2. Цитогенетические аномалии при острых лимфобластных лейкозах и их влияние на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у детей и подростков, в то время как взрослым больным это заболевание свойственно меньше. Общеизвестно, что кариотип является важным предиктором исходов при ОЛЛ [237,242,243,244]. Количественные и структурные изменения хромосом касаются многих хромосомных пар, основные из них представлены в таблице 3 [53], а частота этих находок при ОЛЛ выше, чем при ОМЛ. В первую очередь, речь идет о хромосомах 1, 4, 7-11 пар. Что касается количественных изменений, то они более характерны для хромосом 1, 7, 8, 9 и 21 пар. Особое место занимает гипердиплоидный вариант ОЛЛ, которому свойственны неслучайные трисомии хромосом 4, 6, 10, 14, 18, 19, 21 и 22 пар. Среди прогностически неблагоприятных aberrаций хромосом у больных ОЛЛ фигурируют транслокации $t(4;11)(q22;q23)$, $t(9;22)(q34;q11.2)$ и $t(17;19)(q23;p13)$, а также другие изменения кариотипа [243,259,279,290,339]. В то же время, благоприятными принято считать ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)$ и случаи ОЛЛ с высокой (51-65) гипердиплоидией.

Таблица 3. Основные хромосомные aberrации при острых лимфобластных лейкозах

Виды хромосомных aberrаций				
Хромо-сома	Транслокации	Делеции	Прибавления	Другие
1	t(1;3)(p32;p21); t(1;5)(p32;q31); t(1;7)(p32-34;q34); t(1;7)(p34;q34); t(1;9)(p13;p12); t(1;9)(p34;q34); t(1;9)(q24;q34); t(1;11)(p32;q23); t(1;14)(p32-34;q11.2); t(1;14)(q21-q25;q32); t(1;19)(q23;p13); t(1;22)(q21;q11)	1p32	+1q	
2	t(2;8)(p11-12;q24); t(2;9)(p11;p13); t(2;9)(q37;q34); t(2;11)(q11;q23); t(2;14)(p13-16;q32); t(2;18)(p11;q21); t(2;21)(q11;q22);			
3	dic(3;9)(p13;p13); t(3;9)(p13;q34.1); t(3;11)(q29;p15); t(3;11)(q21;q23);			
4	t(4;11)(q21;p15.5); t(4;11)(q21-22;q23); t(4;11)(q23;p15); t(4;21)(q28;q22); t(4;21)(q31;q22);			
5	t(5;6)(q33;q23); t(5;7)(q35.1;q21); t(5;9)(q14.1;p24); t(5;14)(q35.1;q32.2); ins(5;11)(q31;q13q23); t(5;12)(q33;p13); t(5;14)(q31;q32); t(5;15)(p15;q11); t(5;17)(q13;q21);	del(5) (q32q33)		
6	t(6;7)(q23;q34); t(6;11)(q27;q23); t(6;12)(q22-23;p13); t(6;14)(p22;q32);	del(6q)		dup(6) (q23); i(6)(p10);

Продолжение таблицы 3

Виды хромосомных aberrаций				
Хромо сома	Транслокации	Делеции	Прибавления	Другие
7	t(7;7)(p15.3;q34); inv(7)(p15.3q34); t(7;9)(q11;p12-13); t(7;9) (q34;q32-34.3); t(7;10)(q34-35;q24); t(7;11)(q34;p13-15); t(7;11) (q34;q24); t(7;11)(q35;p13); t(7;12)(q34;p13.3); t(7;14) (p15.1;q11.2); t(7;14) (q34;q32.1); t(7;15)(q22;q14); t(7;19)(q34-35;p13.2); dic(7;9) (p11-13;p11-13);		+7q	-7
8	t(8;9)(q24;p13); t(8;12)(q13;p13) ; t(8;14)(q24.1;q11.2); t(8;14)(q24;q32); t(8;14)(q11.2;q32); t(8;22)(q24;q11);			+8
9	t(9;9)(q34;q34); t(9;9)(p13;p24); t(9;10)(q34;q22); t(9;11)(p22;q23); t(9;12)(p24;p13); t(9;12)(q34;p13); dic(9;12)(p13;p12-13); t(9;13)(p12;q21); t(9;14)(p21;q11.2); t(9;14)(q34;q32); t(9;15)(p13;q24); dic(9;16)(p13;q11); dic(9;17)(p13;q11); t(9;17)(p13;p12); dic(9;18)(p13;q11); dic(9;20)(p11-13;q11); t(9;22)(q34;q11.2); t(9;22)(p13;q13); inv(9)(p13p24);	del(9)(p21) del(9) (p13p24); del(9)(q21)		dup(9) (q34); amp(9) (q34); i(9)(q10)
10	t(10;11)(p12;q23); t(10;11)(p12-13;q14); t(10;11)(q25;p15.5); t(10;14)(q24;q11.2)			

Продолжение таблицы 3

Виды хромосомных aberrаций				
Хромо сома	Транслокации	Делеции	Прибавления	Другие
11	t(11;11)(p13;q23); t(11;14)(p13-15;q11.2); t(11;14)(q23;q32); t(11 ;14)(q24 ;q32) ; t(11;18)(p15.5;q12); t (11;19)(q23;p13.3); 11q23 t(11;20)(q23;q11) ; inv(11)(q13q23) ;	del(11) (p12p13)		
12	t(12;14)(p13;.3q11.2); t(12;21)(p13;q22); t(12;14)(p13;q32); t(12;17)(p13;q11-21); t(12;19)(p13;p13); t(12;22)(p13;q12); t(13;19)(q14;p13);	del(12p)	+12q	
13		del(13q)		del(13q),
14	inv(14)(q11.2q32.3); (14;14)(q11.2;q32.1); t(14;18)(q32;q21); (14;21)(q11.2;q22.1); t(14;17)(q32;q21); t(14;19)(q32;q13); t(14;20)(q32;q13);			
15	abn15q13-15;			
16		del(16q)	16p	del(16q)
17	t(17;19)(q22;p13); t(19;19)(p13;q13);	del(17p13)		enh(17q)
18	t(18;22)(q21;q11);			
19	inv(19)(p13q13)			

Продолжение таблицы 3

Виды хромосомных aberrаций				
Хромо сома	Транслокации	Делеции	Прибавления	Другие
21			+21	dup(21q) iAmp(21)
22				
X	t(X;7)(q22;q34); t(X;10)(p11;p12); t(X;11)(q23.1;q23); t(X;14)(q28;q11.2); der(X)t(X;8)(q28;q11.2); t(X;9)(q21;p13);	del(X) (p22p22)	+X	i(X)(p10)
Y		del(Y) (p11p11)		

1.2.1. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(9;22)(q34;q11) и химерным геном *BCR-ABL1*

Ph¹-позитивный ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) встречается у 25-30 % взрослых больных ОЛЛ [49] и у <5 % детей [238,239]. До последнего времени этот вариант лейкоза относили к прогностически неблагоприятным вариантам. Однако комбинация ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с химиотерапией и последующей ТГСК ситуацию в корне изменили [90,109,122,191]. Как оказалось, применение ИТК в фазу индукции позволило достичь ремиссии практически у всех больных [42,109,122,175,289]. Эти находки показали, что полные ремиссии, включая молекулярные, у леченных ИТК больных достигаются раньше, а ОВ и БЛВ стали продолжительнее, чем у пациентов не принимавших ИТК.

Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) к транслокации t(9;22) у больных Ph⁺ ОЛЛ встречаются у 30 - 70 % больных [42,68,90,180,242, 291,353,358]. В некоторых публикациях ДХА у больных Ph⁺ ОЛЛ не связаны с худшим прогнозом по сравнению с пациентами с изолированной t(9;22) [180,358]. В других исследованиях, наоборот, отмечается ухудшение прогноза у больных с ДХА [42,116,199,271,291,318,353,354].

В то же время проведено довольно мало исследований, оценивающих прогностическое влияние ДХА, ассоциированных с t(9;22) в эру ИТК [199], особенно выполненных на когорте больных с алло-ТГСК [42]. Поэтому их прогностическое значение стало проясняться в последнее время [42,318].

Проведенное недавно ретроспективное исследование [42] включало 130 больных, леченных с использованием алло-ТГСК. В группе с доступной цитогенетикой ДХА были выявлены у 41/78 (53 %) больных, причем был показан их негативный эффект на течение Ph⁺ ОЛЛ. В то же время статистически значимых различий в медиане возраста, начального лейкоцитоза, поддержке ИТК после ТГСК или статуса заболевания на момент ТГСК у пациентов с изолированной t(9;22) и у больных с дополнительными хромосомными нарушениями обнаружено не было. При этом, 3-летние БЛВ и ОВ (79,8% vs. 39,5%, p=0.01 и 83% vs. 45,6%,

$p=0.02$ соответственно) были выше в группе больных с изолированной $t(9;22)$, чем у больных с наличием ДХА. Отсюда, был сделан важный вывод о негативном влиянии дополнительных хромосомных нарушений на исходы алло-ТГСК у больных с Ph^+ ОЛЛ.

Недавно на смешанной группе больных, леченных химиотерапией с ИТК или с использованием у 54/74 (73 %) больных алло-ТГСК, было показано неблагоприятное влияние моносомного кариотипа, включающего моносомию 7, на продолжительность полного ответа на терапию и на БСВ, что сохранило свою независимую прогностическую значимость и после выполнения многофакторного анализа [242].

В целом, результаты алло-ТГСК у больных с Ph^+ ОЛЛ, которая была выполнена в первой ремиссии, достигнутой в комбинации химиотерапии и ИТК, оказались очень обнадеживающими [132], что поставило гематологов перед вопросом о реальной возможности замены у части этих больных алло-ТГСК на ауто-ТГСК [133,354].

1.2.2. Острый лимфобластный лейкоз с перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*)

Структурные перестройки хромосомного района 11q23.3, приводящие к транслокациям *MLL* гена, встречаются часто. Хотя у старших детей с ОЛЛ на их долю приходится 2 – 3 % нарушений хромосом, у новорожденных частота этих транслокаций достигает 70 – 80 %, причём в половине наблюдений речь идёт о транслокации $t(4;11)$ [201,238,243,350]. Общеизвестно, что новорожденные с *MLL*-перестроенным ОЛЛ имеют очень плохой прогноз, причем во всех возрастных подгруппах. В то же время об исходах лечения пациентов с другими, чем $t(4;11)$, *MLL* транслокациями известно меньше [238]. По данным многих многоцентровых исследований ОЛЛ со сбалансированными транслокациями, вовлекающими в перестройки ген *MLL*, имели общую выживаемость 20-29 %, что позволило относить их в группу высокого риска. Поскольку одной из причин

короткой ОВ является присущая этим больным высокая частота возникновения рецидивов в условиях проведения одной химиотерапии, вопрос о целесообразности своевременного направления их для выполнения алло-ТГСК представляется крайне злободневным [28,259].

В самом деле, проведенное недавно исследование с использованием выполненной до 4 месяцев от начала индукционной терапии ТГСК у 62 новорожденных с *MLL*-перестроенным ОЛЛ выявило неплохие показатели 4-летней ОВ и БСВ (67,2 % и 43,2 % соответственно) [183]. В этой важной клинической работе по данным однофакторного анализа ухудшение прогноза было обусловлено: а) возрастом больных (<90 дней на момент диагностики); б) вовлечением центральной нервной системы; и в) плохим ответом на первичную терапию преднизолоном ($p < 0,05$). Кроме того, было показано, что 5-летняя ОВ у новорожденных с *MLL*-перестроенным ОЛЛ и проведенной в первой ремиссии алло-ТГСК была такой же (67,4 %), как в общей когорте пациентов [172]. В дополнение к этому, исследователи отметили, что результаты трансплантации у новорожденных не зависели от возраста, первичного лейкоцитоза, варианта транслокации гена *MLL*, типа донора и режима кондиционирования.

Рефрактерные и рецидивирующие формы ОЛЛ новорожденных с перестройками гена *MLL* поддаются хуже лечению и химиотерапией, и алло-ТГСК. Их 5-летняя ОВ не достигает 30 %, а неблагоприятные исходы заболевания, прежде всего, свойственны детям до 3 месяцев или имеющих нейрорлейкемию [340]. В противоположность этому, результаты алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии у детей старшей группы, оказались намного лучше, поскольку 10-летняя БСВ у этих пациентов была 75 % [339].

Другое исследование [350] с использованием алло-ТГСК было выполнено на смешанной группе из 46 больных с *MLL*+ ОЛЛ, в которую включили пациентов старше 15 лет и 10 детей. Одновременно проводили анализ результатов ауто-ТГСК или одной химиотерапии у 29 больных от 7 до 69 лет. Трёхлетняя ОВ и БРВ после алло-ТГСК составили 61,8 % и 56,3 % соответственно. Однофакторный анализ показал, что 3-летняя КЧР среди пациентов с алло-ТГСК, выполненной в

первой ремиссии была достоверно ниже, чем при другом клиническом статусе (17,9 % vs. 48,1 %, $p=0,033$), а ОВ была достоверно выше при количестве пересаженных моноклеаров больше медианы (72,2 % vs. 39,2 %, $p=0,024$). Многофакторный анализ показал, что единственным независимым предиктором низкой частоты рецидивов осталась алло-ТГСК, выполненная в первой ремиссии (ОР 0,17, $p=0,018$).

1.2.3. Острые лимфобластные лейкозы с транслокациями $t(1;19)$, $t(17;19)$ и перестройкой гена *TCF3*

Транслокация $t(1;19)(q23;p13)$ и её несбалансированный вариант $der(19)t(1;19)(q23;p13)$ являются хорошо известными хромосомными аномалиями [238,277], которые встречаются при ОЛЛ независимо от возраста (у 3% детей и у 6% взрослых) и приводят к образованию на измененной хромосоме 19 слитного химерного гена *TCF3-PBX1* [227]. Ранние исследования сообщали о неблагоприятном влиянии этой аберрации на результаты терапии у детей [107,311]. Однако позднее было показано, что с интенсификацией химиотерапевтических протоколов выживаемость пациентов улучшается [121], что сходно с результатами лечения высоко гипердиплоидных и *ETV6-RUNX1*-позитивных ОЛЛ [341]. Рецидив этого лейкоза с частым вовлечением центральной нервной системы наблюдается приблизительно у 10 % больных [46,238]. Все эти данные указывают на большую клиническую гетерогенность лейкоза [46,52,121,167]. На сегодняшний день цитогенетический риск транслокации $t(1;19)$ во взрослой когорте больных расценивается как промежуточный [82,87,237], хотя некоторые исследователи относят *TCF3-PBX1*-ОЛЛ в группу высокого риска и, отсюда, лечат таких больных более агрессивно [65,345]. До сих пор результаты алло-ТГСК в группе больных ОЛЛ с $t(1;19)$ оценивались не отдельно, а только в общей когорте с другими В-клеточными ОЛЛ [232] в том числе с транслокацией $t(4;11)$ [345], что отражалось на общих итогах ТГСК. Оценка влияния интенсивных режимов консолидации при выполнении

аллогенной и аутологичной ТГСК в смешанной когорте взрослых больных ОЛЛ с транслокациями t(1;19) и t(4;11) обнаружила [345] тенденцию к улучшению БРВ у больных с *TCF3-PBX*-ОЛЛ, которых лечили с использованием алло-ТГСК, чем без неё (63% vs. 10%, p=0,06).

В отличие от выше описанной транслокации t(1;19), транслокация t(17;19)(q22;p13) является более редкой (<1% больных) перестройкой с вовлечением гена *TCF3*, встречающейся только у подростков. Как правило, её наличие ассоциируется с рано возникающими рецидивами, фатальным прогнозом и быстрым смертельным исходом [124,256].

1.2.4. Острые лимфобластные лейкозы с гипердиплоидными кариотипами

В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (В-ОЛЛ) с гипердиплоидией не являются редкостью, но представляют собой гетерогенную группу ОЛЛ, которая отличается не только модальным числом хромосом в кариотипе [236], но и ответом на проводимую терапию [356]. Как было показано, появление экстра хромосом в гипердиплоидных вариантах ОЛЛ (ГВ-ОЛЛ) носит случайный характер, причём некоторые хромосомные трисомии встречаются чаще других. В частности, при модальном числе хромосом (МЧХ) 51-54 чаще других трисомия была свойственна хромосомам 21, X, 14, 6, 18, 4, 17 и 10. С другой стороны, при МЧХ 57-60 трисомии чаще затрагивали хромосомы 8, 5, 11, 12; при МЧХ 68-79 преимущественно утраивались хромосомы 1, 7, 13, 15, 19; а при МЧХ >80 – в роли самых частых экстра хромосом выступала Y [108,157]. Пloidность в лейкозных бластах остаётся хорошо установленным прогностическим биомаркером ОЛЛ у детей и взрослых [152,236,332]. В частности, ассоциация высокой гипердиплоидии с числом хромосом 51-65 с благоприятным прогнозом, особенно у детей, которые составляют приблизительно треть всех детских В-ОЛЛ, была установлена ещё в 1980 году [239].

Между тем, рецидивы этого варианта ОЛЛ встречаются у 25-30 % больных,

а вклад отдельных хромосом в возникновение таковых уточняется до сих пор. Имеются данные, что с лучшим прогнозом у детей с ГВ-ОЛЛ ассоциируются трисомии хромосом 4 и 10 [151]. Более благоприятное влияние на исходы с высоко гипердиплоидным ОЛЛ отмечалось также для трисомии 6 [164], трисомий хромосом 10 и 17 [155,288], трисомий 4 и 18 [236], а также для “тройных” трисомий 4, 10 и 17 [262]. К наилучшим в прогностическом отношении вариантам относят ОЛЛ с МЧХ 58-66, при которых 6-летние ОВ и БСВ после химиотерапии достигали 100% и 99% соответственно [108].

В противоположность этому, появились сведения, что прогностически неблагоприятными в отношении рецидива могут быть: трисомия 5 [155]; наличие в кариотипе структурных аномалий [274,370]; а также кариотип с более низким МЧХ (51-55) [108,284]. В свою очередь, среди часто встречающихся в этой группе структурных аномалий хромосом плохой прогноз был пока отмечен только для изохромосомы $i(17q)$, перестройка которой связана с потерей короткого плеча с находящимся в нем важным геном *TP53* [236,273,284].

Помимо детей высокая гипердиплоидия с числом хромосом 51-65 встречается у 15 % взрослых больных В-ОЛЛ, причём в половине наблюдений она сочетается с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)$ [97]. В целом пациенты с Ph- гипердиплоидией имели показатели выживаемости лучше, чем с Ph+ гипердиплоидным ОЛЛ. В какой-то мере это могло быть связано с использованием различных методов консолидирующей терапии, включая аллогенную и аутологичную ТГСК.

Что касается вклада отдельных хромосом на результаты лечения ГВ-ОЛЛ, то лучший прогноз был отмечен у больных с Ph- гипердиплоидных ОЛЛ в случае наличия в их кариотипе трисомии 4-й хромосомы. В то же время, неблагоприятные исходы заболевания у больных с Ph+ ГВ-ОЛЛ и Ph- ГВ-ОЛЛ, как-будто, ассоциировались с трисомиями хромосом 5 и 20 соответственно [97].

Большинство структурных перестроек при высоко гипердиплоидном ОЛЛ являются несбалансированными и поэтому могут быть связаны как с потерей, так и с прибавлением генетического материала. Самыми частыми из них были:

частичные дупликации или несбалансированные транслокации 1q, делеции 6q, а также изохромосомы 7q и 17q [236,276,284].

Что касается вариантов В-ОЛЛ с «низкой» гипердиплоидией (МЧХ 47 – 50), они свойственны 10-15 % больных с В-ОЛЛ, а их биология и ответ на терапию изучены слабее [282]. В этом случае трисомии чаще других касались хромосом 21, X, 8 и 10 [235,283], а структурные перестройки, преимущественно в виде делеций, затрагивали хромосомы 1, 6, 12 и 19. Важно отметить, что достоверных различий в выживаемости пациентов, которые имели в кариотипе или структурные, или экстра копированные хромосомы, эти исследователи не выявили [282].

В отличие от выше сказанного, триплоидные (МЧХ 68-79), тетраплоидные (МЧХ 92) и близкие к ним кариотипы при В-ОЛЛ встречаются лишь у 1,5% больных с В-ОЛЛ. Может быть поэтому их прогностическая ценность изучена недостаточно. Опубликованные данные показывают, что у части этих больных имела место транслокация t(12;21)/ETV6-RUNX1, которая ассоциировалась с хорошим прогнозом [55,285]. В то же время данные другой работы указывали на неблагоприятное влияние тетраплоидии на лечение этих ОЛЛ [275]. До сих пор анализ результатов лечения больных с ГВ-ОЛЛ с помощью алло-ТГСК проводили в смешанных когортах, включавших не только другие варианты В-ОЛЛ, но и другие виды терапии, включая ауто-ТГСК [58,181,232].

1.2.5. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(12;21)(p13;q22) и химерным геном *ETV6-RUNX1*.

Наиболее частой хромосомной аномалией у детей с ОЛЛ является крипто-чиская транслокация t(12;21)(p13;q22), которая связана со слиянием генов *ETV6* и *RUNX1* [294,319]. Прогноз у этих больных наиболее благоприятный с БСВ 80 – 97 % [69,127,203].

Вместе с тем, рецидивы ОЛЛ с транслокацией t(12;21) в Европе регистрируют приблизительно у каждого четвертого пациента. Большая часть больных с рецидивами хорошо отвечает на терапию, в то время как у остальных

течение заболевания более агрессивное. Описанные на сегодняшний день дополнительные к основной транслокации нарушения хромосом включали: а) потерю интактного аллеля *ETV6*; б) появление экстра копий гена *RUNX1*; в) дупликацию производной 21 хромосомы; г) перестройки гена *MLL*; д) делецию 9p; и е) другие [54,57,197,258,287,325]. По-видимому, из-за очень хорошего ответа на терапию больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21), дополнительные генетические повреждения существенного влияния на результаты лечения больных не оказывают [44,45,54,255]. Исключением из правила являются редкие наблюдения больных с *ETV6-RUNX1*-ОЛЛ, у которых при наличии в кариотипе внутривнутрихромосомной амплификации 21-й хромосомы проводимая терапия была неэффективной [146]. На сегодняшний день алло-ТГСК, как консолидирующая терапия, для таких пациентов проводится редко [19,82]. В одной из этих публикаций речь шла о лечении взрослого пациента с *ETV6-RUNX1*-ОЛЛ, где алло-ТГСК позволила достичь полноценной ОВ в течение 5 лет. Позднее такие же данные были получены ещё у 5 леченных алло-ТГСК больных с такой патологией [333].

Наиболее многообещающее исследование по этой проблеме [197], включало использование ТГСК у 9 больных из 63 леченных химиотерапией пациентов. В данном случае алло-ТГСК была проведена во второй ремиссии от полностью совместимых родственных (n=4), неродственных (n=4) и гаплоидентичных (n=1) доноров. У 8 из этих пациентов вскоре после трансплантации были диагностированы рецидивы с медианой времени от ТГСК до рецидива 4,9 месяца (диапазон 2-12 месяцев), что привело к печальному исходу. Только один из этих пациентов после ТГСК жил без признаков болезни в течение 14,2 месяцев, в то время как в общей когорте детей 8-летнего ОВ составляла 82,5 %.

1.3. Клоновая цитогенетическая эволюция у больных острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Феномен клоновой эволюции в практике гематолога был впервые подробно описан у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), что с одной стороны, объяснялось особенностями молекулярного и цитогенетического дефекта, а с другой – возможностью длительного наблюдения за этой группой больных. Что касается острых лейкозов, таких возможностей для выявления клоновой эволюции, как при ХМЛ, здесь не было. По данным литературы частота выявления клоновой эволюции при острых лейкозах стала нарастать с активным использованием в клинике серийных цитогенетических исследований, проводимых до и после химиотерапии, перед алло-ТГСК и в ПТР [59,73,75,95,174,176,224,225,248,305,368]. При этом создавалось впечатление, что сама химиотерапия и режимы кондиционирования были способны создавать повреждения генома клеток, которые в дальнейшем могли закрепляться в опухолевом клоне через естественный отбор [364]. Прекрасной иллюстрацией этому является дополнительные хромосомные изменения и сложные кариотипы, которые свойственны как ОМЛ, так и ОЛЛ. Их частота появления в кариотипах лейкозных клеток увеличивается как после химиотерапии, так и в ПТР [32,59,73,224,337]. По-видимому, возникновение СК тесно связано с цитогенетической клоновой эволюцией, которая часто выявляется при сравнении кариотипов клеток у больных ОМЛ, полученных при постановке диагноза, до и после стандартной химиотерапии, перед алло-ТГСК и в ПТР. Проведенное таким образом исследование [59] у 160 взрослых больных ОМЛ, показало тенденцию к большему усложнению кариотипов в посттрансплантационных рецидивах, чем в рецидивах после химиотерапии (14/26, 53,8 % vs. 49/134, 36,6 %). Отсюда понятно, почему встречаемость трех и более новых клоновых изменений была также представлена чаще у больных с рецидивом после алло-ТГСК, чем после стандартной химиотерапии (6/12; 50,0 % vs. 5/41; 12,2 %; $p=0,005$). Из этой работы следует, что клоновая эволюция в рецидиве ОМЛ после алло-ТГСК чаще сопровождалась появлением в кариотипе структурных перестроек хромосом с потерей 5q, 9q, или, наоборот, с приобретением хромосомных районов, в частности 15q. Если же СК был представлен в клетках исходно, то клоновая

эволюция кариотипа выявлялась в ПТР чаще, чем это имело место в рецидиве после химиотерапии (3/4; 75% vs. 2/9; 22,2%).

В одной из работ, выполненных на смешанной когорте 22 взрослых больных ОМЛ и ОЛЛ, клоновая эволюция была отмечена в ПТР у 13 (59 %) пациентов, причем у части она сочеталась с деэволюцией хромосомных изменений [305]. Из структурных перестроек хромосом, приобретенные в ПТР повреждения 1-й хромосомы были достоверно связаны с укорочением медиан ОВ (125 vs. 478 дней, $p=0,008$) и выживаемости после рецидива (37 vs. 370 дней, $p=0,002$). В то же время медианы ОВ и выживаемости после рецидива у больных с изменениями кариотипа и без таковых оказались идентичными (399 vs. 452 дней, $p=0,889$; и 120 vs. 370 дней, $p=0,923$).

Вместе с тем, в недавно опубликованной работе [368] было показано достоверное отрицательное воздействие эволюции кариотипа на 2-летнюю выживаемость после посттрансплантационного рецидива у больных ОМЛ (5,9 % vs. 16,8 %, $p=0,04$).

Дальнейшее развитие эта концепция получила в недавно опубликованной работе [118]. Она включала 27 больных ОМЛ, леченных алло-ТГСК, и была направлена на оценку влияния предшествующей химиотерапии и режимов кондиционирования на возникновение клоновой цитогенетической эволюции, которая была зарегистрирована примерно у половины (51 %) обследованных больных. Самыми частыми цитогенетическими находками в ПТР были: а) приобретение трёх и более новых аномалий хромосом; б) выявление несбалансированных аномалий; и в) анеуплоидии. При этом цитогенетическая эволюция опухолевых клеток была тесно связана с укорочением медиан ОВ и выживаемости после ПТР (6,54 vs. 13,24 месяца $p=0,004$ и 1,67 vs. 7,13 месяца $p<0,001$ соответственно).

Суммируя представленные данные, можно сказать, что хромосомные изменения у больных острыми лейкозами прогностически значимы как у леченных химиотерапией, так и алло-ТГСК. Важное место среди них занимают: МК, СК, перестройки генов *KMT2A*, *EVII*, транслокации $t(9;22)$, делеции хромосом 5, 7,

17, а также гетерогенность и клоновая эволюция кариотипа. Создается впечатление, что характер этих изменений при ОМЛ и ОЛЛ, у детей, подростков и взрослых неодинаков. Важным отягчающим обстоятельством для химиотерапии и алло-ТГСК является повреждающее геном действие входящих в терапевтические протоколы цитостатических агентов, причём наибольшее влияние испытывают клетки с более изменённым кариотипом. Следствием этого может быть появление в кариотипе дополнительных хромосомных изменений, часть из которых ответственна как за прогрессию заболевания, так и за плохой исход алло-ТГСК. К сожалению, в подавляющем большинстве выполненных ранее работ влияние дополнительных изменений хромосом на результаты алло-ТГСК оценивалось в смешанных когортах пациентов с различными цитогенетическими вариантами. Прорыв в этой области наметился недавно, когда разными исследовательскими группами, прежде всего, Европейского общества трансплантологов (ЕВМТ) были выполнены многообещающие многоцентровые исследования, которые очевидно будут продолжены.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика пациентов

Группу исследования составили 338 больных ОМЛ (n=190, 56,2 %) и ОЛЛ (n=148, 43,8 %), из них было 158 (46,7 %) женщин и 180 (53,3 %) мужчин от 5 месяцев до 69 лет (медиана 20 лет) (Рисунок 1). Пациентами или родителями несовершеннолетних больных было подписано информированное согласие на использование в научных целях их персональных данных. Аллогенная ТГСК гемопоэтических стволовых клеток была проведена пациентам в период с 2008 по 2016 годы в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой при Первом Санкт-Петербургском государственном университете имени акад. И. П. Павлова. В работу были отобраны только те пациенты, которые в дебюте заболевания или на других этапах перед трансплантацией имели аномальный кариотип.

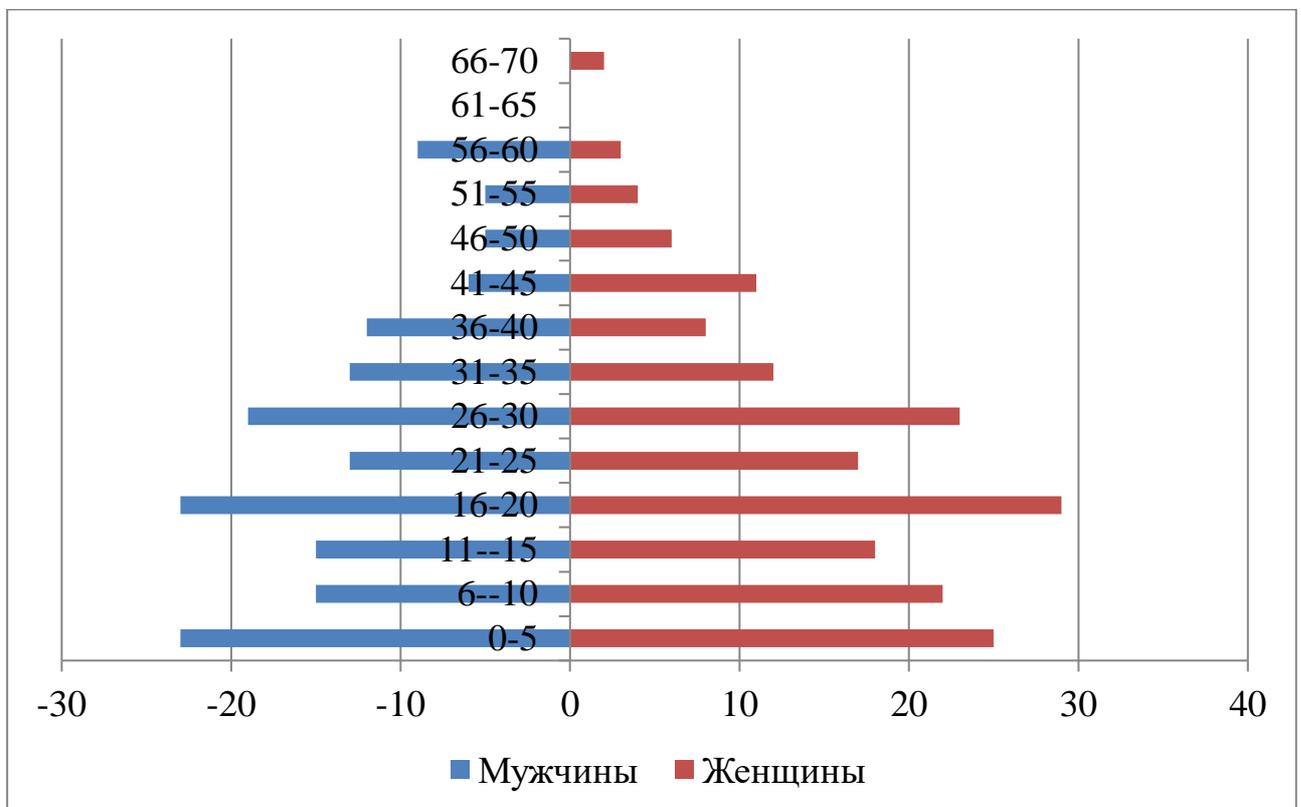


Рисунок 1 – Распределение больных острыми лейкозами в зависимости от пола и возраста на момент алло-ТГСК

Сто тринадцать (33,5 %) пациентов на момент алло-ТГСК были в первой КГР, 87 (25,7 %) - во второй или третьей КГР, остальные 138 (40,8 %) больных трансплантированы в активной стадии острого лейкоза. Распределение больных в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК представлено на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распределение больных острыми лейкозами в зависимости от клинического статуса заболевания на момент алло-ТГСК

Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 191 (56,5 %) больного, режим МАК - у 147 (43,5 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 180 (53,3 %), 139 (41,1 %) и 19 (5,6 %) больных соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 85 (25,2 %), 188 (55,6 %) и 65 (19,2 %) больного соответственно. Количество трансплантированных CD34+ клеток в общей когорте варьировало от 0,3 до 12,6 x10⁶/кг массы тела (медиана 3,6).

Цитогенетические исследования проводили на этапе постановки диагноза острого лейкоза, после химиотерапии, перед и после алло-ТГСК, а также на этапе посттрансплантационного рецидива (ПТР).

2.2. Методы обследования

2.2.1. Стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование)

Цитогенетические исследования проводили на образцах костного мозга, полученных при пункционной биопсии грудины. В отдельных случаях дополнительным материалом для анализа служили образцы периферической крови. Для транспортировки в лабораторию образцы костного мозга и/или крови помещали в вакутейнер с гепарином.

Для получения метафазных пластинок использовали краткосрочное 24-часовое клеточное культивирование в питательной среде RPMI-1640 (Биолот, Россия), обогащенной 20% эмбриональной телячьей сывороткой (HyClone, США). После 5-ти часового культивирования во флаконы с костным мозгом вносили 25 мкл раствора колхицина в концентрации 1×10^{-5} /л, который позволял остановить делящиеся клетки на стадии метафазы. Гипотоническую обработку клеток проводили на следующий день с использованием 0,55% раствора хлорида калия, для чего флаконы с культурой выдерживали в течение 30 минут в термостате при температуре $+37^{\circ}\text{C}$. Для острых миелоидных лейкозов брали 5 мл гипотонического раствора KCL на пробу, а для острых лимфобластных лейкозов - 1 мл, чтобы уменьшить нежелательное преждевременное разрушение лимфобластов. Далее клеточную взвесь центрифугировали в течение 8 минут при скорости 800 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость снимали, а к осадку добавляли фиксатор, состоящий из 1 части ледяной уксусной кислоты и 3 частей карбинола. Приготовленные таким образом пробирки с клеточным осадком помещали на 10 минут в холодильник при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Повторное центрифугирование осуществляли в течение 6 минут при скорости 1000 оборотов в минуту, причем процедуру с фиксатором до получения светлой надосадочной жидкости повторяли ещё два раза, а в случае необходимости, и больше. Полученную суспензию клеток раскапывали на холодные и влажные предметные

стекла, оценивали под микроскопом в темном поле на предмет наличия достаточного количества метафазных пластинок и оставляли для высушивания и “старения” на несколько дней.

Дифференциальное окрашивание хромосом проводили по методу GTG-техники. Для достижения этой цели использовали 0,025% раствор трипсина, приготовленного на BSS буфере, краситель эозин метиленовый синий по Майн-Грюнвальду и GKN буфер. Для достижения поставленной цели, препарат опускали на несколько секунд в раствор трипсина, причём время обработки трипсином рассчитывали эмпирически, оценивая качество окрашенных препаратов индивидуально. Затем препарат помещали на 15 секунд в GKN буфер, ополаскивали дистиллированной водой, в течение 5 минут окрашивали в ранее указанном красителе и снова дважды промывали в дистиллированной воде.

Для анализа тонкой структуры хромосом использовали микроскоп AxioImager (Carl Zeiss, Германия) и программное обеспечения Ikaros (Meta-Systems, Германия), позволяющее исследовать метафазы в проходящем свете. В каждом наблюдении оценивали не менее 20 метафазных пластинок. Интерпретацию хромосомных нарушений и запись кариотипа проводили согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2013 [302]. Структурные перестройки или приобретения хромосом рассматривали как клоновые, если они были выявлены в двух и более клетках, в то же время при потере хромосом клоновыми считали нарушения, обнаруженные в трех и более клетках.

Выявленный хромосомный дисбаланс лейкозных клеток в селективных группах больных иллюстрировали с помощью системы анализа CYDAS (CYtogenetics Data Analysis System), расположенной на интернет ресурсе www.cydias.org/OnlineAnalysis [160]. Данная система анализа является программным обеспечением, способным обрабатывать записи кариотипов, составленные по международной цитогенетической номенклатуре ISCN, а также графически представлять эти данные, как приобретения и потери хромосомного материала. При этом приобретения хромосомных районов выделяются зеленым цветом справа от идиограммы соответствующих хромосом, а хромосомные потери –

красным цветом слева, при этом толщина цветных полос отражает число случаев с соответствующим хромосомным дисбалансом.

2.2.2. Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH)

Необходимой поддержкой при проведении современного цитогенетического анализа является флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), которая позволяет обнаружить отдельные генетические изменения в делящихся (метафазы) и в неделящихся клетках (интерфазные ядра) наиболее полно, в нашей работе этот метод использовался очень широко. Кроме того, такая техника открыла возможность для оценки процентного соотношения опухолевых клеток как при диагностике заболевания, так и в ходе его терапии, в том числе после алло-ТГСК.

Флуоресцентную гибридизацию проводили по протоколам производителей коммерческих ДНК-зондов. Основные этапы метода FISH представлены на рисунке 3. На первом этапе осуществляли одновременную денатурацию двухцепочечной молекулы ДНК-зонда, меченого флуорохромом, и ДНК-мишени, фиксированной на стекле цитогенетического препарата. Второй этап включал совместную гибридизацию комплементарных районов ДНК-зонда и ДНК-мишени. Третий этап заключался в постгибридизационной отмывке препарата от ДНК-зонда, не связавшегося с ДНК-мишенью, и в окрашивании хромосом красителем DAPI, который позволяет визуализировать любой хромосомный материал. Цитогенетический анализ проводили с помощью люминесцентного микроскопа AxioImager (Carl Zeiss, Германия). Для съемки и анализа флуоресцентных сигналов использовали программное обеспечение ISIS (MetaSystems, Германия).

В настоящей работе были использованы следующие виды ДНК-зондов для различных хромосомных структур: а) локус-специфичные и центромерные (производители Abbott Molecular, США; CytoCell, Великобритания; MetaSystems,



Рисунок 3 – Основные этапы флуоресцентной *in situ* гибридизации.

Адоптировано из Michalova K. et al. 2006

Германия); б) цельнохромосомные зонды; и в) зонды для многоцветной FISH и многоцветного бэндрирования хромосом (MetaSystems, Германия).

2.2.2.1 Флуоресцентная *in situ* гибридизация с локус-специфичными и центромерными ДНК-зондами

Суспензию клеток, полученную для хромосомного анализа, раскапывали на предметное стекло, оценивали под микроскопом и отмечали на обратной стороне стекла алмазным грифелем область наиболее пригодную для исследования. Применяли два способа денатурации ДНК. При первом способе денатурацию ДНК-мишени и ДНК-зонда проводили отдельно. Денатурацию ДНК-мишени на стекле выполняли в течение 5 минут в 70% растворе формамида в 2xSSC, нагретого на водяной бане до 73⁰С с дальнейшим проведением препарата через серию ледяных спиртов с возрастающей концентрацией 70⁰, 85⁰ и 100⁰ по 1 минуте в каждом и высушивали на воздухе. Денатурацию ДНК-зонда проводили в пробирке типа эппендорф на плотике в водяной бане в течение 5 минут при

температуре 73⁰С. Препарат с нанесённым на него ДНК-зондом закрывали обезжиренным покровным стеклом, заклеивали резиновым клеем и помещали для гибридизации во влажную камеру или гибридайзер на 12-16 часов при температуре 37⁰С. При втором способе денатурация ДНК-мишени и ДНК-зонда была совместная. Для этого на цитогенетический препарат наносили ДНК-зонд, закрывали покровным стеклом, заклеивали резиновым клеем и помещали в гибридайзер с использованием следующей температурной программы для совместной денатурации и гибридизации: 75⁰ С – 5 минут и 37⁰ С – 12-16 часов. Отмывку препарата после проведенной гибридизации осуществляли на следующий день. Для этого цитогенетический препарат, с предварительно снятым покровным стеклом, сначала помещали на 2 минуты в раствор 0,4xSSC, нагретый на водяной бане до 73⁰С, затем держали в течение 1 минуты при комнатной температуре в растворе 2xSSC с 0,05% Tween40. Затем препарат высушивали на воздухе, наносили краситель DAPI/antifade в концентрации 250 нг/мл и помещали под покровное стекло, заклеивая его края бесцветным лаком. Анализ флуоресцентных сигналов проводили с помощью люминесцентного микроскопа через 10 минут после окрашивания красителем DAPI.

Для определения количественных хромосомных нарушений, идентификации происхождения центромеры в маркерных хромосомах, а также для определения природы клеток (донора или реципиента) после ТГСК в случае их разного пола использовали комплементарные к альфа-сателлитной последовательности ДНК центромерные ДНК-зонды.

Локус-специфичные ДНК-зонды использовали для обнаружения генов на хромосомах в метафазной пластинке и в интерфазном ядре, а также для выявления структурных хромосомных перестроек, таких как транслокации и делеции (Рисунок 4). При этом находили применение ДНК-зонды, способные выявить как двойное слияние химерных генов (double-fusion), так и разрывы гена из-за его транслокации (break-apart).

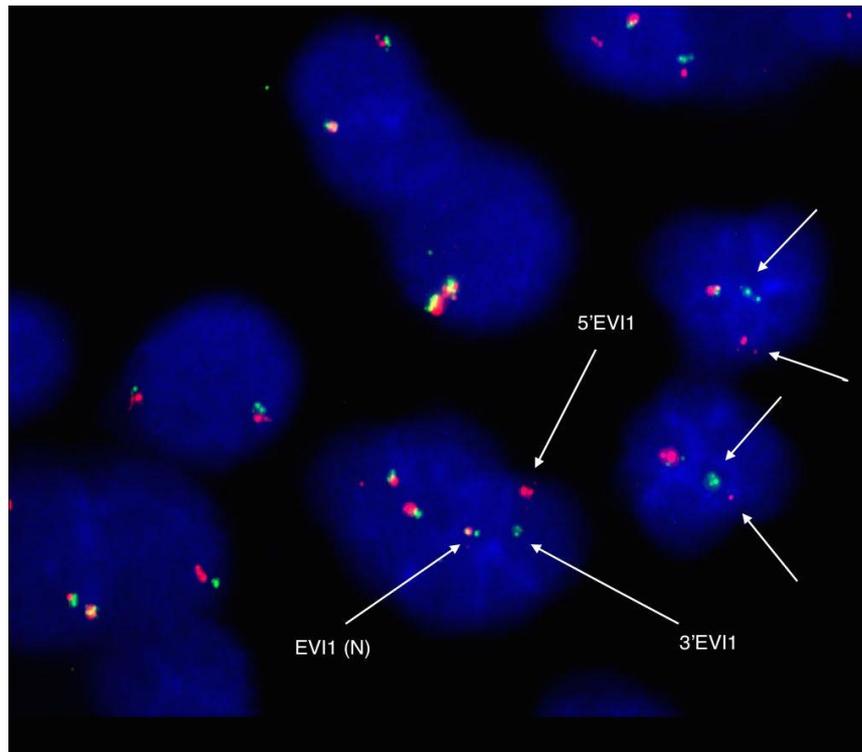


Рисунок 4 – Интерфазные ядра больного ОМЛ, окрашенные с использованием локус-специфичного ДНК зонда LSI EVI1 break-apart для выявления перестройки гена *MECOM1(EV11)*

2.2.2.2. Флуоресцентная *in situ* гибридизация с цельнохромосомными ДНК- зондами

Цельнохромосомные ДНК-зонды являются хромосомоспецифичными зондами, содержащими меченые последовательности ДНК для целых хромосом или их частей (к определенному плечу хромосомы). Цельнохромосомные ДНК-зонды использовали для определения структурных перестроек хромосом (транслокаций, инсерций, протяженных делеций), а также для идентификации происхождения маркерных хромосом с помощью метафазной FISH (Рисунок 5).

На этапе денатурации цитогенетический препарат помещали на 3 минуты в нагретый до 70⁰С на водяной бане 70% раствор формамида в 2xSSC. Затем его проводили через серию этиловых спиртов с возрастающей концентрацией 70⁰, 90⁰ и 100⁰ по 3 минуты в каждом с последующим высушиванием препарата на воздухе. Денатурацию цельнохромосомного ДНК-зонда проводили на водяной

бане в течение 5 минут при температуре 75⁰ С. Для этого зонд помещали в микропробирку и опускали на плотик в водяную баню, погружая её в воду наполовину. Далее микропробирку с ДНК-зондом переносили на 15-20 секунд на лед и инкубировали в течение 30 минут в термостате при 37⁰С. Затем зонд, предварительно перемешанный трижды на вортексе с последующим осаждением на микроцентрифуге, наносили на цитогенетический препарат в объеме 10 мкл, закрывали покровным стеклом и заклеивали резиновым клеем. Препарат помещали для совместной гибридизации во влажную камеру в термостат или в гибридайзер на 12-16 часов при 37⁰ С. Последующие этапы методики были сходными с выше описанным протоколом. Анализ изображений осуществляли на моторизованном микроскопе AxioImager M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащенном соответствующим набором узкополосных флуоресцентных фильтров к флуорохромам DAPI, FITC, TxRed, и программным обеспечением для анализа флуоресцентных сигналов ISIS (MetaSystems, Германия).

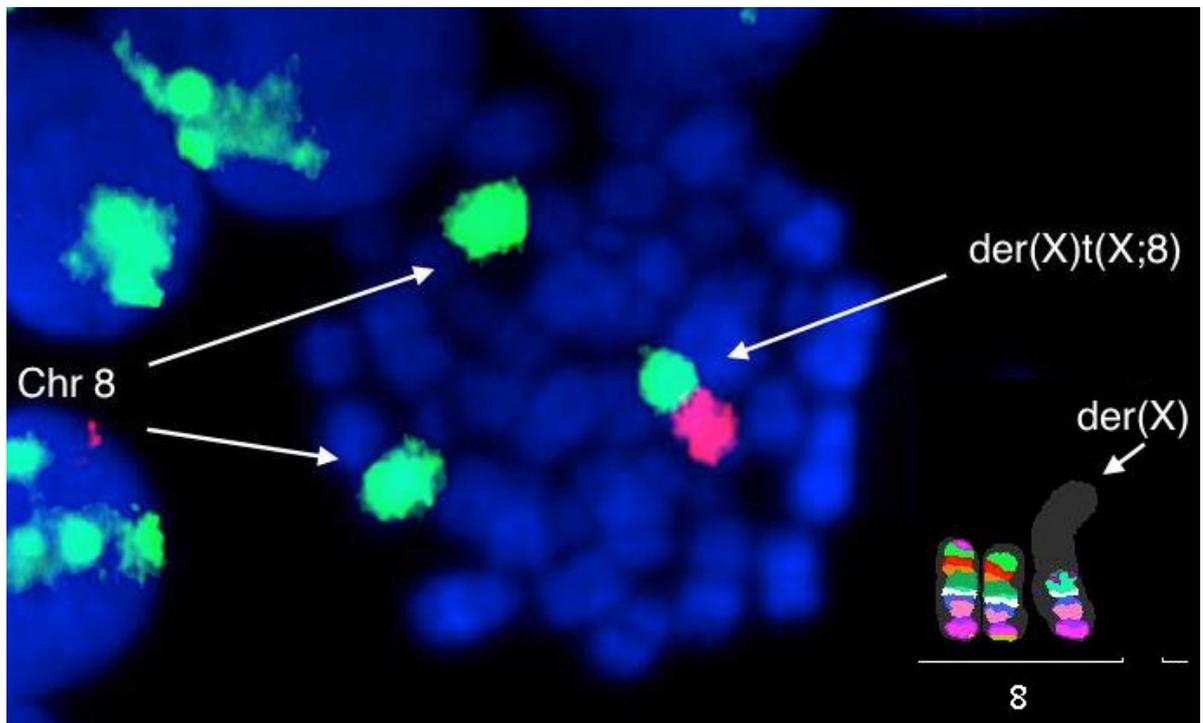


Рисунок 5 – Метафазная пластинка, окрашенная целнхромосомными ДНК-зондами (WCP X и WCP8) и селективная кариограмма (справа) с многоцветным бэндингом двух нормальных и дериватной хромосомы 8, которые иллюстрируют наличие несбалансированной транслокации $der(X)t(X;8)$

2.2.2.3. Многоцветная флуоресцентная *in situ* гибридизация (mFISH)

Метод многоцветной FISH позволяет в одном эксперименте гибридизации анализировать все 24 пары хромосом, идентифицировать маркерные хромосомы, сложные (комплексные) хромосомные aberrации и все количественные хромосомные нарушения.

В протоколе многоцветной FISH для гибридизации ДНК-мишени используют не формамид, а 0,07N раствор NaOH, который мягче денатурирует ДНК. Согласно рекомендованной технологии, выбранный для исследования препарат с нанесенной на стекло цитогенетической суспензией клеток помещали на 30 минут в раствор 2xSSC, нагретый на водяной бане до 70⁰ С. Затем стакан с препаратом вынимали из водяной бани и оставляли на 20 минут при комнатной температуре. Сам препарат переносили на 1 минуту в раствор 0,1xSSC комнатной температуры, денатурировали 1 минуту в растворе 0,07N NaOH, помещали на 1 минуту в раствор 0,1xSSC при температуре +4⁰ С, а после этого - на 1 минуту в раствор 2xSSC при температуре +4⁰С. Затем его проводили через серию этиловых спиртов комнатной температуры с возрастающей концентрацией (70⁰, 95⁰, 100⁰) и высушивали на воздухе. Денатурацию ДНК-зонда осуществляли в ПЦР-амплификаторе iQ5 (BioRAD, США) с использованием температурной программы: 75⁰ С – 5 минут, 10⁰ С – 30 сек, 37⁰ С – 30 минут. Далее ДНК-зонд наносили на препарат, закрывали его обезжиренным покровным стеклом, заклеивали резиновым клеем и помещали для гибридизации на 12-16 часов во влажную камеру в термостат или в гибридайзер с температурой 37⁰С. Последующие этапы метода были идентичными с выше описанными протоколами.

Анализ изображений осуществляли на моторизованном микроскопе AxioImager M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащенным соответствующим набором узкополосных флуоресцентных фильтров к флуорохромам DAPI, DEAC, FITC, SpO, TxRed, Cy5 и программным обеспечением для анализа флуоресцентных сигналов ISIS (MetaSystems, Германия). С этой целью использовали коммер-

ческие 24ХCyte ДНК-зонды, представляющие смесь хромосомспецифичных ДНК-зондов (MetaSystems, Германия), которые покрывают весь геном человека и выделяют каждую пару хромосом своим цветом. В приготовлении 24-цветного ДНК-зонда применяется принцип комбинированного мечения ДНК, использующий 5 основных флуорохромов: DEAC, FITC, SpO, TxRed, Cy5 и необходимый для фонового окрашивания хромосом дополнительный флуорохром DAPI (Рисунок 6).

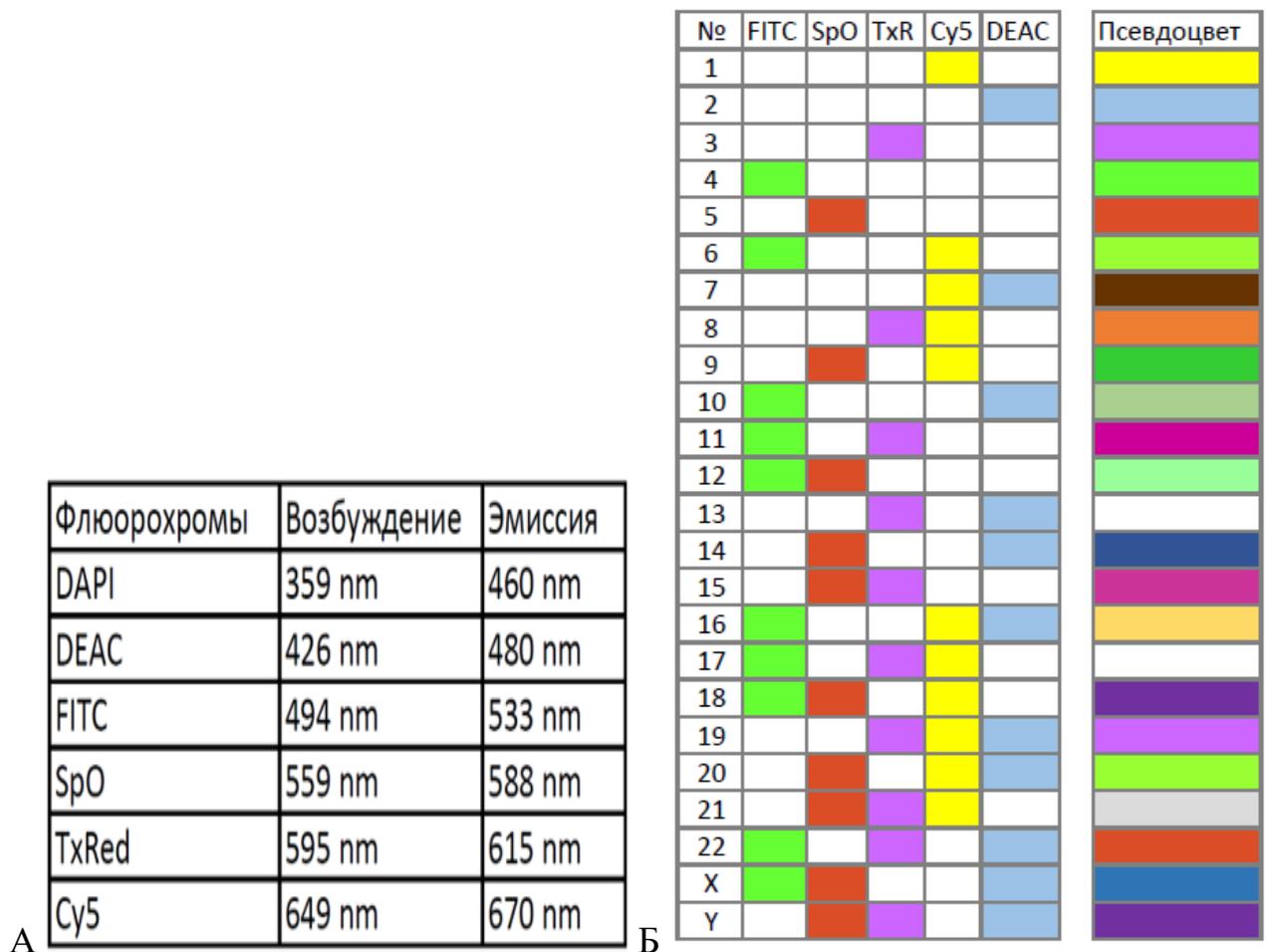


Рисунок 6 –Спектры возбуждения и эмиссии шести флуорохромов (А) и их варианты комбинаций и псевдоцветов для мечения 24-х хромосом при проведении многоцветной FISH (Б)

Для достижения результата проводили последовательную съемку шести изображений по каждому цветовому каналу и, используя возможности

программы, автоматически объединяли их в одно RGB цветное изображение с присвоением своего псевдоцвета каждой хромосоме (Рисунок 7).

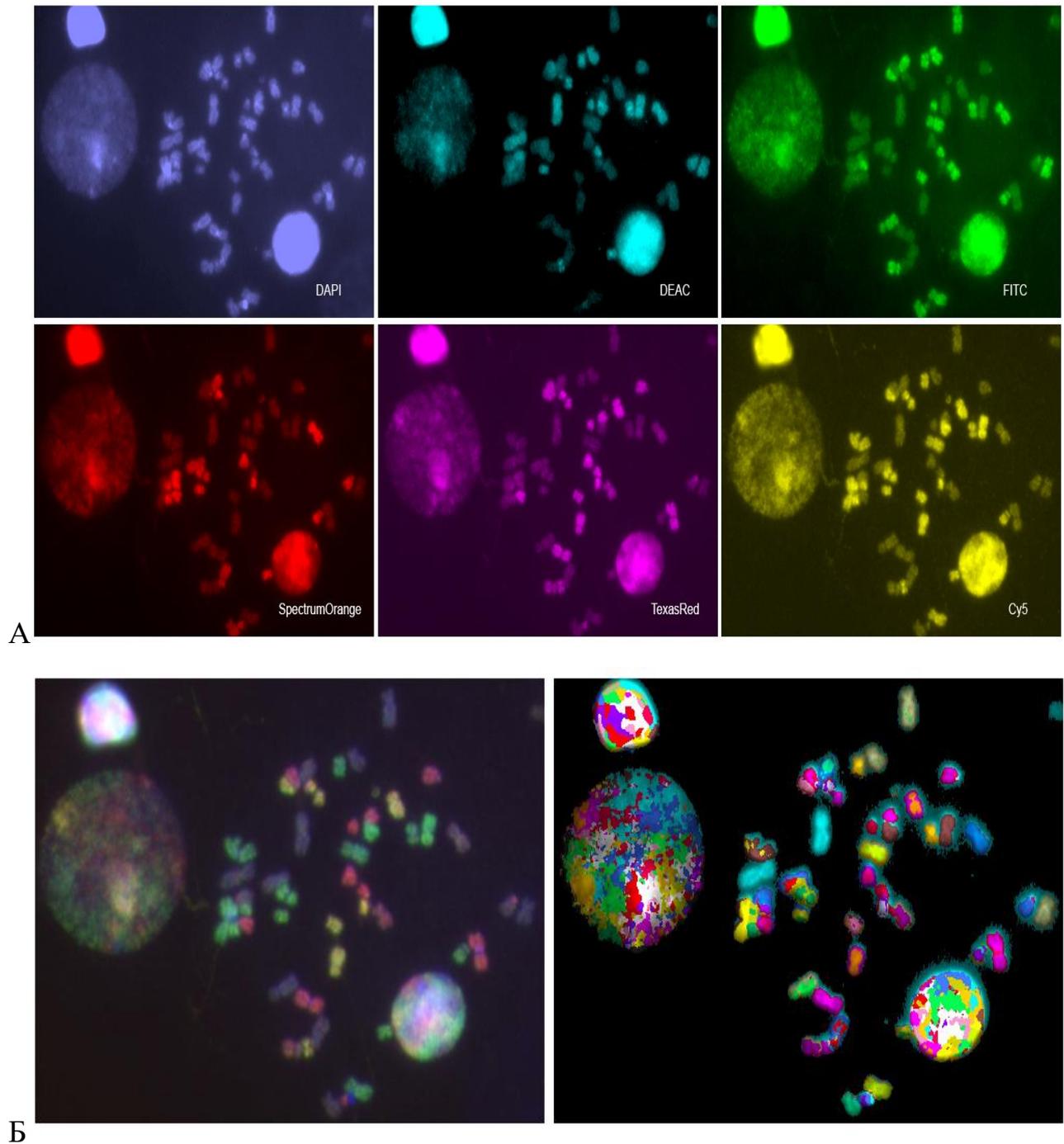


Рисунок 7 – Последовательная съемка изображений по шести каналам флуоресценции (А) и автоматическое объединение их в одно изображение с присвоением псевдоцветов (Б) при использовании программного обеспечения “ISIS” (MetaSystems, Германия)

Основным достоинством многоцветной FISH является возможность провести анализ всего генома и оценить все количественные и структурные межхромо-

сомные нарушения одновременно (Рисунок 8). Между тем, несмотря на достаточно высокие разрешающие возможности метода, он не позволяет выявить хромосомные нарушения менее 2,6 Мб. К недостаткам метода следует также отнести проблемы с обнаружением внутривхромосомных перестроек и недостаточно точное определение точек разрыва хромосом.

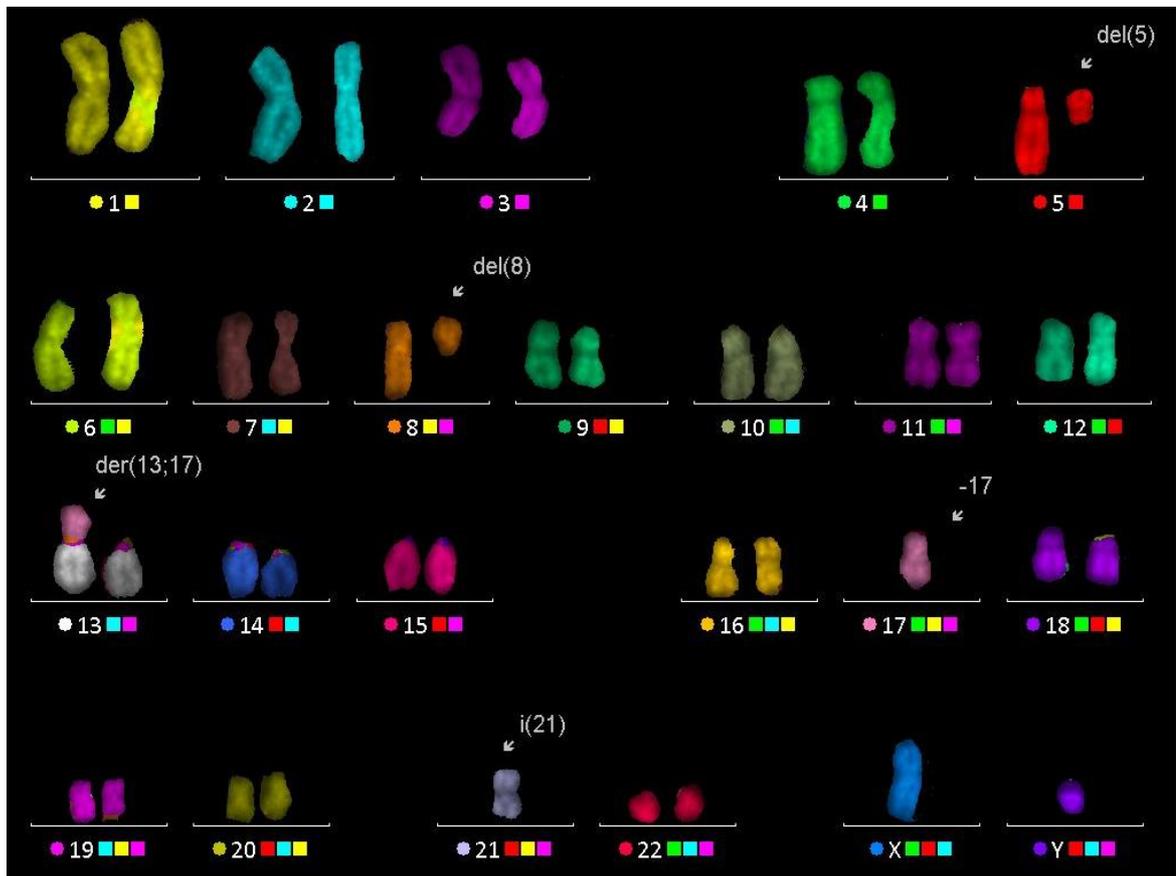


Рисунок 8 – Кариограмма клетки костного мозга больного со вторичным ОМЛ, окрашенной с помощью многоцветной FISH, которая иллюстрирует сложные хромосомные обмены с участием 5, 8, 13, 17, 21 хромосомных пар

2.2.2.4. Многоцветный анализ хромосомных сегментов (mBAND)

Метод многоцветного анализа хромосомных сегментов позволяет в одном эксперименте гибридизации анализировать все сегменты одной пары хромосом и точно идентифицировать точки разрыва хромосомы, участвующей в межхромосомных или внутривхромосомных обменах. Протокол метода многоцветного

бэнди́рования хромосомных сегментов использовали такой же, как и при многоцветной FISH. Каждый набор mBand состоял из смеси районспецифичных ДНК-клонотек, меченных комбинацией различных флуорохромов. Частичное перекрывание ДНК-клонотек смежных районов приводило к множеству уникальных цветовых комбинаций вдоль всей длины хромосомы, а программное обеспечение ISIS виртуально «разделяло» хромосому на сегменты и присваивало им псевдоцвета в соответствии с уникальными цветовыми комбинациями каждого сегмента (Рисунок 9).

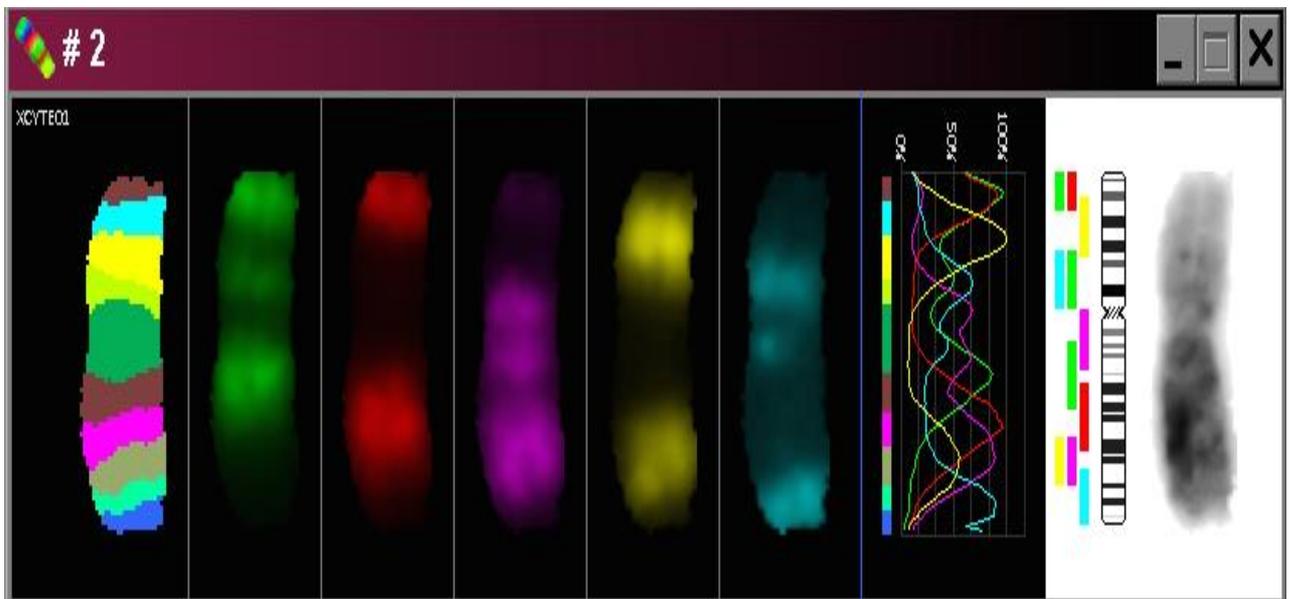


Рисунок 9 – Галерея шести цветовых каналов и профили флуоресценции пяти флуорохромов при многоцветном бэнди́ровании хромосомы 2-й пары

При многоцветном анализе хромосомных сегментов рисунок является легко воспроизводимым, поскольку не зависит от степени хроматиновой конденсации хромосомы. При этом с помощью программного управления представляется возможность добиться разрешения, соответствующего 550 G-полосам при стандартном бэнди́ровании хромосом (Рисунок 10).

Анализ флуоресцентных сигналов оценивали не менее, чем в 200 клетках при интерфазной FISH и не менее, чем в 10 метафазных пластинках, при использовании многоцветной FISH или многоцветного бэнди́рования хромосом.

Запись результатов осуществляли согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2013 [302].

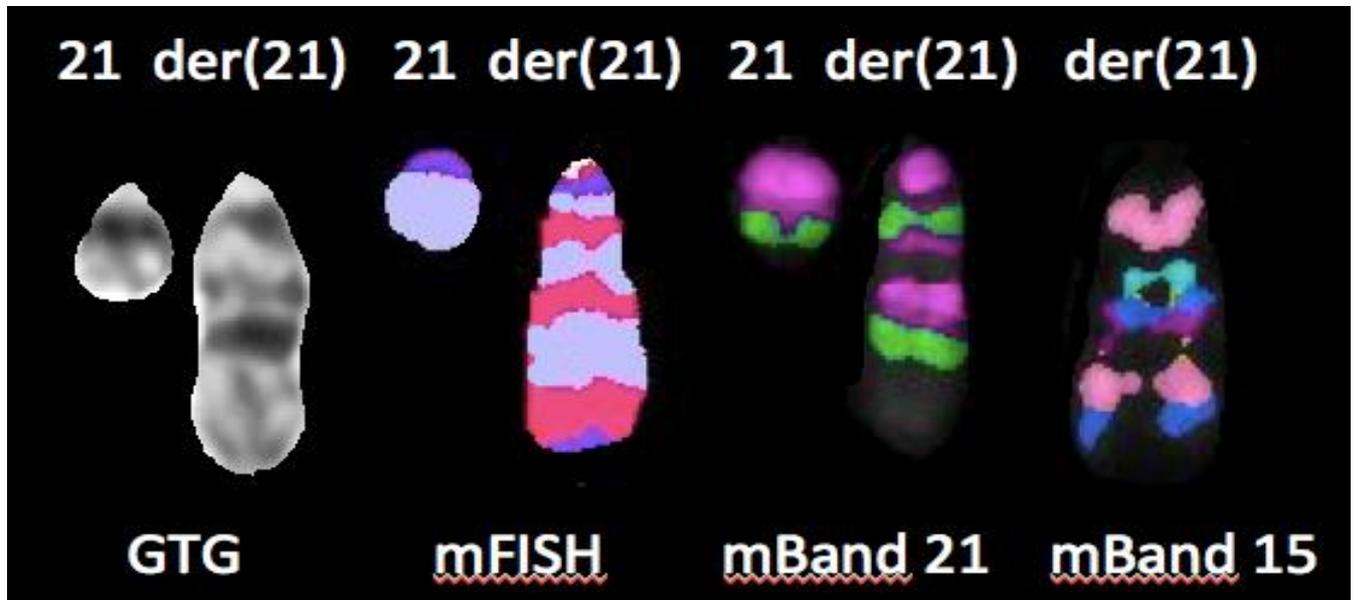


Рисунок 10 – Селективные кариограммы клеток костного мозга больной с врожденным ОМЛ, окрашенные стандартной GTG-техникой, многоцветной FISH (mFISH) и многоцветным бэндингом (mBand) хромосомных сегментов нормальной (слева) и измененной (справа) хромосомы 21 [22]

По результатам стандартного и молекулярно-цитогенетического исследований общую когорту больных разделили на группы благоприятного и неблагоприятного цитогенетического риска. Согласно рекомендациям Европейского общества гематологов European Leukemia Net [115], к группе благоприятного генетического риска были отнесены 37 пациентов с ОМЛ, имеющих в лейкозном кариотипе транслокацию $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ ($n=25$) или инверсию $inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11$ ($n=12$). Группу неблагоприятного цитогенетического риска составили 148 больных ОМЛ с кариотипами, содержащими перестройки генов *KMT2A* и *MECOM*, аномалии хромосом 5 и/или 7, а также комплексные хромосомные aberrации. Отдельную группу представляли больные ОМЛ с гипердиплоидным набором хромосом, место которой в стратификационных схемах до конца не уточнено.

Согласно принятым определениям [115], о сложном кариотипе говорили в случае наличия в клетке трёх и более хромосомных нарушений, исключая стандартные транслокации $t(8;21)$, $t(16;16)/inv(16)$, $t(15;17)$, $t(V;3)(V;q26)$, $t(6;9)(p22;q34)$ и $t(V;11)(V;q23)$. Подсчет хромосомных aberrаций в сложном кариотипе проводили следующим образом: за одну хромосомную aberrацию принимали реципрокную транслокацию, моносомию и трисомию хромосомы, за две aberrации - несбалансированную транслокацию и изохромосому. При несбалансированной транслокации это определялось наличием частичной моносомии одной хромосомы и частичной трисомии – другой, а при изохромосоме – наличием частичной моносомии одного плеча и частичной трисомии другого плеча хромосомы. Кариотип считали моносомным при сочетании в нем, по меньшей мере, двух моносомий аутосомных хромосом или одной моносомии аутосомной хромосомы со структурной aberrацией, не учитывая при этом отсутствие половых хромосом. Следует заметить, что представленные в работе моносомные кариотипы были верифицированы с помощью многоцветной флуоресцентной *in situ* гибридизацией (mFISH) или FISH с цельнохромосомными ДНК-зондами, что считается важным условием для выделения моносомного кариотипа из состава комплексных хромосомных перестроек.

Больные В-клеточным ОЛЛ были распределены на группы в соответствии со стратификацией генетического риска, предложенной исследовательским медицинским консорциумом Medical Research Council [240]. В группу благоприятного цитогенетического риска В-ОЛЛ были отнесены пациенты с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ (n=15) и гипердиплоидным набором хромосом (n=27). Группа неблагоприятного цитогенетического риска В-ОЛЛ включала 65 больных с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL$ и 21 больного с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)/AFF1-KMT2A$. Кроме того, особую подгруппу составили 8 пациентов с перестройкой гена *TCF3* и двумя вариантными транслокациями $t(1;19)(q21;p13)/TCF3-PBX1$ и $t(17;19)(q22;p13)/TCF3-HLF$.

Серийные цитогенетические исследования до выполнения алло-ТГСК и в ПТР были проведены 73 больным ОМЛ (n=41) и ОЛЛ (n=32), что позволило

охарактеризовать частоту встречаемости и характер клоновой эволюции кариотипа. Все обнаруженные в серийных исследованиях посттрансплантационные изменения хромосом, которые рассматривались в согласии с ранее предложенной классификацией [305], были следующими:

1. идентичный кариотип;
2. смена нормального кариотипа на аномальный;
3. клоновая эволюция, которую определяли формированием более сложного кариотипа в рецидиве по сравнению с таковым до алло-ТГСК;
4. появление нового неродственного клона, т.е. возникновение аномального клона, не связанного с клоном, выявленным до алло-ТГСК;
5. клоновая регрессия, которую определяли формированием менее сложного кариотипа в рецидиве по сравнению с таковым до алло-ТГСК;
6. клоновая эволюция в комбинации с клоновой регрессией.

2.3. Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовали программы STATISTICA 10.0 и “R” версия 3.1.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria 2012). Категориальные данные оценивали с использованием двустороннего точного теста Фишера. Результаты алло-ТГСК, представленные в виде бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ), кумулятивных частот рецидивов (КЧР) и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности (ТЛ) после проведения алло-ТГСК, были оценены в селективных цитогенетических группах ОМЛ и ОЛЛ с акцентом на отдельные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики.

Для расчета ОВ определяли время, прошедшее от момента алло-ТГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего обращения, а БСВ - от момента алло-ТГСК до неблагоприятного события (недостижение ремиссии после выполнения алло-ТГСК, рецидив или смерть по любой причине) или до даты последнего контакта с больным.

Кривые ОВ и БСВ строили методом Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в однофакторном анализе выполняли при помощи log-rank теста, считая статистически значимыми различия при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводили с помощью метода регрессии Кокса. Кумулятивная частота с конкурирующими рисками для рецидива и трансплантационной летальности была оценена с помощью теста Грея.

ГЛАВА 3. ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Как известно, неслучайные повторяющиеся хромосомные аномалии обнаруживаются примерно у половины больных ОМЛ и являются значимыми в отношении прогноза. Основываясь на цитогенетике, группа ОМЛ может быть условно разделена на лейкозы с прогностически благоприятными, неблагоприятными и промежуточными цитогенетическими аномалиями. К первым традиционно относят ОМЛ с транслокациями $t(15;17)(q24;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)(p13;q22)/inv(16)(p13q22)$; ко вторым – ОМЛ со сложным кариотипом, полными или частичными моносомиями хромосом 5, 7 и 17, транслокацией $t(3;3)(q21;q26)$ или инверсией $inv(3)(q21q26)$, транслокацией $t(6;9)(p22;q34)$ и $t(V;11)(V;q23)$; к третьим – все остальные. До сегодняшнего дня прогностическую значимость отмеченных выше хромосомных нарушений, преимущественно оценивали на когортах больных, леченных стандартной химиотерапией. Вместе с тем, успех этой терапии при ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не велик. Между тем рецидивы после химиотерапии встречаются у большинства больных, причем количество хромосомных аномалий в них может увеличиваться [59,75]. Поэтому для закрепления успеха химиотерапии в лечебные протоколы активно включают алло-ТГСК. Одним из важных показаний для выполнения алло-ТГСК является наличие в клетках прогностически неблагоприятных хромосомных нарушений. Очевидно, что при использовании режимов кондиционирования количество хромосомных изменений в клетках может нарастать, что естественно способствует дальнейшей нестабильности генома и нарастанию резистентности опухолевых клеток к терапии. Каким образом выстраивать терапевтическую тактику в этих сложных трансплантационных условиях и как учитывать исходный кариотип, пока не ясно. Чтобы ответить на эти вопросы и оценить место хромосомных изменений на эффективности трансплантации, а также её влияния на хромосомный аппарат клеток, исследования результатов алло-ТГСК у больных с хорошо очерченными цитогенетическими группами, представляются необходимыми.

Наш опыт работы с больными, лечеными с использованием алло-ТГСК, насчитывает 10 лет. Сначала был установлен факт наличия множественных нарушений хромосом у больных острыми лейкозами, обследованных в пост-трансплантационном периоде. В ходе дальнейшей работы стало ясно, что после алло-ТГСК количество хромосомных нарушений в клетках нарастает, а встречаются они чаще, чем после стандартной химиотерапии. При этом создавалось впечатление, что в основе рассматриваемого явления у этой категории больных лежит нарастание цитостатической нагрузки, обусловленной повторными курсами химиотерапии и дополненной режимом кондиционирования. В результате накопленных знаний было сформировано представление о прогностически неблагоприятных моносомном [80] и сложном кариотипе [307], которые активно вошли в повседневную практику.

Какое-то время введение понятия сложного кариотипа играло свою положительную роль. Однако в ходе накопления данных появились и негативные стороны этого понятия. В частности, выделение моносомного кариотипа из состава сложного во многих случаях оказалось затруднительным из-за их взаимного перекрытия. В такой же мере это относится и к гипердиплоидному кариотипу у больных ОМЛ. При выделении основных групп ОМЛ высокого риска в данной работе мы встретились с трудностями их четкого разграничения из-за наличия общих цитогенетических признаков внутри установленных неблагоприятных вариантов ОМЛ (Рисунок 11).

В то же время основные признаки сложного кариотипа (три и более нарушений хромосом на метафазу) стали встречаться и при острых лейкозах с повторяющимися генетическими изменениями кариотипа (ОМЛ с $t(8;21)$, $t(V;11q23)$, $t(3q26)$ и других), обычно исключаемых из этой группы основоположниками понятия сложного кариотипа [114,307].

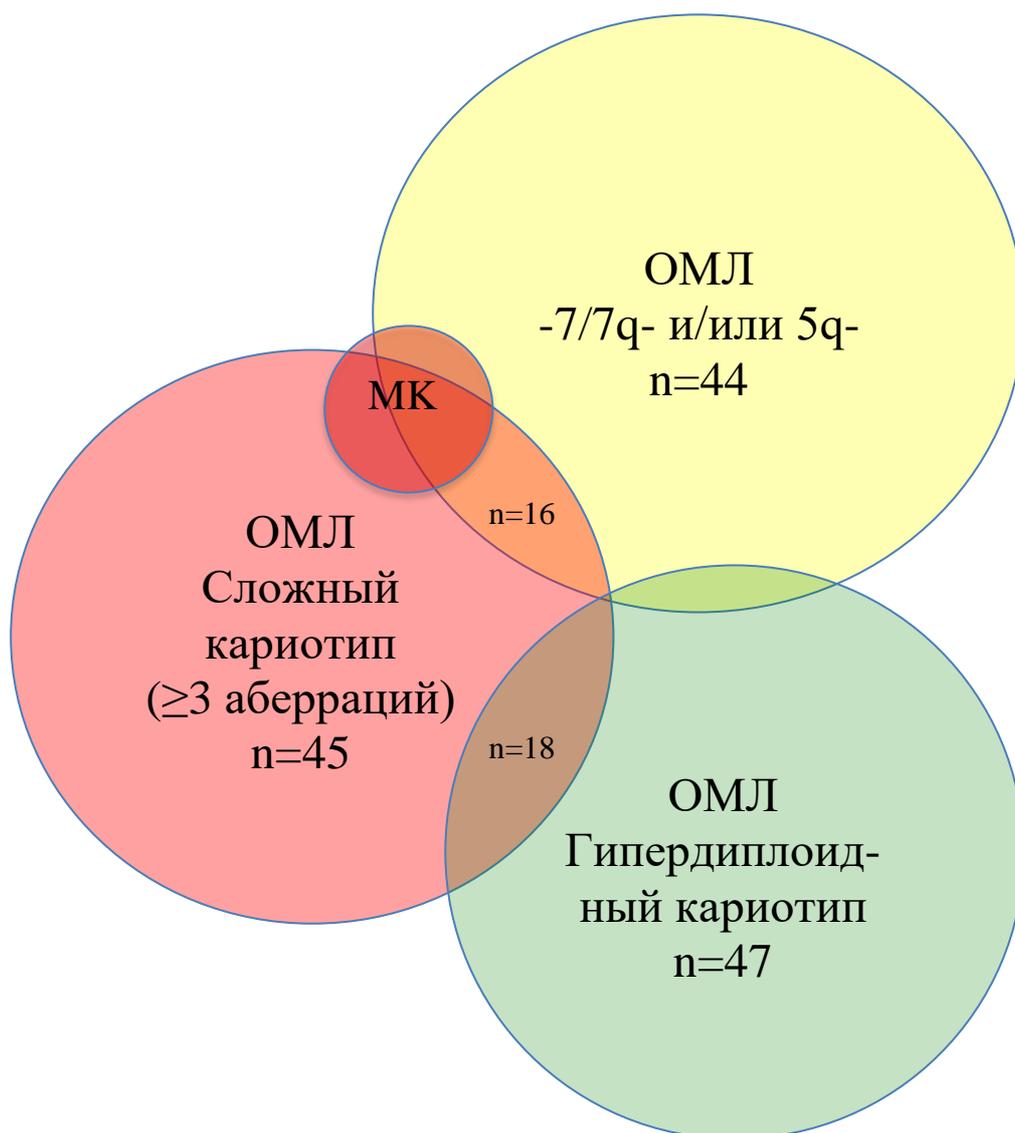


Рисунок 11 – Схематичное представление взаимосвязей между перекрывающимися группами неблагоприятных цитогенетических вариантов при остром миелоидном лейкозе исследуемой когорты больных

3.1. Острый миелоидный лейкоз со сложным кариотипом

Понятие «сложный кариотип» сформировалось относительно недавно, но уже успело внести весомый вклад в понимание проблем, касающихся формирования резистентности к химиотерапии и алло-ТГСК [113,246,307,309]. Как было показано, этот вид ОМЛ относится к особой биологической группе, из

которой должны быть исключены лейкозы с такими повторяющимися хромосомными aberrациями, как $t(8;21)$, $t(15;17)$, $t(16;16)/inv(16)$, $t(3;3)/inv(3)$, $t(V;11)(V;q23)$ и $t(6;9)$. Ему свойственно: а) высокая частота встречаемости в старшей возрастной группе; б) особые цитогенетические профили клеток в отношении дополнительно приобретаемых хромосом (трисомии), а также их потери ($5q-$, $7q-$, $17p-$)[297]; в) высокая встречаемость делеций и/или мутаций гена *TP53*; и г) неблагоприятный прогноз [307]. При этом количество хромосомных aberrаций, определяющих наличие СК, до сих пор точно не определено. По разным авторам оно варьирует от ≥ 3 до ≥ 4 [105,115,139,329]. Будучи высоко гетерогенной цитогенетической группой, сложные кариотипы различаются числом хромосомных аномалий на клетку, ploидностью хромосомного набора, а также структурным составом хромосомных aberrаций, составляющих лейкозный кариотип. При этом у части больных СК может сочетаться с моносомным кариотипом, который выделен в отдельную категорию чуть позднее [80]. Прогностическая ценность каждого из этих кариотипов и их взаимоотношения между собой до конца не уточнены. Поскольку точная идентификация множественных хромосомных aberrаций в СК не проста, для достижения этой цели приходится использовать технику многоцветной FISH [351].

3.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Нашу группу ОМЛ со сложным кариотипом составили 45 больных (21 женщина и 24 мужчины в возрасте от 1 до 67 лет с медианой 26 лет), в кариотипе которых имели место три и более хромосомные аномалии. У 32 (71 %) пациентов был диагностирован первичный, а у 13 (29 %) – вторичный ОМЛ. Основные

Таблица 4 – Характеристика больных ОМЛ со сложным кариотипом

Параметр		Больные, n (%)
Общее число пациентов		45 (100)
De novo ОМЛ		32 (71)
Вторичный ОМЛ		13 (29)
Пол больного	Женский	21 (47)
	Мужской	24 (53)
Возраст, лет	<18	15 (33)
	≥18	30 (67)
Возраст, медиана (диапазон) на момент ТГСК, лет		26 (1-67)
Цитогенетика	del(5q)	3 (7)
	-7 или del(7q)	10 (22)
	-7 или del(7q) вместе с del(5q)	5 (11)
	del(17p)	6 (13)
	3 ХА	11 (24)
	>3 ХА	34 (76)
	МК -	35 (78)
МК+	10 (22)	
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	18 (30)
	≥2 КГР	7 (16)
	Активная стадия	20 (44)
Источник ГСК	Костный мозг	24 (53)
	Периферические кровь	18 (40)
	Комбинация	3 (7)
Донор	Родственный HLA-совместимый	11 (24)
	Неродственный HLA-совместимый	25 (56)
	Гаплоидентичный	9 (20)
	Женщина	23 (51)
	Мужчина	22 (49)

Продолжение таблицы 4

Параметр		Больные, n (%)
Режим кондиционирования	МАК	14 (31)
	РИК	31 (69)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, $\times 10^6/\text{кг}$		4,8 (0,9 – 17,9)

клинические, цитогенетические и трансплантационные характеристики больных представлены в таблице 4. Как видно из таблицы 4, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР - у 18 (30 %) пациентов, во второй или третьей КГР - у 7 (16 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 20 (44 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 31 (69 %) больного, режим МАК - у 14 (31 %). Источниками гемопоэтических стволовых клеток были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 24 (53 %), 18 (40 %) и 3 (7 %) больных соответственно. Гемопоэтические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров у 11 (24 %), 25 (56 %) и 9 (20 %) больных соответственно. Следует отметить, что ГСК доноров женского пола применяли для 23 (51 %) реципиентов, а ГСК доноров мужского пола - для 22 (49 %). Медиана перелитых CD34+ ГСК составила $4,9 \times 10^6/\text{кг}$ массы (диапазон 0,9 - 17,9).

Цитогенетические изменения, выявленные в кариотипах больных этой группы, представлены в таблице 5. Как видно из неё, гипердиплоидный набор хромосом (>46) был отмечен у 19 (42 %) больных, а гиподиплоидный (<46) и псевдодиплоидный (46 хромосом) наборы у 13 (29 %) больных каждый. Три хромосомных аномалии в кариотипе имели место у 11 (24 %) пациентов, а 4 и более - у 34 (76 %). Как видно из данных, представленных на рисунке 12, основные изменения касались хромосом 1, 4, 5, 7, 8, 13 и 21 пар. По нашим данным, потери хромосомного материала наблюдались в 1p, 5q, 7p/7q и в X хромосоме, а приобретения касались 1q, 3p/3q, 4p/4q, 8p/8q, 13q, 21q, и Xp/Xq.

Таблица 5 – Кариотипы больных ОМЛ с тремя и более хромосомными аномалиями, включая МК

№	Пол, возраст лет	Кариотип	МК (+/-) / ХА 5, 7, 17
1	ж, 0,7	46,XX,t(3;8)(q21;q11),t(5;7;17)(p12;q21;q11),der(11)t(11;15)(p11;q11),der(15)del(15)(q11.1q14) del(15)(q21.3q26.3),r(17),der(21)ins(21;15)dup(21)(q11q22)[20]*	- / 17
2	ж, 1	49,XX,+X,+3,t(16;17)(q24;q11)[13]/49,idem,+21[7]	-
3	ж, 1	50,XX,+7,+8,+10,-18,+20,+21[16]/46,XX[4]	-
4	м, 2	50,XY,+X,add(X)(q28),del(1)(q42),t(7;9)(p15;q34),+8,+10,-14,+19,+21[3]/ 46,XY[27]	-
5	ж, 3	47,XX,del(11)(p12p15),+22[6]/47,XX,del(11)(p12p15),+21[2]/48,XX,+21,+mar[2]	-
6	м, 3	75<3n>,XY,-X,-1,der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2,+3,+4,+5, del(5)(q13) x2,+6, -7,+8,del(8)(q11q23),-9,+13,der(13)t(1;13)(q21;q34)x2,+15,-17,+19,+20,+21,+22[13]/46,XY[7]*	- / 5
7	ж, 3	49,XX,t(3;16)(p21;q22),+8,+10,der(13)t(2;13)(q21;p11),+19[11]/46,XX[9]	-
8	м, 6	46,XY,add(7)(p15),t(7;12)(q22;q24),del(16)(q22),r(16)	-
9	ж, 7	46,XX,t(1;17)(p36;q21), del(7)(q11) ,del(13)(q12)[5]/46,XX[15]	- / 7
10	м, 7	46,XY,del(2)(q3?3), del(5)(q2?2) ,add(19)(q13)[2]/46,idem,add(X)(p22), del(5)(q31) ,add(6)(q25), add(9)(p24)[3]	- / 5
11	м, 10	47,XY, del(7)(q32) ,der(17)t(13;17)(q14;q25),+21[8]/46,XY[14]	- / 7
12	м, 11	49,XY,+X,+Y,+8,add(8)(q24)[20]	-

Продолжение таблицы 5

№	Пол, возраст лет	Кариотип	МК (+/-) / ХА 5, 7, 17
13	ж, 14	46,XX,add(1)(p32), <i>del(5)(q31),del(7)(q22)</i> ,add(11)(p12),add(12)(p13)[6]/46,XX[14]	- / 5 7
14	м, 14	46, XY,der(1)t(1;4)(p31;q21),der(5)t(5;15)(p13;q11)[8]/45,idem, <i>add(17)(p11)</i> [2]	- / 17
15	м, 17	46,XY, <i>del(7)(q22)</i> ,del(9)(q13q34),del(16)(p11)[10]	- / 7
16	м, 19	44,Y,-X,del(1)(q32),t(6;14)(p21;q32),t(9; <i>17</i>)(q34; <i>p13</i>),t(X;12)(q10;p10),-22[7]/46,XY[23]	+ / 17
17	м, 19	46, XY,t(6;9)(q24;q13),add(18)(p11)[11]/46,X,-Y,del(18)(p11),+21[3]/ 46,XY[6]	-
18	м, 21	88-90,<4n>,XY,+X,-Y,del(2)(q24)x2,-10,-12x2,add(12)(p13)x2[12]/46,XY[8]	-
19	м, 22	46,XY,del(8)(q22),-21,add(22)(q13)x2	-
20	м, 23	45,XY,t(3;5)(q2?;q15),-7, add(11)(p15)	+ / 7
21	ж, 24	46,X,i(1)(q10),+del(1)(q25),del(2)(p21),inv(3)(q23q26),add(18)(p11)	-
22	м, 26	48,XY,+7,del(11)(q23),add(17)(q25),+19[19]/46,XY[1]	-
23	м, 26	47,XY,add(4)(q31),-18,-21,+add(22)(q13)x3[20]	-
24	ж, 26	45,X,-X,der(11)add(11)(p15)del(11)(q23)[2]/ 46,idem,+21[1]/46,XX[1]/46,XY[16]	-
25	ж, 26	45,XX, -7,del(20q)[5]/47,X,-X,-7,+del(20)(q11),+mar1,+mar2[2]	+ / 7
26	м, 28	49,XX,+8,+8,+mar	-

Продолжение таблицы 5

№	Пол, возраст лет	Кариотип	МК (+/-) / ХА 5, 7, 17
27	ж, 28	45,XX,t(1;13)(q23;q14),der(1)t(1;9)(q21;?),der(3)t(3;5)(q?;?),inv(3)(p21q25),t(4;15)(p12;q22), der(5)t(16;5)(q?;p?)ins(3;5)(?;??),-7,t(8;17)(q22;q25),der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;1) (q22;q21)ins(9;12)(?;??),del(13)(q14),del(16)(q22)[6]/46,XX[8]	+ / 7
28	ж, 30	46,XX, del(5)(q31q33) ,del(6)(q21q23),del(15)(q21)[14]/ 46,XY[6]	- / 5
29	ж, 31	47,X,t(X;3)(p11;p2?5),i(1)(q10),der(6)t(6;8)(p2?4;q24)x2, del(7)(q11) ,der(8)t(6;8) (p2?4;q24)[8]*	- / 7
30	м, 33	46,XY, del(7)(q11) ,del(9)(q22q34),t(11;17)(q23;q21)[2]/46,XY[18]	- / 7
31	м, 35	48,XY,t(1;12)(p13;q13),del(3)(q21q25),+8,+13[13]/46,XY[7]	-
32	м, 36	85-88,<4n>,XXXX,+2,+3,+4,-6,+8,-13,-15,-15,-16,-18,-22,+mar[7]/46,XX[13]	-
33	ж, 36	45,XX,-4[3]/45,idem,t(7;8)(p15;q21)[2]/46,XX,t(7;8)(p15;p21),del(15)(q22)[11]	+
34	м, 37	46,XY,t(3;12)(q26;p13)[10]/45,XY,idem,-7[3]/46,XY,idem, del(7)(q11) [7]*	+ / 7
35	м, 39	48,XY,+9,del(11)(p13),+21[2]/46,XX[28]	-
36	м, 42	53,XY,+Y,+8,+10,t(12;13)(q14;p11),+13,add(13)(q14),+18,+19,+20[12]/46,XY[8]	-
37	м, 42	46,XY, i(17)(q10) [6]/49,XY,+12,+13, i(17)(q10) ,+19[9]/46,XY[5]	- / 17
38	ж, 44	46,XX, del(5)(q13q33) ,inv(6)(p12q27), del(7)(q32) [20]	- / 5 7

Продолжение таблицы 5

№	Пол, возраст лет	Кариотип	МК (+/-) /ХА 5, 7, 17
39	ж, 50	46,XX, del(5)(q22q35) [17]/46,idem, i(17)(q10) [2]/46,XX,del(5)(q22q35),t(7;12)(p15;p13)[2]/43, X,-X, del(5)(q22q35) , -7,+9,dic(12;14)(p13;p11),-16,+20,der(20)t(1;20)(p22;q13),dic(9;21)(q12; p11)	+ / 5 7 17
40	ж, 54	44,XX,del(1)(p22),del(3)(p21p23), add(4)(q3?5), del(5)(q13q33) , add(6)(q23),-7, add(12)(q13),- 18,-19, der(20)t(1;20)(q21;q13),+21[16]/ 46,XX[4]	+ / 5 7
41	ж, 56	44,X,-X,del(1)(p31), del(5)(q31) , add(6)(p25), del(7)(q21) ,del(10)(q2?4),-13[2]/46,XX[14]*	+ / 5 7
42	ж, 56	45,XX,-7[5]/47,XX,+4,+8,-18[2]/46,XX[13]	+ / 7
43	ж, 60	43-44,XX,del(3)(p21),-5, add(7)(q22) , +8, del(8)(p21),add(12)(p13),-13,- 17 , der(19)del(19)(p13) add(19)(q13),-21,-22, +mar1,+mar2	- / 5 7 17
44	м, 67	45,X,-Y,der(5)t(5;12)(q31 ;q2?4),-7,+8,der(12)t(5;12)(q?;q2?4)ins(7;12)(q2?2;q2?q?), der(13;19) (p11;p13)del(13)(q?),der(13)t(13;16)(p?;?),del(18)(p11),del(19)(p13),+21,der(21)t(20;21)(p11;p1 2)[4]/46,XY[16]*	- / 5 7
45	м, 60	46,Y,der(X)t(X;3)(p22.1;q26),der(3)t(3;8) (q26;q24),der(8)t(X;8)(p22.1;q24)/47,idem,+4, der(4) t(4;13)(q21;q?)x2,-13,der(16)t(4;16)(q21;q22),+22/ 47,idem,der(2)t(2;8)(q37;q21)	-

Примечание: **жирным шрифтом** выделены хромосомные aberrации, затрагивающие хромосомы 5,7,17.

МК – моносомный кариотип, ХА – хромосомная аномалия; * выполнялась многоцветная FISH.

Что касается структурных перестроек, они были представлены преимущественно в хромосомах 1, 3, 5, 7, 11, 12, 13, 18 и 19.

Самыми частыми хромосомными нарушениями у больных со сложным кариотипом были аномалии хромосом 5 и 7. В частности, моносомия хромосомы 7 или делеция 7q были представлены у 15 (33 %) пациентов, делеция 5q - у 8 (18 %) пациентов, причем у 5 (11 %) из них эти аномалии встречались одновременно (№ 13, 38, 40, 41, 44). Аномалии хромосомы 17, сопровождающиеся полной или частичной утратой из кариотипа короткого плеча 17p, были обнаружены у 6 (13 %) больных. В этом случае речь шла о несбалансированных (№ 14) или сбалансированных (№ 16) транслокациях с участием 17p, причем в двух наблюдениях имело место образование изохромосомы 17q (№37, 39), а в двух других отмечены или моносомия 17 (№ 43), или кольцевая хромосома 17 (№ 1). Кроме того, в двух наблюдениях аномалии хромосомы 17 сочетались с аномалиями хромосом 5 и 7 (№ 39, 43).

Как видно из данных, представленных на рисунке 12, в формировании трисомий в составе СК чаще других участвовали хромосомы 8 и 21, которые были свойственны 10 (22 %) и 9 (20 %) больным соответственно. Вторыми по частоте выявления явились трисомии хромосом 19 и 20, которые были выявлены у 5 (11 %) и 4 (9 %) пациентов соответственно.

По нашим данным моносомный кариотип был установлен у 10 (22 %) больных ОМЛ со сложным кариотипом (МК+СК+), причем все эти больные были старше 18 лет. Для безошибочного распознавания хромосомных перестроек и обнаружения «маскированных» или криптических аномалий в этих наблюдениях были использованы такие молекулярно-цитогенетические подходы, как многоцветная FISH и FISH с цельнохромосомными ДНК-зондами. В итоге было доказано, что у 7 больных аутосомная моносомия была связана с полной потерей из кариотипа хромосомы 7, которая к тому же сочеталась со структурными перестройками (№ 20, 25, 27, 34, 39, 40) или аутосомными моносомиями (№ 42) других хромосом. У 3 больных в образовании МК в составе СК участвовали хромосомы 13 (№41), 22 (№16) и 4 (№33), которые при этом сочетались в

различных комбинациях с другими структурными нарушениями хромосом. Что касается модального числа хромосом у больных с МК+СК+ кариотипами, оно варьировало от 43 до 45.

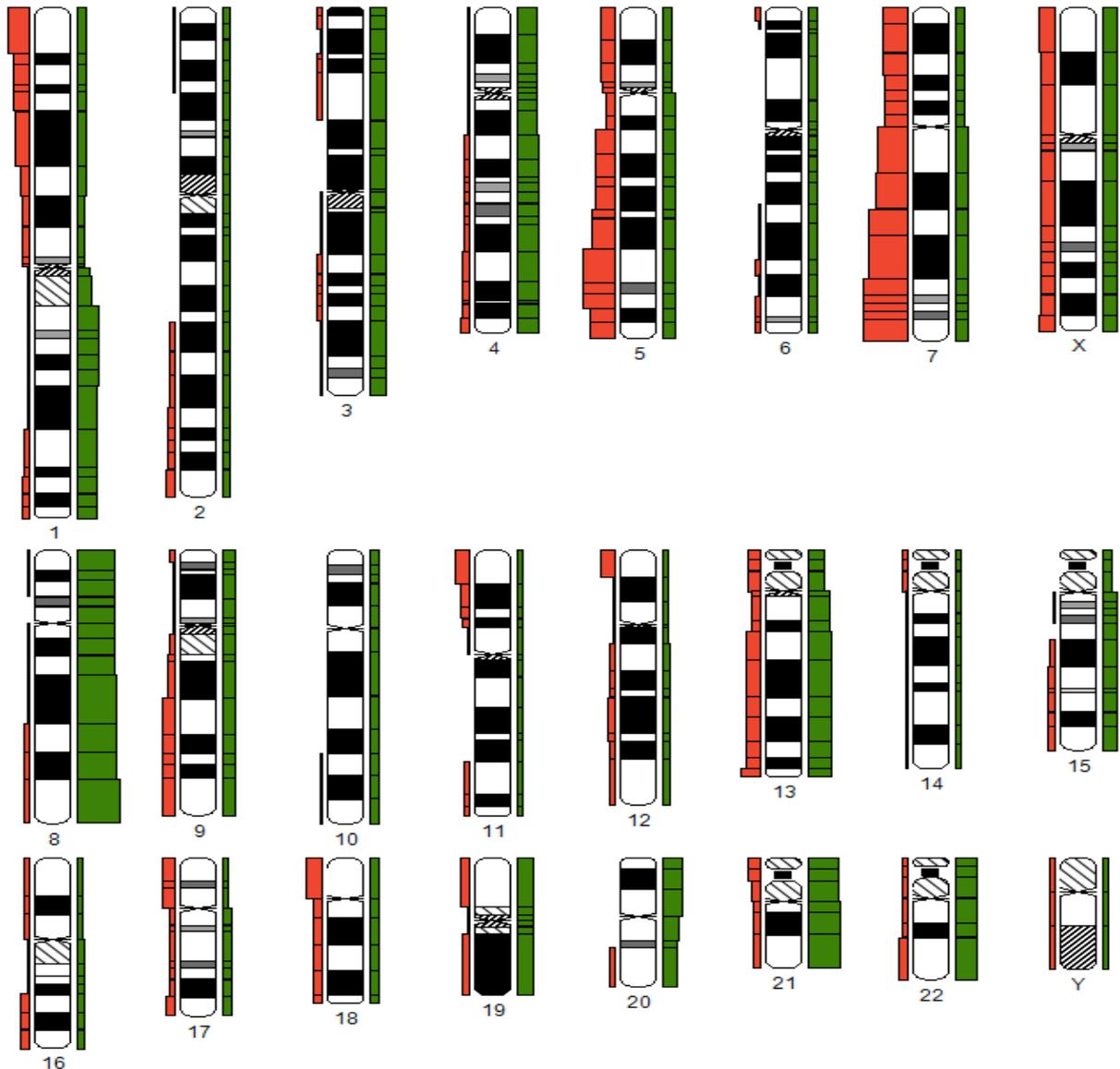


Рисунок 12 - Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных ОМЛ со сложным кариотипом, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

Одним из механизмов образования сложного кариотипа может быть, недавно открытый феномен, названный хромотрипсисом. Ему свойственен одномоментный клеточный распад одной или нескольких хромосом на множественные фрагменты с последующим их хаотичным воссоединением. В нашем материале этот редкий феномен имел место у 8-месячного ребенка (№ 1) с

М7 вариантом ОМЛ. Он был выявлен в первичном кариотипе при постановке диагноза острого лейкоза ещё до проведения какой-либо химиотерапии. Результаты стандартной цитогенетики обнаружили в данном наблюдении комплексные хромосомные перестройки, одна из которых обращала особое внимание. Состав этой маркерной хромосомы был уточнен с помощью многоцветной FISH (Рисунок 13). В итоге, было выяснено, что в основе её была необычно перестроенная хромосома 21, дублицированные части которой чередовались с интерстициально включёнными в неё хромосомными сегментами 15-й хромосомы. Окончательный порядок расположения этих хромосомных локусов был уточнен методом многоцветного бэндинга хромосом 15 и 21 (Рисунок 10, стр. 68). В то же время, с помощью FISH с локус-специфичными зондами к гену *RUNX1* была также доказана амплификация этого гена (Рисунок 14). Помимо уникальной перестройки этот кариотип содержал транслокации $t(3;8)(q21;q11)$, $t(5;7;17)(p12;q21;q11)$, $der(11)t(11;15)(p11;q11)$, делецию 15q и кольцевую хромосому 17. После проведенного первого курса индукционной химиотерапии ремиссию достичь не удалось. На это указывало не только наличие в миелограмме повышенного содержания бластных элементов, но и выявленный ранее аномальный кариотип. Цитогенетическая ремиссия была достигнута после второго курса высокодозной химиотерапии, что позволило поставить вопрос о проведении трансплантации в первой ремиссии от полностью совместимого родственного донора-брата. Ранний посттрансплантационный рецидив был диагностирован спустя три месяца, когда в кариотипе были отмечены дополнительные хромосомные aberrации и два сформировавшихся родственных клона. В дальнейшем течение заболевания носило агрессивный характер, а химиотерапия оказалась безуспешной [22].

В заключение следует отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 9 больных этой групп было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 1-6, 9-11).

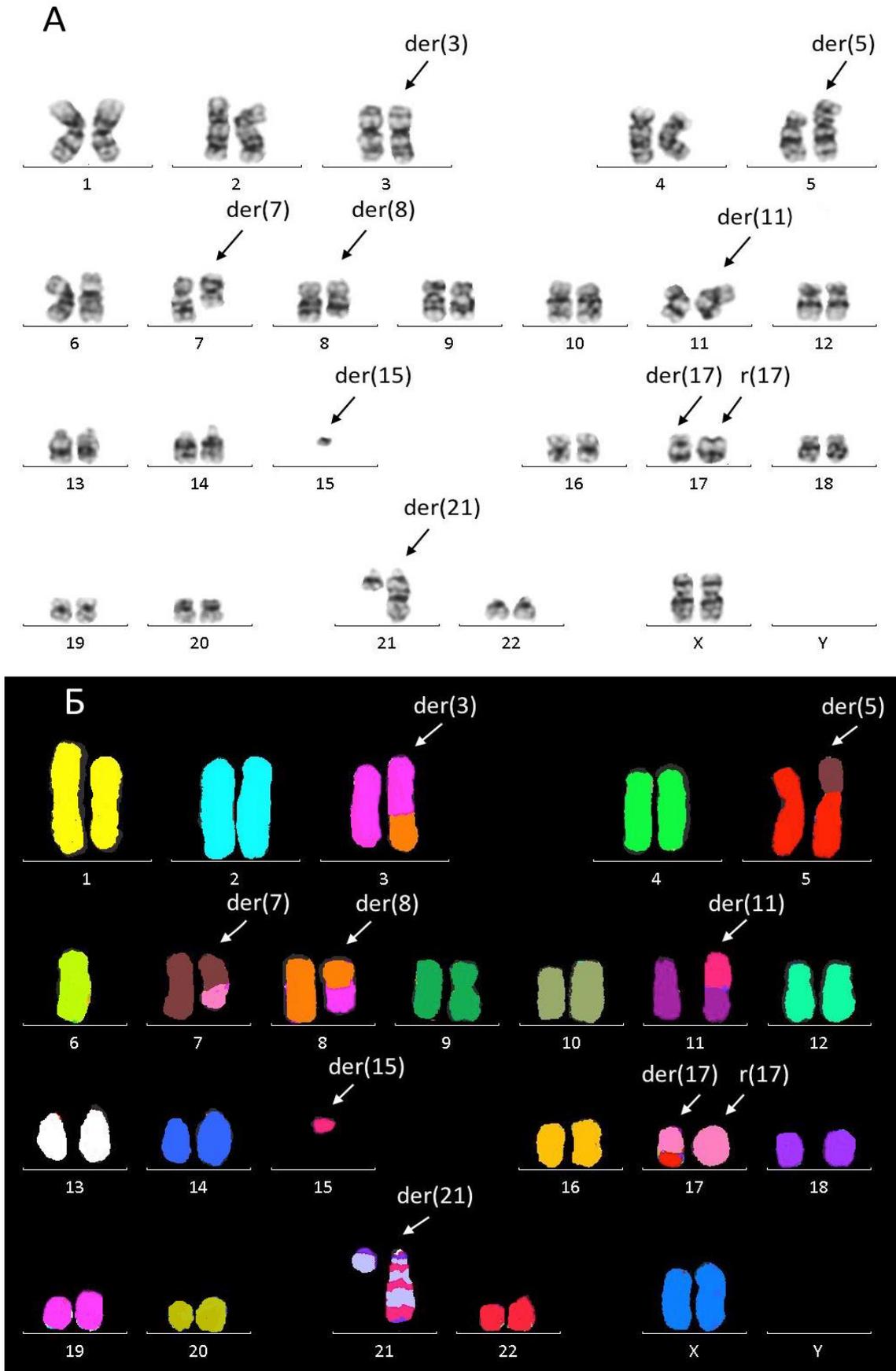


Рисунок 13 – Кариограммы клетки костного мозга больной (№ 1) ОМЛ со сложным кариотипом: 46,XX,t(3;8)(q21;q11),t(5;7;17)(p12;q21;q11),der(11)

t(11;15)(p11;q11),der(15)del(15)(q11.1q14)del(15)(q21.3q26.3),r(17), der(21)
 ins(21;15)dup(21)(q11q22)(21pter→21q21::15q11.2→15q12::15q26.1→15q26.3:
 :21q22.3→21q22.1::15q12→15q14::15q23→15q24::21q11.2→21q22.3:
 :15q22.3→15q23::15q26.3→15q23) ; А – GTG-бэндинг, Б – mFISH

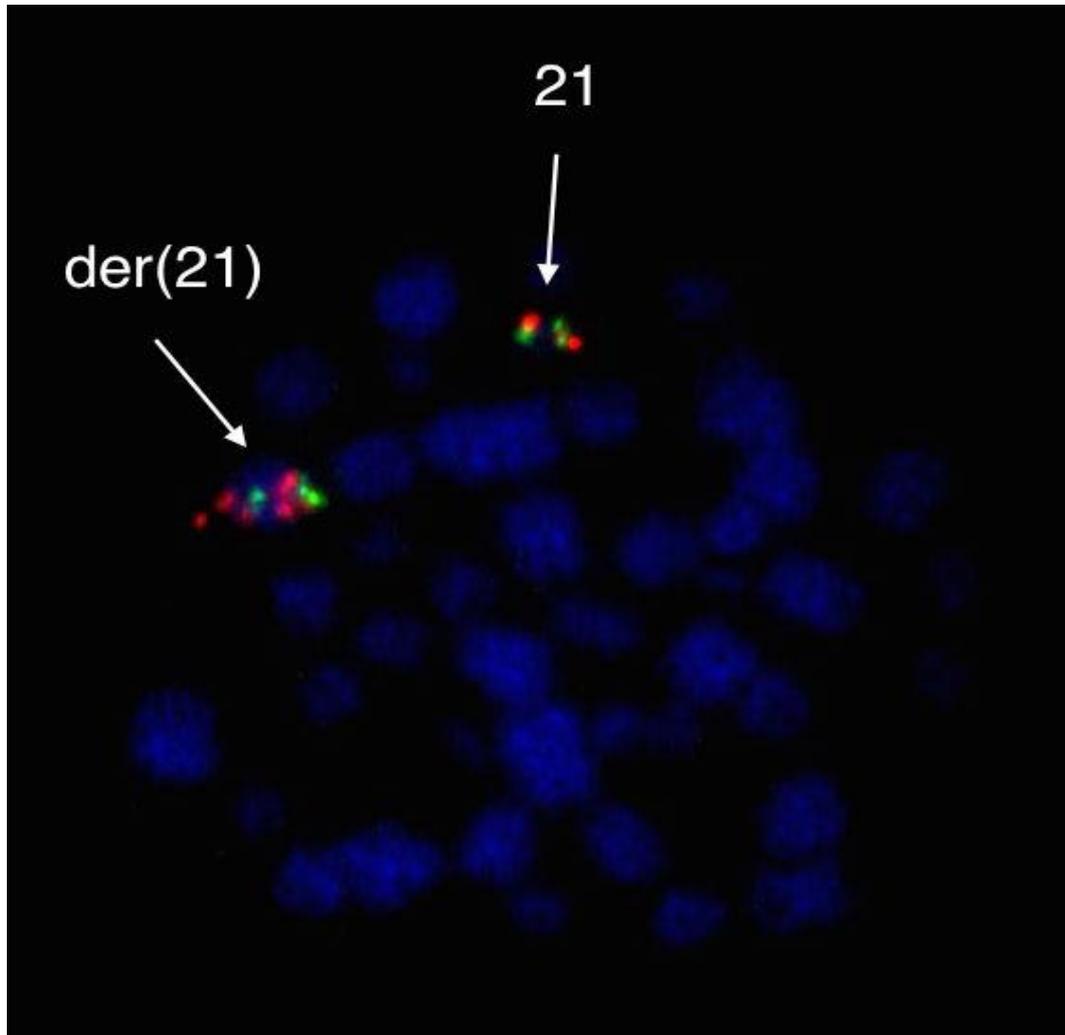


Рисунок 14 – Демонстрация характера сигнала от гена *RUNX1* в нормальном гомологе хромосомы 21 и от её деривата с амплификацией этого гена

3.1.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Ретроспективный анализ результатов алло-ТГСК на селективной группе больных ОМЛ, имевших в лейкозном клоне сложный кариотип (3 и более

хромосомных аномалии), показал следующее. Бессобытийная и общая 3-летняя выживаемость равнялась 20 % и 24 % соответственно, в то время как кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности составляли 69 % и 11 % соответственно.

Однофакторный анализ показал (Таблица 6), что БСВ и ОВ были достоверно выше, а кумулятивная частота рецидивов достоверно ниже, когда алло-ТГСК была проведена в 1 ремиссии заболевания (48 % vs. 0 %, $p=0,0002$; 62 % vs. 0 % $p=0,0001$ и 52 % vs. 82 %, $p=0,03$ для БСВ, ОВ и КЧР соответственно) (Рисунки 15, 16). В случае проведения ТГСК от совместимого неродственного донора БСВ была достоверно выше, а КЧР достоверно ниже, по сравнению с родственными совместимыми и гаплоидентичными донорами (33 % vs. 0 % vs. 11 %, $p=0,04$ и 55 % vs. 91 % vs. 78 %, $p=0,02$ для БСВ и КЧР соответственно). По нашим данным КЧР оказалась выше у больных, где источником ГСК был костный мозг (85 % vs. 49 %, $p=0,02$).

Проведенный анализ позволил нам выделить пять цитогенетических подгрупп ОМЛ со сложным кариотипом, которые различались между собой по основным хромосомным перестройкам, представленным ниже:

1. ОМЛ СК+ с 5q- (n=3)
2. ОМЛ СК+ с -7/7q- (n=10)
3. ОМЛ СК+ с сочетанием 5q- и -7/7q- (n=5)
4. ОМЛ СК+ с 17p- (n=6)
5. ОМЛ СК+ с другими аномалиями хромосом (n=21)

По нашим данным, БСВ и ОВ были достоверно ниже при наличии в нем сочетанных аномалий хромосом 5 и 7 или хромосомных aberrаций 17p, чем при отсутствии их (14 % vs. 0% vs. 31 % $p=0,002$; и 14 % vs. 0 % vs. 41 % $p=0,008$ соответственно), хотя у больных с различным количеством хромосомных aberrаций в кариотипе, а также в группах ОМЛ с гипердиплоидным,

Таблица 6 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ со сложным кариотипом

Факторы	Больные, n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
De novo ОМЛ	32 (71)	24		22		71		7	
Вторичный ОМЛ	13 (29)	22	0,41	15	0,34	62	0,65	23	0,10
Пол больного									
Женский	21 (47)	29		21		74		5	
Мужской	24 (53)	21	0,23	21	0,23	63	0,68	16	0,20
Возраст больного, лет									
<18	15 (33)	35		30		57		13	
≥18	30 (67)	19	0,22	16	0,15	74	0,13	10	0,78
Статус на момент ТГСК									
1 КГР	18 (30)	62		48		52		0	
другой	27 (70)	0	0,0001	0	0,0002	82	0,03	18	0,06
Источник ГСК									
Костный мозг	24 (53)	14		7		85		8	
Другой	21 (47)	41	0,27	37	0,05	49	0,02	14	0,55

Продолжение таблицы 6

Факторы	Больные, n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Донор									
Родственный HLA-совместимый	11 (24)	0		0		91		9	
Неродственный HLA-совместимый	25 (56)	37		33		55		12	
Гаплоидентичный	9 (20)	11	0,40	11	0,04	78	0,02	11	0,96
Количество CD34+ клеток									
≥4,8x10 ⁶ /кг	22 (49)	35		29		62		9	
<4,8x10 ⁶ /кг	23 (51)	23	0,73	14	0,16	73	0,38	13	0,64
МАК	31 (69)	16		16		68		16	
РИК	14 (31)	40	0,11	32	0,06	68	0,56	0	0,12
Хромосомные aberrации									
Аномалии хромосомы 5	3 (7)	0		0		100		0	
Аномалии хромосомы 7	10 (22)	24		21		60		9	
Аномалии 17p	6 (13)	0		0		83		17	
Аномалии хромосом 5 и 7	5 (11)	0		0		100		0	
Другие аномалии	21 (47)	41	0,03	31	0,01	60	0,05	9	0,75

Продолжение таблицы 6

Факторы	Больные, n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Аномалии 17p	6 (13)	0		0		83		17	
Другие аномалии	39 (87)	27	0,003	23	0,007	66	0,006	11	0,6
Аномалии хромосом 5 и 7	18 (40)	14		14		74		11	
Аномалии 17p	6 (13)	0		0		83		17	
Другие аномалии	21 (47)	41	0,008	31	0,002	60	0,02	9	0,87
Аномалии хромосом 5, 7, 17p	24 (53)	12		11		76		13	
Другие аномалии	21 (47)	41	0,08	31	0,15	60	0,24	9	0,77
Аномалии 17p	6 (13)	0		0		83		17	
Другие аномалии	39 (87)	27	0,003	23	0,007	66	0,006	11	0,6
Моносомный кариотип есть	10 (22)	20		10		80		10	
Моносомный кариотип нет	35 (78)	30	0,64	23	0,20	66	0,18	11	0,88
Плоидность кариотипа									
Гипердиплоидия	19 (42)	28		20		64		16	
Гиподиплоидия	13 (29)	13		8		84		8	
Псевдодиплоидия	13 (29)	40	0,84	38	0,38	54	0,25	8	0,70

Продолжение таблицы 6

Факторы	Больные, n (%)	3-л. ОВ (%)	р	3-л. БСВ (%)	р	3-л. КЧР (%)	р	3-л. ТЛ (%)	р
Число хромосомных aberrаций									
3	11 (24)	15		9		82		9	
>3	34 (76)	26	0,45	24	0,07	65	0,09	11	0,77

Примечание: МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – редуцированной интенсивности кондиционирование;
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; 3-л. - трёхлетняя.

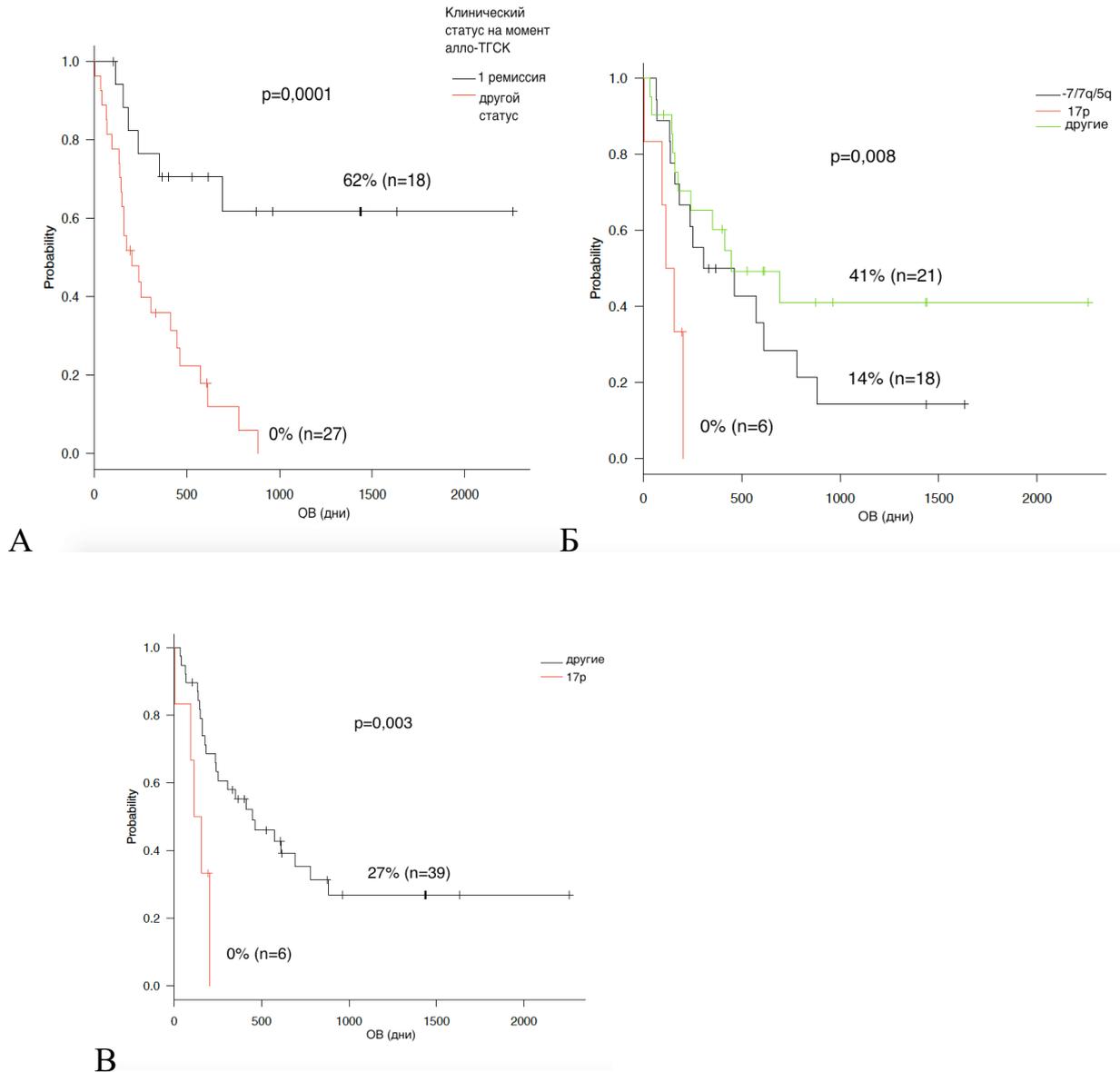


Рисунок 15 – Общая выживаемость больных ОМЛ со сложным кариотипом в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК (А); наличия в кариотипе аномалий хромосом 5, 7 и 17p (Б); аномалий 17p и всех других нарушений кариотипа (В)

гиподиплоидным и псевдодиплоидным кариотипами они не отличались. Между тем, наибольшее снижение БСВ и ОВ имело место у больных, имевших в кариотипе аномалии 17p, чем при всех других хромосомных нарушениях, включая аномалии 5 и 7 (0 % vs. 23 %, $p=0,007$; 0 % vs. 27 %, $p=0,003$ соответственно) (Рисунки 15, 16). Отсюда не удивительно, что и кумулятивная частота рецидивов у больных с аномалиями 17p была самой высокой (83 %), в то

время как при нарушениях хромосом 5 и/или 7 она равнялась 74 %, а в отсутствие этих aberrаций была ещё ниже (60 %, $p=0,02$) (Рисунок 17). Одно из объяснений высокой частоты рецидивов в группе больных с аномалиями хромосом 5, 7 и 17 может быть связано с предпочтительным использованием при подготовке их к трансплантации режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз ($p=0,02$).

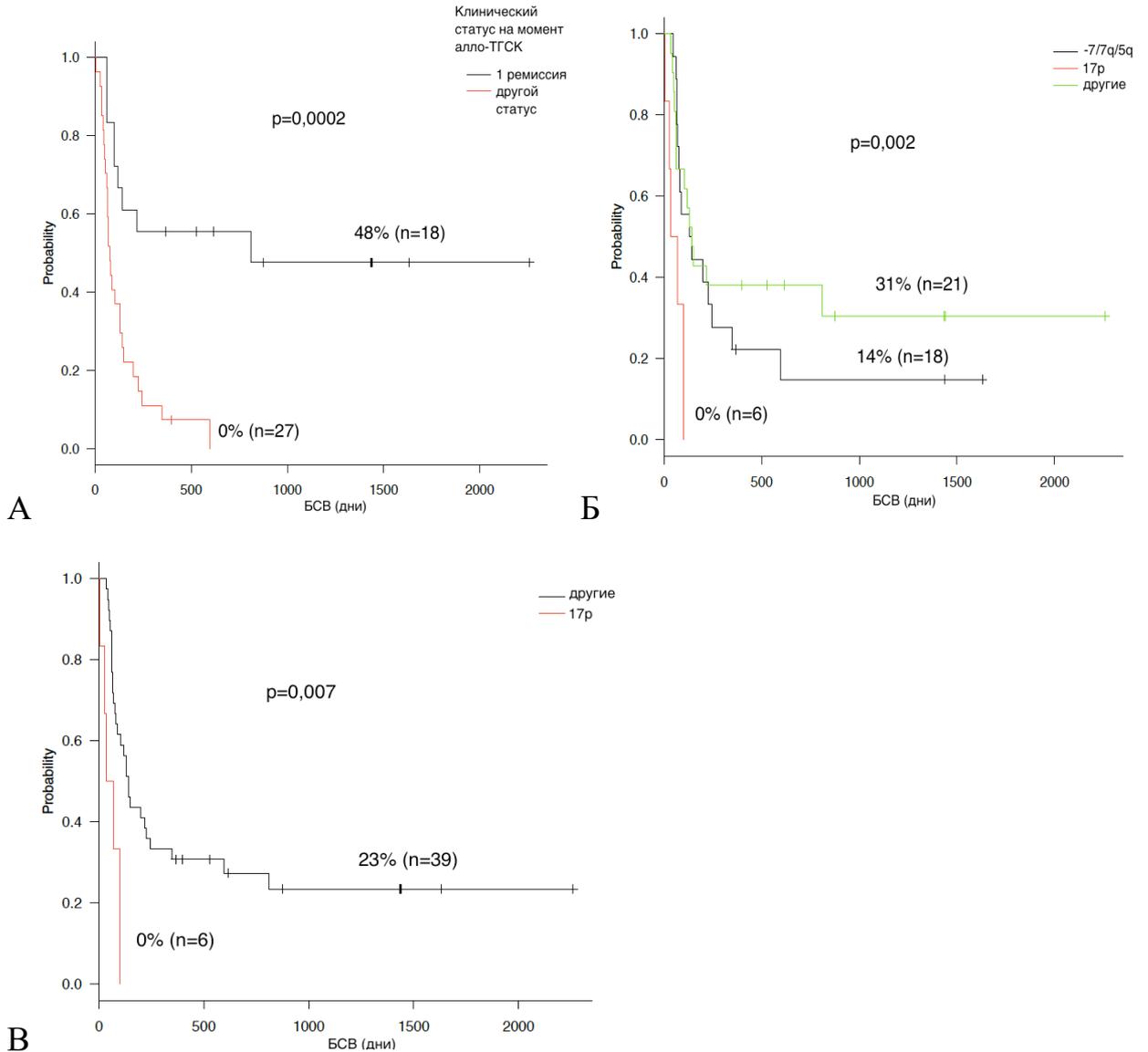


Рисунок 16 – Бессобытийная выживаемость больных ОМЛ со сложным кариотипом в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК (А); наличия в кариотипе аномалий хромосом 5, 7, 17p (Б); аномалий 17p и всех других нарушений кариотипа (В)

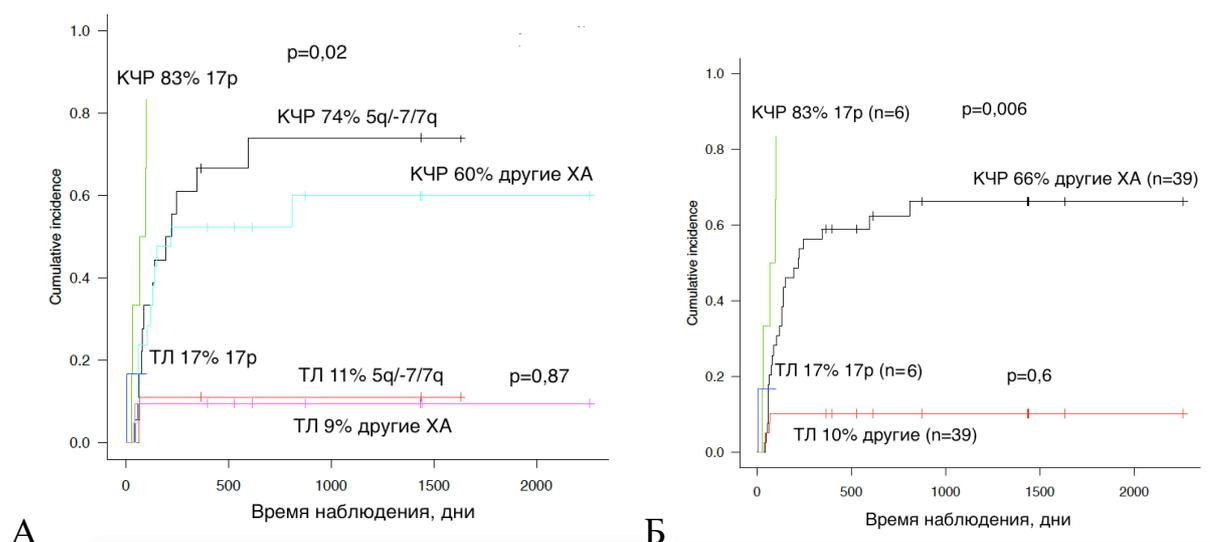


Рисунок 17 – Кумулятивная частота рецидивов после алло-ТГСК и трансплантационной летальности у больных ОМЛ со сложным кариотипом и аномалиями хромосом 5, 7, 17p (А); аномалиями 17p и всеми другими нарушениями кариотипа (Б)

Таблица 7 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости после алло-ТГСК больных ОМЛ со сложным кариотипом

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Статус заболевания на момент ТГСК (другой, чем 1 КГР)	4,95	1,95-12,56	0,0007	4,93	2,16 - 11,24	0,0001
Аномалии 17p (есть)	3,43	1,20-9,79	0,02	6,53	2,43 - 17,53	0,0001

Многофакторный анализ показал (Таблица 7), что независимыми прогностическими факторами укорочения ОВ и БСВ у больных ОМЛ со сложным кариотипом являются: а) стадия заболевания на момент ТГСК - иная, чем 1 КГР ($p=0,0007$ и $p=0,0001$ соответственно); и б) наличие в сложном кариотипе аномалий 17p ($p=0,02$ и $p=0,0001$ соответственно).

По нашим данным, совпадающими с литературными [105,139,229,230, 233,249,268,330], алло-ТГСК, выполненная у больных ОМЛ со СК в ремиссии заболевания (особенно в первой), несмотря на высокую летальность, показана для лечения этих больных. На результатах алло-ТГСК отражается наличие в СК аномалий хромосом 17p, 5 и 7, которое ассоциируется с большей кумулятивной частотой рецидивов, чем в группе СК с иными аномалиями хромосом. Поскольку для подготовки этих больных к трансплантации преимущественно использовали режимы со сниженной интенсивностью доз, полностью исключить их негативное влияние на увеличение частоты рецидивов не представляется возможным.

Как было показано в нашей работе, у некоторых больных ОМЛ сложный кариотип сочетался с моносомным кариотипом (СК+МК+), а имевшие его больные утяжеляли течение заболевания, что в деталях рассмотрено в следующей главе.

3.2. Острый миелоидный лейкоз с аномалиями хромосомы 5 и/или 7

Для определения прогностической ценности моносомного кариотипа, который при ОМЛ чаще всего связан с моносомиями 5 и 7, больные с аномалиями этих хромосом были выделены в специально созданную группу. С современных позиций, МК требует обязательного сочетания полной аутосомной моносомии с моносомией другой хромосомы (за исключением половых хромосом) или со структурной перестройкой. С одной стороны, изолированные моносомии хромосомы 5 и 7 могут быть как полные, так и частичные. К последним относят делеции части их длинных плеч (5q-, 7q-). С другой стороны, аномалии хромосом 5 и 7 могут встречаться в кариотипе одновременно или сочетаться с перестройками других хромосом, приводя, как показано выше, к формированию сложного и моносомного кариотипов, что, естественно, должно отражаться как на биологии клеток, так и на результатах лечения. В цитогенетическом отношении моносомии 5 и 7 могут быть частью крайне сложного кариотипа, с неустойчивыми клонами, большим количеством хромосомных изменений и

нередко имеют при этом делеции или мутации гена *TP53*. Это неоднократно демонстрировалось у больных с моносомией 5, которая, как изолированная аномалия, редко встречается, а в случае множественных хромосомных aberrаций обнаруживает себя как «псевдомonosомия» [129]. Как изолированные, так и сочетанные нарушения хромосом 5 и 7 при ОМЛ относятся к группе высокого цитогенетического риска с плохим прогнозом, что может быть доказано или исключено при анализе данной группы пациентов.

3.2.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу исследования составили 44 больных, из которых были 22 (50 %) женщины и столько же мужчин. Возраст больных варьировал от 1,2 года до 67 лет с медианой 31,2 года. Картиотип лейкозных клеток всех пациентов включал аномалии хромосом 5 и/или 7. De novo ОМЛ имел место у 27 (61 %) пациентов, а вторичный ОМЛ - у 17 (39 %). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы 8, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР - у 13 (30 %) пациентов, во второй или третьей КГР - у 7 (16 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 24 (54 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 34 (77 %) больных, режим МАК - у 10 (23 %). Источниками гемопоэтических стволовых клеток были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 24 (55 %), 15 (34 %) и 5 (11 %) больных соответственно. Гемопоэтические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров у 13 (30 %), 20 (45 %) и 11 (25 %) больных соответственно. ГСК от донора женского пола использовали у 18 (41 %) реципиентов, а от доноров мужского пола - у 26 (59 %). Медиана трансплантированных CD34+ гемопоэтических клеток составила $6,0 \times 10^6/\text{кг}$ массы

Таблица 8. Характеристика больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и 7

Параметр	Больные, n (%)
Общее число больных	44 (100)
De novo ОМЛ	27 (61)
Вторичный ОМЛ	17 (39)
Женщины	22 (50)
Мужчины	22 (50)
Возраст, лет	<18
	≥ 18
Медиана (диапазон) возраста на момент аллоТГСК, лет	31,2 (1,2 – 67)
Цитогенетика	del(5q)
	-7 или del(7q)
	-7 или del(7q) вместе с del(5q)
	СК-
	СК+
	моносомный кариотип -
	моносомный кариотип +
Статус на момент ТГСК	1 КГР
	≥2 КГР
	Активная стадия
Источник ГСК	Костный мозг
	Периферическая кровь
	Комбинация
Режим кондиционирования	МАК
	РИК
Донор	Родственный HLA- совместимый
	Неродственный HLA-совместимый
	Гаплоидентичный
	Женщина

Продолжение таблицы 8

Параметр	Больные, n (%)
Мужчина	26 (59)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, $\times 10^6/\text{кг}$	6,0 (1,6-17,9)

(диапазон 1,6 - 17,9). Цитогенетические изменения, выявленные в кариотипах больных этой группы, представлены в таблице 9. Моносомия 7-й хромосомы в кариотипе без комплексных хромосомных аномалий (СК-) имела место у 9 (20 %) больных, из которых у 6 (67 %) она была единственной абберацией, а у 2 (23 %) - комбинировалась с нарушениями структуры хромосом: делециями 11q (№1) и 12p (№5). Данное обстоятельство помогло отнести данных пациентов в группу моносомного кариотипа без сложных аббераций хромосом (МК+, СК-). Кроме того, у одного пациента (№7) моносомия 7 была в сочетании с трисомией хромосомы 21. Случаи с делецией 7q наблюдались у 5 (11%) больных, причём у 3 (№10-12) имели место терминальная и интерстициальная делеции 7q, а у 2 (№13-14) - частичная моносомия 7, которая возникла вследствие несбалансированной транслокации t(1;7). Интерстициальная делеция 5q в несложном кариотипе была выявлена у 11 (25 %) пациентов.

СК с 3 и > абберациями хромосом был свойственен 19 (43 %) больным, 16 из которых детально были проанализированы в предыдущей части работы. Аномалии хромосомы 7 в СК+ наблюдали у 10 (53 %) больных, делеции длинного плеча хромосомы 5 – у 4 (21 %), а сочетание этих аббераций - у 5 (26 %) пациентов. Моносомный кариотип в составе сложного кариотипа (МК+СК+) был установлен у 8 (18 %) больных, где для окончательной идентификации хромосомных аномалий и выявления «маскированных» перестроек приходилось использовать молекулярно-цитогенетические методы: многоцветную FISH и FISH с цельнохромосомными ДНК-зондами. Число хромосом в МК варьировало от 43 до 45. У 5 больных повреждение кариотипа было представлено моносомией хромосомы 7, которая сочеталась со структурными перестройками (№29, 32, 42 и 43) или аутомсомными моносомиями (№34, 42, 43 и 44) других хромосом.

Таблица 9 – Кариотипы больных ОМЛ с изолированными и сочетанными аномалиями хромосом 5 и/или 7

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СК/ МК
1	м, 1,2	45,XY,-7[18]/45,idem,del(11)(q23)[2]	-/+
2	м, 3	45,XY,-7[20]	-/-
3	м, 5	45,XY,-7[20]	-/-
4	м, 6	45,XY,-7[20]	-/-
5	м, 10	45,XY,-7[14]/45,idem,del(12)(p11)[4]/46,XY[2]	-/+
6	ж, 18	45,XX,-7[20]	-/-
7	ж, 19	45,XX,-7[11]/46,XX,-7,+21[3]/46,XX[6]	-/-
8	м, 42	45,XY,-7[12]/46,XY[8]	-/-
9	ж, 47	45,XX,-7[15]	-/-
10	ж, 23	46,XX,del(7)(q11)[11]/46,XX[9]	-/-
11	ж, 38	46,XX,del(7)(q11q32)[18]/46,XX[2]	-/-
12	м, 9	46,XY,der(1;7)(q10;p10)[20]	-/-
13	м, 54	46,XY,der(1;7)(q10;p10)[20]	-/-
14	ж, 44	45,XX,del(7)(q22)[24]/46,XX[6]	-/-
15	м, 3	46,XY,del(5)(q31q33)[10]/46,XY[10]	-/-

Продолжение таблицы 9

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СК/ МК
16	м, 14	46,XY, <i>del(5)(q13q31)</i> [18]/46,XY[2]	-/-
17	м, 21	46,XY, <i>del(5)(q13q33)</i> [16]/46,XY[4]	-/-
18	ж, 33	46,XX, <i>del(5)(q13q33)</i> [18]/46,XY[2]	-/-
19	м, 43	46XY, <i>del(5)(q15q33)</i> [12]/46,XY[8]	-/-
20	ж, 46	46,XX, <i>del(5)(q13q33)</i> [13]/46,XX[7]	-/-
21	ж, 51	46,XX, <i>del(5)(q15;q33)</i> [6]/46,XX[14]	-/-
22	ж, 58	46,XX, <i>del(5)(q13q15)</i> [4]/46,XX[16]	-/-
23	ж, 58	46,XX, <i>del(5)(q13q33)</i> [14]/46,XX[6]	-/-
24	м, 58	46,XY, <i>del(5)(q31q35)</i> [14]/46,XY[3].	-/-
25	ж, 58	46,XX, <i>del(5)(q13q33)</i> [3]/46,XX[2]	-/-
26	ж, 7	46,XX,der(1)t(1;17)(p36;q21), <i>del(7)(q11)</i> ,del(9)(q13)[5]/46,XX[15]	+/-
27	м, 10	47,XY, <i>del(7)(q32)</i> ,der(17)t(13;17)(q14;q25),+21[8]/46,XY[14]	+/-
28	м, 17	46,XY, <i>del(7)(q22)</i> ,del(9)(q13q34),del(16)(p11)[10]	+/-
29	ж, 28	45,XX,t(1;13)(q23;q14),der(1)t(1;9)(q21;?),der(3)t(3;5)(q?;?),inv(3) (p21q25),t(4;15) (p12;q22),der(5)t(16;5)(q?p?)ins(3;5)(?;??),-7,t(8;17)(q22;q25),der(9)t(9;12)(q22;q13),der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??),del(13)(q14),del(16)(q22)[6]/46,XX[8]*	+/+

Продолжение таблицы 9

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СК/ МК
30	ж, 31	47,X,t(X;3)(p11;p2?5),i(1)(q10),der(6)t(6;8)(p2?4;q24)x2, del(7)(q11) ,der(8)t(6;8)(p2?4;q24)*	+/-
31	м, 33	46,XY, del(7)(q11) ,del(9)(q22q34),t(11;17)(q23;q21)[2]/46,XY[18]	+/-
32	м, 37	46,XY,t(3;12)(q26;p13)[10]/45,XY,idem,-7[3]/46,XY,t(3;12)(q26;p13),del(7)(q11)[7]*	+/+
33	м, 44	46,XY,inv(3)(q21;q26), der(1;7)(q10;p10) ,del(17)(p11)[15]/46,XY[7]	+/-
34	ж, 56	45,XX,-7[5]/47,XX,+4,+8,-18[2]/46,XX[13]	+/+
35	м, 67	45,X,-Y, der(5)t(5;12)(q31;q2?4) ,-7,+8,der(12)t(5;12)(q?;q2?4)ins(7;12)(q2?2;q2?q?), der(13;19)(p11;p13)del(13)(q?),der(13)t(13;16)(p?;?),del(18)(p11),del(19)(p13),+21,der(21)t(20;21)(p11;p12)*	+/-
36	м, 3	75,<3n>,XY,-X,-1,der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2, +3,+4,+5, del(5)(q13) x2,+6,-7,+8,-9,+13,der(13)t(1;13)(q21;q34)x2, +15,-17,+19, +20,+21,+22[4]/ 46,XY[16]*	+/-
37	м, 7	46,XY,del(2)(q3?3), del(5)(q2?2) ,add(19)(q13)[2]/46,idem,add(X)(p22), del(5)(q31) ,add(6)(q25),add(9)(p24)[3]/46,XX[15]	+/-
38	ж, 30	45,XX, del(5)(q31q33) ,del(6)(q21q23),del(15)(q21)[14]/ 46,XY[6]	+/-
39	ж, 14	46,XX,add(1)(p32), del(5)(q31) , del(7)(q22) ,add(11)(p12),add(12)(p13)[6]/46,XX[14]	+/-
40	м, 23	45,XY,t(3;5)(q2?;q15),-7,add(11)(p15)[6]/ 46,XY[14]	+/-

Продолжение таблицы 9

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СК/ МК
41	ж, 44	46,XX, del(5)(q13q33) ,inv(6)(p12q27), del(7)(q32) [20]	+/-
42	ж, 50	46,XX, del(5)(q22q35) [17]/46,idem,i(17)(q10)[2]/46,XX, del(5)(q22q35) ,t(7;12)(p15;p13)/ 43,X,-X, del(5)(q22q35) , -7,+9,dic(12;14)(p13;p11),-16,+20,der(20)t(1;20)(p22;q13),dic(9;21) (q12;p11) [6]/46,XX[8]*	+/+
43	ж, 54	44,XX,del(1)(p22),del(3)(p21p23),add(4)(q3?5), del(5)(q13q33) ,add(6)(q23),-7, add(12)(q13),-18, -19,der(20)t(1;20)(q21;q13),+21[16]/46,XX[4]*	+/+
44	ж, 56	44,X,-X,del(1)(p31), del(5)(q31) ,add(6)(p25), del(7)(q21) ,del(10)(q2?4),-13[2]/46,XX[14]*	+/+

Примечание: **жирным шрифтом** выделены аномалии хромосом 5 и 7 пары.

* отмечены кариотипы, где проводилась многоцветная FISH. СК – сложный кариотип, МК- моносомный кариотип.

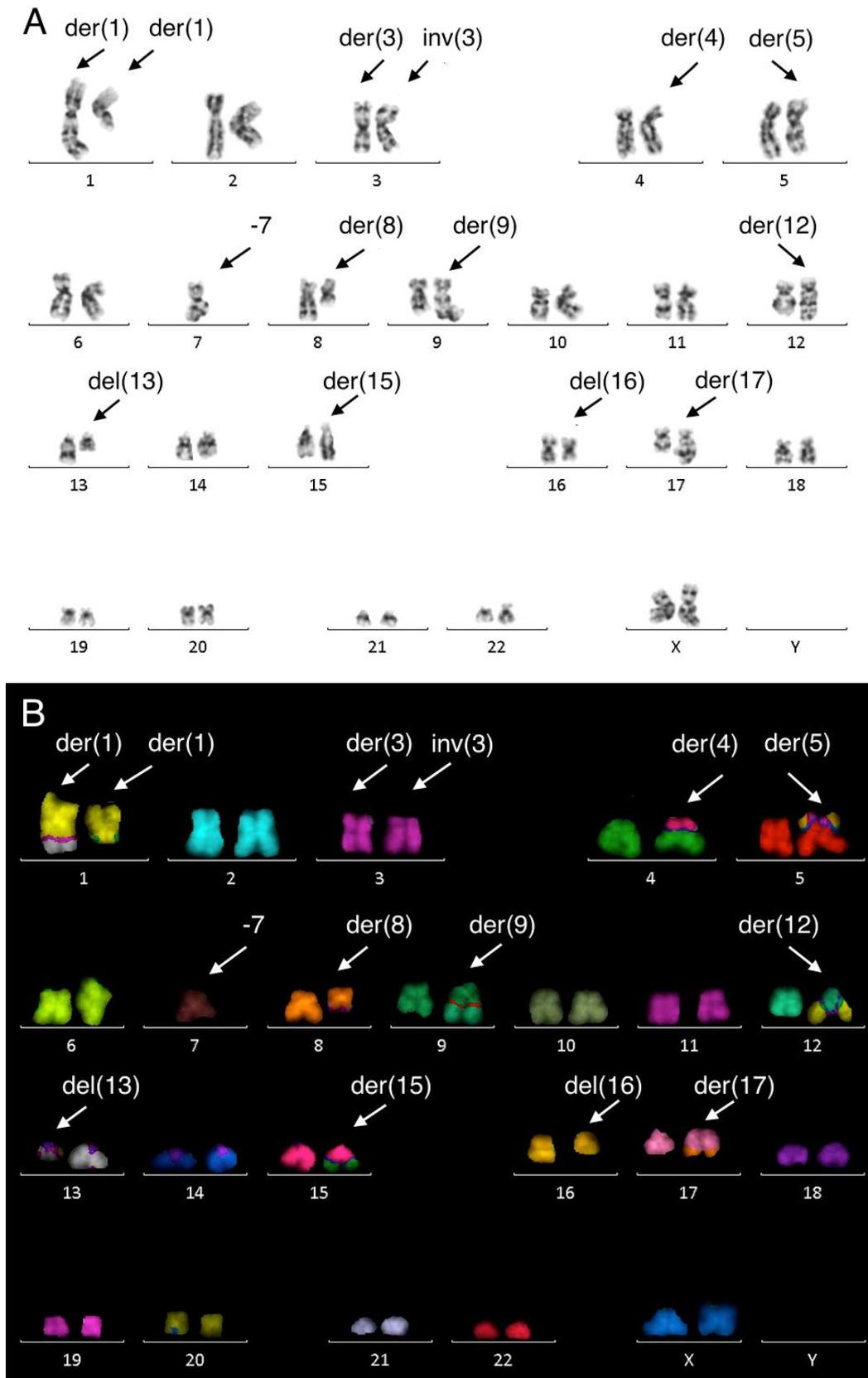


Рисунок 18 – Кариограммы больного ОМЛ со сложно-моносомным кариотипом:

45,XX,t(1;13)(q23;q14),der(1)t(1;9)(q21;?),der(3)t(3;5)(q?;?),inv(3)(p21q25),
t(4;15)(p12;q22),der(5)t(16;5)(q?;p?)ins(3;5)(?;??),-7,t(8;17)(q22;q25),

der(9)t(9;12)(q22;q13),der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??),del(13)(q14),
del(16)(q22); A - GTG-бэндинг, B - mFISH

Иллюстрацией сказанному может быть кариограмма клетки больной №29 с кариотипом МК+СК+ (Рисунок 18). В ходе выполнения этой работы были выделены четыре цитогенетические подгруппы, которые представлены ниже:

1. Немносомный, несложный кариотип МК- СК- (n=23);
2. Немносомный, сложный кариотип МК- СК+ (n=13);
3. Мносомный, несложный кариотип МК+ СК- (n=2);
4. Мносомный сложный кариотип МК+ СК+ (n=6).

Следует также отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 7 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 2-8).

3.2.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Анализ результатов алло-ТГСК в группе больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7, показал, что трехлетняя БСВ равнялась 20 %, ОВ – 39 %, а кумулятивная частота рецидивов и трансплантационная летальность составляли 58 % и 22 % соответственно.

Однофакторный анализ показал (Таблица 10), что БСВ и ОВ после алло-ТГСК были выше у детей, чем у взрослых (36 % vs. 9 %, p=0,05 для БСВ; 62 % vs. 23 %, p=0,01 для ОВ) (Рисунки 19, 20). По нашим данным БСВ у больных, трансплантированных в 1 ремиссии, по сравнению с больными, получившими ТГСК в другом клиническом статусе, была достоверно выше (30 % vs. 13 %, p=0,008) (Рисунок 20), а кумулятивная частота рецидивов - ниже (46 % vs. 64 %, p=0,03). ОВ больных была также выше (61 % vs. 20 %, p=0,03) (Рисунок 19), а не связанная с заболеванием трансплантационная летальность - ниже (4 % vs. 43 %, p=0,004) в случае использования в качестве источника ГСК костного мозга.

Таблица 10 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. КТЛ (%)	p
De novo ОМЛ	27 (61)	22		21		57		22	
Вторичный ОМЛ	17 (39)	52	0,76	14	0,37	62	0,72	24	0,71
Пол больного									
Женский	22 (50)	22		8		63		29	
Мужской	22 (50)	52	0,19	30	0,26	51	0,54	19	0,55
Возраст больного, лет									
<18	15 (34)	62		36		50		14	
≥18	29 (66)	23	0,01	9	0,05	63	0,34	28	0,32
Статус на момент ТГСК									
1 КГР	13 (30)	59		30		46		24	
Другой	31 (70)	31	0,11	13	0,008	64	0,03	23	0,73
Источник ГСК									
Костный мозг	24 (55)	61		34		62		4	
Другой	20 (45)	20	0,03	8	0,54	49	0,19	43	0,004

Продолжение таблицы 10

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. КТЛ (%)	p
Донор									
Родственный HLA-совместимый	13 (30)	53		0		92		8	
Неродственный HLA-совместимый	20 (45)	36		25		35		40	
Гаплоидентичный	11 (25)	41	0,82	27	0,06	64	0,006	9	0,15
Пол донора									
Женский	18 (41)	40		20		69		11	
Мужской	26 (59)	36	0,73	21	0,57	48	0,17	31	0,21
Количество CD34+клеток									
≥6x10 ⁶ /кг (медиана)	16 (36)	39		18		55		27	
<6x10 ⁶ /кг (медиана)	28 (64)	41	0,67	23	0,47	57	0,43	20	0,73
МАК	10 (23)	30		20		50		30	
РИК	34 (77)	40	0,29	17	0,38	63	0,73	20	0,46
Сложный кариотип (СК) (≥3 ХА)									
есть	19 (43)	13		6		83		11	
нет	25 (57)	55	0,05	29	0,002	40	0,0007	31	0,20

Продолжение таблицы 10

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	р	3-л. БСВ (%)	р	3-л. КЧР (%)	р	3-л. КТЛ (%)	р
Моносомный кариотип (МК)									
есть	8 (18)	31		13		75		12	
нет	36 (82)	47	0,21	21	0,009	54	0,02	25	0,63
Сочетание МК и СК									
МК-СК-	23 (52)	55		27		38		35	
МК-СК+	13 (30)	16		9		83		8	
МК+СК+	6 (14)	0	0,08	0	<0,001	83	<0,001	17	0,23
Изолированная аномалия 7	11 (25)	60		28		39		33	
Другие аномалии	33 (75)	30	0,09	23	0,09	57	0,07	20	0,90
Изолированные аномалии 5 и 7	22 (50)	58		29		40		31	
Сочетанные*	22 (50)	14	0,02	10	0,002	76	0,002	14	0,32
Изолированная 5q	11 (25)	55		49		19		32	
Изолированные -7 или 7q-	11 (25)	59		28		39		33	
Сочетанные*	22 (50)	14	0,06	10	0,01	76	0,01	14	0,60

Примечание: сочетанные* - аномалии хромосом 5 / 7 в сочетании с перестройками других хромосом; 3л. – трехлетняя

Дальнейшее исследование проведено на трех цитогенетических группах, которые отличались по наличию или отсутствию в них сложного и моносомного кариотипов.

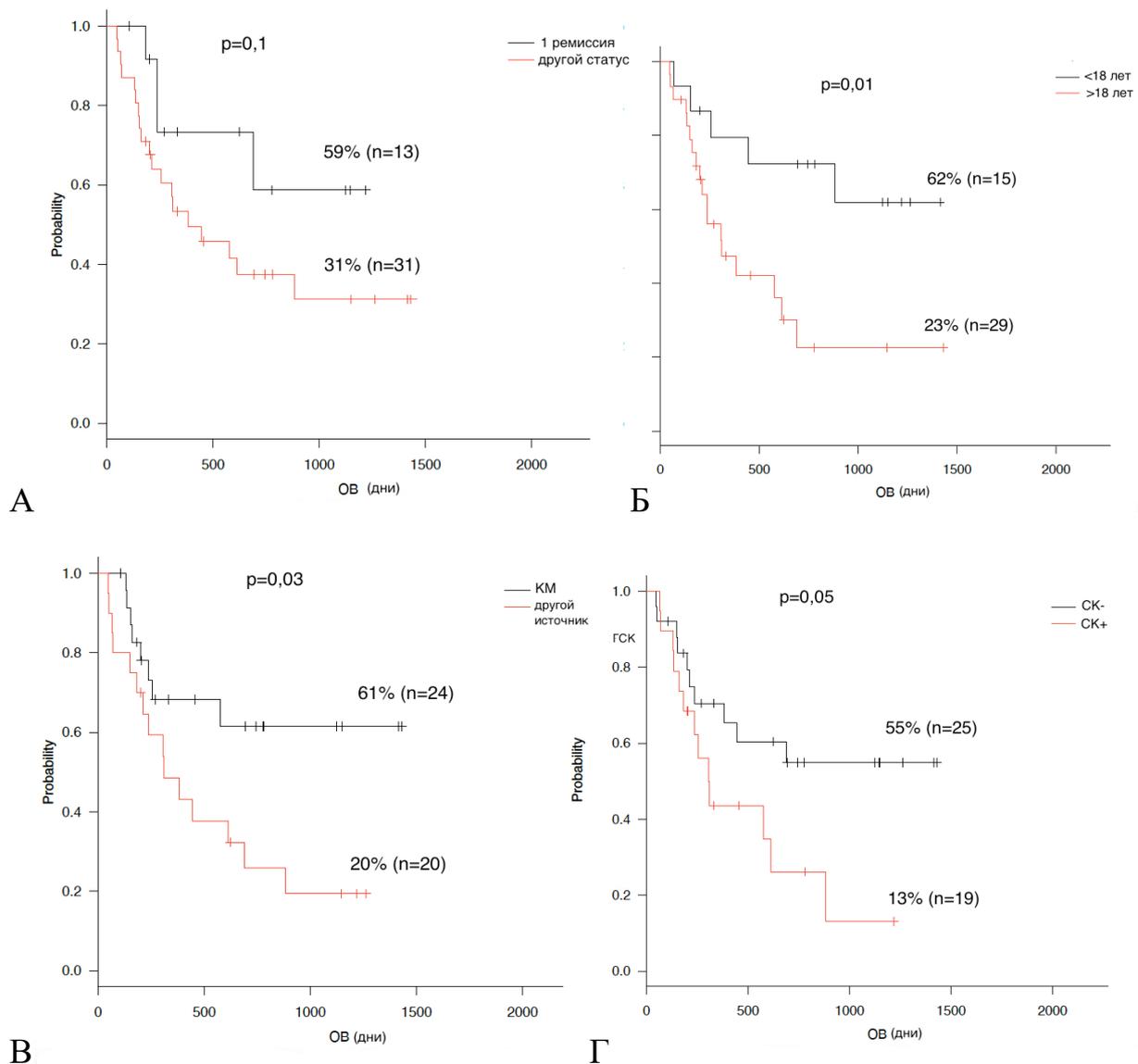


Рисунок 19 – Общая выживаемость больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7 в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А); возраста (Б); источника стволовых клеток (В); и наличия сложного кариотипа (Г)

Группы МК-СК-, МК-СК+ и МК+СК+ были представлены 23 (52 %), 13 (30 %) и 6 (14 %) пациентами соответственно. При этом группу МК+СК-, состоящую всего из 2 больных, в данном разделе работы не учитывали. Как оказалось, БСВ и ОВ были самыми высокими для группы МК-СК-, а низкими - для МК-СК+ и

МК+СК+ (27% vs. 9% vs. 0%, $p<0,001$ и 55% vs. 16% vs. 0%, $p=0,08$ для БСВ и ОВ соответственно). Медианы ОВ для МК-СК-, МК-СК+ и МК+СК+ групп составили 2186, 575, 237 дней, а БСВ – 444, 225 и 70,5 дней соответственно (Рисунок 21 А, Б).

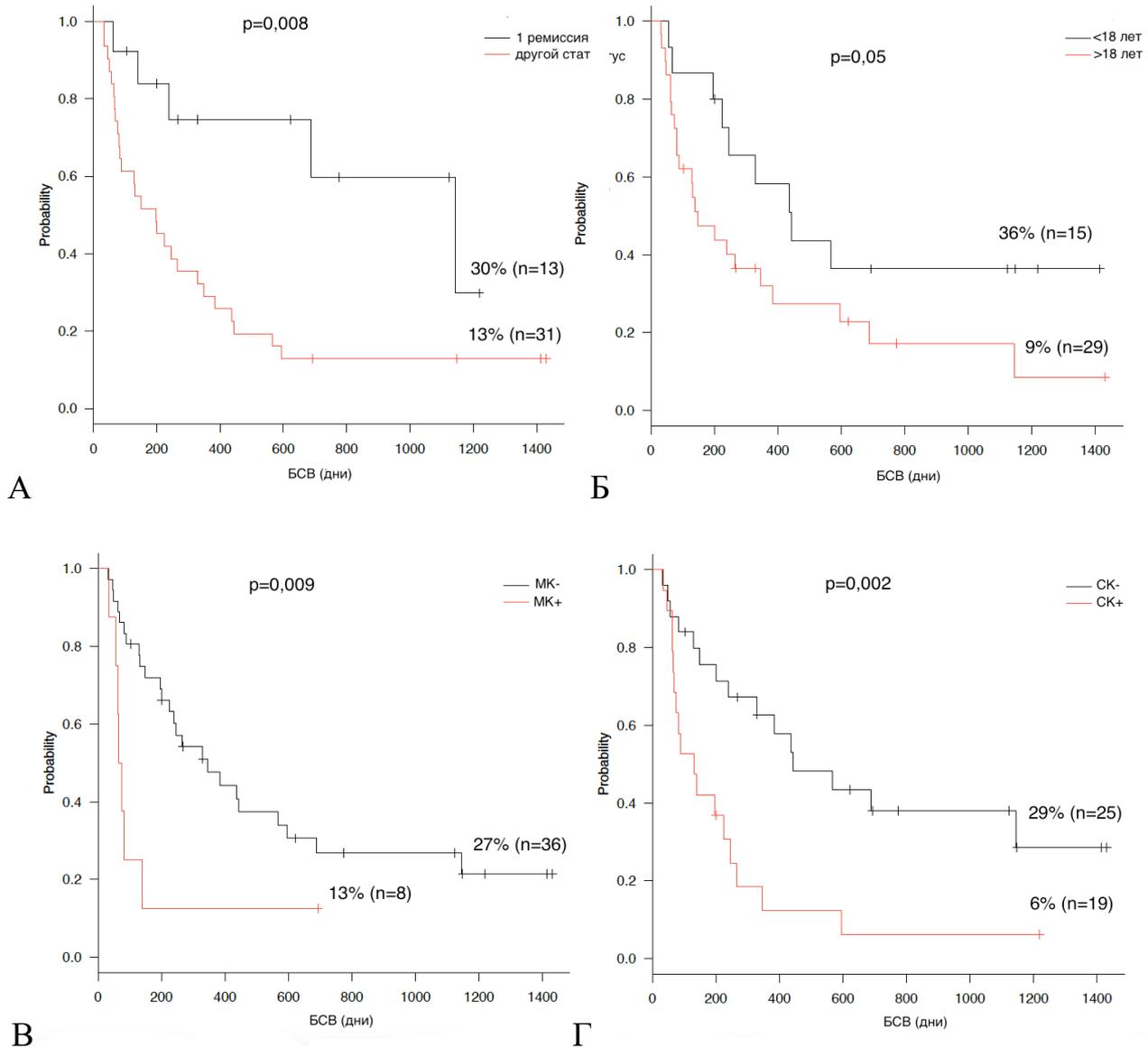


Рисунок 20 – Бессобытийная выживаемость больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7 в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А); возраста (Б); наличия моносомного кариотипа (В); и сложного кариотипа (Г)

Более того, кумулятивная частота рецидивов у больных с МК-СК+ и МК+СК+ была достоверно выше, чем у больных с МК-СК- (83% и 83% vs. 38%, $p<0,001$), в то время как не связанная с заболеванием трансплантационная

летальность в этих группах больных статистически не различалась (Рисунок 21 В). Выяснение возможного негативного влияния выявленных цитогенетических аномалий на БСВ, ОВ и КЧР показало, что оно было наибольшим в группе больных с сочетанными аномалиями хромосом 5 и 7, и наименьшим – у больных с изолированной аномалией хромосомы 5 и у пациентов с изолированной аномалией хромосомы 7 (10 % vs. 28 % vs. 49%,

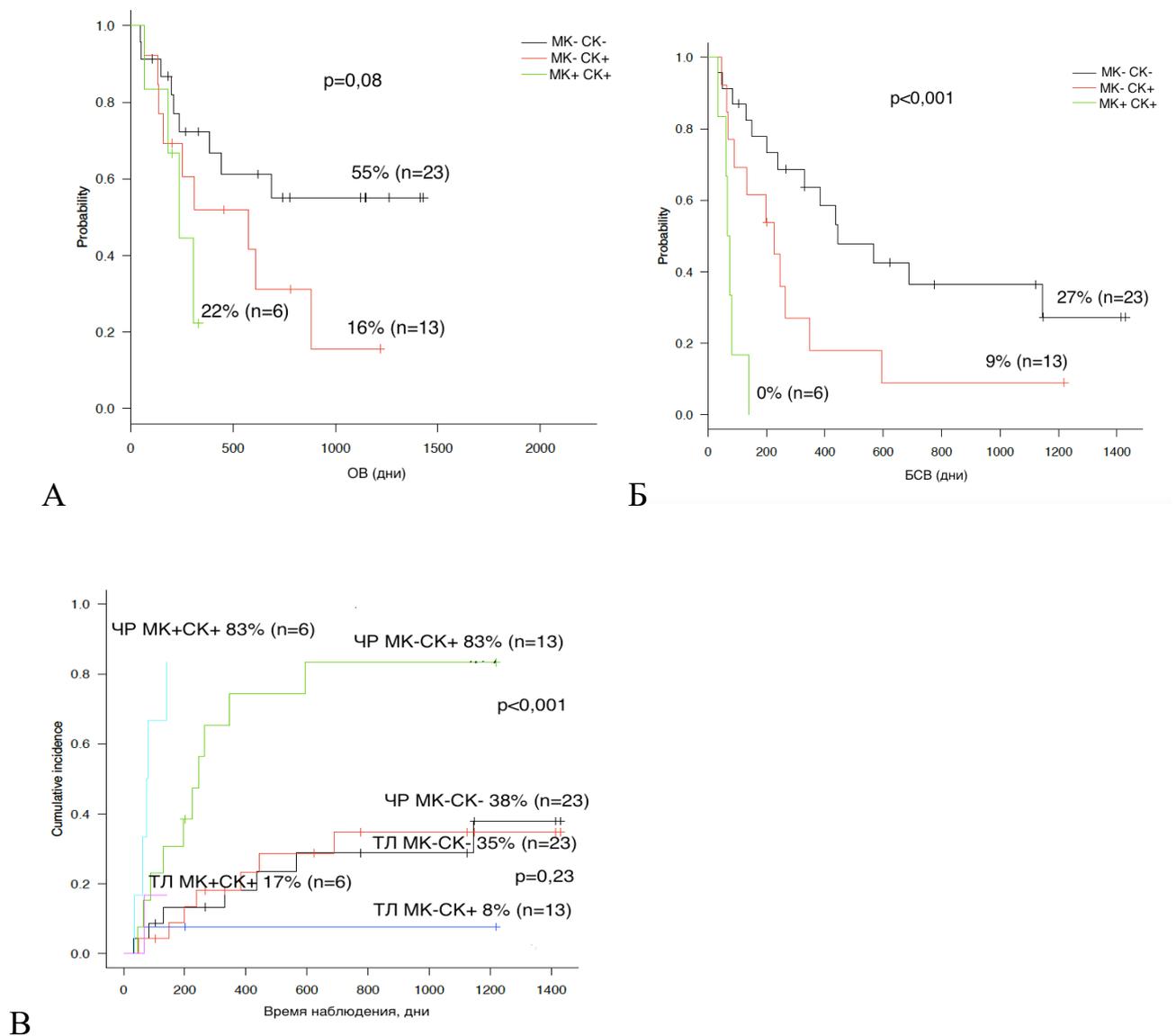


Рисунок 21. Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость, кумулятивная частота рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности (В) после алло-ТГСК у больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и 7 в кариотипах МК-СК-, МК-СК+ и МК+СК+

$p=0,01$; 14 % vs. 59 % vs. 55 %, $p=0,06$ и 76 % vs. 39 % vs. 19 %, $p=0,01$ для БСВ, ОВ и КЧР соответственно) (Рисунок 22).

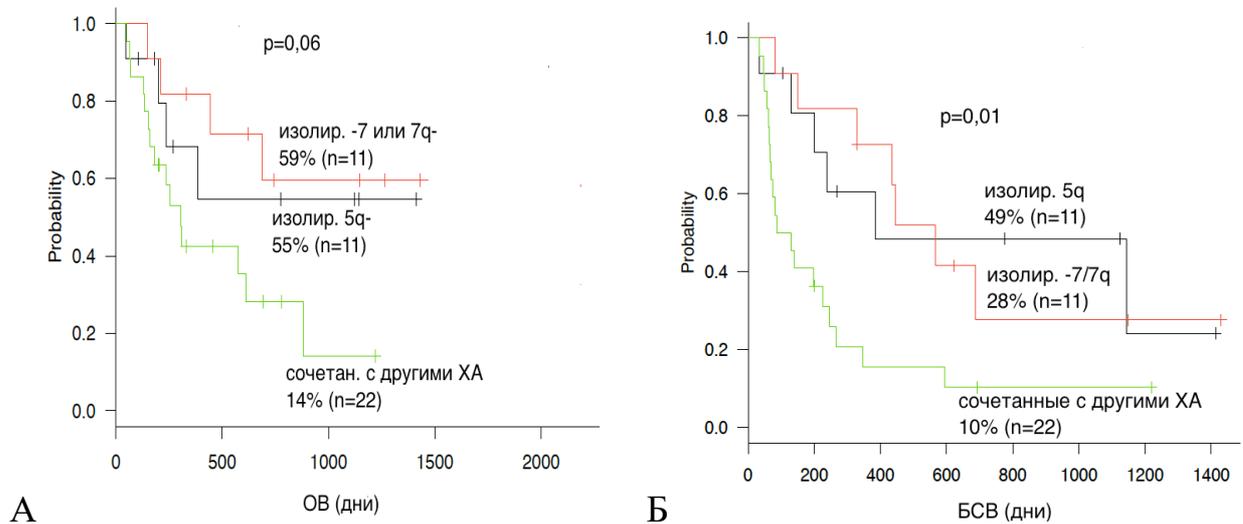


Рисунок 22 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость больных ОМЛ после алло-ТГСК в зависимости от наличия в кариотипе изолированных аномалий хромосом 5 или 7, а также их сочетания с аномалиями других хромосом

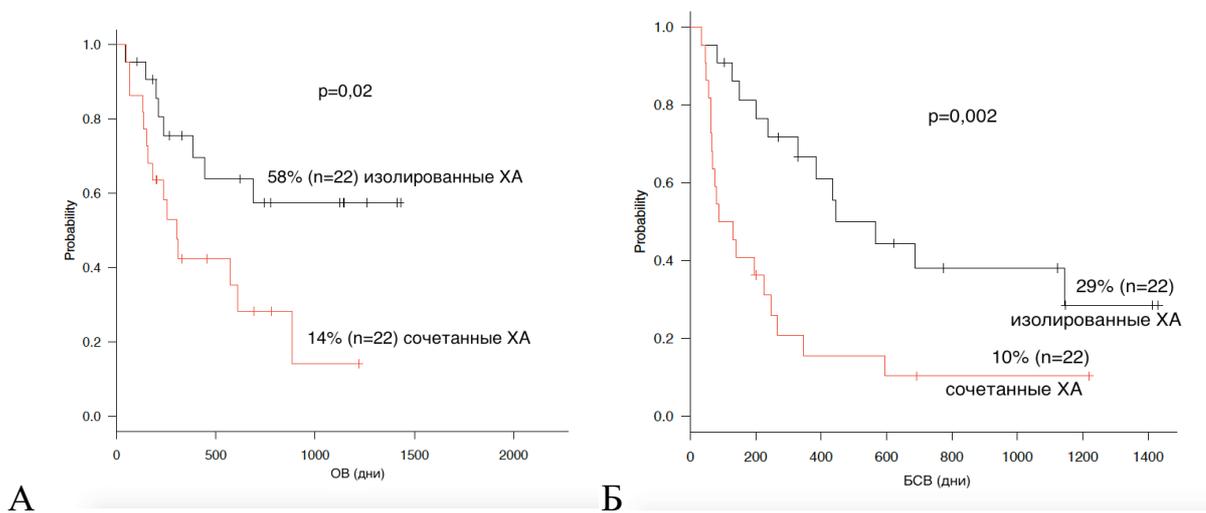


Рисунок 23 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость больных ОМЛ в зависимости от наличия изолированных или сочетанных с другими перестройками нарушений хромосом 5 и 7

Отсюда, более благоприятной в прогностическом отношении выглядела объединенная группа больных с изолированными аномалиями хромосом 5 и 7,

чем в случае их сочетания с другими хромосомами (29 % vs. 10 %, $p=0,002$; 58 % vs. 14 %, $p=0,02$; 40 % vs. 76 %, $p=0,002$ для БСВ, ОВ, КЧР соответственно) (Рисунки 23, 24).

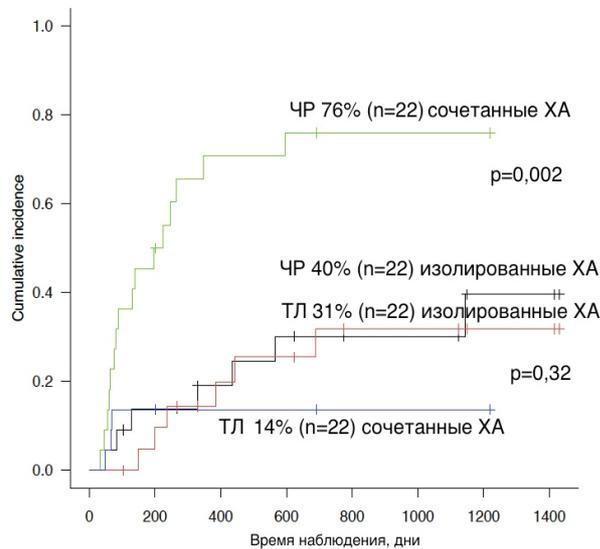


Рисунок 24. Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности после алло-ТГСК у больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и 7 в зависимости от наличия изолированных или сочетанных с другими перестройками нарушений

Как видно из данных, представленных в таблице 9, на рисунках 19, 20 и 25, БСВ и ОВ у больных со сложным кариотипом была достоверно ниже, а частота рецидивов после ТГСК выше, чем у больных, не имеющих СК (6 % vs. 29 %, $p=0,002$; 13 % vs. 55 %, $p=0,05$ и 83 % vs. 40 %, $p=0,0007$ для БСВ, ОВ и КЧР соответственно). Помимо этого, достоверно низкая БСВ и высокая КЧР были получены нами в группах больных с МК+, когда они сравнивались с таковыми у больных с МК- (13 % vs. 21 %, $p=0,009$, 75 % vs. 54 %, $p=0,02$ для БСВ, КЧР соответственно).

Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами укорочения бессобытийной и общей выживаемости больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7 являются: а) возраст больных >18 лет ($p=0,004$ и $p=0,01$ соответственно); б) статус заболевания на момент выполнения алло-ТГСК иной, чем 1 ремиссия ($p=0,003$ и $p=0,01$); в) иной источник ГСК, чем костный мозг

($p=0,02$ только для ОВ); и г) наличие в клетках моносомного кариотипа ($p=0,01$, только для БСВ) (Таблица 11).

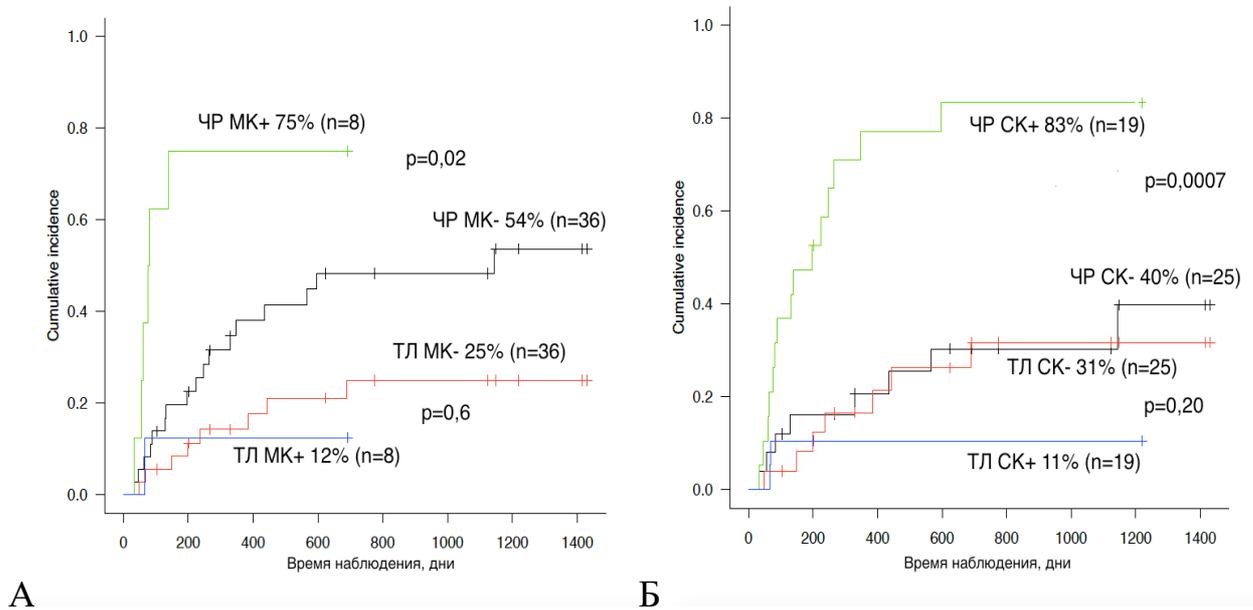


Рисунок 25. Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности после алло-ТГСК у больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и 7 в зависимости от наличия сложного (А); или моносомного (Б) кариотипов

Проведенное исследование на данной выборке больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и 7, которые частично были представлены у больных со сложным и моносомным кариотипами и их сочетанием, выявило дополнительное влияние на результаты алло-ТГСК ряда цитогенетических характеристик. Среди них сложный и моносомный кариотипы, которые оказывали неблагоприятный эффект на результаты лечения больных с помощью алло-ТГСК, о чем свидетельствует обнаруженное в работе укорочение БСВ и ОВ и увеличение частоты рецидивов в этих группах. По нашим данным, соответствующим литературным [100,148, 249,260], сочетание моносомного и сложного кариотипов (МК+СК+) было самым неблагоприятным, что ещё раз указывает на дополнительный негативный вклад МК, который входит в состав сложного кариотипа, а его присутствие является независимым предиктором выживаемости больных.

Таблица 11. Многофакторный анализ ОВ и БСВ после алло-ТГСК у больных ОМЛ с аномалиями хромосом 5 и/или 7

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	
Возраст больных ≥18 лет	3,89	1,35-11,24	0,01	3,31	1,44-7,59	0,004
Статус заболевания на момент ТГСК (другой, чем 1 КГР)	3,89	1,28-11,90	0,01	4,27	1,60-11,37	0,003
Иной источник ГСК, чем костный мозг	2,67	1,12-6,45	0,02			
Моносомный кариотип (есть)				3,24	1,29-8,09	0,01

3.3. Острый миелоидный лейкоз с гипердиплоидным кариотипом

Согласно принятого определения гипердиплоидным называется кариотип, в котором имеются дополнительные экстра хромосомы любой гомологичной пары, и, отсюда, число хромосом в клетке становится 47 и более. Известно, что любая приобретаемая клеткой лишняя хромосома, становится причиной хромосомной нестабильности, склонной к накоплению хромосомных aberrаций [261]. Общеизвестно, что гипердиплоидные варианты ОМЛ (ГВ-ОМЛ) различаются между собой модальными числами хромосом. Большинству этих наблюдений свойственны 1 или 2 хромосомных приобретения при модальном числе хромосом 47-48, что позволяет их относить в группу «низко гипердиплоидных». Реже встречаются выделенные недавно «высоко гипердиплоидные» ОМЛ с числом хромосом 49-65 [98,209]. Кроме того, описаны ОМЛ с три- и тетраплоидными наборами хромосом (69 или 92 соответственно) или близкими к ним [66,257,301].

Что касается прогностической ценности отдельных трисомных или тетрасомных хромосомных пар, из которых самыми частыми являются трисомии 8, 13 и 21, она пока не изучалась. В то же время случаи ОМЛ с изолированными трисомиями, как правило, относили в группу промежуточного цитогенетического риска, хотя результаты их лечения по сравнению с другими абберрациями были хуже [64,92,94, 120,159,183,185,192,308].

Следует обратить внимание, что при обнаружении в клетках больных ГК трех экстра хромосом, а при наличии структурных аномалий, и меньше 3, этот кариотип соотносится со “сложным”. В данном контексте ГК может быть также рассмотрен или как “чистый” гипердиплоидный без структурных аббераций, или как гипердиплоидный со структурными аномалиями, что важно учитывать при анализе результатов лечения. При этом следует обращать внимание и на характер структурных аномалий, поскольку их наличие в клетке может также отразиться на результатах лечения.

3.3.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу исследования составили 47 больных, из которых были 21 (45 %) женщины и 26 (55 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 1 года до 58 лет с медианой 23,9 года. Кариотип лейкозных клеток всех пациентов имел >46 хромосом. De novo ОМЛ имел место у 33 (70 %) пациентов, а вторичный ОМЛ - у 14 (30 %). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 12. Как видно из таблицы, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР - у 13 (28 %) пациентов, во второй или третьей КГР - у 7 (15 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 27 (57 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 31 (66 %) больного, режим МАК - у 16 (34 %). Источниками гемопоэтических стволовых клеток были

Таблица 12 – Характеристика больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		47 (100)
De novo ОМЛ		33 (70)
Вторичный ОМЛ		14 (30)
Пол больного	женский	21 (45)
	мужской	26 (55)
Возраст, лет	<18	19 (40)
	≥ 18	28 (60)
Медиана (диапазон) возраста на момент ТГСК, лет		23,9 (1 - 58)
Цитогенетика	МЧХ 47-48	31 (66)
	МЧХ 49-65	13 (28)
	МЧХ ≥65	3 (6)
	«Чистый» ГК	25 (43)
ГК со структурными aberrациями хромосом		22 (47)
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	13 (28)
	≥2 ГКР	7 (15)
	Активная стадия	27 (57)
Источник ГСК	Костный мозг	23 (49)
	Периферическая кровь	21 (45)
	Комбинация	3 (6)
Режим кондиционирования	МАК	16 (34)
	РИК	31 (66)
Донор	Родственный HLA-совместимый	9 (19)
	Неродственный HLA-совместимый	32 (68)
	Гаплоидентичный	6 (13)
	женщина	23 (49)
	мужчина	24 (51)
Медиана (диапазон) клеток CD34+, x10 ⁶ /кг		5,8 (1,2 - 15,8)

костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 23 (49 %), 21 (45 %) и 3 (6 %) больных соответственно. Донор женского пола был у 23 (49 %) больных, а мужского – у 24 (51%). Медиана трансплантированных CD34+ клеток составляла $5,8 \times 10^6$ кг массы тела (диапазон 1,2 - 15,8).

У 31 (66 %) больного ГВ-ОМЛ была зарегистрирована низкая гипердиплоидия с модальным числом хромосом (МЧХ) 47-48. У 13 (28 %) пациентов наблюдалась высокая гипердиплоидия с МЧХ 49-65, у 3 (6 %) – число хромосом было близким к три- и тетраплоидному набору (Рисунок 26). Детальная характеристика хромосомных нарушений представлена в таблице 13.

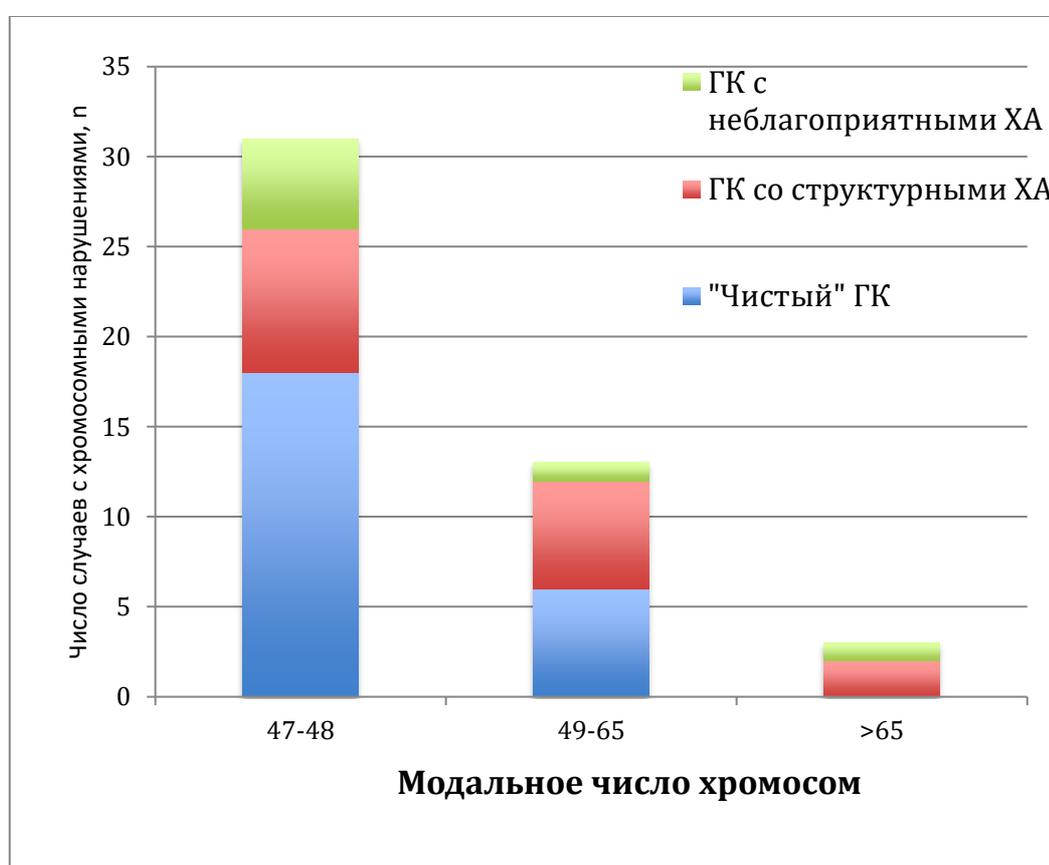


Рисунок 26 – Структура хромосомных анеуплоидий в группах больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом, различающихся модальным числом хромосом

При этом в случае присутствия нескольких гипердиплоидных клонов, модальное число определяли по наибольшему из представленных в кариотипе числу хромосом. Структурные aberrации хромосом в ГВ-ОМЛ были выявлены у 22 (47 %) пациентов, в то же время «чистые», т. е. без структурных аномалий гипердиплоидные кариотипы, наблюдались у 25 (43 %) больных.

Таблица 13 – Кариотипы больных с гипердиплоидным вариантом ОМЛ

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА / НХА
«Чистый» гипердиплоидный кариотип			
1	Ж, 7	47,XX,+8[10]/46,XX[10]	-/-
2	М, 12	47,XY,+8[7]/46,XY[13]	-/-
3	М, 18	47,XY,+8[14]/46,XY[6]	-/-
4	М, 27	47,XY,+8[4]/46,XY[16]	-/-
5	Ж, 28	47,XX,+8[17]/46,XX[3]	-/-
6	Ж, 33	47,XX,+8[16]/46,XX[4]	-/-
7	М, 51	47,XY,+8[8]/46,XY[10]	-/-
8	Ж, 56	45,XX,-7[5]/47,XX,+4,+8,-18[2]/46,XX[1]	-/+
9	Ж, 2	47,XX,+21[18]/46,XX[2]	-/-
10	М, 2	47,XY,+21[14]/46,XY[6]	-/-
11	М, 37	47,XX,+21[18]/46,XX[2]	-/-
12	Ж, 52	47,XX,+21[5]/46,XX[15]	-/-
13	Ж, 52	47,XX,+21[5]/46,XX[15]	-/-
14	Ж, 58	47,XX,+21[4]/48,XX,+21x2[5]/46,XX[11]	-/-

Продолжение таблицы 13

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА / НХА
15	М, 26	47,XX,+22[7]/46,XX[13]	-/-
16	Ж, 32	47,XX,+22[2]/46,XX[18]	-/-
17	Ж,30	47,XX,+11[14]/46,XX[6]	-/-
18	М, 9	47,XY,+X[5]/46,XY[15]	-/-
19	Ж, 20	47,XY,+4[10]/48,XX,+4,+13[10]	-/-
20	Ж, 39	49,XX,+4,+4,+8[14]/46,XX[6]	≤3/-
21	Ж, 37	50,XX,+X,+8,+13,+20[6]/46,XX[14]	≥4/-
22	Ж, 1,5	50,XX,+7,+8,+10,-18,+20,+21[16]/46,XX[4]	≥4/-
23	М, 28	50,XY,+4,+8,+10,+22[13]/47,XY,+8[8]/46,XY[2]	≥4/-
24	М, 11	52,XY,+8,+10,+13,+19,+21,+22[12]	≥4/-
25	М, 32	54,XY,+5,+6,+7,+8,+13,+14,+19,+21[15]	≥4/-
Гипердиплоидный кариотип со структурными нарушениями			
26	Ж, 7	47,XX,t(6;9)(p23;q34),+8[1]/46,XX[19]	≤3/+
27	М, 10	47,XY,del(7)(q32),der(17)t(13;17)(q14;q25),+21[8]/46,XY[14]	≥4/+
28	Ж, 3	47,XX,del(11)(p12p15),+22[6]/47,XX,del(11)(p12p15),+21[2]/48,XX,+21,+mar[2]	≥4/-

Продолжение таблицы 13

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА / НХА
29	М, 26	47,XY,add(4)(q31),-18,-21,+add(22)(q13)x3[20]	≥4/-
30	Ж, 31	47,X,t(X;3)(p11;p2?5),i(1)(q10),+ 6 ,der(6)t(6;8)(p2?4;q24)x2,del(7)(q11),der(8)t(6;8) (p2?4;q24)[7]/46,XX[13]	≥4/+
31	Ж, 2	47,XX,+ 15 ,t(16;21)(q24;q22)[20]	≤3/-
32	М, 3	48,XY,t(6;9)(p23;q34),+ 8 ,+ 13 [20]	≤3/+
33	М, 38	48,XY,+ 9 ,del(11)(p13),+ 21 [2]/46,XX[28]	≤3/-
34	М, 4	48,XY,add(1)(p36),-2,add(3)(q2?),add(4)(q32),+ 14 ,+ 22 ,+mar[20]	≥4/-
35	М, 35	48,XY,t(1;12)(p13;q13),del(3)(q21q25),+ 8 ,+ 13 [13]/46,XY[7]	≥4/-
36	М, 26	48,XY,+ 7 ,del(11)(q23),add(17)(q25),+ 19 [19]/46,XY[1]	≥4/-
37	М,49	48,XY,+mar1,+mar2[8]/46,XY[12]	≤3/-
38	М, 42	46,XY,i(17)(q10)[6]/49,XY,+ 12 ,+ 13 ,i(17)(q10),+ 19 [9]/46,XY[5]	≥4/+
39	М, 11	49,XY,+ X ,+ Y ,+ 8 ,add(8)(q24)[20]	≥4/-
40	Ж, 3	49,XX,t(3;16)(p21;q22),+ 8 ,+ 10 ,der(13)t(2;13)(q21;p11),+ 19 [11]/46,XX[9]	≥4/-
41	Ж, 1	49,XX,+ X ,+ 3 ,t(16;17)(q24;q11)[13]/49,idem,+ 21 [7]	≥4/-
42	М, 28	49,XX,+ 8 ,+ 8 ,+mar[15]	≤3/-

Продолжение таблицы 13

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА / НХА
43	М, 2	50,XY,+X,add(X)(q28),del(1)(q42),t(7;9)(p15;q34),+8,+10,-14,+19,+21[3]/ 46,XY[27]	≥4/-
44	М, 42	53,XY,+Y,+8,+10,t(12;13)(q14;p11),+13,add(13)(q14),+18,+19,+20[12]/46,XY[8]	≥4/-
45	М, 3	75,<3n>,XY,-X,-1,der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2,+3,+4,+5, del(5)(q13)x2,+6,-7,+8,del(8)(q11q23),-9,+13, der(13)t(1;13)(q21;q34)x2,+15,-17,+19,+20,+21,+22[13]/ 46,XY[7]	≥4/+
46	М, 36	85-88,<4n>,XXXX,+2,+3,+4,-6,+8,-13,-15,-15,-16,-18,-22,+mar[7]/46,XX[13]	≥4/-
47	М, 21	88-90,<4n>,XXY,-Y,del(2)(q24)x2,-10,-12,-12,add(12)(p13)x2[12]/46,XY[8]	≥4/-

Примечание: СХА – структурные хромосомные аномалии, НХА – неблагоприятные хромосомные аномалии

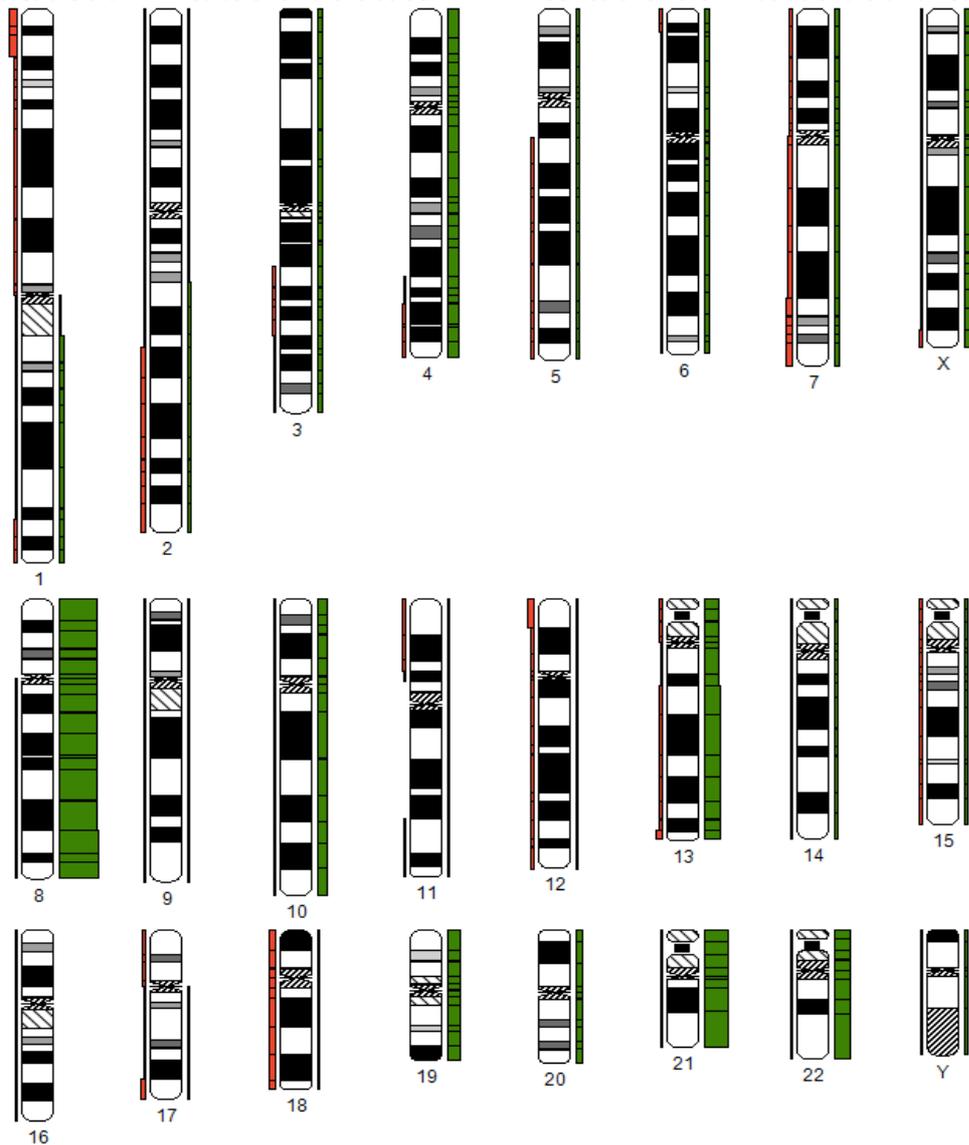


Рисунок 27 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больших ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

У 19 (40 %) пациентов ГВ-ОМЛ был выявлен сложный кариотип со структурными aberrациями, а неблагоприятные аномалии хромосом, к которым относили 5q-, -7/7q-, 17p-, t(6;9), были зарегистрированы у 7 (19 %) больных.

Стоит заметить, что у 16 из 19 (74 %) пациентов со структурно-сложным гипердиплоидным кариотипом число хромосомных нарушений равнялось 4 и более. Распределение хромосомных анеуплоидий для каждой пары хромосом оказалось неслучайным, что показано на рисунке 27. Одна из этих кариограмм клетки костного мозга больного №45 представлена на рисунке 28.

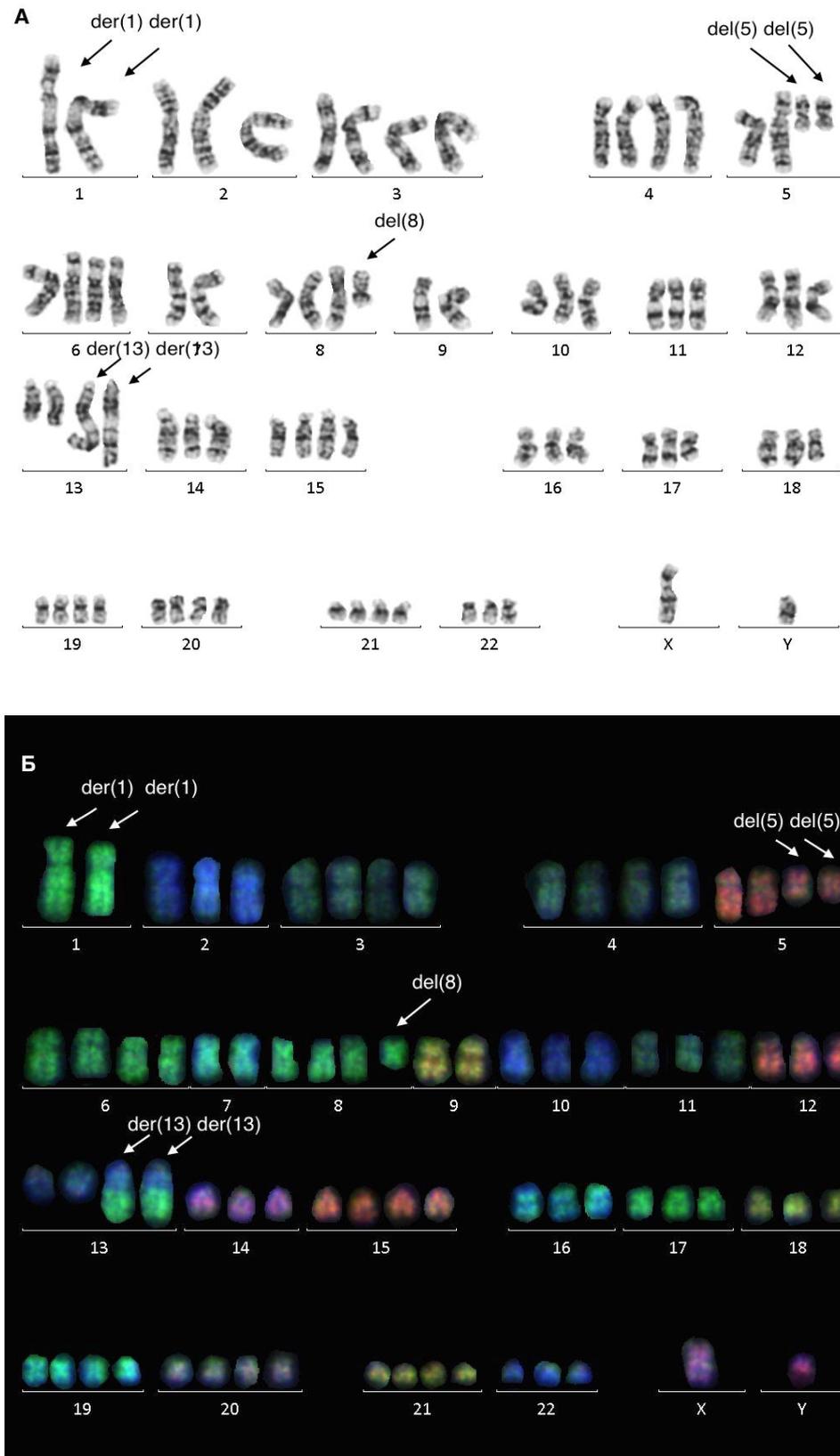


Рисунок 28 – Кариограмма больного ОМЛ (№45) с гипердиплоидным кариотипом и неблагоприятной абберацией хромосомы 5 (5q-); GTG-бэндинг (А) и mFISH (Б)

В нашей когорте ГВ-ОМЛ трисомия 8-й хромосомной пары была самой частой числовой аномалией, которая была представлена в 22 (50 %) наблюдениях и входила в кариотипы с различным модальным числом. Как единственная количественная aberrация она имела место у 7 (32 %) больных, а у 15 (68 %) пациентов комбинировалась с другими аномалиями числа и структуры хромосом. В двух наблюдениях (№26, 32) трисомия 8 сочеталась с транслокацией t(6;9), а в одном (№8) - с моносомией 7-й хромосомной пары, в результате чего эти пациенты были отнесены к группе ГВ-ОМЛ с неблагоприятными aberrациями. Трисомия хромосомы 21 была представлена у 14 (32 %) пациентов и заняла вторую позицию по частоте выявления в группе ГВ-ОМЛ. Она имела место в кариотипах с различным модальным числом хромосом, при этом у 7 (50 %) пациентов трисомия 21 была единственной числовой аномалией, а у 7 (50 %) – в комбинации с другими aberrациями. Следующие по частоте встречаемости трисомий в нашей группе были хромосомы 13-й и 22-й пар, которые были зарегистрированы в 7 (16 %) наблюдениях каждая. Трисомия 22-й хромосомы как единичная aberrация была выявлена у 2 (29 %) пациентов, а в сочетании с другими аномалиями хромосом – у 5 (71 %) больных, у одного из них (№28) она комбинировалась с трисомией 21 и делецией 11p. Трисомия 13-й хромосомной пары была представлена только в комплексе с другими aberrациями хромосом.

В заключении следует отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 7 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 9-15).

3.3.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Анализ результатов алло-ТГСК в группе больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом, показал, что 3-летняя БСВ равнялась 29 % (медиана выживаемости 131 день), ОВ - 28 % (медиана выживаемости 337 дней), а КЧР и трансплантационная летальность составляли 52 % и 19 % соответственно.

Таблица 14 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	р,	3-л. БСВ (%)	р	3-л. КЧР (%)	р	3-л. ТЛ (%)	р
De novo ОМЛ	33 (70)	39		33		58		9	
Вторичный ОМЛ	14 (30)	19	0,07	19	0,14	38	0,28	43	0,006
Пол больного									
Женский	21 (45)	41		39		32		29	
Мужской	26 (55)	27	0,33	21	0,17	68	0,02	11	0,15
Возраст, лет									
<18	19 (40)	29		21		58		21	
≥18	28 (60)	42	0,22	32	0,18	50	0,30	18	0,79
Статус на момент ТГСК									
КГР	20 (43)	50		41		49		10	
активная стадия	27 (57)	19	0,003	17	0,002	57	0,11	26	0,16
Источник ГСК									
Костный мозг	23 (49)	39		29		54		17	
Другой	24 (51)	35	0,91	30	0,74	49	0,93	21	0,79

Продолжение таблицы 14

Донор									
HLA-совместимый родственный	9 (19)	53		37		52		11	
HLA-совместимый неродственный	32 (68)	36		36		42		22	
Гаплоидентичный	6 (13)	0	0,16	0	0,46	83	0,45	17	0,78
Донор - женщина	23 (49)	30		28		59		13	
Донор - мужчина	24 (51)	39	0,64	27	0,98	52	0,48	21	0,45
Режим кондиционирования									
МАК	16 (34)	39		37		50		13	
РИК	31 (66)	30	0,18	21	0,31	56	0,95	23	0,35
Количество CD34+ клеток									
≥5,3x10 ⁶ /кг	23 (34)	37		30		53		17	
<5,3x10 ⁶ /кг	22 (66)	32	0,95	33	0,84	44	0,57	23	0,69
Структурные aberrации									
есть	20 (43)	34		29		45		26	
нет	27 (57)	39	0,37	31	0,69	59	0,35	10	0,16
МЧХ 47-48	31 (66)	30		25		55		20	
МЧХ 49-65	13 (28)	33		30		47		23	
МЧХ >65	3(6)	67	0,56	67	0,45	33	0,59	0	0,65

Продолжение таблицы 14

Общая когорта ОМЛ с ГК									
НХА-	40 (85)	35		35		52		13	
НХА+	7 (15)	0	0,001	0	0,03	43	0,73	57	0,005
Структурно-сложный ГК									
НХА-	14 (74)	42		42		50		8	
НХА+	5 (26)	0	0,03	0	0,15	60	0,98	40	0,10
Трисомия 8	24	36		36		43		21	
Другие трисомии	23	22	0,41	22	0,41	60	0,29	18	0,86
Трисомия 21	16	23		25		62		13	
Другие трисомии	31	32	0,77	33	0,52	44	0,13	23	0,39

Примечание: МЧХ – модальное число хромосом; НХА – неблагоприятные хромосомные aberrации: -7/7q-,5q-,17p,
t(6;9); 3-л. – трехлетняя.

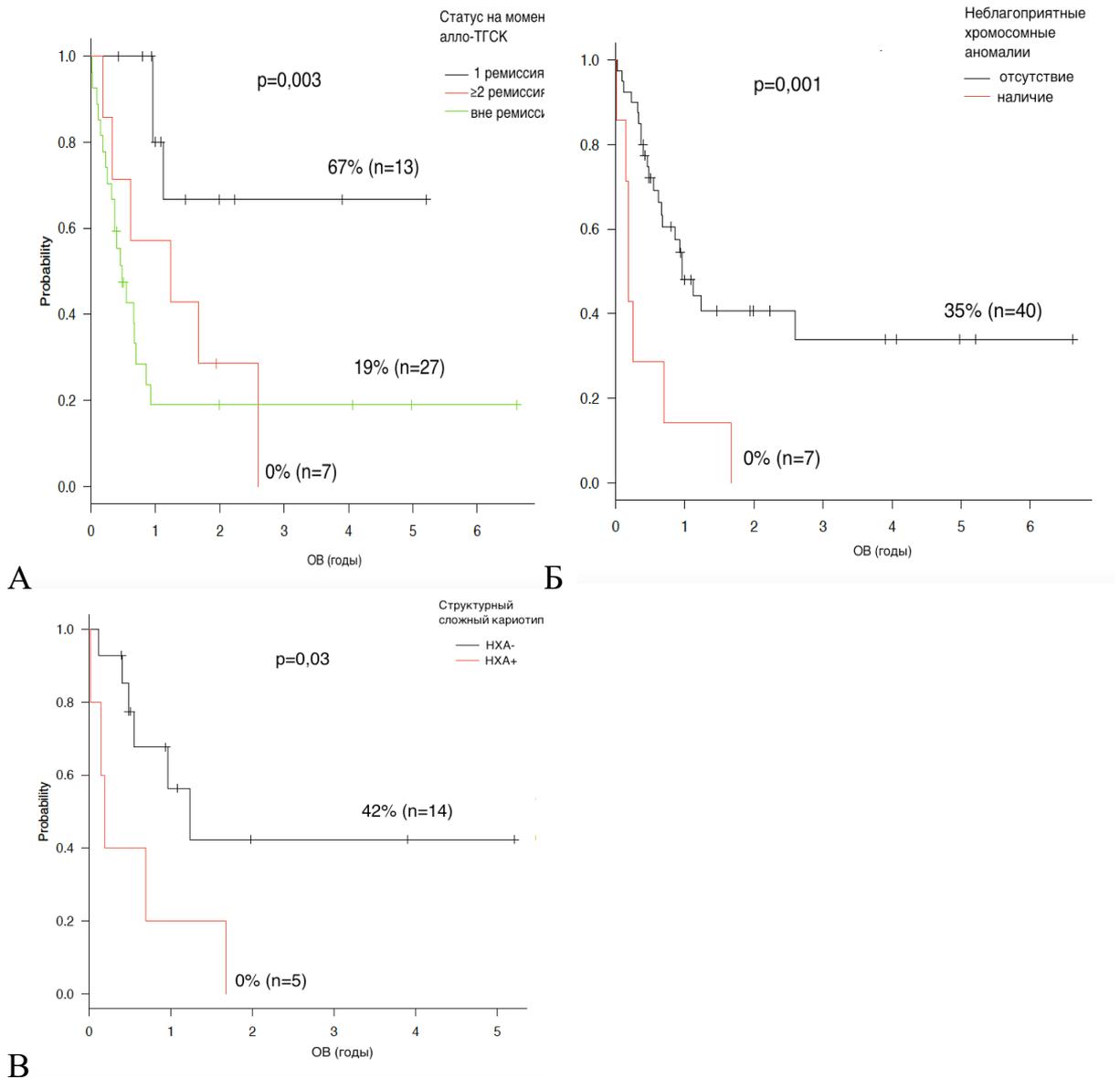


Рисунок 29 – Общая выживаемость больных ГВ-ОМЛ в зависимости: от статуса заболевания на момент ТГСК (А); присутствия неблагоприятных хромосомных aberrаций во всей когорте ГВ-ОМЛ больных (Б); и в отдельной группе со структурно-сложным гипердиплоидным кариотипом (В)

Однофакторный анализ показал (Таблица 14), что БСВ и ОВ больных ОМЛ с ГК после алло-ТГСК были достоверно выше: а) при наличии ремиссии перед выполнением алло-ТГСК (41% vs 17%, $p=0,002$ для БСВ; и 50% vs 19%, $p=0,003$ для ОВ); и б) в отсутствие НХА в кариотипе (35% vs 0%, $p=0,03$ для БСВ; и 35% vs 0%, $p=0,001$ для ОВ) (Рисунок 29).

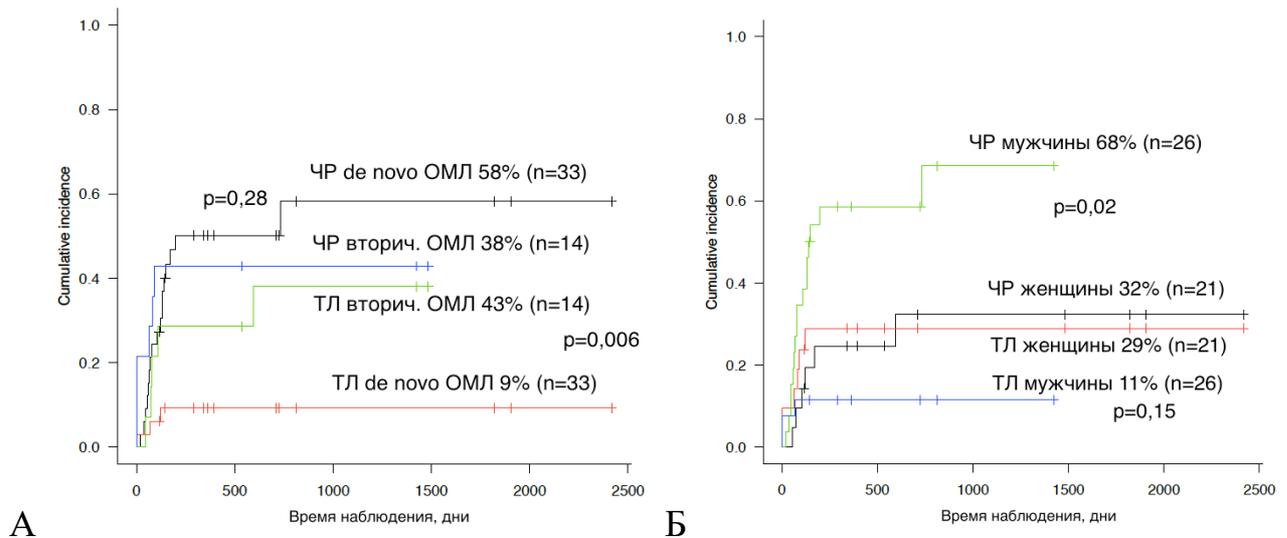


Рисунок 30 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности в зависимости от первичного или вторичного характера заболевания (А); пола больных (Б) с гипердиплоидным кариотипом ОМЛ.

Более высокая частота не связанной с заболеванием летальности наблюдалась в группе больных ОМЛ с наличием в кариотипе НХА (57% vs 13%, $p=0,005$) (Таблица 14). По сравнению с больными ОМЛ de novo БСВ у больных со вторичным ОМЛ имела тенденцию к снижению (19 % vs 33 %, $p=0,14$), что, по-видимому, было связано с более высокой их трансплантационной летальностью (43 % vs 9 %, $p=0,006$). Кроме того, БСВ была существенно ниже у лиц мужского пола по сравнению с женским (21% vs 39 %, $p=0,17$), что ассоциировалось с более высокой частотой рецидивов (68% vs 32 %, $p=0,02$) (Рисунок 30).

Дополнительно был проведен анализ в группе больных со структурно-сложным ГВ-ОМЛ ($n=19$), который обнаружил укорочение ОВ при наличии в ГК неблагоприятных aberrаций (0% vs 42%, $p=0,03$) (Рисунок 29). Кроме того, в группе больных с МЧХ 47-48 ($n=31$) нами была выявлено достоверное различие в БСВ между пациентами с ГК без структурных перестроек и с таковыми (42% vs. 7%, $p=0,03$). В то же время не было обнаружено различий в результатах алло-ТГСК у пациентов с 3 и ≥ 4 хромосомными aberrациями на кариотип.

Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами ухудшения общей и бессобытийной выживаемости у больных ГВ-ОМЛ являются: а) активная стадия заболевания на момент аллогенной трансплантации

($p=0,004$ и $p=0,006$ соответственно); и б) наличие неблагоприятных aberrаций хромосом в кариотипе ($p=0,002$ только для ОВ) (Таблица 15).

Таблица 15 – Многофакторный анализ ОВ и БСВ больных ОМЛ с гипердиплоидией

Факторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Активная стадия заболевания на момент трансплантации	3,23	1,42-7,30	0,004	3,13	1,43-6,85	0,004
Наличие в кариотипе неблагоприятных хромосомных aberrаций	3,81	1,58-9,17	0,002			

Выполненное впервые на данной выборке больных с ГВ-ОМЛ исследование выявило дополнительное влияние на результаты алло-ТГСК ряда цитогенетических характеристик, к которым относятся такие заведомо неблагоприятные цитогенетические аномалии, как транслокация $t(6;9)$, моносомия 7, делеции 5q, 7q и 17p. По нашим данным, соответствующим литературным [98], сочетание гипердиплоидии с НХА было самым неблагоприятным и прослеживалось не только на общей группе пациентов ОМЛ с ГК, но и в специально отобранной группе ГВ-ОМЛ со структурно-сложным кариотипом, показывая себя независимым неблагоприятным прогностическим фактором по результатам многофакторного анализа.

Анализ общей группы пациентов ОМЛ с ГК не выявил различий в ОВ и БСВ между больными с «чистым» ГВ-ОМЛ и таковым со структурными aberrациями хромосом, хотя у леченных химиотерапией пациентов эта разница была отчетлива [329]. В нашей трансплантационной когорте, эту разницу смогли

выявить только в группе пациентов ГВ-ОМЛ с МЧХ 47-48 ($p=0,03$). Интересно то, что изучение влияния отдельных, содержащихся в составе гипердиплоидного кариотипа трисомией, выявило тенденцию к увеличению частоты рецидивов только при трисомии 21 ($p=0,13$).

3.4. Острый миелоидный лейкоз с перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*)

ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A* (прежнее название - *MLL*-mixed lineage leukemia), расположенного в локусе 11q23, представляют собой смешанную группу острых лейкозов, преимущественно с неблагоприятным прогнозом [62, 201,350]. На сегодняшний день известно более 85 генов-партнеров, которые принимают участие в слияниях с этим геном, шесть из которых (*MLLT3*, *MLLT10*, *AFDN*, *ELL*, *MLLT1*, *AFF1*), расположенных на хромосомах 9, 10, 6, 19 и 4, встречаются чаще других [220,326,357]. Большинство этих лейкозов свойственны или детям до 1 года, или взрослым лицам молодого и среднего возраста. В целом, прогноз у больных плохой, особенно при наличии в клетках транслокации t(6;11) и t(10;11) [62,72,187]. С другой стороны, он ощутимо лучше при ОМЛ с транслокациями t(9;11) и t(11;19) [115,245,295,329]. Исходя из этих данных, большинство ОМЛ с затрагивающими ген *KMT2A* транслокациями относятся к группе неблагоприятного генетического риска, а такие больные являются претендентами для выполнения алло-ТГСК. Следует обратить внимание, что у части больных с перестройками гена *KMT2A* в кариотипе встречаются дополнительные изменения хромосом, которые могут отражаться на результатах лечения [187]. При этом лучшие результаты, касающиеся больных с первичным ОМЛ, достигаются при выполнении ТГСК в первой ремиссии [123,266,334,372].

3.4.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу *KMT2A*+ ОМЛ составили 39 больных (19 женщин и 20 мужчин в возрасте от 0,8 до 69 лет с медианой 15,7 лет).

Таблица 16 – Характеристика больных ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A*

Параметр	Больные, n (%)
Общее число больных	39 (100)
De novo ОМЛ	34 (87)
Вторичный ОМЛ	5 (13)
Женщины	19 (49)
Мужчины	20 (51)
Возраст, лет	<18
	≥ 18
Медиана (диапазон) возраста на момент ТГСК, лет	15,7 (0,8 – 69)
Цитогенетика	t(9;11)/ <i>KMT2A-MLLT3</i>
	t(10;11)/ <i>KMT2A-MLLT10</i>
	t(11;19)/ <i>KMT2A-MLLT1/KMT2A-ELL</i>
	t(6;11)/ <i>KMT2A-MLLT4</i>
	Другие транслокации
	<3 ХА
	≥3ХА
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР
	≥ 2 КГР
	Активная стадия
Источник ГСК	Костный мозг
	Периферические кровь
	Комбинация
Режим кондиционирования	МАК
	РИК
Донор	Родственный HLA-совместимый
	Неродственный HLA-совместимый
	Гаплоидентичный
	женщина

Продолжение таблицы 16

Параметр	Больные, n (%)
	мужчина 21 (54)
Медиана (диапазон) CD34+клеток,х10 ⁶ /кг	6,0 (1,6-14,3)

Первичный ОМЛ был диагностирован у 34 (87 %) больных, а вторичный – у 5 (13 %). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 16. Как видно из таблицы 16, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР - у 16 (41 %) пациентов, во второй или третьей КГР - у 8 (21 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 15 (38 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 17 (44 %) больного, режим МАК - у 22 (56 %). Источниками гемопоэтических стволовых клеток были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 28 (72 %), 10 (26 %) и 1 (2 %) больного соответственно. ГСК были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 9 (23 %), 20 (51 %) и 10 (26 %) больных соответственно. Трансплантат от донора-мужчины использовали у 21 (54 %) пациента, а от донора-женщины – у 18 (46 %). Медиана трансплантированных CD34+ клеток равнялась 6,0х10⁶/кг массы тела (диапазон 1,6 - 14,3).

Результаты стандартного цитогенетического исследования пациентов с перестройкой гена *KMT2A* представлены в таблице 17. Наиболее часто встречающаяся транслокация t(9;11)(p22;q23) имела место у 18 (47 %) пациентов, из которых у 10/18 (56 %) она была единственной абберацией, а у 4/18 (22 %) комбинировалась с нарушениями структуры хромосом: делецией 9q (№10), делецией 3q (№13) и реципрокной транслокацией t(3;7)(p25;q32) (№11). У одного больного (№14), помимо структурных перестроек с участием обеих девярых хромосом, имел место гипердиплоидный кариотип с трисомиями 3, 6, 8, 14, 19 и 22. Следует заметить, что у 4 (22 %) пациентов транслокация t(9;11) была выявлена только с помощью молекулярно-цитогенетического метода (FISH).

Таблица 17 – Кариотипы больных ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A*

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	≥3 ХА
<i>t(9;11)(p22;q23) / KMT2A-MLL3</i>			
1	ж, 3	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[12]/46,XX[8]	-
2	м, 21	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[8]/46,XY[12]	-
3	ж, 7	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[14]/46,XX[6]	-
4	м, 26	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[15]/46,XY[5]	-
5	ж, 2	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[16]/46,XX[4]	-
6	ж, 28	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[6]/46,XX[14]	-
7	м, 30	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[7]/46,XY[13]	-
8	м, 5	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[16]/46,XY[4]	-
9	ж, 19	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[8]/46,XX[7]	-
10	ж, 10	46,XX,t(9;11)(p22;q23), del(9)(q22q34) [20]	-
11	ж, 2	46,XX, t(3;7)(p25;q32) ,t(9;11)(p22;q23)[20]	-
12	м, 4	46,XY,t(9;11)(p22;q23)[10]/46,XY[10]	-
13	м, 8	46,XY, del(3)(q26q28) ,t(9;11)(p22;q23)[12]/46,XY[8]	-
14	м 1,1	52,XY,+3,+6,+8,t(9;11)(p22;q23), del(9)(q22) ,+14,+19,+22[6]/46,XY[14]	+

Продолжение таблицы 17

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	≥3 ХА
<i>t(10;11)(p12;q23)/ KMT2A-MLLT10</i>			
15	м, 26	46,XY, del(3)(p24p26) ,t(10;11)(p12;q23)[12]/46,XY[8]	-
16	м, 19	47,XY, dup(2)(q23q37) ,t(10;11)(p12;q23),+21[14]/46,XY[6]	+
17	м, 1,5	46,XY,t(10;11)(p12;q23)[4]/46,XY,t(10;11)(p12;q23), der(20)t(17;20)(q??;q13) [15]/ 47,idem,+6[2]	+
18	м, 0,8	46,XY,t(10; 2 ;11)(p13; p11 ;q23)[16]/46,XY[4]	-
19	ж, 1	46,XX,t(10; 17 ;11)(p12; q25 ;q23)[20]	-
<i>t(11;19)(p13;q23) /KMT2A-MLLT1/KMT2A-ELL</i>			
20	м, 69	46,XY,t(11;19)(p13;q23)[6]/46,XY[14]	-
21	ж, 37	46,XX,t(5;11;19)(q3?;q23;p13)[8]/46,XX[12]	-
22	ж, 12	46,XX,t(11;19)(p13;q23)[10]/46,XX[10]	-
<i>t(6;11)(q27;q23)/ KMT2A-MLLT4</i>			
23	м, 38	46,XY,t(6;11)(q27;q23)[10]/46,XY[10]	-
24	м, 32	46,XY,t(6;11)(q27;q23)[17]/46,XY[3]	-
Другие транслокации			

Продолжение таблицы 17

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	≥ 3 ХА
25	ж, 12	48,X,t(X;11)(q?24;q23),t(2;7)(q21;p11),del(9)(p21),+der(8)t(8;17)(?;?)x2[20]	+
26	м, 5	46,XY,t(X;2;11)(q24;p11;q11)[5]/46,idem,add(12)(q24)[6]/45,XY,t(X;2;11),-12,-18,+mar [4]/46,XY[7]	+
27	м, 59	47,XY,del(3)(q21),t(11;15)(q23;q14),+mar[12]/46,XY[8]	+
28	ж, 31	46,XX,t(11;?)(q23;?)[16]/46,XX[4]	-
29	ж, 50	47,XX,t(11;?)(q23;?)+21[13]/47,XX,t(11;?)(q23;?)+mar[4]/46,XX[4]	+

Примечание: **жирным шрифтом** выделены дополнительные к основной транслокации t(V;11)(V;q23) хромосомные aberrации, ХА – хромосомные аномалии

Транслокация $t(10;11)(p12;q23)$ имела место у 6 (15 %) больных. В двух наблюдениях она была вариантной, где в качестве третьей хромосомы участвовали хромосомы 2 (№18) и 17 (№19). У одного из больных (№ 15) транслокация $t(10;11)$ сочеталась с делецией 3p. Комплексный кариотип был выявлен у больных №16 и №17. В первом наблюдении $t(10;11)$ сочеталась с дупликацией 2q и трисомией 21, а во втором – с несбалансированной транслокацией $t(17;20)$ и трисомией хромосомы 6. Только у одного из пациентов данная транслокация была определена с помощью FISH. Что касается изолированной транслокации $t(10;11)$, среди обследованных нами больных она не встретилась.

Транслокация $t(11;19)$ была выявлена у 6 больных. У двух из них (№20, 22) она была изолированной $t(11;19)$. В одном из наблюдений (№21) имела место необычная вариантная транслокация $t(5;11;19)$. У 3 больных транслокацию $t(11;19)$ удалось определить только с помощью молекулярно-цитогенетического метода.

Эту группу дополнили по два наблюдения с транслокациями $t(6;11)(q27;q23)$ (№ 23, 24) и $t(X;11)$ (№ 25, 26). Здесь необходимо отметить, что у последних двух больных имел место сложный кариотип, содержащий более 4 хромосомных аномалий. Ещё в одном наблюдении (№ 27) была обнаружена транслокация $t(11;15)$. Кроме того, у 2 пациентов (№ 28, 29) методом FISH с помощью break-apart ДНК зонда была выявлена перестройка гена *KMT2A*, где хромосому-партнер и второй, участвующий в транслокации ген, из-за редкости этой перестройки определить не удалось.

Поскольку перестройки с геном *KMT2A* при стандартном кариотипировании выявляются не просто, в этой группе подтверждение перестройки гена *KMT2A* у всех пациентов было реализовано с помощью молекулярно-цитогенетического исследования методом FISH [37]. В случае обнаружения у больных сложного кариотипа с наличием трех и более хромосомных нарушений, который был свойственен 7 (18 %) пациентам, точную верификацию хромосомных аномалий и

выявление «маскированных» перестроек осуществляли с помощью многоцветной FISH (Рисунок 31).

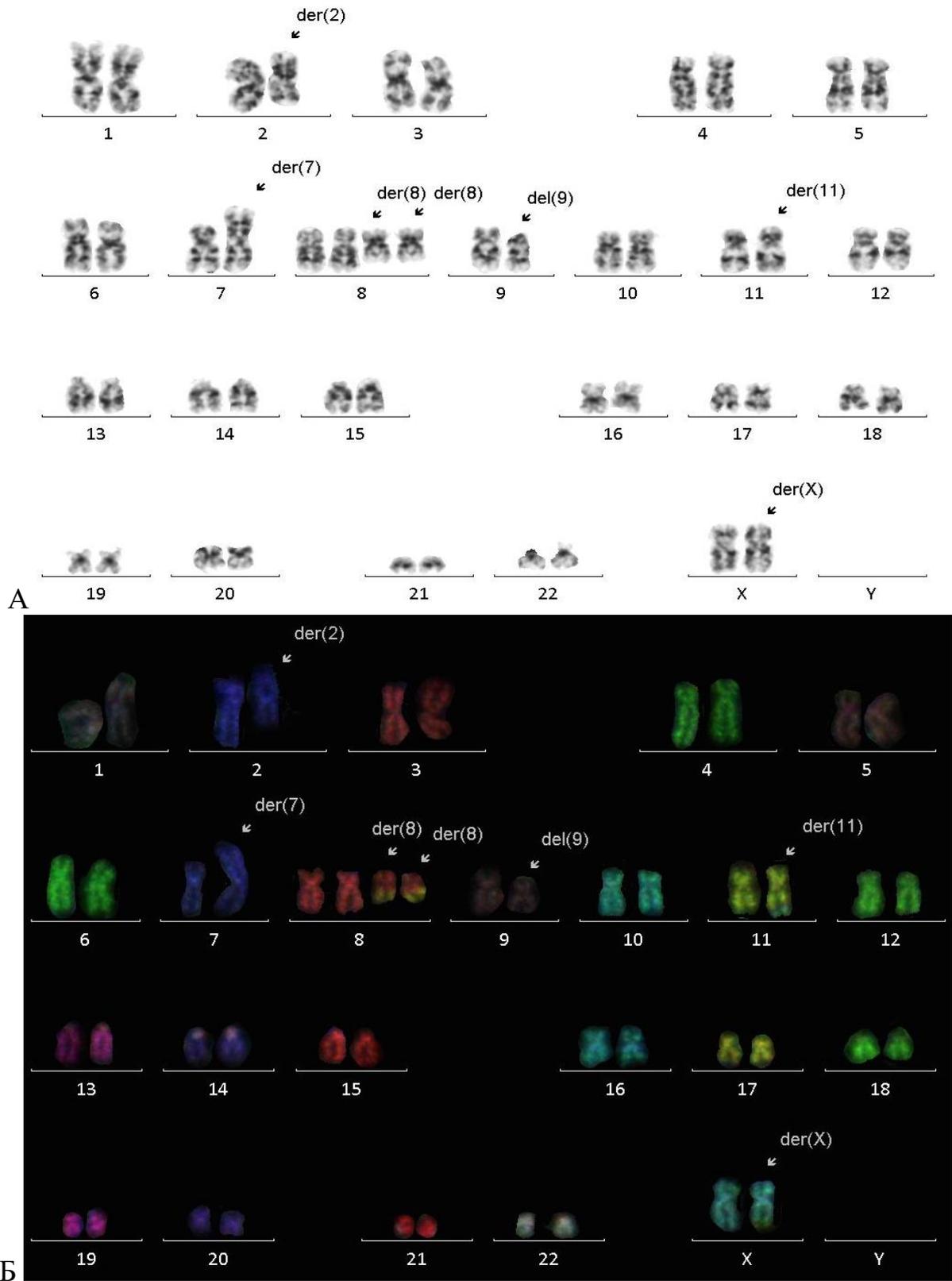


Рисунок 31 – Кариограммы клеток костного мозга больной (№25) ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A* в составе комплексного кариотипа

48,X,t(X;11)(q24;q23),t(2;7)(q21;p11), del(9)(p21),+der(8)t(8;17)(?;?)x2; А – GTG-бэндирирование; Б - mFISH

В заключении следует отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 4 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 16-19).

3.4.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Результаты алло-ТГСК в группе больных ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* показали, что 3-летняя БСВ и ОВ равнялись 23% и 48%, а кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности составляли 48% и 19% соответственно.

Однофакторный анализ показал (таблица 18), что БСВ была достоверно ниже, а кумулятивная частота рецидивов выше у пациентов с трансплантацией выполненной вне ремиссии (13 % vs 46 %, $p=0,002$ и 80 % vs 25 %, $p<0,001$ соответственно), а также при наличии транслокаций t(6;11) и t(10;11) по сравнению с другими видами (0 % vs 41 %, $p=0,009$ и 72 % vs 43 %, $p=0,1$ соответственно). Кроме того, ОВ после алло-ТГСК была достоверно выше, когда она проводилась в ремиссии, а не в активной стадии заболевания (63 % vs 27 %, $p=0,003$) (Рисунки 32, 33). Что касается кумулятивной частоты не связанной с заболеванием летальности, она была выше в группах больных с миелоаблативным режимом кондиционирования (30% vs 0 %, $p=0,04$), и при трансплантации CD34+ клеток меньше медианы (34 % vs 0 %, $p=0,02$) (Рисунок 34).

Таблица 18 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A*

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. КТЛ (%)	p
De novo ОМЛ	34 (87)	49		37		45		18	
Вторичный ОМЛ	5 (13)	40	0,71	0	0,56	73	0,58	27	0,76
Пол больного									
Женский	19 (49)	38		28		55		17	
Мужской	20 (51)	58	0,20	34	0,23	44	0,22	22	0,82
Возраст, лет									
<18	25 (64)	55		36		50		14	
≥18	14 (36)	39	0,39	27	0,93	46	0,81	27	0,56
Интервал от диагностики до ТГСК									
<323 дней (медиана)	20 (51)	45		26		43		31	
>323 дней (медиана)	19 (49)	52	0,74	40	0,33	55	0,95	5	0,11
Статус на момент ТГСК									
КГР	24 (62)	63		46		25		29	
Активная стадия	15 (38)	27	0,003	13	0,002	80	<0,001	7	0,16

Продолжение таблицы 18

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Донор									
Родственный HLA-совместимый	9 (23)	56		33		56		11	
Неродственный HLA-совместимый	20 (51)	47		29		47		24	
Гаплоидентичный	10 (26)	34	0,72	37	0,94	45	0,84	18	0,62
Источник ГСК									
Костный мозг	28 (72)	50		35		45		20	
Другой	11 (28)	48	0,36	20	0,56	71	0,64	9	0,83
МАК	22 (56)	41		27		43		30	
РИК	17 (44)	49	0,19	41	0,31	59	0,71	0	0,04
Количество CD34 клеток									
>6x10 ⁶ /кг (медиана)	16 (44)	64		41		59		0	
<6x10 ⁶ /кг (медиана)	23 (56)	31	0,22	26	0,71	40	0,28	34	0,02
Сложный кариотип (≥3 ХА)									
есть	7 (18)	21		28		29		43	
нет	32 (82)	52	0,19	34	0,69	51	0,61	15	0,17

Продолжение таблицы 18

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Хромосомная транслокация									
t(9;11)	18 (47)	53		31		42		27	
t(10;11)	6 (15)	42		0		61		39	
t(11;19)	6 (15)	44		33		50		17	
t(6;11)	2 (5)	0		0		100		0	
Другие	7 (18)	67	0,62	71	0,06	29	0,32	0	0,64
Хромосомная транслокация									
T(10;11) + t(6;11)	8 (21)	29		0		72		28	
Другие	31 (79)	53	0,23	41	0,009	43	0,12	16	0,53

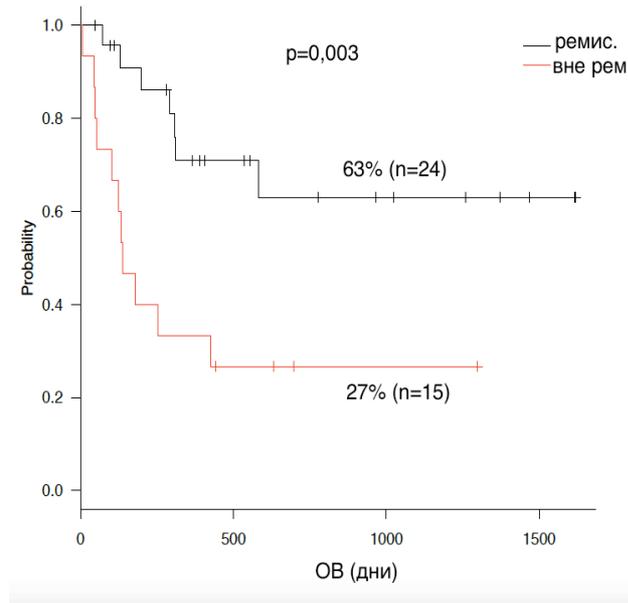


Рисунок 32 – Общая выживаемость у больных ОМЛ с аномалиями гена *KMT2A* в зависимости от статуса заболевания на момент алло-ТГСК

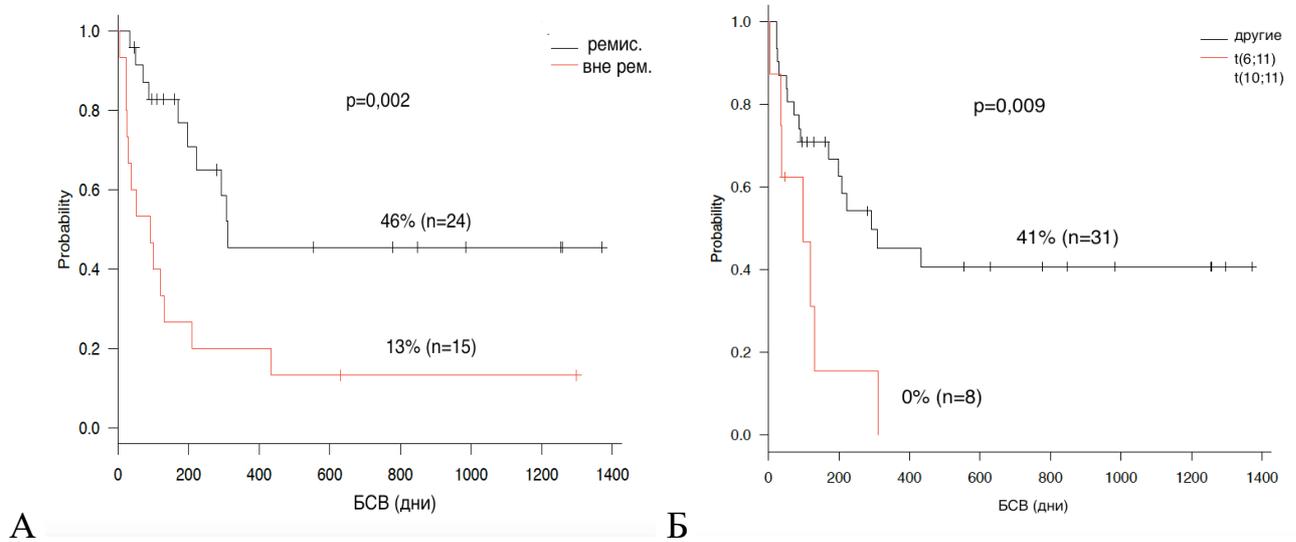


Рисунок 33 – Бессобытийная выживаемость у больных ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A* в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А), от вида хромосомной транслокации (Б)

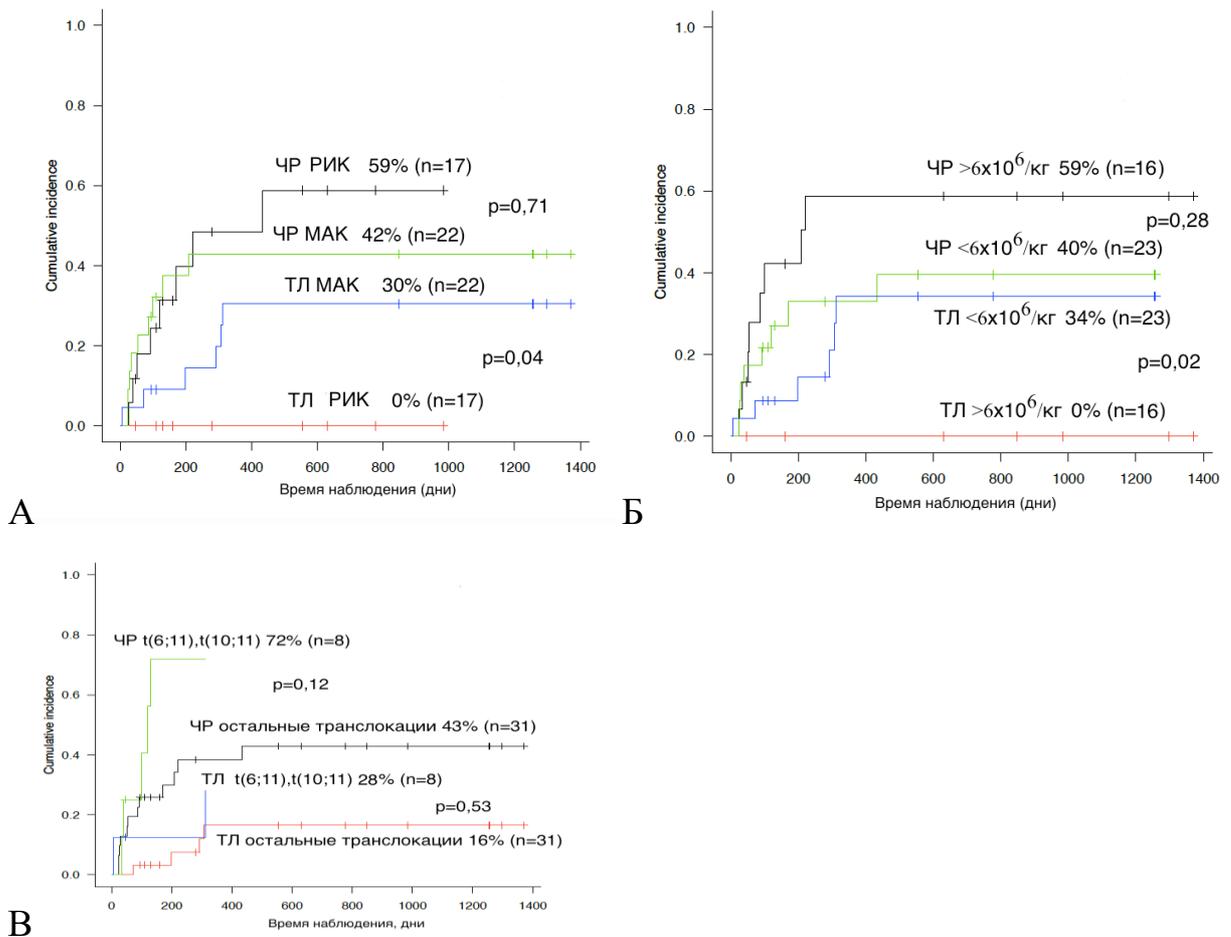


Рисунок 34 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности после алло-ТГСК у больных ОМЛ с перестройкой гена *KMT2A* в зависимости от режима кондиционирования (А); количества трансплантированных CD34+ клеток (Б); и вида транслокации (В)

Многофакторный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами, связанными с укорочением общей и бессобытийной выживаемости у больных ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* остаются: а) активная стадия заболевания на момент алло-ТГСК ($p=0,0002$, $p=0,005$, соответственно); б) миелоаблативный режим кондиционирования ($p=0,007$ только для ОБ); и в) количество трансплантированных ГСК $<6 \times 10^9$ /кг массы тела ($p=0,016$ только для ОБ) (Таблица 19).

Таблица 19 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости у больных ОМЛ с перестройками гена *KMT2A*

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Активная стадия заболевания на момент ТГСК	8,34	2,73-25,56	0,0002	3,29	1,44-7,54	0,005
Режим кондиционирования (миелоаблативный)	4,87	1,53-15,50	0,007			
Количество CD34+ клеток ($6 \times 10^6 / \text{кг}$)	4,38	1,31-14,61	0,016			

Из наших данных следует, что алло-ТГСК, проведенная в ремиссии заболевания, для больных ОМЛ с перестройкой *KMT2A* является эффективным методом лечения. На результатах алло-ТГСК неблагоприятно отражаются такие виды транслокаций, как $t(6;11)$ и $t(10;11)$, миелоаблативный режим кондиционирования, а также меньше медианы ($<6 \times 10^6 / \text{кг}$ массы тела) количество пересаженных CD34+ клеток.

3.5. Острый миелоидный лейкоз с перестройками локуса 3q26 и гена *MESOM (EVII)*

Хромосомные перестройки локуса 3q26 считаются редким повреждением генома у больных ОМЛ, в результате которого происходит усиление регуляции протоонкогена *MESOM (EVII)*, что является главной отличительной чертой этого вида острого лейкоза. Помимо инверсии $inv(3)$ и транслокации $t(3;3)$ гиперэкспрессия гена *MESOM* свойственна другим вариантам перестроек с

вовлечением локуса 3q26, а также моносомии 7, делеции 7q, вовлечениям в перестройки гена *KMT2A* и некоторым другим хромосомным нарушениям [16,71,143]. Изолированная *inv(3)/t(3;3)* встречается примерно у половины пациентов [293]. Среди дополнительных изменений хромосом чаще всего встречается моносомия 7, которая также связана с плохим прогнозом [79,293,331]. Основной клинической особенностью этого вида лейкоза является его резистентность как к проводимой химиотерапии, так и к ТГСК, что объясняется особенностью действия на метаболизм клетки самого гена *MESOM*.

3.5.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу ОМЛ с перестройкой 3q26 составили 11 больных, из которых были 9 (82 %) женщин и 2 (18 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 17 до 50 с медианой 37 лет. De novo ОМЛ имел место у 8 (73 %) пациентов, а вторичный ОМЛ - у 3 (27 %). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 20. Как видно из этой таблицы, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР - у 1 (9 %) пациента, во второй или третьей КГР - у 2 (18 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 8 (73 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 10 (91 %) больных, режим МАК - у 1 (9 %). Источниками ГСК были костный мозг или периферическая кровь у 6 (55 %) и 5 (45 %) больных соответственно. ГСК были получены от HLA-совместимых родственных и HLA-совместимых неродственных доноров для 5 (45 %), 6 (55 %) больных соответственно. Донором ГСК были женщины у 3 (27%) больных, а мужчины - у 8 (73 %) пациентов. Медиана трансплантированных CD34+ клеток составила $6,0 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела (диапазон 2,3 - 16,4).

Результаты стандартного цитогенетического исследования пациентов с перестройкой 3q26 представлены в таблице 21. Среди них были 5 больных с

Таблица 20 – Характеристика больных ОМЛ с перестройкой локуса 3q26

Параметр		Больные, n(%)
Общее число больных		11 (100)
Пол больного	Женский	2 (18)
	Мужской	9 (82)
De novo ОМЛ		8 (73)
Вторичный ОМЛ		3 (27)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		37 (17-50)
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК, медиана (диапазон), дни		329 (62-1530)
Цитогенетика	3q26 ДХА+	5 (45)
	3q26 ДХА-	6 (55)
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	1 (9)
	≥2 КГР	2 (18)
	Активная стадия	8 (73)
Источник ГСК	Костный мозг	6 (55)
	Периферические кровь	5 (45)
Режим кондиционирования	МАК	1 (9)
	РИК	10 (91)
Донор	Родственный HLA-совместимый	5 (45)
	Неродственный HLA-совместимый	6 (55)
	Женщина	3 (27)
	Мужчина	8 (73)
Медиана (диапазон) CD34+ клеток, x10 ⁶ /кг		6,0 (2,3-16,4)

инверсией/транслокацией inv(3)/t(3;3) и 6 больных с другими вариантами транслокаций, затрагивающими локус 3q26. У двух из 6 больных с вариантными перестройками в кариотипе имела место (№4, 11) одиночная транслокация t(2;3), у двух других (№ 3, 6) – транслокация t(3;12)(q26;q21), у одного больного (№ 2) – транслокация t(3;21)(q26;q22) в сочетании с t(8;9)(p12;q33), а ещё у одного

больного (№ 10) – нерцепрокная транслокация $t(3;8)(q26;q24)$. У 5 (45 %) пациентов перестройка локуса $3q26$ была единственной хромосомной aberrацией. В то же время у 6 (55 %) больных она сочеталась с другими аномалиями хромосом. Моносомия хромосомы 7 была представлена в кариотипе двух больных (№1, 6), а у одного пациента (№ 8) имел место дериват $der(1;7)(q10;p10)$, приведший к образованию частичной трисомии $1q$ и частичной моносомии $7q$. Интерстициальная делеция $5q$, как дополнительная аномалия кариотипа, была обнаружена у одного больного (№9).

Таблица 21 – Кариотипы больных ОМЛ с перестройкой локуса $3q26$

№	Пол, возраст	Кариотип	ДХА/ ≥3ХА
1	ж, 17	45,XX,inv(3)(q21q26)/46,idem,-7	+/-
2	м, 19	46,XY,t(3;21)(q26;q22),t(8;9)(p12;q33)/RUNX1-MECOM	+/-
3	м, 21	46,XY,t(3;12)(q26;q21)/MECOM-?	-/-
4	м, 22	46,XY,t(2;3)(p21;q26)/MECOM-?	-/-
5	м, 25	46,XY,inv(3)(q21q26)/RPN1-MECOM	-/-
6	м, 37	46,XY,t(3;12)(q26;p13)/45,idem,-7/46,idem,+mar ETV6-MECOM	+/+
7	м, 43	46,XY,t(3;3)(q21;q26)/RPN1-MECOM	-/-
8	м, 44	46,XY,inv(3)(q21;q26),der(1;7)(q10;p10), -17	+/+
9	м, 50	46,XY,t(3;3)(q21;q26), del(5)(q31q35)	+/-
10	м, 50	46,Y,der(X)t(X;3)(p22.1;q26),der(3)t(3;8)(q26;q24), der(8)t(X;8)(p22.1;q24)/47,idem,+4,der(4)t(4;13)(q21;q?)x2,-13,der(16)t(4;16)(q21;q22),+22/ 47,idem,der(2)t(2;8)(q37;q21) (PVT1/MECOM)	+/+
11	ж, 51	46,XX,t(2;3)(p21;q36) ?MECOM	-/-

Примечание: **жирным шрифтом** выделены дополнительные, к основной перестройке локуса $3q26$, повреждения хромосом; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии, ХА – хромосомные аномалии.

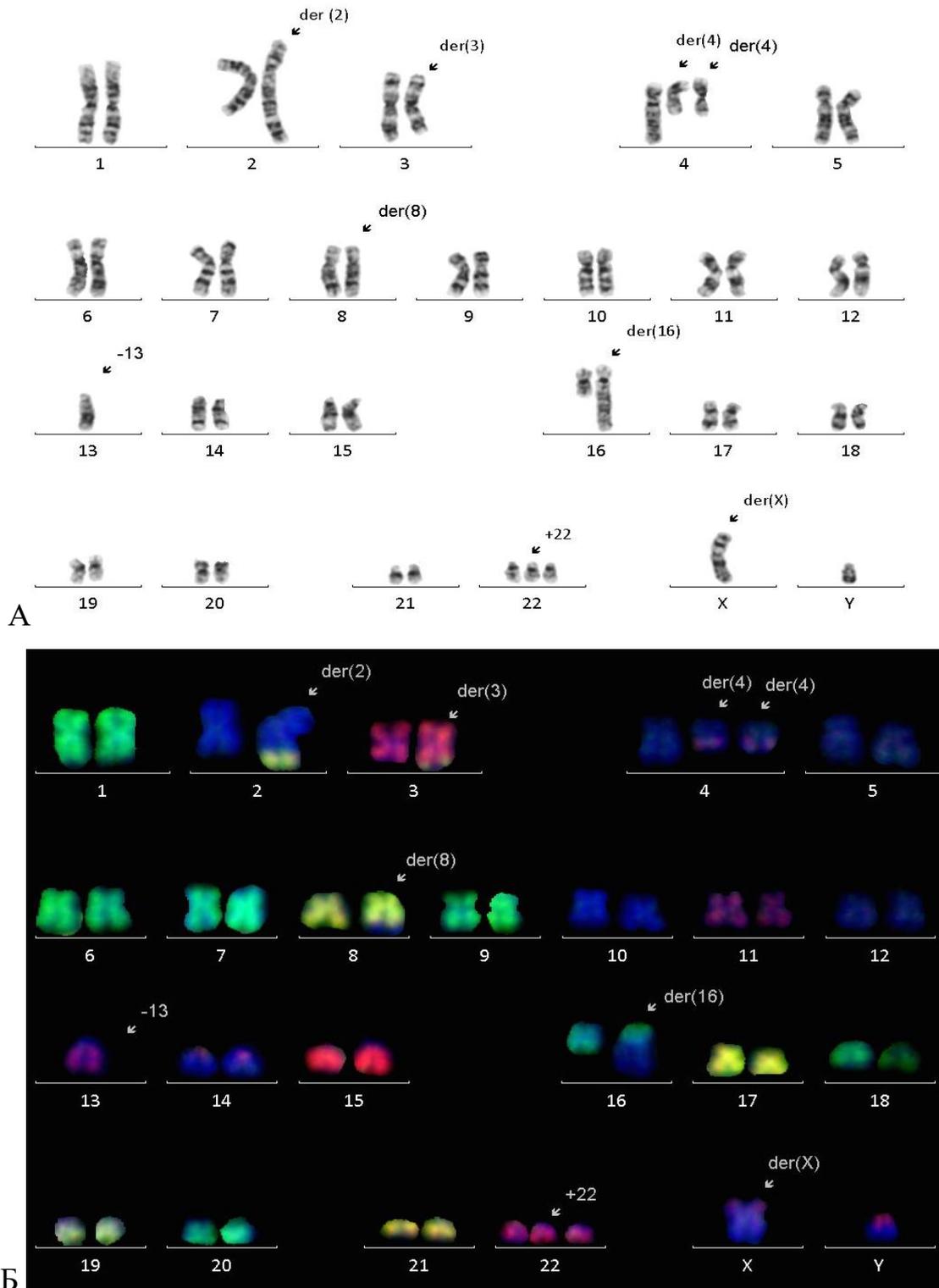


Рисунок 35 – Кариограммы клеток больного ОМЛ (№10) с несбалансированной транслокацией $t(3;8)(q26;q24)$ и комплексным кариотипом;

GTG-бэндинг (А) и mFISH (Б)

Кариотипы с наличием трех и более хромосомных аномалий были свойственны 3 (27 %) пациентам. В качестве примера сложных перестроек

хромосом в этой группе представлена кариограмма и результаты FISH исследования с ДНК-зондом к гену *MESOM* больного №10 (Рисунки 35, 36) [23].

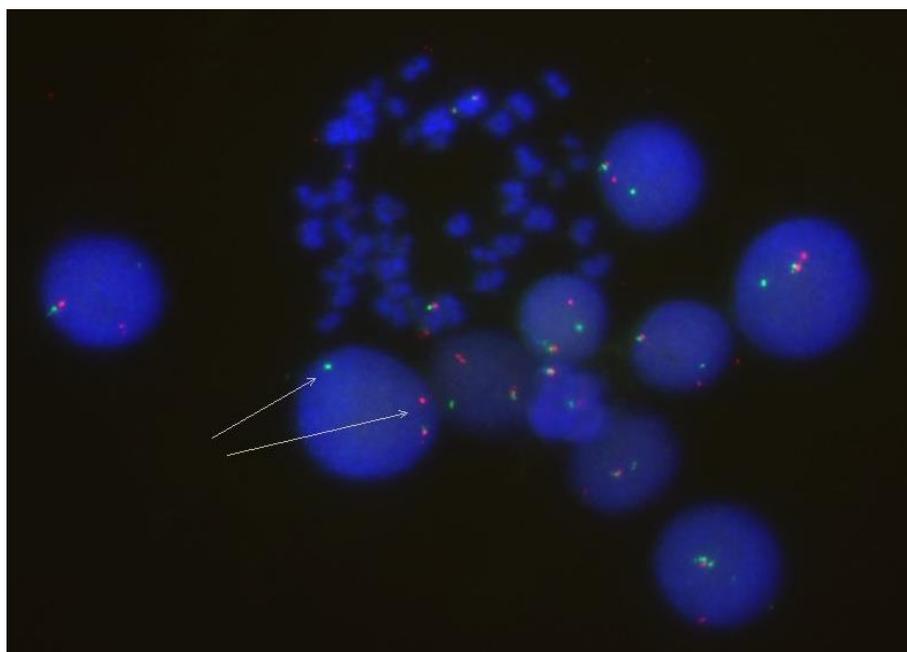


Рисунок 36 – Интерфазные ядра и метафазная пластинка больного ОМЛ (№10), окрашенные с использованием локус-специфичного break-apart ДНК-зонда LSI *MESOM*. Отдельно лежащие красный и зеленый сигналы свидетельствуют о вовлечении гена *MESOM* в хромосомную транслокацию

Особенностью цитогенетических изменений у этого больного было то, что в дебюте заболевания у него имели место комплексные хромосомные аномалии, включавшие 6 несбалансированных транслокаций: $der(X)t(X;3)$, $der(2)t(2;8)$, $der(3)t(3;8)$, $der(8)t(X;8)$, $der(4)t(4;13)$, $der(16)t(4;16)$. Кроме того, у него имела место трисомия 22 и клоновая гетерогенность в виде трёх родственных клонов. Ранняя алло-ТГСК была выполнена в первой ремиссии от HLA-совместимого брата на 110 день от постановки диагноза с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. Источником трансплантата был костный мозг. Количество CD34+ клеток равнялось $2,3 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела. Ранний пост-трансплантационный рецидив возник через 60 дней после алло-ТГСК, при котором были обнаружены те же самые комплексные перестройки хромосом. В итоге заболевание прогрессировало и закончилось летальным исходом [23]. Следует также отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании,

проведенном до и после алло-ТГСК, у 2 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 20, 21).

3.5.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

По нашим данным 2-летняя БСВ и ОВ в этой группе больных равнялись 24 % и 47 % соответственно, а кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности составили 82 % и 18 % соответственно. Однофакторный анализ (Таблица 22) показал, что клетки периферической крови в качестве источника трансплантата были более предпочтительны для больных этой группы ОМЛ, что нашло отражение в более высокой БСВ (53% vs. 0%, $p=0,02$) и более низкой частоте рецидивов после ТГСК (27% vs. 83%, $p=0,01$). Кроме того, была выявлена тенденция к укорочению БСВ у больных с дополнительными к основной 3q26 перестройке хромосомными аномалиями (0 % vs. 60 %, $p=0,06$). Сравнение же кумулятивных частот рецидивов обнаружило её достоверное увеличение в группе больных с ДХА (0 % vs. 100 %, $p=0,003$) (Рисунок 37), а также у больных, с количеством трансплантированных CD34+ клеток $<6 \times 10^6$ /кг массы тела (83% vs. 3%, $p=0,03$).

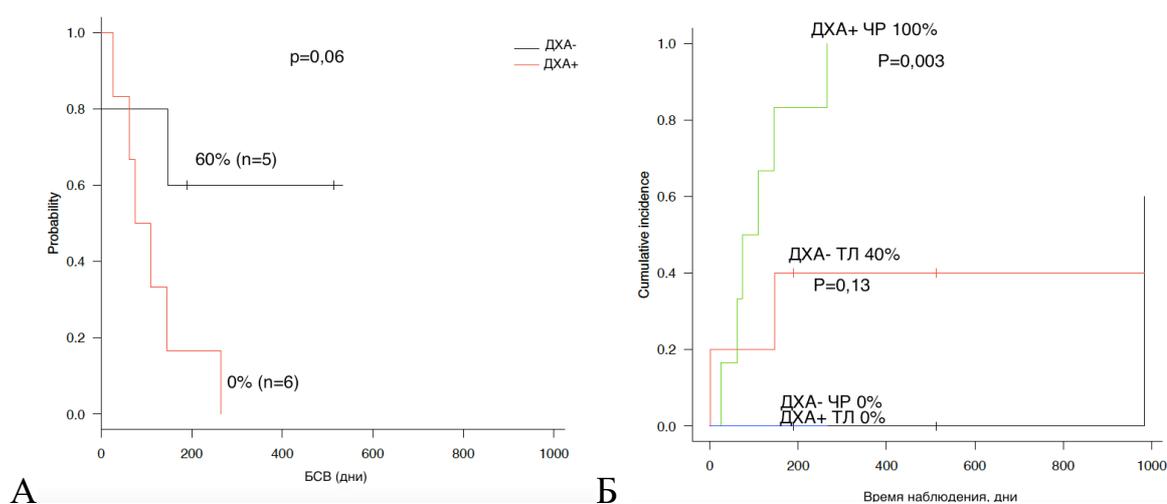


Рисунок 37 – Бессобытийная выживаемость (А), кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ при наличии или отсутствии дополнительных к 3q26 повреждению аномалий хромосом (Б)

Таблица 22 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности больных ОМЛ с перестройкой 3q26/*MESOM*

Факторы	Больные n (%)	2-л ОВ (%)	р	2-л БСВ (%)	р	1-л КЧР (%)	р	1-л КТЛ (%)	р
Статус на момент ТГСК									
КГР	3 (27)	50		33		67		0	
Активная стадия	8 (73)	47	0,64	25	0,52	50	0,88	25	0,38
Источник ГСК									
Костный мозг	6 (55)	40		0		83		17	
Периферическая кровь	5 (45)	53	0,41	53	0,02	27	0,01	20	0,85
Количество CD34+ клеток									
≥6x10 ⁶ /кг (медиана)	5 (45)	30		30		30		40	
<6x10 ⁶ /кг (медиана)	6 (55)	60	0,68	17	0,26	83	0,03	0	0,13
Интервал от диагностики до ТГСК									
<329 дней (медиана)	6 (55)	53		33		67		0	
≥329 дней (медиана)	5 (45)	40	0,73	20	0,99	40	0,27	40	0,11
Донор мужчина	8 (73)	54		33		54		13	
Донор женщина	3 (23)	33	0,26	0	0,12	67	0,69	33	0,10

Продолжение таблицы 22

Факторы	Больные n (%)	2-л ОВ (%)	p	2-л БСВ (%)	p	1-л КЧР (%)	p	1-л КТЛ (%)	p
Вариант перестройки									
Стандартная t(3;3)/inv(3)	5 (45)	27		0		80		20	
Вариантная аномалия 3q26	6 (55)	60	0,32	33	0,78	50	0,97	17	0,84
Дополнительные ХА									
есть	6 (55)	54		0		100		0	
нет	5 (45)	75	0,48	60	0,06	0	0,003	40	0,13
≥3 ХА									
есть	3 (27)	47		0		100		0	
нет	8 (73)	50	0,64	37	0,40	38	0,09	25	0,39

Примечание: ХА – хромосомные аномалии

Сравнение двух групп больных, различающихся по наличию или отсутствию в кариотипе ДХА (Таблица 23) показало, что в качестве источника трансплантата больные с ДХА чаще имели костный мозг, а количество трансплантированных

Таблица 23 – Сравнение двух групп больных ОМЛ с перестройкой 3q26, различающихся по наличию/отсутствию дополнительных аномалий хромосом

Параметры	Больные с одиночной 3q26 перестройкой, n	Больные с 3q26 перестройкой и ДХА, n	p
Вариант ОМЛ			
De novo	4	4	
Вторичный	1	2	0,62
Статус на момент ТГСК			
КГР	1	2	
Активная стадия	4	4	0,62
Источник ГСК			
Периферическая кровь	4	1	
Костный мозг	1	5	0,03
Донор			
Родственный HLA-совместимый	1	4	
Неродствен HLA-совместимый	4	2	0,12
Количество CD34+ клеток			
<6x10 ⁶ /кг (медианы)	1	5	
≥6x10 ⁶ /кг (медианы)	4	1	0,03
Интервал от диагностики до ТГСК			
<329 дней (медианы)	2	4	
≥329 дней (медианы)	3	2	0,37
Вид перестройки			
Стандартная	2	3	
Вариантная	3	3	0,74

CD34 клеток у них было меньше ($<6 \times 10^6/\text{кг}$), чем у пациентов из группы с одиночной перестройкой 3q26 ($p=0,03$ для обоих параметров).

Проведенное исследование у больных ОМЛ с аномалиями локуса 3q26 показало, что для этого варианта лейкоза характерны экстремально высокий риск рецидивов и крайне низкие ОВ и БСВ после алло-ТГСК, что хорошо согласуется с данными многоцентрового исследования, проведенного в рамках EBMT [150]. По нашим данным, которые не противоречат литературным [150,293], дополнительные к основной 3q26 перестройке аномалии хромосом негативно влияли на частоту ПТР у этих больных, что существенно снижало их БСВ после алло-ТГСК. Частота рецидивов ОМЛ с 3q26 аномалией была очень высокой (82%), что приводило к неудаче лечения алло-ТГСК. В итоге, все больные, имеющие в кариотипе ДХА, после трансплантации рецидивировали, в то время как у больных без ДХА ПТР не было ($p=0,003$). Помимо дополнительных аномалий хромосом, негативный вклад на результаты алло-ТГСК в группе больных с ДХА могло внести меньшее количество трансплантированных CD34+ клеток. В то же время, тип хромосомной перестройки в отношении стандартной (инверсия 3 или $t(3;3)$) или вариантной транслокации (27% vs 60% для ОВ и 0% vs 33% для БСВ) на исходах лечения не отражался.

Исследование исходов трансплантации в данной группе больных ОМЛ показало, что адекватных результатов она не дала, что ставит исследователей перед необходимостью разработки новых терапевтических стратегий при ведении больных с данным видом хромосомной аномалии.

3.6. Острый миелоидный лейкоз с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$

Транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ с перестройкой генов *RUNX1* и *RUNX1T1* является не редкой при ОМЛ [102,178,188]. Этот цитогенетический вариант ОМЛ принято относить к благоприятной прогностической группе [115,139]. Объясняется это хорошим ответом клеток на повторные курсы высокодозного

цитарабина (HiDAC), позволяющие достигать полные и продолжительные ремиссии [83]. Между тем частота рецидивов после химиотерапии достигает 40-50% [188,252,323]. По данным проведенных исследований генетическая природа *RUNX1-RUNX1T1* ОМЛ неоднородна, а прогностически неблагоприятными факторами считаются наличие в кариотипе: а) дополнительных aberrаций хромосом, в том числе делеции 9q [9,10]; б) некоторых трисомий [178,188]; в) сложных нарушений кариотипа [48,218,317,342]; и г) мутаций генов, в частности, *KIT* и *ASXL1* [188]. Несмотря на то, что вторичные цитогенетические aberrации связаны с различными клиническими исходами, их прогностическое значение подтверждено не во всех исследованиях [48,178,188,218,241,281,316,317,365], и поэтому пока не используется для стратификации больных. Из-за редкого использования алло-ТГСК для лечения этих больных, представительных исследований пока опубликовано мало [17,189,252,365], причем в части из них никаких преимуществ аллогенной ТГСК перед аутологичной выявить не удалось [365]. Неудивительно, что наилучшие результаты алло-ТГСК получены у больных, трансплантированных в первой ремиссии [93], что международным сообществом для этой категории больных не поддерживается.

3.6.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу ОМЛ с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ составили 25 больных, из которых были 10 (40 %) женщины и 15 (60 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 2 до 58 лет с медианой 19 лет. Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 24. Как видно из таблицы 24, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в ремиссии - у 13 (52 %) больных, в активной стадии острого лейкоза - у 12 (48 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 13 (52 %) больных, режим МАК - у

12 (48 %). Гемопозитические стволовые клетки были получены от НЛА-

Таблица 24 – Характеристика больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) (q22;q22)

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		25 (100)
Пол больного	женский	10 (40)
	мужской	15 (60)
Возраст, лет	<18	12 (48)
	≥18	13 (52)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		19 (2-58)
Интервал от постановки диагноза до алло-ТГСК (</> медианы)	<322 дней	12 (48)
	≥322 дней	13 (52)
Цитогенетика	t(8;21) без дополнительных ХА	12 (48)
	t(8;21) с дополнительными ХА	13 (52)
	≥3 ХА	9 (36)
	t(8;21) с потерей хромосомы X или Y	7 (28)
Статус заболевания на момент ТГСК	КГР	13 (52)
	Активная стадия	12 (48)
Источник ГСК	Костный мозг	13 (52)
	Периферические кровь	11 (44)
	Комбинация	1 (4)
Режим кондиционирования	МАК	12 (48)
	РИК	13 (52)
Донор	Родственный НЛА-совместимый	7 (28)
	Неродственный НЛА-совместимый	12 (48)
	Гаплоидентичный	6 (24)
	Женщина	8 (32)
	Мужчина	17 (68)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		6,3 (0,3-16,6)

Примечание: ХА – хромосомные аномалии, КГР – клинико-гематологическая ремиссия, МАК –миелоаблативное, РИК - редуцированное кондиционирование

совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 7 (28 %), 12 (48 %) и 6 (24 %) больных соответственно. Доноры женского пола были у 8 (32 %) больных, мужского пола – у 17 (68%). Медиана трансплантированных CD34+ клеток составляла $6,3 \times 10^6/\text{кг}$ массы (диапазон 0,3 - 16,6).

У 12 (48 %) пациентов нашей группы транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ была единственной аберрацией кариотипа. Дополнительные перестройки хромосом различного характера имели место у 13 (52 %) пациентов. Они представлены в таблице 25 и на рисунке 38.

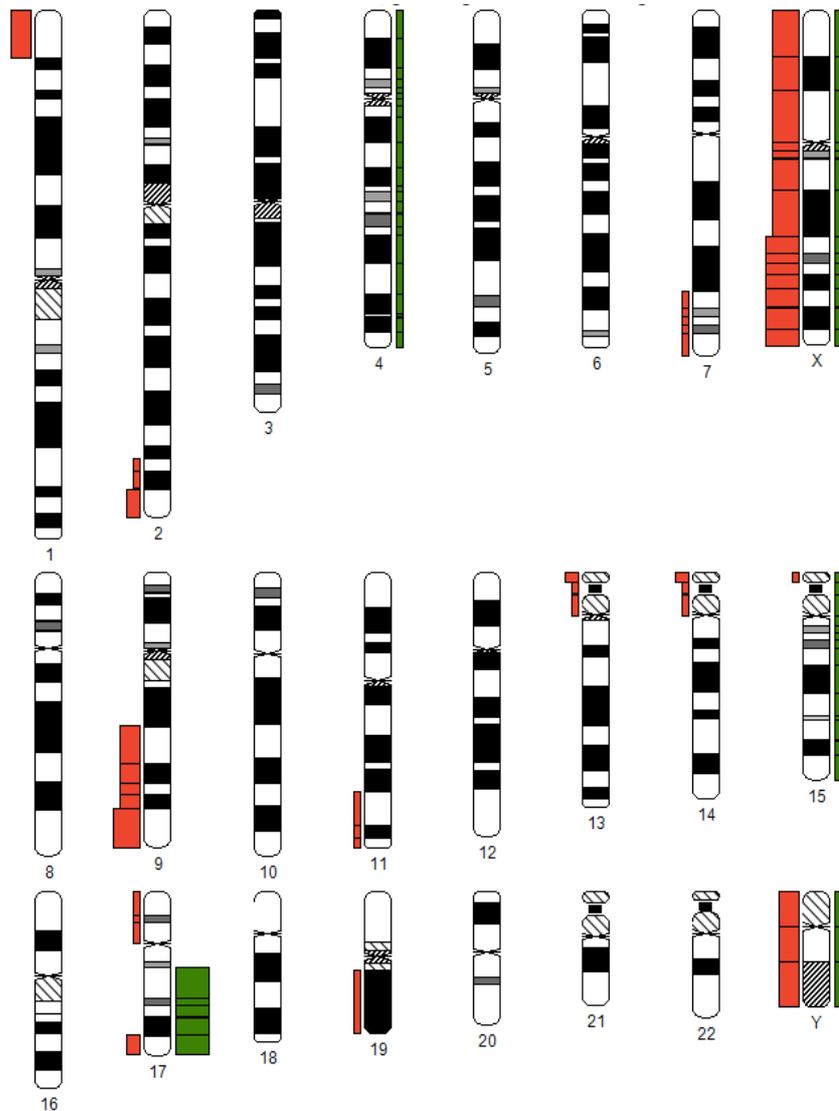


Рисунок 38 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$ и дополнительными аномалиями хромосом, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

Таблица 25 – Кариотипы больных ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22), дополненных аномалиями других хромосом

№	Пол, возраст (лет)	Кариотипы	≥3ХА +/-
1	ж, 2	47,XX, t(8;21)(q22;q22),+15	-
2	м, 5	46,XY, t(8;21)(q22;q22),del(7)(q32q36),+mar1,+mar2	+
3	м, 7	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	-
4	м, 9	47, del(X)(q22)Y,+Y, t(8;21)(q22;q22), del(9)(q22q34),add(9)(q34), add(19)(q13)	+
5	ж, 13	45,X,-X,der(2)t(2;17)(q37;q21),t(8;21)(q22;q22)/ 45,X,-X, der(14)t(14;17)(p13;q21),t(8;21)/ 45,X,-X,der(1)t(1;17)(p36;q21),t(8;21)/ 45,X,-X, der(13)t(13;17)(p13;q21),t(8;21)/ 45,X,-X,der(15)t(15;17)(p13;q21),t(8;21)	+
6	ж, 14	45,X,-X, add(1)(p36),t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22q34)	+
7	ж, 14	49,XX,+X,inv(2)(p21;q21),+4, t(8;21)(q22;q22),+15, der(17)del(17)(p11p13)add(17)(q25)	+
8	ж, 18	45,X,-X, t(8;21)(q22;q22), del(9)(q22q34)	+
9	ж, 19	44,X,-X, t(8;21)(q22;q22), der(13;14)(q10;q10)	+
10	м, 20	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	-
11	м, 22	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(11)(q23)	+
12	м, 30	46,XY,add(1)(p36),t(8;21)(q22;q22),add(17)(q25)	+
13	м, 58	46,XY,t(8;21)(q22;q22),add(2)(q35)	-

Примечание: курсивом выделены дополнительные к основной транслокации t(8;21)(q22;q22) аномалии хромосом;

Количественные нарушения в кариотипе, преимущественно связанные с половыми хромосомами, были отмечены у 9/13 (69 %) пациентов. У 7/13 (54 %) больных имела место потеря второй половой хромосомы. Напротив, у 2/13 (15 %)

пациентов было зафиксировано появление третьей половой хромосомы. Помимо этого, у 2/13 (15 %) больных (№ 1, 7) была отмечена трисомия хромосомы 15, а у одного (8 %) (№ 7) - трисомия 4-й хромосомы .

Среди больных с дополнительными аномалиями хромосом структурные перестройки встречались в 77 % наблюдений. У 3/13 (23 %) больных (№ 4, 6, 8) речь шла об интерстициальной делеции длинного плеча 9-й хромосомы. У трёх других больных (№ 4, 2, 11) имели место делеции длинных плеч хромосом X, 7, 11 соответственно (Рисунок 39). Нерцепрокные транслокации с повреждением 1-й, 2-й, 9-й, 13-й, 14-й, 17-й и 19-й хромосомных пар наблюдались у 8/13 (61,5 %) больных, причём у 3/13 (23,1%) структурно измененной оказалась хромосома 17 (№ 5, 7, 12). Обращало также внимание, что СК с ≥ 3 аномалий хромосом был свойственен 9/13 (69 %) пациентам.

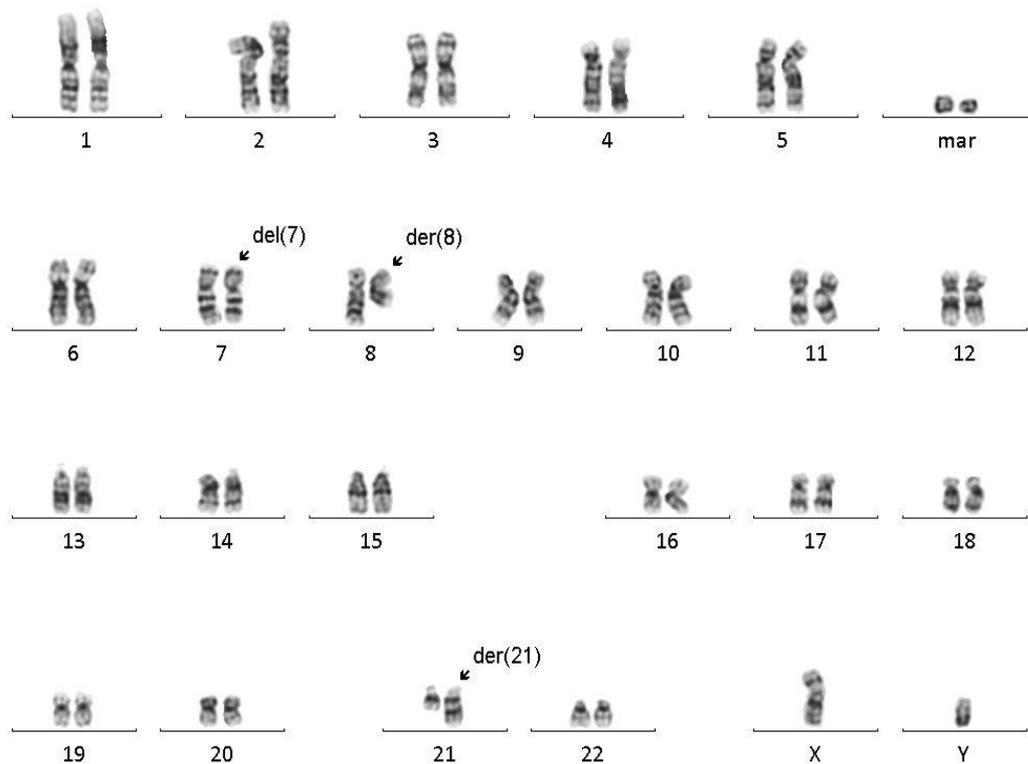


Рисунок 39 – Кариограмма клетки костного мозга больного ОМЛ (№2) с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ и дополнительными хромосомными нарушениями, включающими делецию 7q и две маркерные хромосомы (mar); GTG-бэндинг

Важным вариантом дополнительных хромосомных аномалий являются так называемые «прыгающие» транслокации. В нашем материале этот феномен имел

место у одной больной (№ 5) (Рисунок 40). Термином «прыгающая транслокация» называют необычный феномен переноса одного и того же сегмента донорской хромосомы на различные хромосомы – реципиенты, который обеспечивает клоновую гетерогенность и способствует образованию множественных родственных клонов опухолевых клеток.

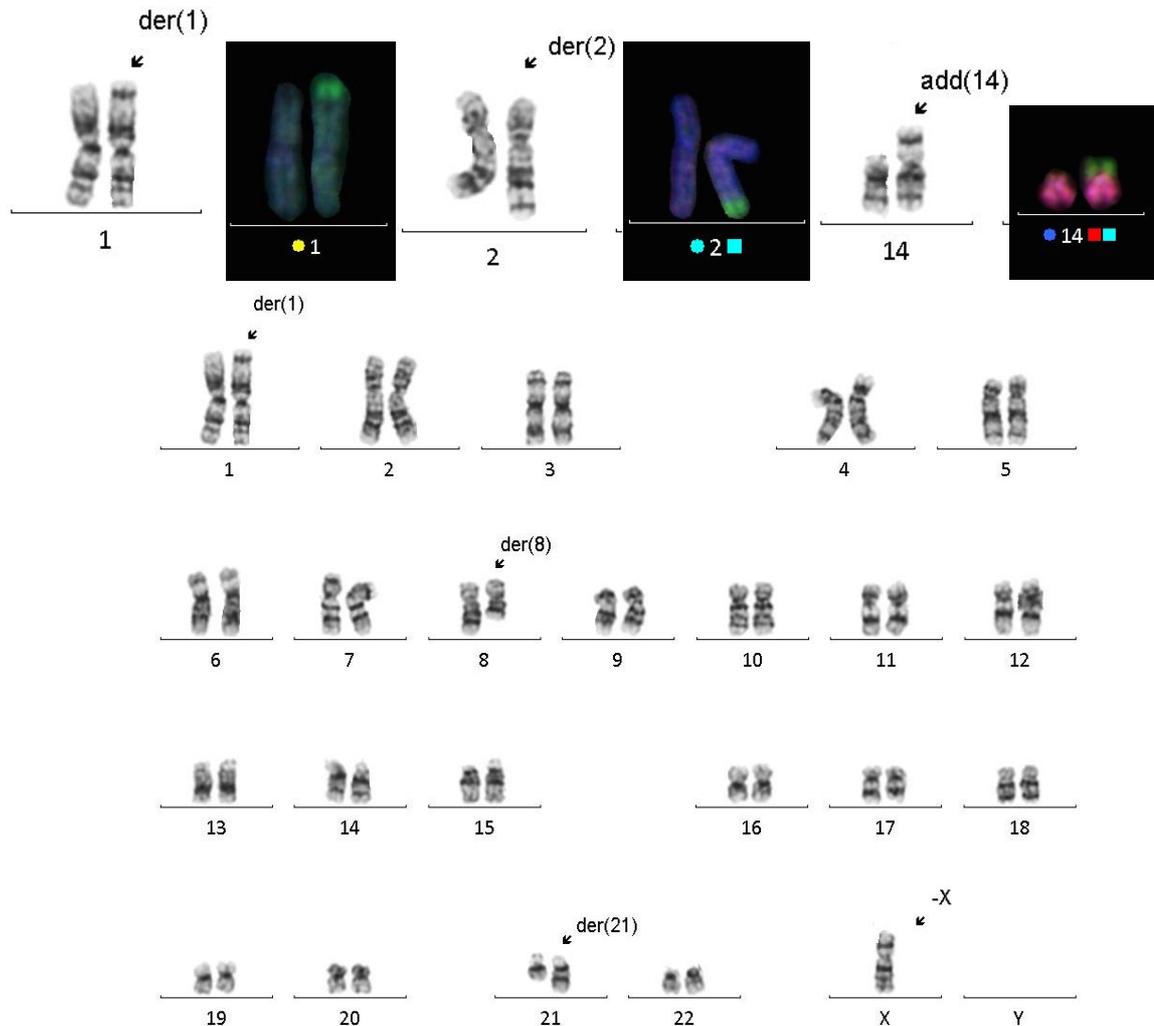


Рисунок 40 – Кариограмма (А) и частичные кариотипы из трёх клеток больной ОМЛ (№ 18), иллюстрирующие стандартную транслокацию $t(8;21)(q22;q22)$, дополненную потерей одной из хромосом X и последовательной передислокацией части длинного плеча хромосомы 17 на хромосомы № 1, 2 и 14 [21]

В нашем случае этот редкий феномен наблюдался у 13-летнего подростка. Он был выявлен после проведения 2 курсов индукционной и 3 курсов консолидирующей терапии на этапе химиорезистентного рецидива ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$. Результаты стандартной цитогенетики были подтверждены

многоцветной FISH, которую использовали для точного описания хромосомных сегментов, участвующих в транслокации. В частности, было показано, что из-за «прыгающей» транслокации хромосомные сегменты 17q21-17qter были перемещены в перицентромерные области хромосом 13, 14 и 15, а также в области 1p36 и 2q37. Поскольку вторую ремиссию достичь не удалось, пациентке в активной стадии заболевания, как терапия спасения, была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, которая к успеху не привела.

Здесь следует также отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 3 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 22-24).

3.6.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

В этой группе больных 4-летняя БСВ и ОВ равнялись 26 % и 33 % соответственно, а кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности составляли 33 % и 41 %. Однофакторный анализ показал (Таблица 26), что БСВ и ОВ после алло-ТГСК были достоверно выше у больных: а) старше 18 лет (45% vs. 8%, $p < 0,0006$ и 45% vs. 25%, $p = 0,03$ соответственно), б) при выполнении алло-ТГСК в ремиссии (46% vs. 8%, $p = 0,006$ и 60% vs. 8%, $p = 0,0002$ соответственно); в) при использовании трансплантата от совместимого родственного и неродственного доноров по сравнению с гаплоидентичным (55% и 20% vs. 0%, $p = 0,002$; 55% и 37% vs. 0%, $p = 0,0003$ соответственно); г) при наличии CD34+ клеток в трансплантате выше медианы (42% vs. 9%, $p = 0,03$ и 48% vs. 18%, $p = 0,03$ соответственно); д) при интервале от постановки диагноза до ТГСК меньше медианы (322 дня) (51 % vs. 8%, $p = 0,09$ и 65% vs. 8%, $p = 0,005$ соответственно); е) при отсутствии в кариотипе ДХА (42 % vs. 15%, $p = 0,009$ и 51% vs. 20%, $p = 0,03$

Таблица 26 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22)

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	р	4-л. БСВ (%)	р	4-л. КЧР (%)	р	4-л. ТЛ (%)	р
Пол больного									
женский	10 (40)	25		15		40		45	
мужской	15 (60)	37	0,15	32	0,06	28	0,33	40	0,54
Возраст, лет									
<18	12 (48)	25		8		42		50	
≥18	13 (52)	45	0,03	45	0,0006	26	0,33	29	0,02
Статус на момент ТГСК									
КГР	13 (52)	60		46		33		21	
активная стадия	12 (48)	8	0,0002	8	0,006	34	0,90	58	0,009
Донор									
Родственный HLA-совместимый	7 (28)	55		55		17		28	
Неродственный HLA-совместимый	12 (48)	37		20		34		46	
Гаплоидентичный	6 (24)	0	0,0003	0	0,002	50	0,42	50	0,20

Продолжение таблицы 26

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
ГСК костного мозга	13 (52)	59		44		33		23	
Другие источники ГСК	12 (48)	9	0,06	9	0,42	35	0,88	56	0,32
Количество CD34+ клеток									
<5x10 ⁶ /кг (медиана)	13 (52)	18		9		31		60	
≥5x10 ⁶ /кг (медиана)	12 (48)	48	0,03	42	0,03	36	0,98	22	0,04
Пол донора									
Женский	8 (32)	0		0		62		38	
Мужской	17 (68)	41	0,45	37	0,24	17	0,04	46	0,46
Интервал от диагноза до ТГСК									
≥322 дня (медиана)	13 (52)	8		8		25		67	
<322 дня (медиана)	12 (48)	65	0,005	51	0,09	42	0,42	7	0,008
Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА)									
есть	13 (52)	20		15		54		31	
нет	12 (48)	51	0,03	42	0,009	8	0,02	50	0,93

Продолжение таблицы 26

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
≥ 3 Хромосомных aberrаций									
есть	9 (36)	11		0		67		33	
нет	16 (64)	47	0,004	41	0,0003	13	0,005	46	0,67
Потеря хромосомы X или Y									
есть	7 (28)	29		14		57		29	
нет	18 (72)	43	0,06	32	0,12	23	0,11	45	0,96

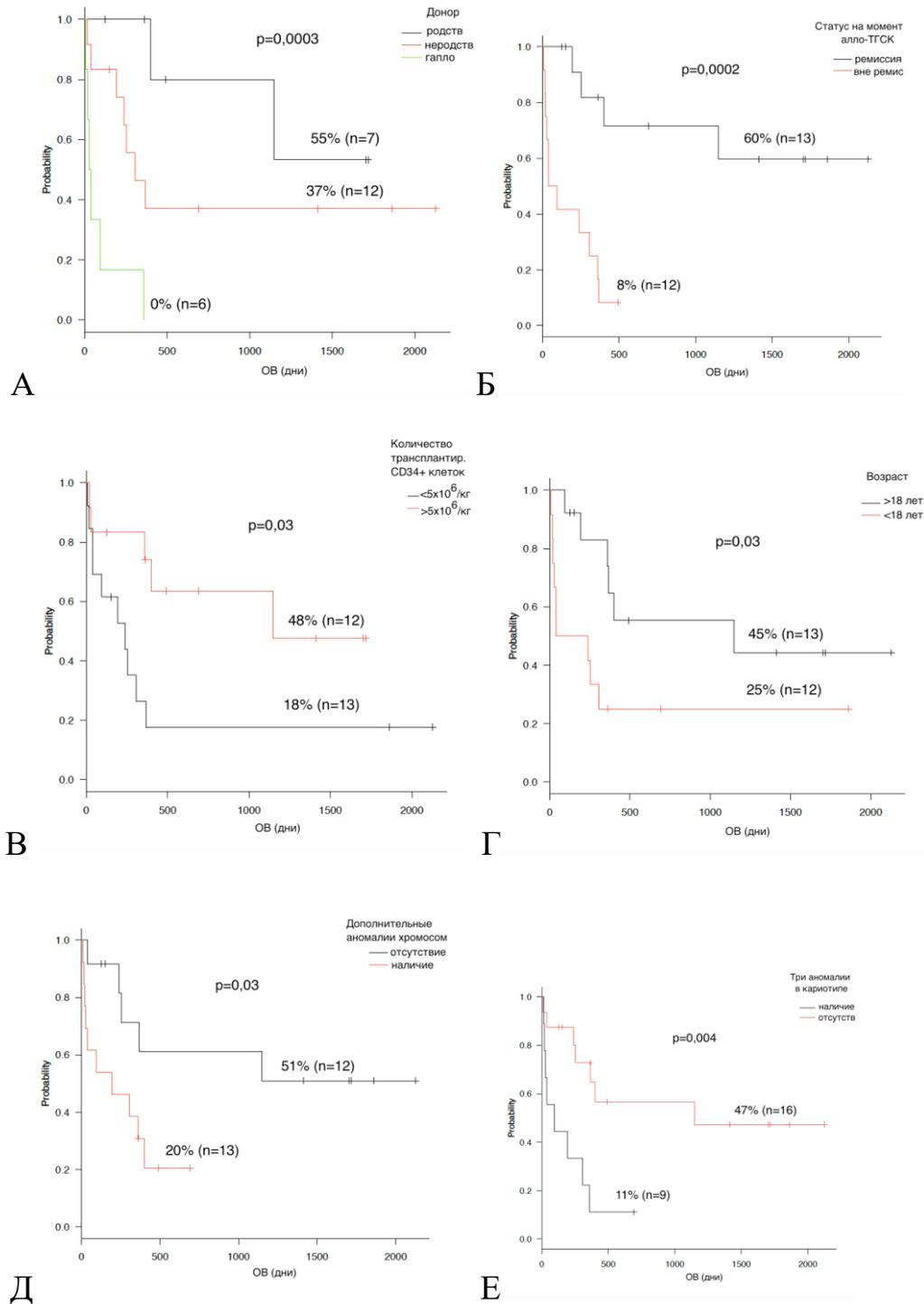


Рисунок 41 – Общая выживаемость после алло-ТГСК у больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$ в зависимости: от донора (А); статуса на момент ТГСК (Б); количества трансплантированных CD34+ клеток (В); возраста пациентов (Г); наличия в кариотипе дополнительных к транслокации $t(8;21)$ хромосомных аномалий (Д); а также трех и более аномалий хромосом (Е)

соответственно); ж) при отсутствии 3 и более aberrаций в кариотипе (41% vs. 0%, $p=0,0003$ и 47% vs. 11%, $p=0,004$ соответственно) (Рисунки 41, 42).

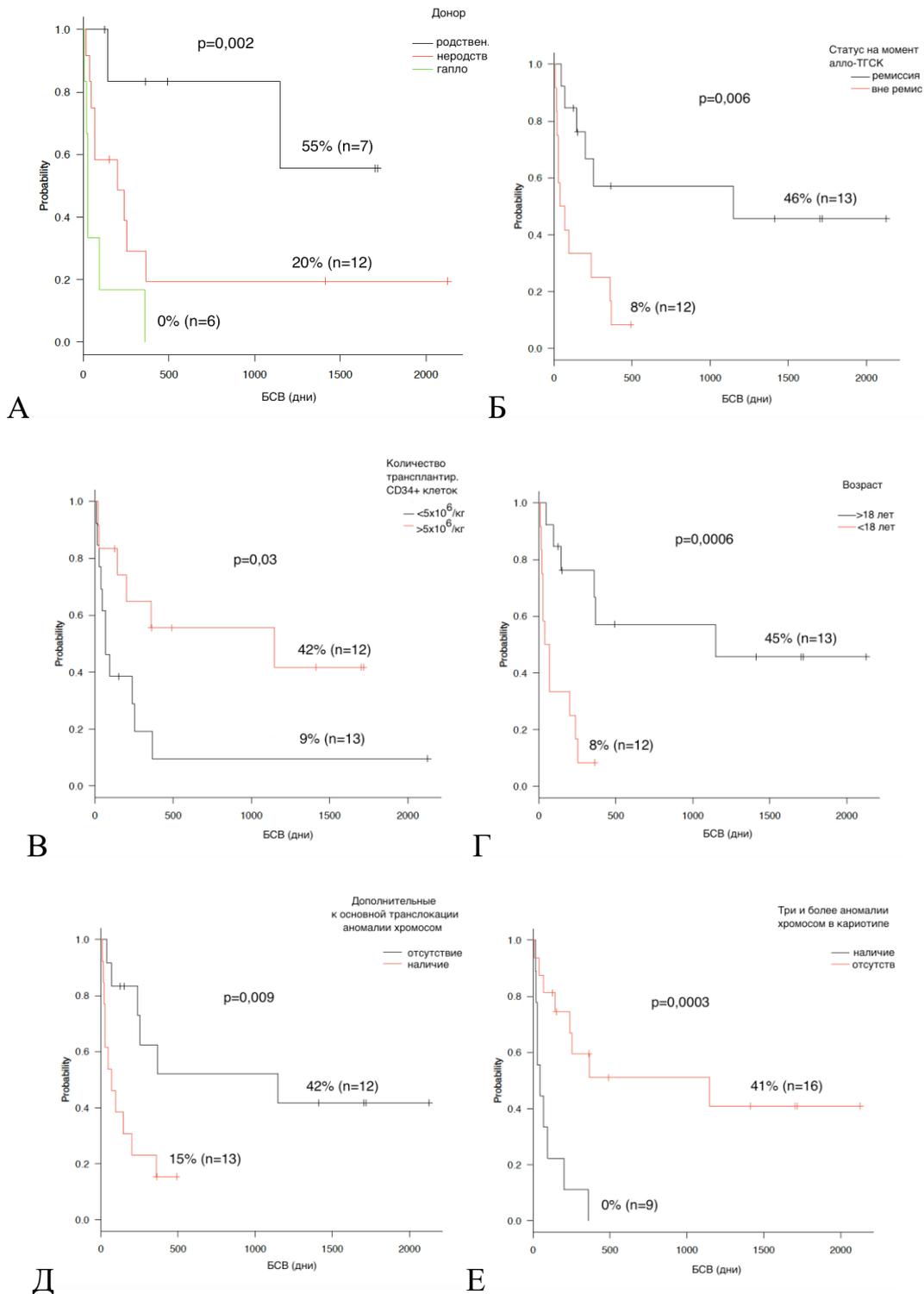


Рисунок 42 – Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК у больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$ в зависимости: от донора (А); клинического статуса на момент ТГСК (Б); количества трансплантированных CD34+ клеток (В); возраста

пациентов (Г); наличия в кариотипе дополнительных к транслокации t(8;21) хромосомных аномалий (Д); а также трех и более аномалий хромосомы в кариотипе (Е)

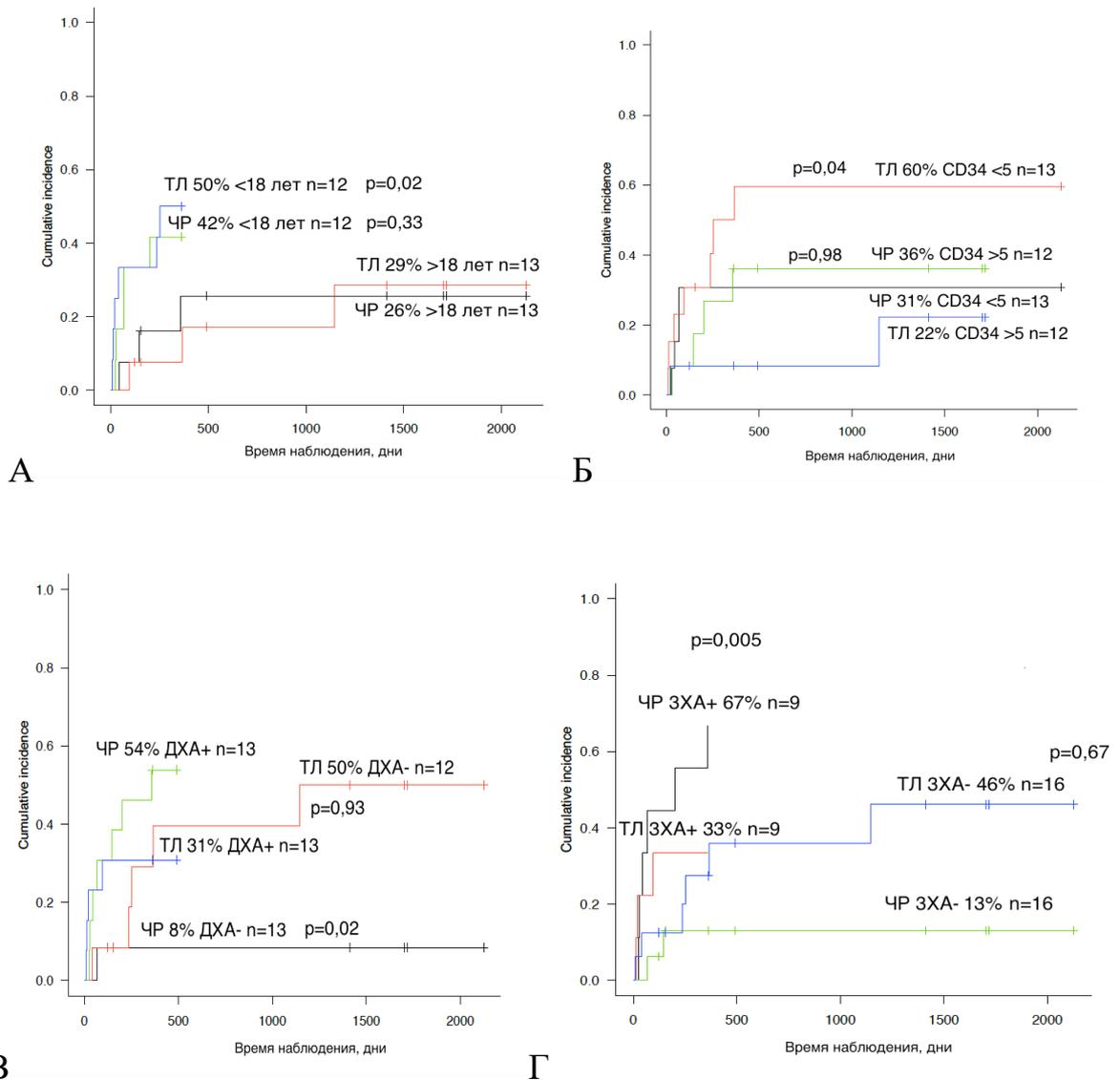


Рисунок 43 – Кумулятивная частота рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности у больных ОМЛ с t(8;21) в зависимости от возраста (А); количества трансплантированных CD34+ клеток (Б); наличия в кариотипе дополнительных к транслокации t(8;21) хромосомных нарушений (В); а также трех и более аномалий хромосом в кариотипе (Г)

Кумулятивная частота рецидивов была выше у больных с ДХА (54% vs. 8%, $p=0,02$), а также с тремя и более хромосомными aberrациями (67% vs. 13%, $p=0,005$). Что касается кумулятивной частоты трансплантационной летальности,

она была выше у больных <18 лет (29 % vs. 50 %, $p=0,02$) и в случае использования CD34+ клеток в трансплантате ниже медианы (60% vs. 22%, $p=0,04$) (Рисунок 43).

Многофакторный анализ (Таблица 27) показал, что независимыми прогностическими факторами для ОБ у больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) являются: а) присутствие дополнительных хромосомных аномалий в кариотипе; б) интервал времени от диагностики лейкоза до трансплантации; и в) количество трансплантированных CD34+ клеток. Что касается БСВ у этих больных, за неё были ответственны: а) присутствие дополнительных аномалий хромосом, б) количество CD34+ клеток в трансплантате и в) возраст перенесших трансплантацию пациентов.

Таблица 27 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости после алло-ТГСК у больных ОМЛ с t(8;21)(q22;q22)

Предикторы	ОБ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Дополнительные аберрации хромосом (есть)	5,89	1,65-20,96	0,006	8,36	2,15-32,53	0,002
Интервал от диагностики ОЛ до ТГСК (≥ 322 дней)	4,91	1,40-17,22	0,012			
Количество трансплантированных CD34+ клеток ($< 5 \times 10^6 / \text{кг}$)	4,02	1,19-13,64	0,025	6,57	1,77-24,35	0,004
Возраст (<18 лет)				4,34	1,33-14,13	0,014

Полученные в работе результаты подтверждают генетическую гетерогенность ОМЛ с транслокацией t(8;21), что находится в согласии с литературными данными. Следует отметить, что у наших больных был высок

процент количественных нарушений половых хромосом и делеции длинного плеча хромосомы 9-й пары, что также хорошо согласуется с данными литературы [178,188,218,303,304]. В отличие от ранее проведенных исследований, частота встречаемости дополнительных аномалий хромосом в нашей когорте пациентов (52 %) была сопоставимой, хотя большая доля их приходилась на сложные аномалии хромосом (69 %). Примером сказанному может быть охарактеризованный в этой группе феномен «прыгающих транслокаций», который был ранее описан в солидных опухолях, а для больных ОМЛ и ОЛЛ считался редким вторичным событием [215,223]. Как правило, наличие этого феномена в клетках свидетельствует о начинающейся прогрессии заболевания на этапе трансформации его в более злокачественные стадии и, отсюда, является ярким хромосомным проявлением нарастающей общей геномной нестабильности [67]. Отсюда, выявленная нами прогностическая ценность дополнительных аномалий хромосом у перенесших алло-ТГСК больных с $t(8;21)$ вполне ожидаема.

Несмотря на то, что представленный здесь материал относительно небольшой, но он однороден из-за включения в группу только больных с транслокацией $t(8;21)$. В этой когорте больных нам впервые удалось показать, что одним из важных факторов для исходов алло-ТГСК является количество трансплантированных CD34+ клеток. В частности, из работы следует, что трансплантационная летальность существенно нарастает при низком их содержании в трансплантате, что, в свою очередь, ассоциируется с более низкими показателями БСВ и ОВ. Кроме того, нами было продемонстрировано, что выполненная в более ранние сроки (до 322 дня) трансплантация имеет явное преимущество по сравнению с той, что проводилась позднее. Что касается полученных низких показателей выживаемости у больных младшего возраста, по сравнению со взрослыми, их можно объяснить тем, что алло-ТГСК у половины детей ($n=6$) рассматривалась как терапия спасения. Во-первых, она была проведена в активной стадии заболевания а, во-вторых, от гаплоидентичного донора.

Отмеченный в данной группе феномен «прыгающих транслокаций» который был ранее описан в солидных опухолях, считается редким для больных ОМЛ и ОЛЛ [215,223]. Чаще всего, он рассматривается как вторичное событие, ведущее к прогрессии заболевания на этапе трансформации его в более злокачественное состояние. При этом в основе “прыгающих” транслокаций лежат события, непосредственно отражающие общую геномную нестабильность представляющих его клеток.

3.7. Острый миелоидный лейкоз с инверсией $inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11$

ОМЛ с инверсией $inv(16)/t(16;16)(p13;q22)$ имеет специфический химерный транскрипт *CBFB-MYH11* и, подобно ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$, относится к общей группе *CBF*-ОМЛ с благоприятным прогнозом [84,140]. Между тем, примерно 30-40 % больным с *CBF*-ОМЛ свойственны рецидивы, которые находят отражение в неудовлетворительном долгосрочном прогнозе [168,218,317]. Самыми частыми дополнительными хромосомными aberrациями в кариотипе этих больных были трисомии хромосом 21 и 22 [48,138,218,317], причём у трисомии 22 было обнаружено позитивное влияние на результаты лечения [365]. Хотя проводить алло-ТГСК у больных с $inv(16)$ в первой ремиссии не принято, в случае её проведения она способствовала уменьшению рецидивов и улучшению выживаемости у больных с высоким риском не только во второй ремиссии, но и в первой [189,280]. Следует отметить, что из-за малого количества выполненных ТГСК, использования в них разных вариантов консолидирующей терапии, а также частого смешивания больных из различных групп *CBF*-ОМЛ, оценка их результатов в этой когорте больных проводилась недостаточно [168,189,280,365]. В единственной работе, проведенной на отобранной когорте *CBFB-MYH11*-ОМЛ, было показано, что безлейкозная и общая выживаемости достигали 67,9 % и 71,7 % при кумулятивной частоте рецидивов и не связанной с рецидивом смертностью в 15,5 % и 21,1 %, соответственно [335].

3.7.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу ОМЛ с инверсией $inv(16)(p13q22)$ составили 12 больных, из которых были 6 (50 %) женщины и 6 (50 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 2 до 44 лет с медианой 28,5 лет. De novo ОМЛ имел место у 8 (73 %) пациентов, а вторичный ОМЛ - у 3 (27 %). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 28. Как видно из данных этой таблицы, аллогенную

Таблица 28 – Характеристика больных ОМЛ с инверсией $inv(16)(p13q22)$

Параметр		Больные, n (%)
Пол больного	женский	6 (50)
	мужской	6 (50)
Возраст, лет	<18	5 (42)
	≥ 18	7 (58)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		28,5 (2-44)
Интервал от постановки диагноза до ТГСК, медиана (диапазон), дни		680 (217-3482)
Цитогенетика	$inv(16)$ ДХА-	7 (58)
	$inv(16)$ ДХА+	5 (42)
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	3 (25)
	≥2 КГР	8 (67)
	Активная стадия	1 (8)
Источник ГСК	Костный мозг	4 (33)
	Периферические кровь	8 (67)
Режим кондиционирования	МАК	1 (8)
	РИК	11 (92)
Донор	Родственный HLA-совместимый	1 (8)
	Неродственный HLA-совместимый	10 (84)
	Гаплоидентичный	1 (8)

Продолжение таблицы 28

Параметр	Больные, n (%)
	Женщина
	4 (33)
	Мужчина
	8 (67)
Медиана (диапазон) CD34+ клеток, $\times 10^6/\text{кг}$	5,1 (2-11,1)

ТГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР – у 3 (25 %) больных, во второй или третьей КГР - у 8 (67 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 1 (8 %) больного. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 11 (92 %) больных, режим МАК - у 1 (8 %) пациента. ГСК были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 1 (8 %), 10 (84 %) и 1 (8 %) больного соответственно. У 4 (33%) пациентов донор был женского пола, а у 8 (67 %) – мужского.

Результаты стандартного цитогенетического исследования представлены в таблице 29. У 7 (58 %) больных инверсия 16-й хромосомы была единственной цитогенетической абберацией, в то время как у 5 (42 %) больных имели место дополнительные нарушения хромосом. Обращало внимание, что кариотип с наличием ≥ 3 аббераций хромосом был характерен для 2 (16 %) пациентов.

Нарушения количества хромосом были неслучайными и, в первую очередь, касались 8-й и 22-й хромосомной пары, трисомии которых встретились у трех больных (№ 5, 7, 11). Среди структурных перестроек наиболее частой была делеция 7q (№ 11, 12). Кроме того, у одного из больных (№ 1) была сбалансированная транслокация t(10;19) (Рисунок 44).

3.7.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Трехлетняя БСВ и ОВ, равные 63 %, у больных этой группы были одинаковыми, а кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности составляли 29 % и 8 % соответственно.

Таблица 29 – Кариотипы больных ОМЛ с инверсией inv(16)(p13q23)

№	Пол, возраст	Кариотипы	ДХА (+/-)
1	ж, 2	46,XX,t(10;19)(q22;p13),inv(16)(p13q22)	+
2	м, 11	46,XY, inv(16)(p13q22)	-
3	м, 13	46,XY, inv(16)(p13q22)	-
4	ж, 17	46,XX, inv(16)(p13q22)	-
5	м, 18	47,XY, inv(16)(p13q22),+22	+
6	м, 26	46,XY, inv(16)(p13q22)	-
7	м, 31	48,XY,+8,inv(16)(p13q23),+22	+
8	ж, 33	46,XX, inv(16)(p13q23)	-
9	ж, 34	46,XX, inv(16)(p13q23)	-
10	ж, 35	46,XX, inv(16)(p13q23)	-
11	м, 43	47, XY, del(7)(q31),+8, inv(16)(p13q22)	+
12	м, 44	46, XX,inv(16)(p13q22),del(7)(q22q32)	+

Примечание: **жирным шрифтом** отмечены дополнительные aberrации хромосом

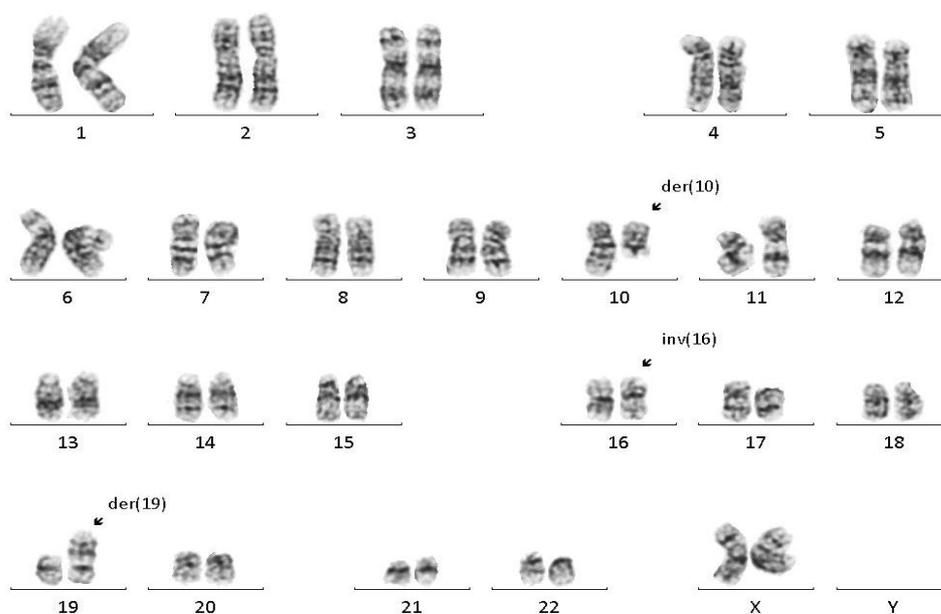


Рисунок 44 – Кариограмма клетки костного мозга больного (№1) ОМЛ с инверсией inv(16) и реципрокной транслокацией t(10;19)(q22;p13); GTG-бэндинг

Таблица 30 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОМЛ с инверсией inv(16)

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Пол больного									
Мужчина	6 (50)	60		60		40		0	
Женщина	6 (50)	63	0,89	63	0,89	21	0,38	16	0,32
<18 лет	5 (42)	60		60		20		20	
≥ 18 лет	7 (58)	63	0,75	63	0,67	37	0,68	0	0,23
Интервал от диагностики до ТГСК									
<680 дней (медиана)	6 (50)	83		83		17		0	
≥680 дней (медиана)	6 (50)	42	0,07	42	0,07	42	0,24	17	0,32
Статус на момент ТГСК									
1 КГР	3 (40)	100		100		0		0	
другой	9 (60)	48	0,16	48	0,16	41	0,22	11	0,56
Источник ГСК									
Костный мозг	4 (33)	100		100		0		0	
Периферическая кровь	8 (67)	47	0,14	47	0,14	41	0,22	12	0,48

Продолжение таблицы 30

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Количество CD34 клеток									
≥5,1x10 ⁶ /кг (медиана)	6 (50)	63		63		37		0	
<5,1x10 ⁶ /кг (медиана)	6 (50)	63	0,82	63	0,73	20	0,71	17	0,32
Пол донора									
Женский	4 (33)	50		50		25		25	
Мужской	8 (67)	69	0,42	69	0,34	31	0,96	0	0,16
Дополнительные к inv(16) хромосомные аномалии									
есть	5 (42)	75		75		25		0	
нет	7 (58)	54	0,48	54	0,55	32	0,95	14	0,39

Однофакторный анализ (Таблица 30) не выявил статистически достоверных различий в общей и бессобытийной выживаемости после алло-ТГСК в группах пациентов, что, скорее всего, было связано с их малочисленностью. Между тем, была обнаружена тенденция к улучшению результатов алло-ТГСК: а) у пациентов с трансплантацией, проведенной до 680 дня (медиана) от момента диагностики заболевания (42% vs 83%, $p=0,07$ для БСВ и ОВ); б) в случае выполнения её в первой ремиссии (48 % vs 100 %, $p=0,16$ для БСВ и ОВ); и в) при использовании в качестве источника ГСК костного мозга (47 % vs 100 %, $p=0,14$ для БСВ и ОВ). В то время как влияния дополнительных aberrаций хромосом на результаты алло-ТГСК в этой группе пациентов не наблюдалось.

3.7.3. Сравнение результатов аллогенной ТГСК у больных СВФВ-ОМЛ

Сравнение результатов алло-ТГСК у больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)$ и инверсией $inv(16)$, отличающихся благоприятным прогнозом, показало, что БСВ была достоверно ниже у больных с $t(8;21)$ (25% vs. 63%, $p=0,03$). Кроме того, была отмечена тенденция к укорочению ОВ и к увеличению трансплантационной летальности у больных с $t(8;21)$ (33% vs. 63%, $p=0,07$ и 41% vs. 8%, $p=0,10$ соответственно) (Рисунок 45).

Проведенное исследование у больных ОМЛ с инверсией $inv(16)$ показало, что результаты алло-ТГСК в этой группе были самые высокие, что не противоречит данным литературы [335]. Дополнительные аномалии хромосом имели место у 42 % больных, а сложные (≥ 3) - у 16 %. Оценить влияние дополнительных хромосомных аномалий на результаты алло-ТГСК из-за малочисленности группы не удалось. Сравнительный анализ показал, что результаты после алло-ТГСК у больных ОМЛ с инверсией $inv(16)$ по сравнению с таковыми с транслокацией $t(8;21)$ были лучше, что достоверно связано с их более высокой бессобытийной выживаемостью ($p=0,03$) (Рисунок 45).

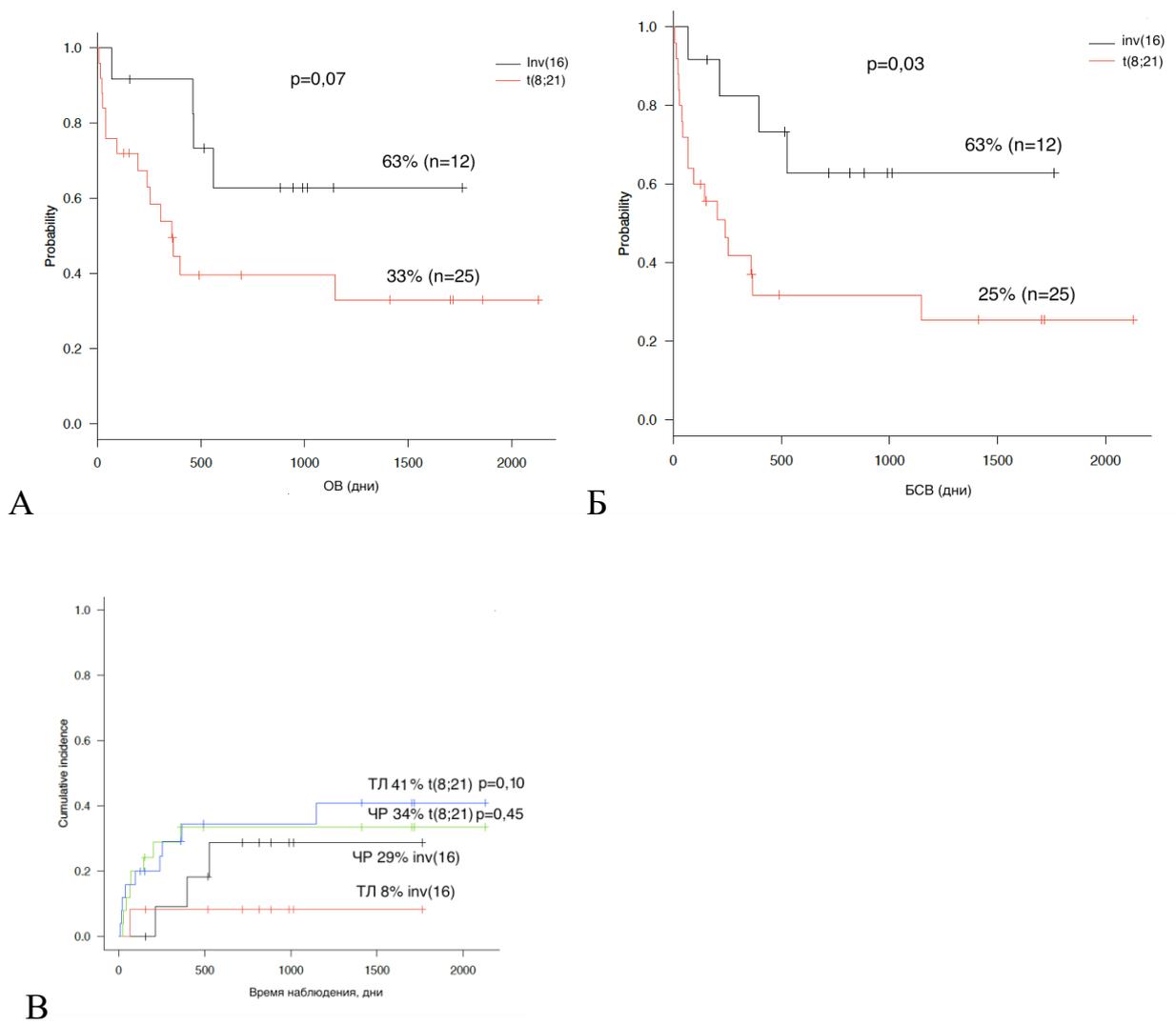


Рисунок 45 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемости, кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности (В) после алло-ТГСК у больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) и инверсией inv(16)

ГЛАВА 4. ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

4.1. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (Ph⁺ ОЛЛ) среди лимфоидных опухолей занимает особое место, а его становлению предшествовал непростой путь. Поначалу обнаружение Ph¹-хромосомы в клетках больных ОЛЛ исследователям показалось неожиданным [272]. Однако, по мере накопления данных стало ясно, что Ph⁺ ОЛЛ встречается во всех возрастных группах, причем частота его появления нарастает у пожилых людей и минимальна у детей, в то время как среди взрослых больных ОЛЛ достигает 20 % [239]. До недавнего времени этот тип ОЛЛ относили к прогностически неблагоприятным для всех видов лечения, в том числе алло-ТГСК [239]. Проблема сдвинулась только с внедрением в клинику разных поколений ингибиторов тирозинкиназ [6,15,212], особенно дазатиниба [184]. В этих условиях не только удалось получить стойкие ремиссии при Ph⁺ ОЛЛ [96,122,175,289], но и использовать их для успешной ТГСК в условиях стойкой молекулярно-биологической ремиссии заболевания [85,259,349].

Дополнительные хромосомные аномалии при Ph⁺ ОЛЛ описаны в 30-70% наблюдений [42,68,90,116,156,180,242,291,353,358], а данные об их прогностическом значении противоречивы [42,180,199,271,291,353,358]. В частности, активно обсуждается негативное влияние отдельных хромосомных aberrаций, в том числе моносомии 7, делеции 7p, [42,353], моносомии 9 и делеции 9p [318], которые среди дополнительных аномалий при Ph⁺ ОЛЛ встречаются чаще всего [116]. Так, например, замечено, что в случае сочетания Ph¹-хромосомы с высокой гипердиплоидией, эффективность химиотерапии и ТГСК у этой когорты больных высокая [336], что поначалу казалось неожиданным. Вместе с тем данное обстоятельство представляется крайне важным в свете недавно наметившегося поворота лечения Ph⁺ ОЛЛ с алло-ТГСК

на ауто-ТГСК [132,133].

4.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу исследованная Ph⁺ ОЛЛ составили 65 больных, из которых были 26 (40 %) женщин и 39 (60 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 5 до 48 лет с медианой 26,2 лет. Кариотип лейкозных клеток всех пациентов имел транслокацию t(9;22)(q34;q11). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 31. Как видно из этой таблицы, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР – у 31 (48 %) больного, во второй или третьей КГР - у 20 (31 %) пациентов, а в активной стадии острого лейкоза - у 14 (21 %) больных. Режим МАК перед алло-ТГСК предпочитали у 36 (55 %) больных, режим РИК - у 29 (45 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 31 (48 %), 32 (49 %) и 2 (3 %) больных соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 18 (28 %), 42 (64 %) и 5 (7 %) больных соответственно. Донорами трансплантата у 27 (41 %) реципиентов были женщины, а у 38 (59 %) – мужчины. Медиана трансплантированных CD34⁺ гемопозитических стволовых клеток составила 4,7 x10⁶/кг с диапазоном от 1,3 до 12,2 x10⁶/кг массы.

Стандартное цитогенетическое исследование было использовано в диагностике у 53 (80 %) больных, в то время как у 12 (18 %) пациентов диагноз Ph⁺ ОЛЛ ставился на основании обнаружения слитного химерного гена *BCR-ABL* методом FISH.

Дальнейшее исследование характера изменений кариотипа у 53 больных с

Таблица 31 - Характеристика больных ОЛЛ с транслокацией t(9;22)

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		65 (100)
Пол больного	Женский	26 (40)
	Мужской	39 (60)
Возраст, лет	<18	19 (29)
	≥18	46 (71)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		26,2 (5 – 48)
Цитогенетика	t(9;22)/BCR-ABL без ДХА	33 (51)
	t(9;22)/BCR-ABL с ДХА	20 (31)
	≥ 3ХА	13 (20)
	< 3ХА	40 (62)
	Дополнительные аномалии хромосомы 7	6 (9)
	Дополнительные аномалии хромосомы 9	7 (11)
	t(9;22)/BCR-ABL (FISH)	12 (18)
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	31 (48)
	≥2 КГР	20 (31)
	Активная стадия	14 (21)
Источник ГСК	Костный мозг	31 (48)
	Периферическая кровь	32 (49)
	Комбинация	2 (3)
Донор	Родственный HLA-совместимый	18 (28)
	Неродственный HLA-совместимый	42 (64)
	Гаплоидентичный	5 (8)
	Женщина	27 (41)
	Мужчина	38 (59)
Режим кондиционирования	МАК	36 (55)
	РИК	29 (45)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		4,7 (1,3-12,2)

очерченной до алло-ТГСК цитогенетикой показало, что транслокация t(9;22) (q34;q11) как единственная аномалия кариотипа была представлена у 33 пациентов, среди которых было 9 (38 %) детей и 24 (62 %) взрослых. Дополнительные аномалии хромосом отмечены у 20 больных, в том числе у 5 (33 %) детей и 15 (67 %) взрослых. Результаты цитогенетического исследования 20 (31 %) больных, обнаруживших в кариотипе дополнительные нарушения хромосом, представлены в таблице 32.

Как видно из данных этой таблицы, они включали в себя как количественные, так и структурные изменения. Количественные аномалии, прежде всего, касающиеся хромосом 1, 7, 8, 9, 10, 22, были свойственны 12/20 (60 %) пациентам. Неслучайными среди них были трисомии хромосом 1 (№5, 6), 10 (№4, 20) и 22 (№4, 16), моносомия 7 (№8, 12), которые были обнаружены у двух пациентов каждая абберрация. В свою очередь трисомии 2 (№20), 17 и 19 (№2), а также моносомия 9 (№16) отмечены в одном случае каждая.

Дополнительные структурные абберрации, помимо транслокации t(9;22), имели место у 20 больных. У большинства из них (16/20; 80 %) структурные аномалии были несбалансированными, в то время как для 4/20 (20 %) были характерны реципрокные транслокации.

Детальный анализ хромосомных нарушений, касающийся полных и частичных моносомий и трисомий, представлен на рисунке 46 и в таблице 32. Как видно из данных этой таблицы, чаще других в дополнительные структурные перестройки вовлекались хромосомы 7, 9, 5, 2, 1, 17 и 22. В частности, делеции и транслокации короткого плеча хромосомы 9 встретились у 4 (20 %) больных (№1, 5, 9, 15). Реципрокные и несбалансированные транслокации с участием короткого плеча хромосомы 7 имели место у 3 больных (№17, 18, 19), интерстициальные делеции и несбалансированные транслокации с участием 5q - у 4 больных (№2, 4, 17, 18); делеции и транслокации с участием хромосомы 1 - у 3 больных (№1, 6, 18), а делеции и транслокации с участием хромосомы 2 - у 4 больных (№1, 11, 17, 18). Структурно измененная хромосома 17 в виде изохромосомы 17q (№2) и партнера несбалансированной транслокации (№4) была отмечена нами в двух

Таблица 32 –Кариотипы больных Rh-позитивным ОЛЛ с дополнительными aberrациями хромосом

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	3 ХА
1	ж, 7	47,XX,del(1)(q12),add(1)(q12),add(2)(q31),add(4)(p12),del(4)(q21),-8,der(9)del(9)(p13)t(9;22)(q34;q11),del(14)(q24),der(15)t(2;15)(q?;q24),der(22)t(9;22),+mar1,+mar2	+
2	м, 13	48,XY,add(5)(q35),t(9;22)(q34;q11),+17,i(17)(q10),+19	+
3	м, 17	46,XY,t(9;22)(q34;q11)/46,idem,del(9)(q12q22)	-
4	м, 17	48,XY,del(5)(q31q35),t(9;22)(q34;q11),+10,der(10)t(10;17)(q22;q21),+22	+
5	м, 18	47,XY,+1,t(9;22)(q34;q11)/47,idem,del(9)(p21)	+
6	ж, 21	47,XX,+1,del(1)(p22),t(9;22)(q34;q11)	+
7	ж, 21	46,XX,t(9;22)(q34;q11),-14,-18,+mar1,+mar2	+
8	м, 23	45,XY,-7,t(9;22)(q34;q11),der(16)t(15;16)(q15;q12)	+
9	м, 23	47,XY,+8,der(9)t(4;9)(q22;p23),t(9;22)(q34;q11)	+
10	ж, 29	46,XX,t(8;12)(q11;p11),t(9;22)(q34;q11)	-
11	м, 29	46,XY,t(2;14)(q33;q32),t(9;22)(q34;q11)	-
12	ж, 29	46,XX,t(9;22)(q34;q11)/ 45,idem,-7 /46,XX,t(9;22)(q34;q11),del(11)(q23)	+
13	м, 30	46,XY,t(9;22)(q34;q11),del(12)(p12p13)	-

Продолжение таблицы 32

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	≥3 ХА
14	м, 30	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+ der(22)t(9;22)	-
15	м, 34	46,XY,t(7;9)(q11;p13),t(9;22)(q34;q11)	-
16	ж, 37	47,XX, der(6)t(6;12)(q23;q13)ins(6;13)(q23;q13q34),-9,der(12)t(6;12)(q23;q13), del(13)(q14),+22,+22,der(22)t(9;22)x2	+
17	м, 38	46,XY, del(2)(p?13),t(3;11)(p21;p15),del(5)(q31q35),add(7)(p22)x2,t(9;22)(q34;q11)	+
18	м, 42	46,XY, der(1)t(1;8)(q42;q11),del(1)(q32),t(2;7)(p11;p13),der(4)t(4;21)(p16;q22),der(5)t(1;5) (q21;q35),der(4)t(4;8)(p16;q11)ins(4;1)(p16;q42q21),der(5)t(5;7)(q35;q22), t(21;9;22) (q22;q34;q11),der(9)t(5;9)(q13;q34), del(11)(q23), der(11)t(8;11)(q11;q23), der(14)t(8;14)(q11;p11)ins(14;1)(p11;q42q21), der(19)t(8;19)(q11;p13),der(22) t(8;22)(q11;p11)ins(22;1)(p11;q42q21) [cp20]	+
19	ж, 43	46,XX,t(3;7)(q13;p13),t(9;22)(q34;q11)	-
20	ж, 48	49,XX,+2,t(9;22)(q34;q11),+10,+mar	+

Примечание: **жирным шрифтом** выделены дополнительные к транслокации t(9;22) хромосомные аномалии в кариотипе, ХА – хромосомные аномалии.

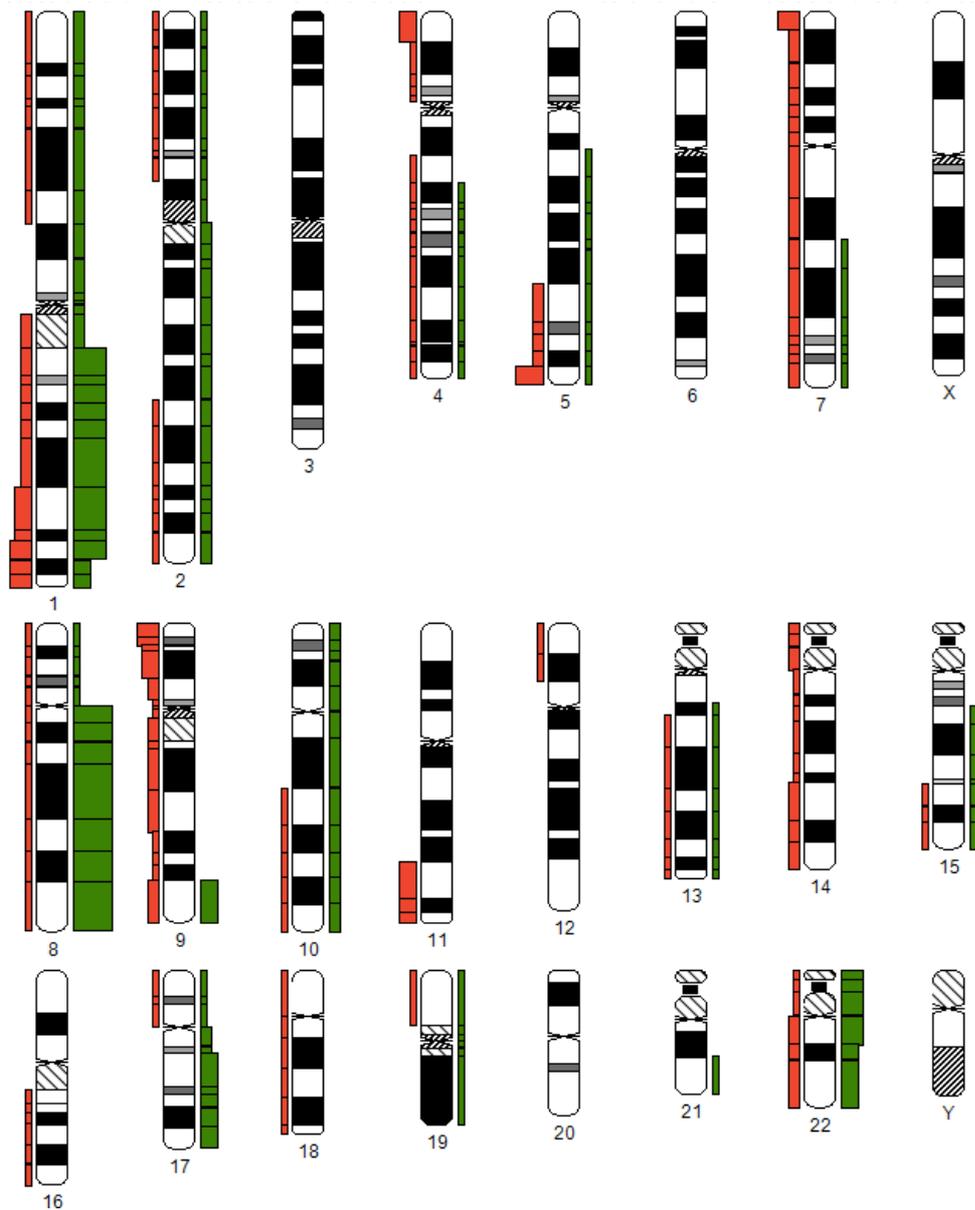


Рисунок 46 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных с Rh-
 позитивным ОЛЛ, выполненная с использованием системы анализа CYDAS

(пояснение на стр. 57)

наблюдениях. Кроме того, у 2 пациентов (№14, 16) был обнаружен дополнительный дериват 22-й хромосомы. Что касается несбалансированных перестроек с участием других хромосом, они встретились однократно. Тем временем, кариотип с наличием 3 и более aberrаций хромосом был обнаружен у 13 (20 %) больных ОЛЛ.

Показательным примером сложных дополнительных изменений хромосом при Ph⁺ ОЛЛ представлено одно из наших наблюдений (№ 18), обнаружившим в клинике выраженную первичную резистентность к терапии. В первоначальном кариотипе в данном наблюдении, помимо вариантной транслокации t(21;9;22) с химерным транскриптом *BCR-ABL1* p210, были обнаружены транслокация t(2;7) и дополнительный хромосомный материал на длинном плече хромосомы 1 (1q). Для достижения ремиссии больному было проведено 5 различных курсов полихимиотерапии, которые сочетались с ингибиторами тирозинкиназ. Несмотря на это, проведенное лечение к успеху не привело. Пациент был направлен в наше учреждение для выполнения гаплоидентичной ТГСК, которая рассматривалась как терапия спасения. При стандартном цитогенетическом исследовании на этом этапе была выявлена клоновая гетерогенность кариотипов с формированием нескольких родственных клонов с комплексными хромосомными аномалиями, из которых наибольшее внимание заслуживает ранее описанный феномен «прыгающей» транслокации. Он заключался в передислокации хромосомных сегментов 1q, 8q, и их сочетания 1q8q, перемещающихся на хромосомы-партнеры 1-й, 4-й, 5-й, 14-й, 19-й, 21-й пар (рисунок 47 А-Г). В итоге, это приводило к частичным полисомиям хромосом 1 и 8 со всеми вытекающими из этого последствиями. Как известно, на хромосоме 8 локализован ответственный за многие важные процессы в клетке, включая пролиферацию, ген *c-MYC*. Таким образом, благодаря увеличению копийности гена *c-MYC*, которая в данном наблюдении была увеличена в 4-5 раз, эта лейкозная клетка, скорее всего, приобретала пролиферативные преимущества, по сравнению с другими Ph⁺ ОЛЛ. В итоге, пациент погиб из-за прогрессии Ph⁺ ОЛЛ.

Здесь следует отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании, проведенном до и после алло-ТГСК, у 6 больных этой группы было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 46-51).

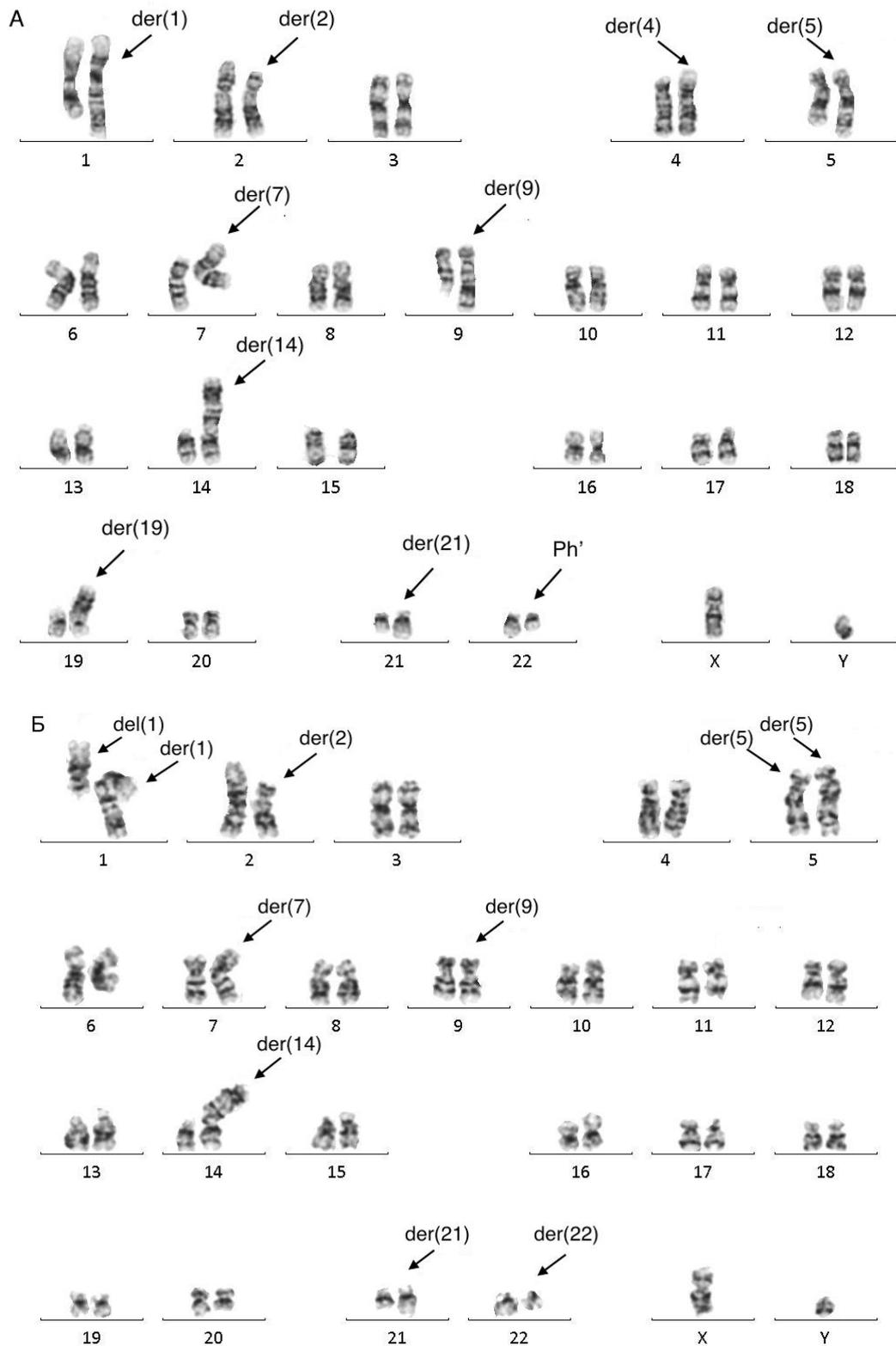


Рисунок 47 А, Б – Кариограммы клеток костного мозга больного (№18) с химиорезистентным Ph⁺ ОЛЛ и сложными абберациями, включающими транслокацию t(21;9;22) и прыгающие сегменты 1q, 8q, 1q-8q на хромосомы-партнеры 1, 4, 5, 14, 21; GTG-бэндинг

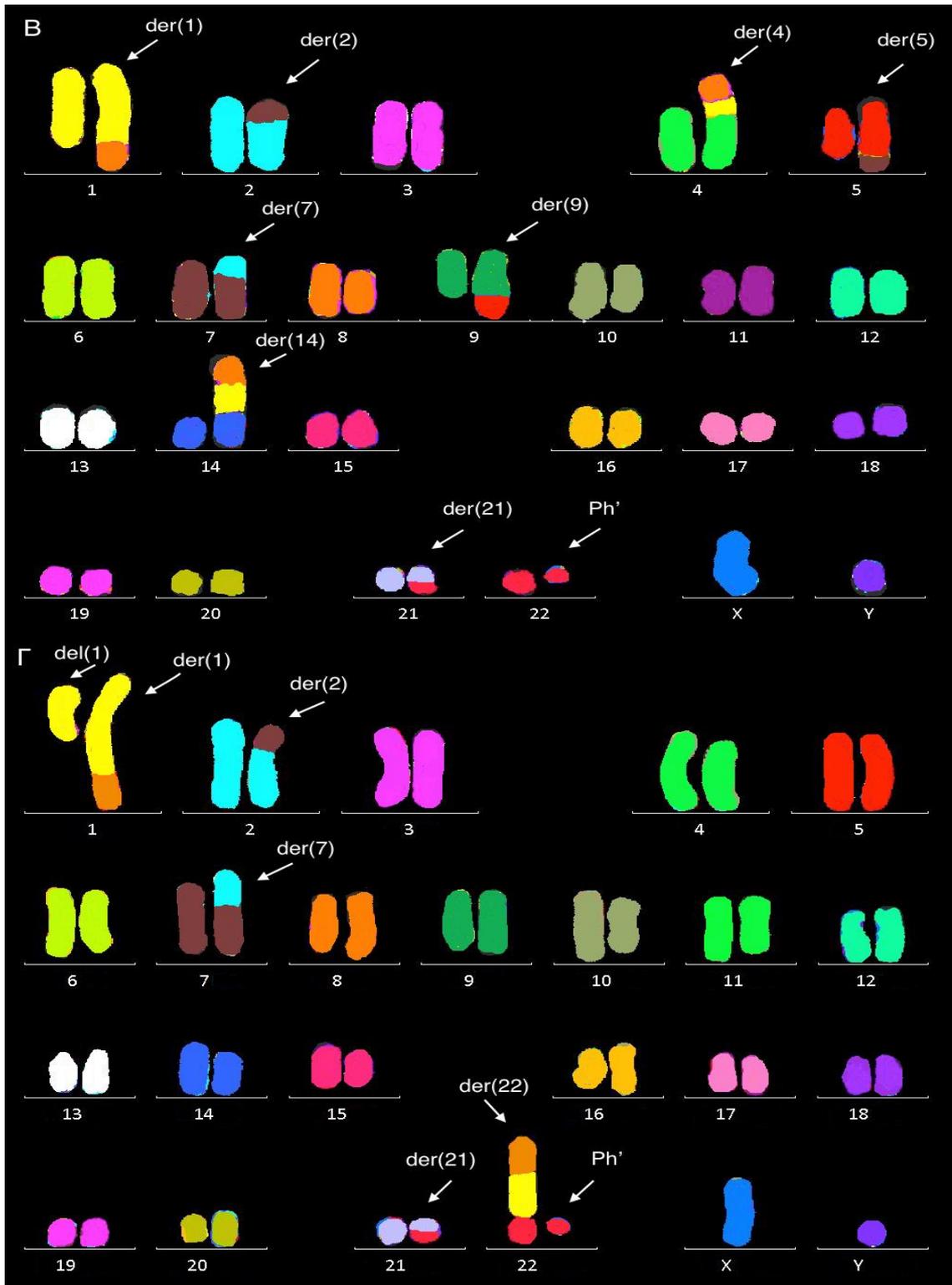


Рисунок 47 В,Г – Кариограммы клеток костного мозга больного (№18) с химиорезистентным Ph⁺ ОЛЛ и сложными абберациями, включающими транслокацию t(21;9;22) и прыгающие сегменты 1q, 8q, 1q-8q на хромосомы-партнеры 1, 4, 5, 14, 21; mFISH

4.1.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Ретроспективный анализ результатов алло-ТГСК на селективной группе больных ОЛЛ, имевших в лейкозном клоне транслокацию $t(9;22)(q34;q11)$, показал следующее. Общая 4-летняя выживаемость равнялась 48 %, БСВ - 30 %, а кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности составляли 44 % и 26 % соответственно. Оценка результатов лечения с помощью алло-ТГСК была проведена в группах больных, отличающихся клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками.

Однофакторный анализ показал (Таблица 33), что ОВ и БСВ были достоверно выше у пациентов с родственным и неродственным совместимым донором, чем при гаплоидентичном (60% и 47% vs. 20%, $p=0,02$ для ОВ; 27% и 37% vs. 0% для БСВ) (Рисунки 48, 49). БСВ была выше, а кумулятивная частота рецидивов ниже в группе пациентов, которым алло-ТГСК проводили в первой ремиссии, чем с другим клиническим статусом на момент трансплантации (45% vs. 15%, $p=0,01$ для БСВ; 31% vs. 57%, $p=0,05$ для КЧР) (Рисунки 49, 50). Частота рецидивов была выше, а БСВ ниже у больных, которым переливалось $<4,7 \times 10^6$ /кг гемопоэтических стволовых клеток (59% vs. 24%, $p=0,02$ и 14% vs. 49%, $p=0,04$ для КЧР и БСВ соответственно). Кумулятивная частота рецидивов была также выше у больных, которым в качестве источника трансплантата использовали костный мозг (62% vs. 24%, $p=0,007$). Кроме того, ОВ была достоверно выше в группе пациентов, не имевших в лейкозном кариотипе дополнительных аномалий хромосом (56% vs. 20%, $p=0,04$) и сложных нарушений кариотипа с тремя и более абберациями на клетку (54% vs. 18%, $p=0,01$) (Рисунок 48). По нашим данным, ОВ была также достоверно ниже у больных, имевших в кариотипе аномалии хромосомы 7 (0% vs. 48%, $p=0,02$) или аномалий хромосом 7 или 9 (0% vs. 51%, $p=0,02$) (Рисунок 48). Что касается кумулятивной частоты трансплантационной летальности, не связанной с заболеванием, она была достоверно выше (44% vs. 13%, $p=0,01$) у лиц женского пола (Рисунок 50).

Таблица 33 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных с Ph+ ОЛЛ

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	р	4-л. БСВ (%)	р	4-л. КЧР (%)	р	4-л. ТЛ (%)	р
Пол больного									
Женский	26 (40)	43	0,34	28	0,62	28	0,06	44	0,01
Мужской	39 (60)	52		32		55		13	
Возраст, лет									
<18	19 (48)	46	0,54	23	0,65	45	0,84	32	0,43
≥18	46 (52)	48		35		41		24	
Статус на момент ТГСК									
1 КГР	31 (48)	54	0,23	45	0,01	31	0,05	24	0,59
Другой	34 (52)	42		15		57		28	
Донор									
Родственный HLA-совместимый	18 (28)	60	0,02	27	0,02	61	0,12	12	0,07
Неродственный HLA-совместимый	42 (64)	47		37		36		27	
Гаплоидентичный	5 (8)	20		0		40		60	

Продолжение таблицы 33

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	р	4-л. БСВ (%)	р	4-л. КЧР (%)	р	4-л. ТЛ (%)	р
Источник ГСК									
Костный мозг	31 (48)	44		20		62		18	
Другой	34 (52)	52	0,83	43	0,32	24	0,007	33	0,09
Число CD34+ клеток									
≥4,7x10 ⁶ /кг (медиана)	33 (51)	54		49		24		27	
<4,7x10 ⁶ /кг (медиана)	32 (49)	45	0,74	14	0,04	59	0,02	27	0,75
Пол донора									
Женский	28 (43)	54		34		44		22	
Мужской	37 (57)	48	0,93	33	0,54	40	0,93	27	0,54
Режим кондиционирования									
МАК	36 (55)	36		34		39		27	
РИК	29 (45)	53	0,82	18	0,91	47	0,95	35	0,96
Число хромосомных аномалий									
<3 ХА	40 (75)	54		31		49		20	
≥3 ХА	13 (25)	18	0,01	18	0,29	58	0,39	24	0,91

Продолжение таблицы 33

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
ДХА (любые)									
нет	33 (62)	56		31		47		22	
есть	20 (38)	20	0,04	20	0,56	59	0,47	21	0,91
ДХА хромосомы 7									
нет	47 (89)	48		30		51		19	
есть	6 (11)	0	0,02	0	0,09	39	0,26	39	0,39
ДХА хромосомы 9									
нет	46 (88)	47		29		49		22	
есть	7 (12)	57	0,26	29	0,98	57	0,61	14	0,62
ДХА хромосомы 7	6 (11)	0		0		39		39	
другие ДХА	14 (26)	26		25		61		14	
ДХА –	33 (63)	56	0,03	31	0,25	47	0,45	22	0,59
Аномалии хромосом 7 или 9									
нет	42 (79)	51		31		48		21	
есть	11 (21)	0	0,02	0	0,32	59	0,21	20	0,83

Продолжение таблицы 33

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
МЧХ >46									
есть	8 (15)	21		23		64		13	
нет	44 (85)	45	0,28	26	0,91	51	0,41	23	0,48

Примечание: МЧХ – модальное число хромосом; ДХА – дополнительные к t(9;22) хромосомные aberrации;

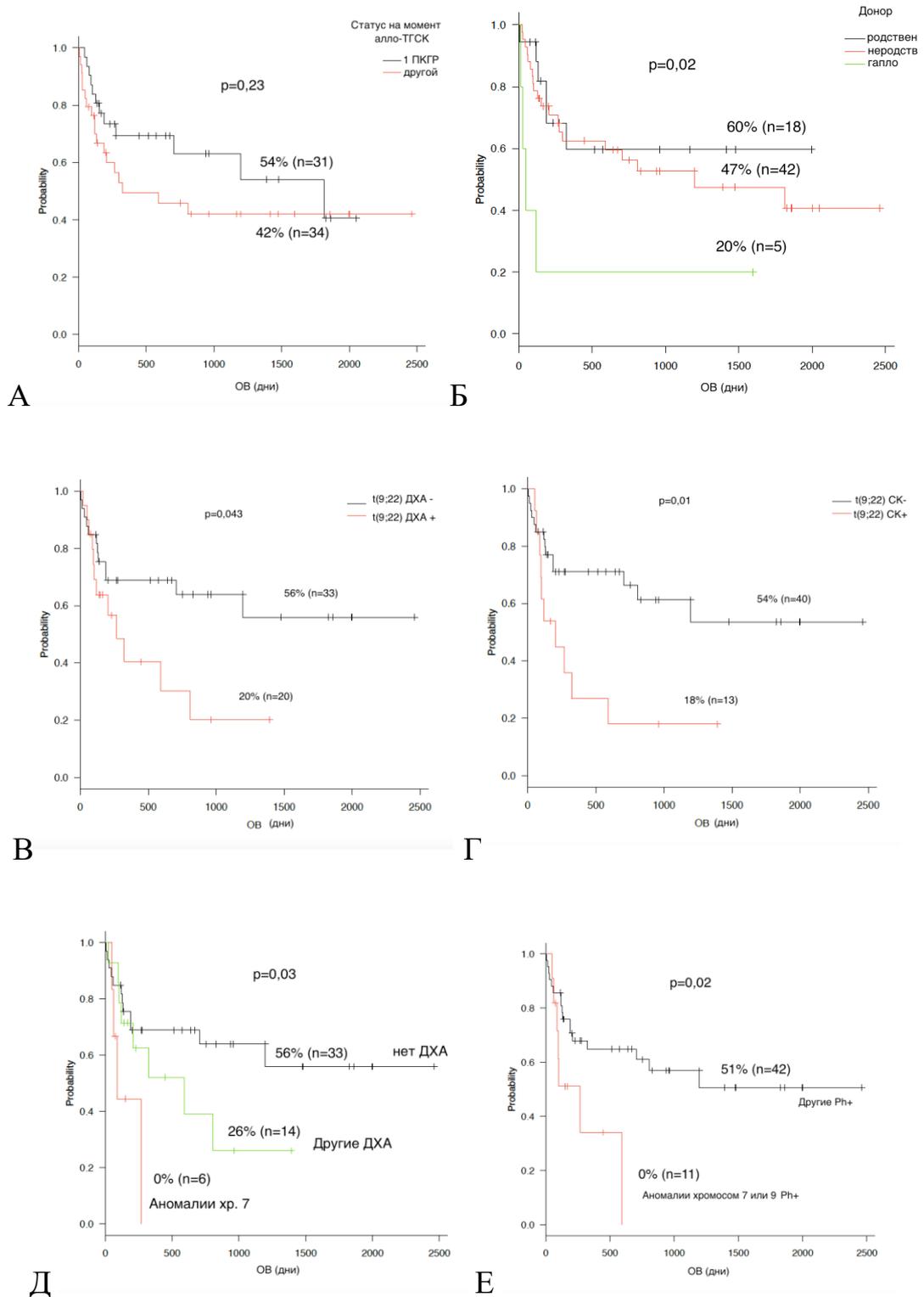


Рисунок 48 – Общая выживаемость после алло-ТГСК больных Ph+ ОЛЛ в зависимости от клинического статуса (А); донора (Б); наличия дополнительных хромосомных нарушений (В); наличия сложных нарушений кариотипа (Г); наличия перестроек хромосомы 7 (Д); и наличия перестроек хромосом 7 или 9 (Е)

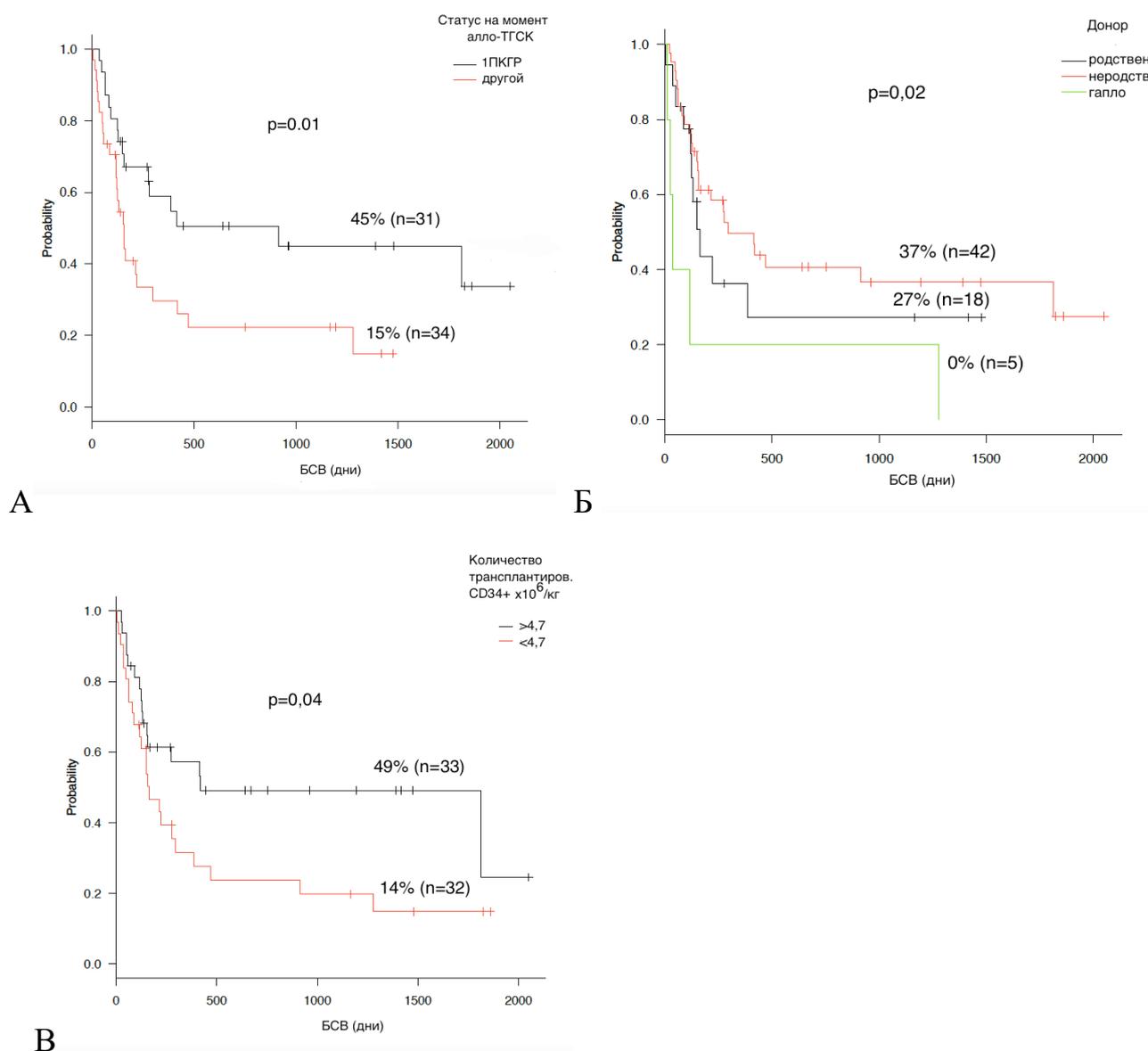


Рисунок 49 – Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК больных Ph+ ОЛЛ в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А), донора (Б) и количества трансплантированных CD34+ клеток (В)

При использовании многофакторного анализа (Таблица 34) было получено, что независимым прогностическим фактором для ОВ у больных ОЛЛ с транслокацией $t(9;22)/BCR-ABL$ является наличие ≥ 3 хромосомных нарушений в кариотипе ($p=0,01$). Что касается БСВ у этих больных, она зависит от клинического статуса больных на момент ТГСК ($p=0,01$) и количества трансплантированных CD34+ клеток ($p=0,01$).

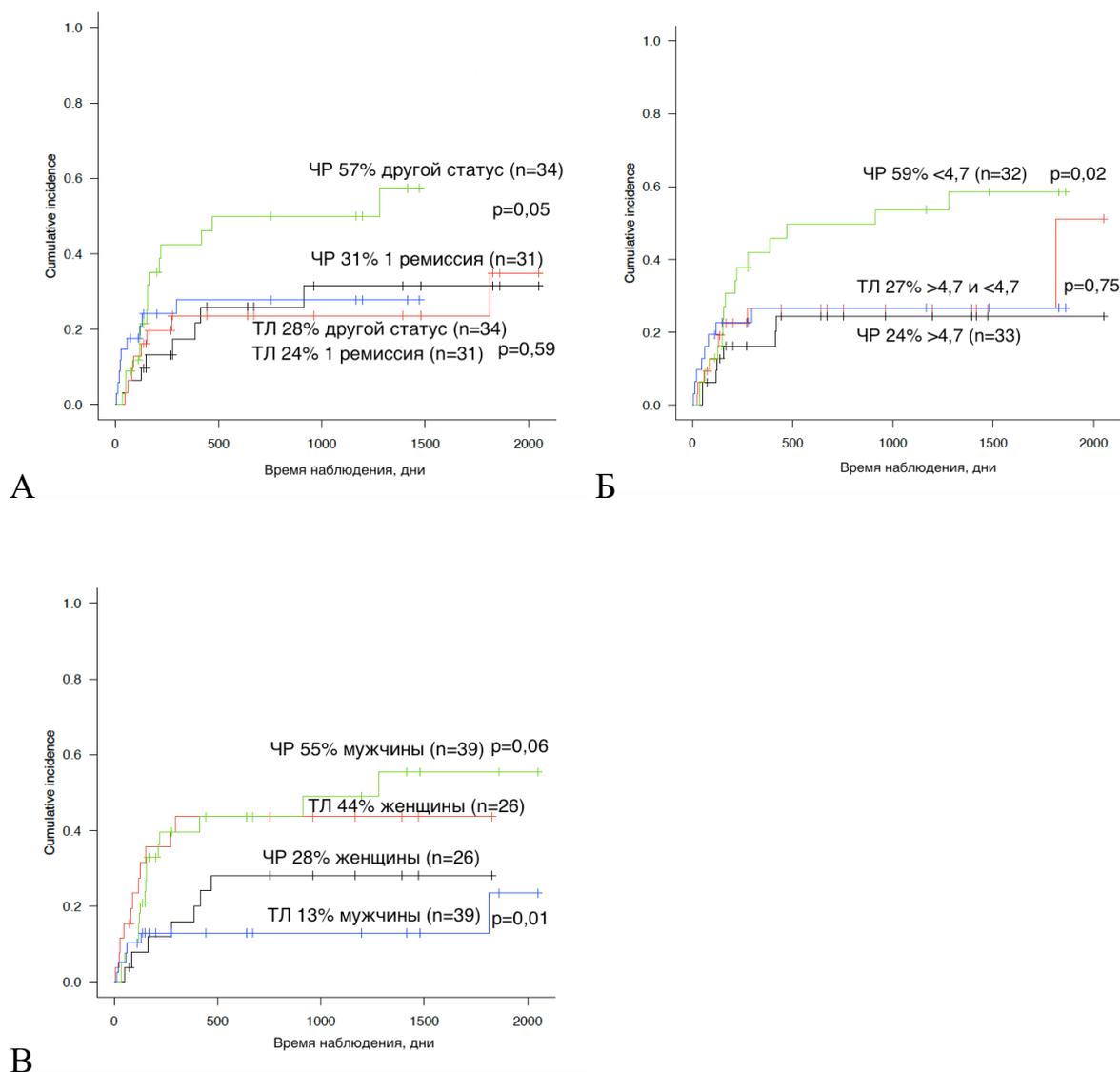


Рисунок 50 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности после алло-ТГСК у больных Ph⁺ ОЛЛ в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А), количества трансплантированных CD34⁺ клеток (Б) и пола пациента (В)

Таким образом, проведенное исследование подтвердило сделанные недавно выводы [42] о прогностической значимости дополнительных к Ph¹-хромосоме изменений кариотипа у больных с Ph⁺ ОЛЛ. По данным разных авторов [116,353], ДХА при Ph⁺ ОЛЛ имеют место у 30 – 60 % больных, часть из которых были трансплантированы. Ранее считалось, что ДХА прежде всего касаются хромосом 7-9, 21 и 22 пар [156,353]. Однако, со времени активного использования в клинике

Таблица 34 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости у больных с Ph⁺ ОЛЛ после алло-ТГСК

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Три и более аномалии хромосом (наличие)	2,77	1,20-6,38	0,01			
Клин. статус на момент алло-ТГСК (другой, чем 1 КГР)				2,44	1,71-5,08	0,01
Количество CD34+ клеток (<4,7x10 ⁶ /кг)				2,48	1,20-5,15	0,01

ИТК прогностическая значимость части из этих нарушений поставлена под сомнение, в то время как прогностическая роль дополнительных нарушений 9-й и 22-й хромосом стала нарастать [318]. В нашей когорте изменения структуры хромосом 9 и 22 с делецией 9p и появлением дополнительной Ph¹-хромосомы встретились у 6 пациентов. Помимо этого в роли ДХА выступали структурные изменения 5-й (n=4), 7-й (n=3), 1-й (n=3), 17-й (n=2) и некоторых других хромосом. Обсуждая роль ДХА у больных с Ph⁺ ОЛЛ, следует заметить, что часть из них ассоциируются не с укорочением, а с удлинением ОВ и БСВ. В частности, такая ситуация свойственна больным, имеющих в кариотипе комбинацию одной или двух Ph¹-хромосом с высоко гипердиплоидным кариотипом [116,291,336]. У большинства этих больных полную ремиссию удавалось получить относительно легко, что объяснялось смягчающим влиянием на прогноз заболевания феномена высокой гипердиплоидии. В данной когорте таких больных не было, хотя в прошлом мы имели пациентку, у которой стойкую ремиссию ОЛЛ с двумя Ph¹-хромосомами и гипердиплоидным кариотипом в дебюте заболевания удалось получить на стандартной химиотерапии без подключения ИТК, а закрепить её на какое-то время только с помощью ауто-

ТГСК. Некоторые исследователи полагают, что в эру ИТК для подготовки к ТГСК у части больных с Ph⁺ ОЛЛ достаточно одной комбинации глюкокортикоидов и ИТК, причём достигнутую молекулярную ремиссию можно закрепить ауто-ТГСК [111,132,133]. Как следует из нашей работы, когорта больных с Ph⁺ ОЛЛ в цитогенетическом и прогностическом отношении была неоднородна. Отсюда, их терапия должна была бы быть дифференцированной и базироваться на данных цитогенетических исследований. Поскольку в ходе работы начинает выявляться прогностически благоприятное сочетание Ph['] хромосомы с высоко гипердиплоидным кариотипом, первоначальная подготовка таких больных к ТГСК могла бы проводиться без включения в протоколы более токсичных цитостатиков, то есть с помощью одних глюкокортикоидов и ИТК, причём предпочтение может быть отдано ауто-ТГСК. Что касается использования более токсичных режимов терапии и алло-ТГСК, они могли бы успешнее использоваться при лечении больных Ph⁺ ОЛЛ с другими видами ДХА. Необходимо также учитывать, что химиотерапия не только вызывает новые повреждения хромосом в кариотипе Ph¹-позитивных клеток, но и запускает сложный прогностически неблагоприятный процесс клоновой эволюции. Отсюда, затягивание с проведением ТГСК у взрослых больных с Ph⁺ ОЛЛ на сегодняшний день представляется неразумным.

4.2. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*

ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1* относится к неблагоприятному прогностическому варианту и встречается во всех возрастных группах с явным доминированием у детей до 1 года и у молодых взрослых [172, 217,219]. Для этого лейкоза характерен высокий лейкоцитоз, выраженная гепатоспленомегалия, про-В иммунофенотип с потерей экспрессии CD10+. На сегодняшний день лучшим способом лечения этого заболевания является алло-ТГСК, проведенная в ремиссии заболевания и в ранние сроки от его начала [104, 182,259,345]. Полученные на сегодняшний день результаты алло-ТГСК в

основном касаются детей раннего возраста [117,299,339], у которых 5-летняя ОВ варьировала от 62 % до 67 % [172,186,214]. В отличие от леченных одной химиотерапией больных, результаты алло-ТГСК не зависели от возраста пациентов, исходного лейкоцитоза, типа донора, а также от режима кондиционирования, хотя использование содержащий бусульфан миелоаблативного режима было предпочтительней [172]. По мнению некоторых авторов, одним из важных индикаторов увеличения продолжительности ОВ было количество трансплантированных пациенту донорских клеток [350]. Ввиду низкой частоты данной аберрации у взрослых, исследования этой когорты пациентов проводились лишь в смешанных группах Rh-негативных ОЛЛ высокого риска, а полученные данные о терапевтических возможностях оказались противоречивыми [27]. Согласно исследованию MRC UKALLXII/ECOG 237 у взрослых больных с t(4;11), несмотря на интенсификацию лечения ТГСК в 1 ремиссии, отмечены неблагоприятные исходы, что было связано с высокой частотой рецидивов и повышением трансплантационной летальности. В противоположность этому, исследование LALA-94 показало, что постиндукционная интенсификация с использованием ТГСК приводит к удлинению БРВ и ОВ [345]. Что касается места дополнительных хромосомных аберраций, а также их влияния на результаты лечения, они оценивались лишь в единичных работах [219,243].

4.2.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу *KMT2A-AFF1* ОЛЛ составил 21 пациент, из которых были 12 (57 %) женщин и 9 (43 %) мужчин. Возраст больных варьировал от 5 месяцев до 48 лет с медианой 17 лет. Кариотип лейкозных клеток всех пациентов имел транслокацию t(4;11). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 35. Как видно из таблицы 35, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях

заболевания: в первой КГР – у 10 (48 %) больных, во второй КГР - у 2 (9 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 9 (43 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 11 (52 %) больных, режим МАК - у 10 (48 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 12 (57 %), 8 (38 %) и 1 (5 %) больного соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 4 (19 %), 9 (43 %) и 8 (38 %) больных соответственно. Донор мужского пола был у 12 (57 %) пациентов, а женского – у 9 (43 %) больных.

Стандартное цитогенетическое исследование проводили 19 пациентам, тогда как у двух - химерный ген *KMT2A-AFF1* был выявлен только молекулярно-цитогенетическими методами. Следует также отметить, что всем пациентам проводили подтверждающее перестройку гена *KMT2A* молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием соответствующего ДНК-зонда. Детальные результаты цитогенетического исследования представлены в таблице 36. Транслокация t(4;11), как одиночная аномалия, была обнаружена у 7/19 (37 %) больных, тогда как у 12/19 (63 %) она сочеталась с другими структурными aberrациями. Три и более хромосомных нарушения были выявлены у 8/19 (42 %) больных. Из дополнительных aberrаций хромосом участие в перестройках хромосомы 1 было самым частым (№ 2, 7, 10, 16).

У четырех пациентов имели место структурные перестройки хромосомы 7 (№ 3, 7, 16, 17), причем у двух в виде изохромосомы 7q. Нарушения хромосомы 3 были обнаружены у трех пациентов (№ 7, 10, 20). Кроме того, в трёх наблюдениях имелись неблагоприятные аномалии короткого плеча хромосомы 17 (№ 3, 9, 10), а в одном – изохромосома 17q (№ 10). Полная и частичная трисомия хромосомы 8 была представлена у двух больных (№ 1, 14). Трисомия хромосом X, 5 и 9 встретились однократно (№ 10, 14).

Таблица 35 – Характеристика больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)

Параметр	Больные <1 года n	Больные 1-18 лет; n	Больные ≥18 лет; n	Вся когорта n (%)
Общее число больных	6	5	10	21 (100)
Женщины	3	5	4	12 (57)
Мужчины	3	-	6	9 (43)
Цитогенетические изменения:				
t(4;11) без ДХА	3	3	4	8 (38)
t(4;11) с ДХА	3	2	6	11 (52)
≥3 aberrаций в кариотипе	3	2	3	8 (38)
Повреждения 17p	1	2	0	3 (14)
< 314 дней от диагностики до ТГСК	4	1	7	12 (57)
≥ 314 дней от диагностики до ТГСК	2	4	3	9 (43)
Статус на момент ТГСК:				
1 КГР	3	2	5	10 (48)
≥2 КГР	-	1	1	2 (9)
Активная стадия	3	2	4	9 (43)
МАК	4	2	4	10 (48)
РИК	2	3	6	11 (52)

Продолжение таблицы 35

Параметр	Больные <1 года; n	Больные 1-18 лет; n	Больные ≥18 лет; n	Вся когорта n (%)
Донор:				
Родственный HLA-совместимый	-	-	4	4 (19)
Неродственный HLA-совместимый	-	3	6	9 (43)
Гаплоидентичный	6	2	-	8 (38)
Донор мужчина	4	3	5	12 (57)
Донор женщина	2	2	5	9 (43)
Источник ГСК:				
Костный мозг	5	1	6	12 (57)
Периферическая кровь	1	3	4	8 (38)
Комбинация	-	1	-	1 (5)
Количество CD34+клеток				
≥6x10 ⁶ x10 ⁶ /кг (медиана)	5	3	1	9 (43)
<6 x10 ⁶ x10 ⁶ /кг (медиана)	1	2	9	11 (57)
4-л. ОБ, %	50 %	20 %	42 %	37 %
4-л. БСВ, %	33 %	20 %	30 %	28 %
остались под наблюдением, n, %	3 (50 %)	1 (20 %)	5 (50 %)	9 (43)

Таблица 36 - Кариотипы больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)

№	Пол, возраст	Кариотип	≥3 ХА
<1 года			
1	м, <1 года	49,XY,+1,t(4;11)(q21;q23),+der(4)t(4;11),+8[20]	+
2	ж, <1 года	46,XX,t(4;18;11)(q21;p11;q23),der(13)t(1;13)(q21;q34)/46,XX[2]	+
3	м, <1 года	46,XY,t(4;11)(q21;q23),add(7)(p21),add(17)(p11)[14]/46,XY[6]	+
4	м, <1 года	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[20]	-
5	ж, <1 года	н/д	
6	ж, <1 года	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[20]	-
1-18 лет			
7	ж, 8 лет	46,XX,der(3)t(1;3)(q12;p25),t(4;11)(q21;q23),i(7)(q10)[17]/46,XX[3]	+
8	ж, 16 лет	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[19]/46,XX[1]	-
9	ж, 16 лет	46,XX,t(4;11)(q21;q23),del(17)(p11)[14]/46,XX[6]	-
10	ж, 17 лет	47,XX,+X,del(3)(p21),t(4;11)(q21;q23),i(17)(q10)[5]/47,XX,+X,del(1)(p32),t(4;11),+9,-17 [10]/ 47,XX,+X,del(1)(p32),t(4;11),add(17)(p11)[2]/46,XX[3]	+
11	ж, 17 лет	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[20]	-
≥18 лет			
12	м, 23 лет	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[15]/46,XY[5]	-
13	ж, 27 лет	46,XX,t(4;11)(q21;q23),add(19)(p13)[18]/46,XX[2]	-

Продолжение таблицы 36

№	Пол, возраст	Кариотип	≥ 3 ХА
14	м, 28 лет	47,XY,t(4;11)(q21;q23),+ 5,i(8)(q10),del(9)(q22) [10]/ 46,XY[10]	+
15	м, 28 лет	46,XY,t(4;11)(q21;q23), add(20)(q13),add(21)(q22) [17]/46,XX[3]	+
16	ж, 31 год	46,X,t(1;6)(p36;p21),t(4;X;11)(q21;q28;q23), i(7)(q10) [6]/46,XX[14]	+
17	м, 31 год	46,XY,t(4;11)(q21;q23), i(7)(q10) [11]/46 XY[9]	-
18	м, 34 года	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[20]	-
19	ж, 36 лет	н/д	-
20	ж, 41 год	46,XX, del(3)(p23p25) ,t(4;11)(q21;q23)[16]/46,XX[4]	-
21	м, 48 лет	46,XY,t(4;11)(q21;q23)[20]	-

Примечание: **жирным шрифтом** в кариотипе выделены дополнительные к транслокации t(4;11) хромосомные aberrации.

При наличии сложного кариотипа, представленного 3 и более хромосомными нарушениями, который был свойственен 8 больным, для безошибочного распознавания хромосомных перестроек и обнаружения «маскированных» или криптических аномалий была проведена многоцветная FISH. В целом, выявленные дополнительные хромосомные изменения, у больных с транслокацией t(4;11), отражающие геномный дисбаланс, схематично представлены на рисунке 51.

В связи с наличием прогностической связи при ОЛЛ с транслокацией t(4;11) с возрастом и смешанным составом анализируемой нами группы, которая была представлена как детьми, так и взрослыми, представлялось важным проведение оценки основных клинических, лабораторных и трансплантационных параметров для трех отдельных групп: а) до 1 года; б) от 1 года до 18 лет; и в) старше 18 лет. Полученные данные (Таблица 35) показывают, что в группе больных до 1 года кариотип не содержал дополнительных aberrаций хромосом только у 2 больных, в то же время у 3 других они имели место, причём с тремя и более нарушениями. Прогностически неблагоприятное повреждение 17p было отмечено лишь у одного пациента. У 4 больных алло-ТГСК была проведена <314 дня (медиана) от момента постановки диагноза. Источником CD34+ клеток для 5 пациентов был костный мозг, а для одного – клетки периферической крови. Общее число перелитых ГСК у 5 больных было выше медианы, которая составила 6×10^6 / кг массы тела. В итоге, больные этой группы перенесли ТГСК неплохо. В настоящий момент половина пациентов остается под наблюдением, а 4-летняя общая и бессобытийная выживаемость достигла 50 % и 33 % соответственно.

Вторую возрастную группу (от 1 до 18 лет) составили 5 больных ОЛЛ. У трёх транслокация t(4;11) была единственной aberrацией кариотипа, а у двух имели место дополнительные аномалии хромосом, в числе которых были и неблагоприятные повреждения 17p. Интервал времени от диагноза до алло-ТГСК у 80 % этих пациентов был больше 314 дней. У 3/5 больных трансплантация была проведена на этапе 1-й (n=2) и 2-й (n=1) ремиссий, а у двух – в активной стадии заболевания. Источником ГСК был костный мозг (n=1), периферическая кровь

(n=3) или их комбинация (n=1), причём общее количество перелитых CD34+ клеток у трёх больных было выше медианы, а у двух – ниже ее. В итоге, на сегодняшний день под наблюдением остался только один пациент, а 4-летняя ОВ и БСВ среди этой возрастной группы больных оказалась наиболее низкой (20 % и 20 % соответственно).

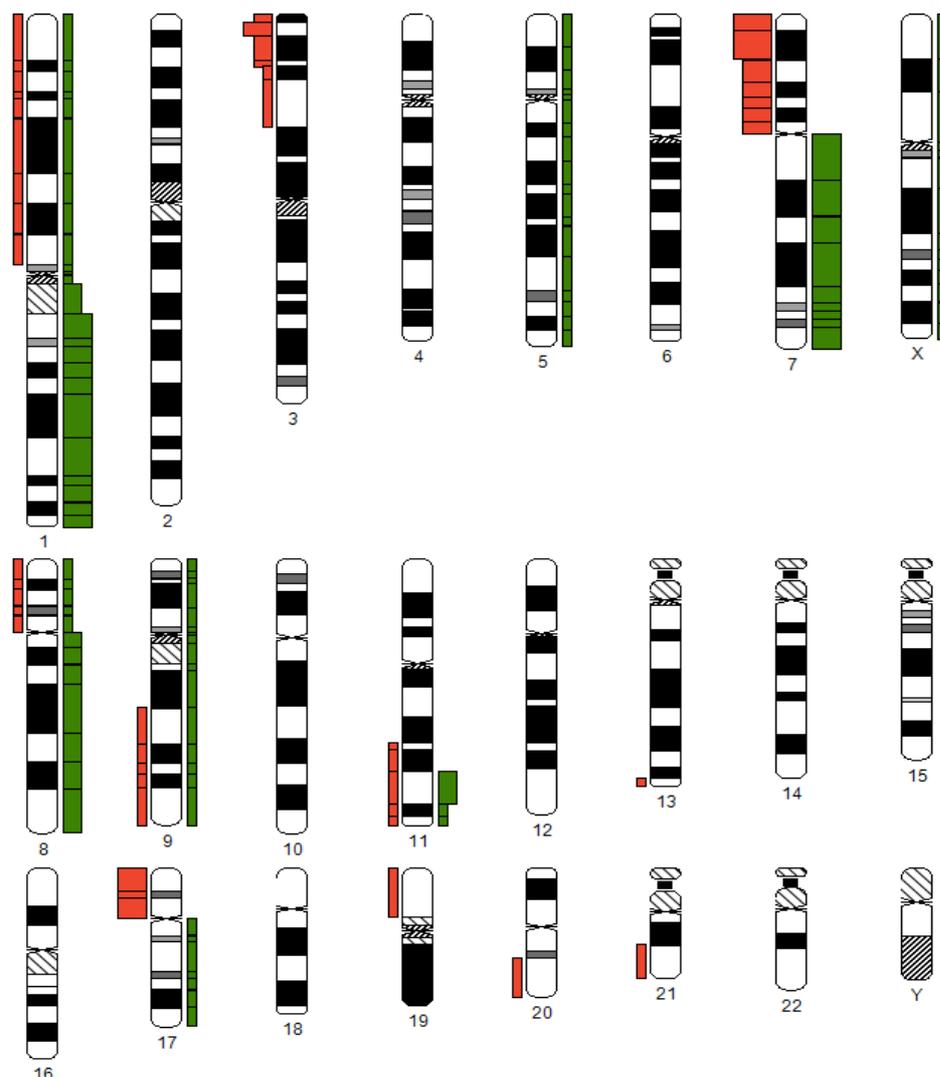


Рисунок 51 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)$, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

Что касается больных старшего возраста, дополнительные изменения кариотипа были выявлены у 6, в том числе у трёх больных с тремя и более хромосомными аномалиями. Интервал времени от постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК у 7 этих больных был менее 314 дней. Трансплантация в

первой ремиссии была выполнена у половины из них. Основными видами алло-ТГСК были HLA-совместимые неродственные ($n=6$) и родственные ($n=4$), причём в качестве трансплантата чаще использовали донорские ГСК костного мозга ($n=6$), чем крови ($n=4$), а общее количество трансплантированных ГСК было ниже $6 \times 10^6/\text{кг}$ массы у 9/10 больных. Как и в первой группе, половина больных на сегодняшний день остаются под наблюдением, а 4-летняя ОВ и БСВ составляет 42 % и 30 % соответственно.

Здесь следует также отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании 3 больных этой группы, проведенном до и после алло-ТГСК, было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 42-44).

4.2.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Результаты алло-ТГСК в общей группе больных были следующими. Четырёхлетние ОВ и БСВ составляли 37 % и 28 % соответственно, а кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности, не связанной с заболеванием - 58 % и 14 % соответственно. Как видно из данных, представленных в таблице 36, самая высокая ОВ после алло-ТГСК была отмечена в группе больных до 1 года, а самая низкая - среди больных в возрасте от 1 до 18 лет (разница недостоверна, $p=0,89$). Исходя из малочисленности выделенных возрастных групп, статистический анализ был проведен на всей когорте больных.

Однофакторный анализ показал (Таблица 37), что прогностически значимыми индикаторами для ОВ и БСВ являлись: а) состояние первой ремиссии на момент ТГСК (75 % vs 0 %, $p < 0,001$; 58% vs 0%, $p < 0,001$ соответственно); б) отсутствие в кариотипе трех и более aberrаций (58 % vs 13 %, $p=0,04$; 46 % vs 0 %, $p=0,04$ соответственно); и в) отсутствие повреждений 17p (42 % vs 0 %, $p=0,04$; 30% vs 0 %, $p=0,02$ соответственно) (Рисунок 52).

Таблица 37 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	р	4-л. БСВ (%)	р	4-л. КЧР (%)	р	4-л. ТЛ (%)	р
Пол больного									
Женский	12 (57)	28	0,56	17	0,38	67	0,54	16	0,73
Мужской	9 (43)	56		45		44		11	
Возраст, лет									
<1	6 (28)	50	0,89	33	0,92	67	0,34	0	0,18
1-18	5 (24)	20		20		80		0	
≥18	10 (48)	42		30		40		30	
Интервал от диагностики до ТГСК									
< 314 дней	12 (57)	47	0,15	31	0,52	69	0,45	0	0,03
≥ 314 дней	9 (43)	23		23		44		33	
Статус на момент ТГСК									
1 КГР	10 (48)	75	<0,001	58	<0,001	32	0,003	10	0,58
Другой	11 (52)	0		0		82		18	

Продолжение таблицы 37

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
Донор									
Родственный HLA-совместимый	4 (19)	33		0		75		25	
Неродственный HLA-совместимый	9 (43)	44		44		33		23	
Гаплоидентичный	8 (38)	33	0,97	25	0,71	75	0,33	0	0,39
Донор мужчина	12 (57)	47		33		67		0	
Донор женщина	9 (43)	26	0,12	22	0,52	45	0,58	33	0,03
Источник ГСК									
Периферическая кровь	8 (38)	60		62		25		13	
Другой	13 (62)	23	0,15	8	0,02	77	0,04	15	0,86
Количество CD34+ клеток									
≥6x10 ⁶ /кг (медиана)	9 (43)	42		30		70		0	
<6x10 ⁶ /кг (медиана)	12 (57)	37	0,89	25	0,97	50	0,35	25	0,12
Режим кондиционирования									
МАК	10 (48)	30		20		60		20	
РИК	11 (52)	39	0,25	34	0,39	57	0,64	9	0,54

Продолжение таблицы 37

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
Дополнительные ХА (любые)									
нет	7 (33)	71		57		43		0	
есть	12 (57)	19	0,06	8	0,04	75	0,20	17	0,27
≥3 aberrаций в кариотипе									
нет	11 (52)	58		46		45		9	
есть	8 (38)	13	0,04	0	0,04	88	0,06	12	0,85
Повреждения 7p и/или 17p									
нет	12 (57)	55		33		50		17	
есть	7 (33)	14	0,15	14	0,46	86	0,15	0	0,28
Повреждения 7p и/или 17p и/или +8									
нет	11 (52)	60		36		46		18	
есть	8 (38)	12	0,07	12	0,23	88	0,05	0	0,23
Повреждения 3p и/или 7p и/или 17p									
нет	11 (52)	60		36		55		9	
есть	8 (38)	12	0,05	12	0,3	75	0,44	13	0,79

Продолжение таблицы 37

Факторы	Больные	4-л.	р	4-л.	р	4-л.	р	4-л.	р
	n (%)	ОВ (%)		БСВ (%)		КЧР (%)		ТЛ (%)	
Повреждения 17p									
нет	16 (76)	42		30		58		12	
есть	3 (14)	0	0,04	0	0,02	100	0,02	0	0,69

Примечание: КГР – клиничко-гематологическая ремиссия, МАК – миелоаблативное кондиционирование, РИК – редуцированной интенсивности кондиционирование, ХА – хромосомные aberrации

Кумулятивная частота рецидивов была выше у больных, трансплантированных вне 1 ремиссии (82 % vs 32 %, $p=0,003$), с применением источника ГСК иного, чем СКПК (77 % vs 25 %, $p=0,04$), наличием повреждения 17p (100 % vs 58 %, $p=0,02$) (Рисунок 53), а также с тремя и более абберациями в кариотипе (88 % vs 45 %, $p=0,06$). Кумулятивная частота трансплантационной летальности была выше у больных, которым алло-ТГСК была проведена позднее 314 дня после диагностики лейкоза (33 % vs 0 %, $p=0,03$), у имевших трансплантат от донора женского пола (33 % vs 0 %, $p=0,03$) и при использовании более низких концентраций (<медианы) CD34+ клеток (25 % vs 0 %, $p=0,12$) (Рисунок 53).

Многофакторный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами в отношении ухудшения ОВ после ТГСК остались: а) присутствие в кариотипе 3 и более аббераций, б) интервал времени от диагноза до выполнения алло-ТГСК; а для БСВ – клинический статус на момент алло-ТГСК (Таблица 38).

Таблица 38 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости после алло-ТГСК у больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11)(q21;q23)

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	Р	ОР	95% ДИ	Р
Клинический статус (другой, чем 1 ремиссия)				12,56	2,62-60,12	0,001
3 и более хромосомные аббераций (есть)	4,99	1,29 – 19,25	0,01			
Интервал от диагностики до ТГСК (≥ 314 дней)	4,50	1,81 – 17,16	0,02			

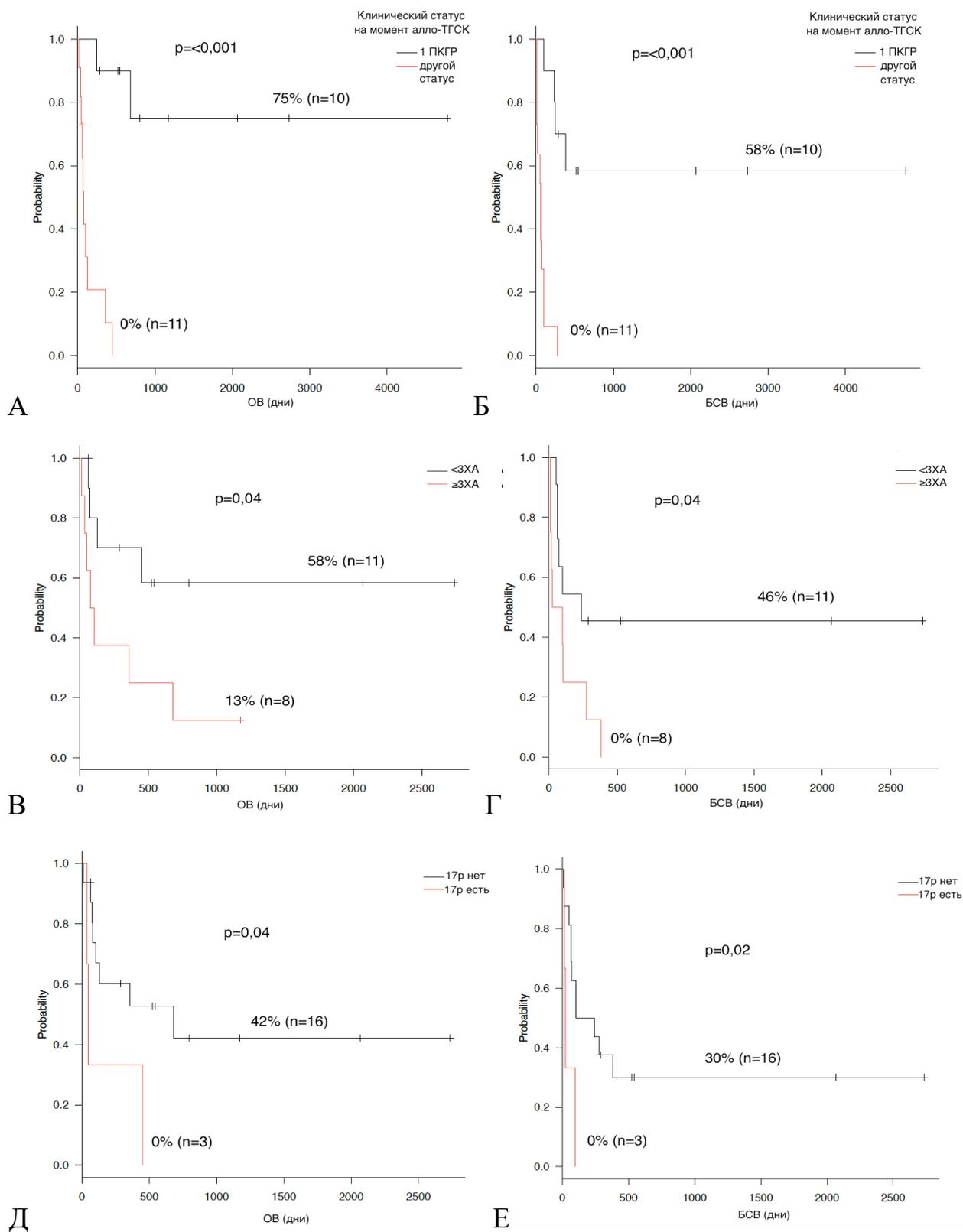


Рисунок 52 – Общая и бессобытийная выживаемость у больных ОЛЛ с транслокацией t(4;11) в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А), наличия в кариотипе ≥ 3 хромосомных аномалий (ХА) (Б) и повреждений 17p (В)

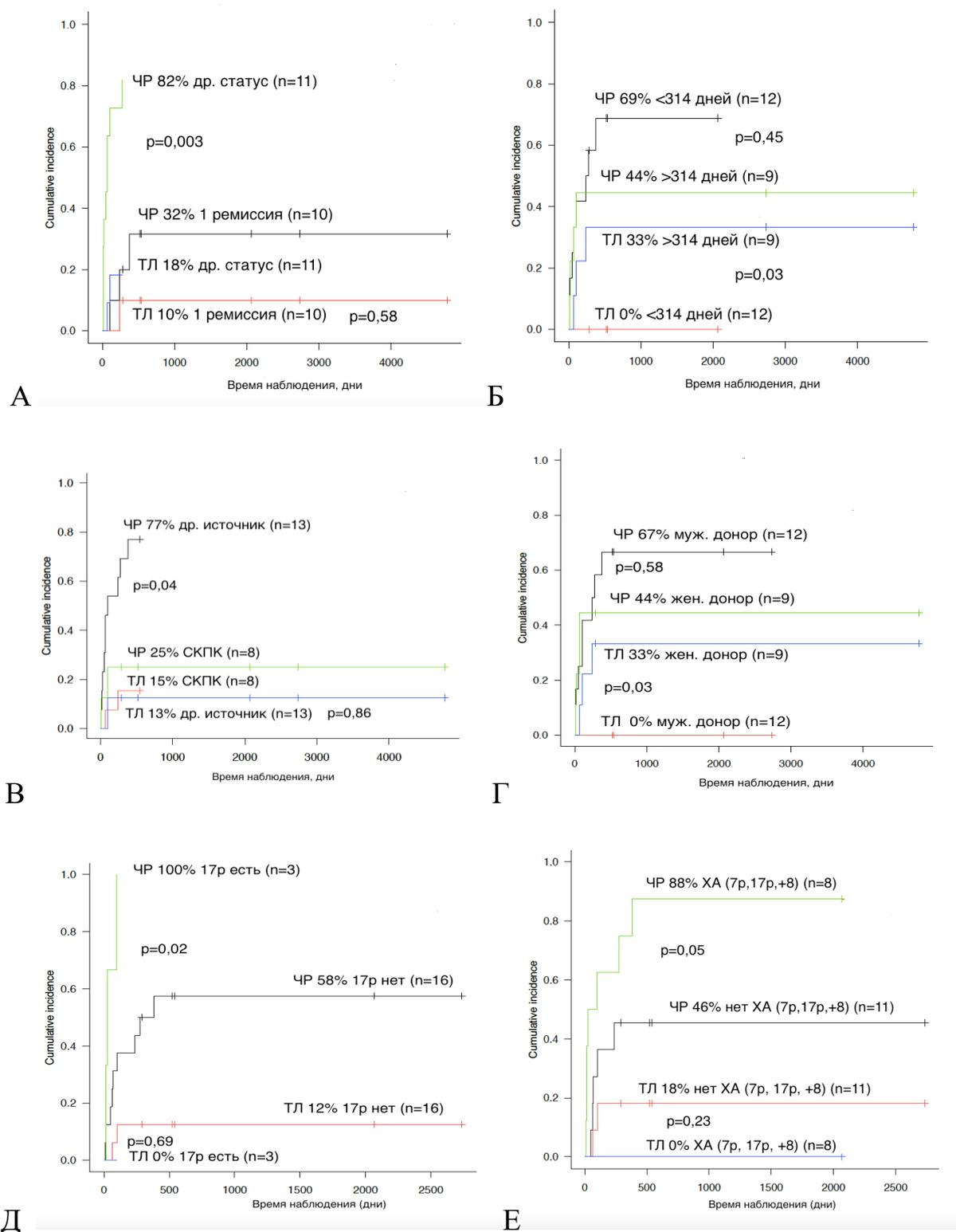


Рисунок 53 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности после алло-ТГСК у больных ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)$ в зависимости от клинического статуса (А), интервала времени от диагноза до ТГСК (Б), источника ГСК (В), пола донора (Г), наличия повреждений 17p (Д), а также наличия перестроек 7p, 17p и трисомии 8 (Е)

В качестве примера выраженной резистентности к терапии при ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$ представлено одно из наших наблюдений (№ 1), касающегося ребенка до 1 года, у которого диагноз был установлен в 3 месяца и в кариотипе помимо основной транслокации были представлены неблагоприятные цитогенетические нарушения: дупликация производной хромосомы 4, трисомия 8-й пары, дополненные «прыгающей» транслокацией 1q (Рисунки 54, 55).

Больной У., оказался под наблюдением детских гематологов нашего учреждения в возрасте 6 месяцев. Диагноз врождённого пре-В варианта ОЛЛ был поставлен в возрасте 3 месяца (14.08.2015), когда в крови был выявлен гиперлейкоцитоз ($125 \times 10^9/\text{л}$) с 92 % бластов, анемия со снижением гемоглобина до 84 г/л, а в клинической картине преобладали проявления нейрорлейкемии. Кариотип клеток выглядел как $46,XY,t(4;11)(q21;q23)$, а молекулярно-генетическое исследование подтвердило химерный транскрипт *KMT2A-AFF1*. Больному проводили лекарственную терапию по протоколу MLL-Baby для больных ОЛЛ высокого риска, с помощью которого была достигнута полная клинико-гематологической ремиссия которая, однако, продолжалась недолго. Первый молекулярный рецидив лейкоза был зарегистрирован 28.01.2016, за которым последовал сверхранный изолированный костномозговой рецидив (07.04.2016г), ассоциировавшийся с химиорезистентным течением острого лейкоза. При поступлении в НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачёвой в костномозговом пунктате (17.05.2016) было выявлено 75 % бластов, которые по иммунофенотипу были позитивны для антигенов CD19, CD22, CD34, CD38 и цитоплазматического IgM и негативны для – CD7, CD10, CD13, CD20, CD13, CD20 и поверхностного IgM. Выполненное на этом этапе кариотипирование клеток костного мозга выявило кариотип $47,XY,t(4;11)(q21;q23),+8$, причём, участие в транслокации гена *KMT2A* было доказано методом FISH.

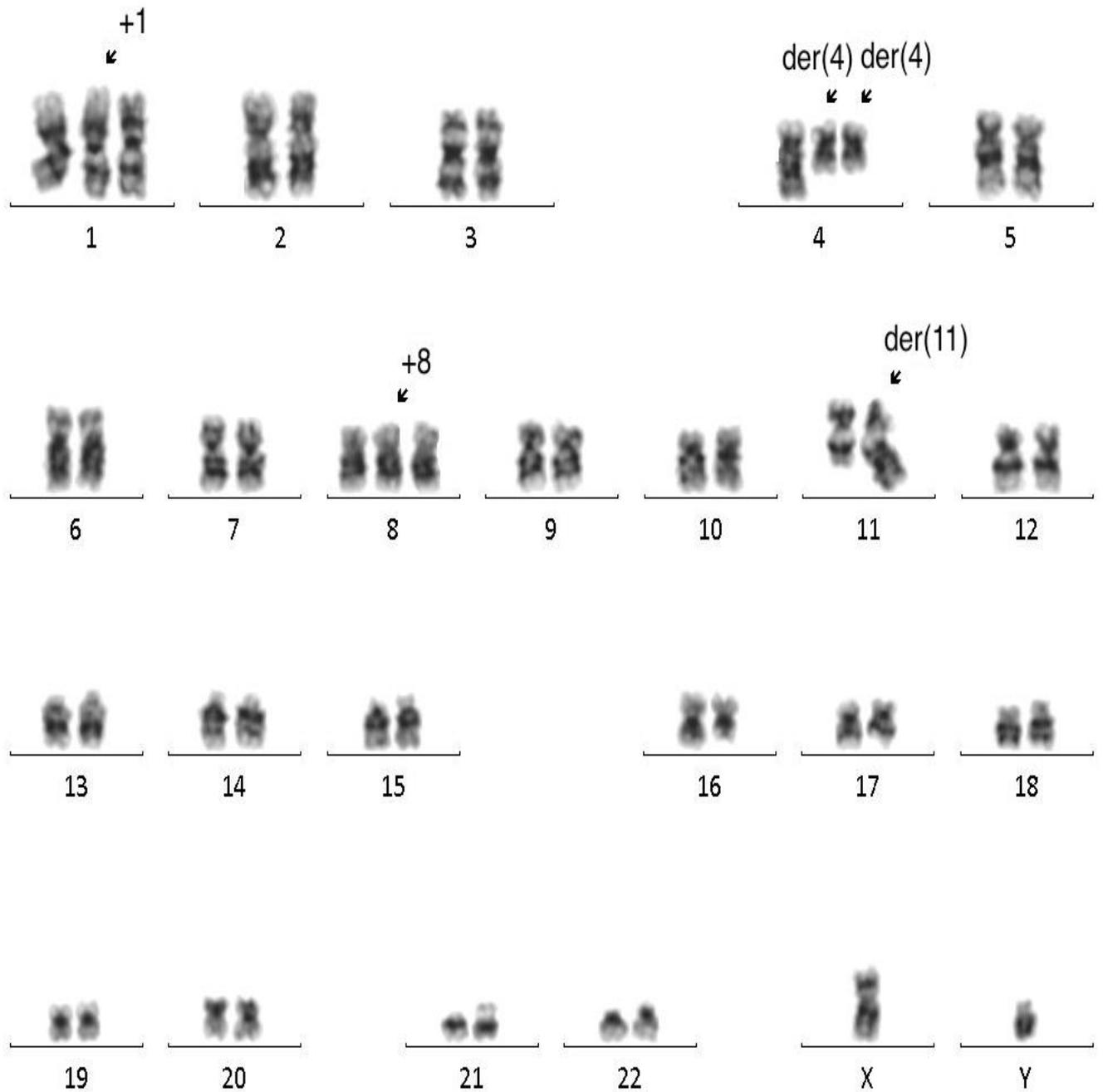


Рисунок 54 – Кариограмма клетки костного мозга больного ОЛЛ (№1) с транслокацией $t(4;11)$, трисомиями хромосомы 1 и 8, а также дополнительной производной хромосомы 4 до алло-ТГСК; GTG-бэндинг

Результаты серийного цитогенетического исследования, выполненные в разные периоды болезни в течение наблюдения за больным в нашем трансплантационном центре, представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Результаты серийного цитогенетического исследования до и после алло-ТГСК у больного (№ 1) с транслокацией t(4;11) (№1) .

Дата исследования статус заболевания	Кариотип
17.05.16 рецидив ОЛЛ после ХТ	47,XY,t(4;11)(q21;q23),+8[20]
28.06.16 после терапии блинатумомабом	49,XY,+1,t(4;11)(q21;q23),+der(4)t(4;11),+8[20]
8.08.16 Д+20 прогрессия после гапло-ТГСК	47,XY,t(4;11)(q21;q23),+8[1]/47,Y,der(X)t(X;1)(p22;q21),+8[5]/ 47,XY,der(2)t(1;2)(q21;q37),t(4;11),+8[2]/47,XY,t(4;11),der(5)t(1;5)(q21;q35),+8[4]/ 47,XY,t(4;11),+8,der(19)t(1;19)(q21;p13)[4]/47,XY,t(4;11),+8,der(20)t(1;20)(q21;q14)[5]
26.09.16 Д+69 прогрессия после гапло-ТГСК	47,XY,t(4;11)(q21;q23),+8[5]/47,Y,der(X)t(X;1)(p22;q21),t(4;11),+8[5]/ 47,XY,der(2)t(1;2)(q21;q37),t(4;11),+8[2]/47,XY,t(4;11),der(5)t(1;5)(q21;q35),+8[2]/ 47,XY,t(4;11),der(19)t(1;19)(q21;p13),+8[1]/47,XY,t(4;11),+8,der(20)t(1;20)(q21;q14)[5]/ 47,XY,t(4;11),+8,der(12)t(1;12)(q21;q24)[1]/47,X,der(Y)t(1;Y)(p11;q21),t(4;11)[1]

В связи с высокой резистентностью лейкозных бластов к химиотерапии и наличия у них антигена CD19, пациенту проводился курс блинатумомаба, который к ремиссии не привёл. В то же время в кариотипе лейкозных клеток было зарегистрировано появление новых aberrаций хромосом, в том числе трисомии 1-й пары и ещё одной производной 4-й хромосомы (Рисунок 54).

Гаплоидентичная трансплантация ГСК костного мозга от отца, выполненная в активной стадии заболевания через 11 месяцев после постановки диагноза (19.07.2016), оказалась безуспешной из-за первичного неприживания трансплантата, присоединения тяжёлых инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности. В этих условиях было принято решение о переводе больного на проведение паллиативной сдерживающей терапии по протоколу ALL17. В это время по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости была выявлена гепатомегалия с наличием в её правой доле множественных гипоэхогенных образований округлой формы с нечетким контуром, что настраивало на диагноз системного кандидоза. В этом убеждало и то, что на основании молекулярного мониторинга с помощью серийного измерения уровня экспрессии гена *WT1* данных о наличии диагностически значимой опухолевой массы в то время у пациента не было (16 копий/ 10^4 копий гена *ABL* при пороговом уровне разграничения - 250 копий). Несостоятельность терапии и ТГСК в данном наблюдении, мог быть объяснён многими прогностически неблагоприятными факторами заболевания. Прежде всего, это вариант ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)$ у ребёнка до 1 года, который на фоне клоновой эволюции обнаружил также гиперэкспрессию гена *EVII* и приобрёл несколько дополнительных нарушений кариотипа, в том числе «прыгающую» транслокацию 1q сегмента (Рисунок 55). Кроме того, из-за невозможности получить ремиссию, гаплоидентичная трансплантация от отца была сделана в активной стадии заболевания.

На сегодняшний день больные ОЛЛ с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$ представляют собой группу высокого риска [243,302]. Единственным потенциально излечивающим острым лейкозом методом

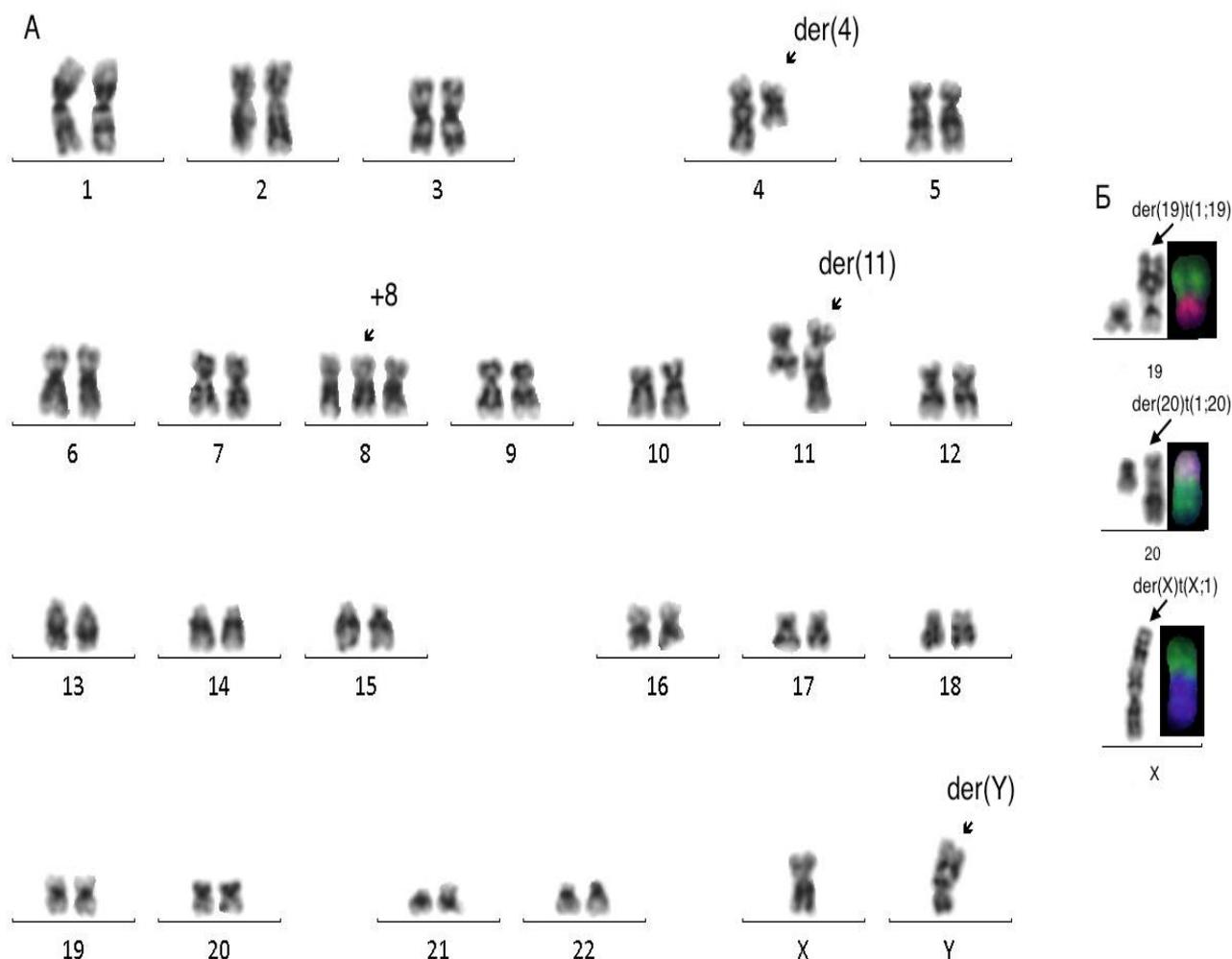


Рисунок 55 – Кариограмма больного с посттрансплантационным рецидивом ОЛЛ и транслокацией $t(4;11)$, трисомией хромосомы 8 и прыгающим сегментом 1q, передислоцированным на хромосому Y; GTG-бэндинг (А). Селективные кариограммы трех клеток костного мозга с “прыгающим” сегментом 1q на хромосомы-реципиенты (X, 19 и 20); GTG-бэндинг и mFISH (Б)

является алло-ТГСК, которая должна проводиться как можно раньше после постановки диагноза, причём в состоянии глубокой молекулярной ремиссии с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования [259]. Однако даже с соблюдением всех этих правил, у большинства детей до 1 года прогноз остаётся мало утешительным. Среди наших 6 детей до 1 года, с проведенной гаплоидентичной трансплантацией в различные временные сроки после постановки диагноза заболевания, выжила половина, причём максимальная продолжительность клиничко-гематологической и молекулярной ремиссий

достигла 4776 дней. Здесь следует заметить, что все погибшие пациенты были трансплантированы в активной стадии заболевания, поскольку достижение полных ремиссий у больных такого рода крайне сложно. По данным литературы, 5-летняя ОВ среди детей до 1 года с ОЛЛ и вовлечением в различные транслокации гена *KMT2A* (не только *KMT2A-AFF1*), у которых проводили трансплантацию в первой ремиссии, достигала 48,8 % (95 % ДИ, 33,9 - 63,7) [117]. Приблизительно такие же результаты были получены недавно в большом кооперативном исследовании результатов алло-ТГСК у детей с ОЛЛ до 1 года, имевших в кариотипе различные варианты перестроек гена *KMT2A* [214]. Проведенное при этом сопоставление данных трансплантации (без использования гаплоидентичных) и химиотерапии дало основание для вывода о преимуществе алло-ТГСК. В то же время, в случае проведения HLA-совместимых родственных и неродственных алло-ТГСК в первой ремиссии у 12 больных ОЛЛ с t(4;11) в возрасте от 1 до 15 лет, 4-летняя ОВ достигла 75 % [339]. В этом свете наши данные лечения больных в возрасте от 1 до 18 лет, у которых 4-летняя ОВ была 20 %, представляются скромными. Частичное объяснение неудачи может быть связано с тем, что только 2 из 5 этих больных перед трансплантацией находились в первой ПКГР и молекулярной ремиссии. Одна из них получила HLA-совместимую неродственную ТГСК и до сих пор находится в продолжительной ремиссии в течение 2375 дней.

В то же время в старшей возрастной группе, несмотря на наличие активной стадии заболевания у половины больных (5/10) и присутствия в кариотипе большинства из них комплексных хромосомных нарушений, 4-летняя ОВ и БСВ достигали 42 % и 30 % соответственно. То, что первая полная ремиссия больше всего отражается на продолжительности ОВ и БСВ показал статистический анализ, проведенный на всей когорте больных. Однофакторный анализ показал наибольшую значимость в отношении продолжительности ОВ и БСВ наличия у больных первой ремиссии на момент трансплантации ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, продолжительность ОВ и БСВ была ниже у больных, имевших лейкозные клетки с ≥ 3 аномалиями хромосом ($p = 0,04$ и $p = 0,04$

соответственно). В то же время возраст больных, тип донора, режимы кондиционирования, количество трансплантированных ГСК на продолжительности жизни после алло-ТГСК не отражались. Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами для ОВ сохранились: а) наличие в кариотипе 3 и более аберраций; и б) интервал времени от постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК (>314 дней). Что касается бессобытийной выживаемости, то независимым предиктором осталось состояние достигнутой первой полной ремиссии на момент трансплантации.

Таким образом, алло-ТГСК у больных ОЛЛ с высоким риском, связанным с транслокацией t(4;11), безусловно показана. Однако эффективность алло-ТГСК может быть существенно улучшена при выполнении её на этапе первой ПКГР и молекулярной ремиссии, причём в самые ранние сроки. Представленный здесь клинический пример показывает, что достичь такую ремиссию при этом виде лейкоза не просто даже с подключением таргетных препаратов (блинатумомаб). Исходя из этого, дальнейший прогресс в терапии ОЛЛ с транслокацией t(4;11) видится в дальнейшем использовании новых таргетных препаратов и терапевтических подходов, успех применения которых должен быть закреплён с помощью алло-ТГСК, проведенной в условиях цитогенетического и молекулярного мониторинга.

4.3. Острые лимфобластные лейкозы с перестройкой гена *TCF3* и транслокациями t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1* и t(17;19)(q22;p13)/*HLF-TCF3*

Транслокация t(1;19) является маркером особого варианта пре-В ОЛЛ с экспрессией цитоплазматического μ антигена, которая приводит к образованию химерного слитного гена *TCF3-PBX1*. Ранние исследования показали неблагоприятное влияние этой аберрации на результаты терапии у детей [107, 311], в то время как интенсификация химиотерапии приводила к существенному улучшению выживаемости, особенно у больных с несбалансированной транслокацией [341]. Кроме того, опубликованы данные о частом развитии реци-

Таблица 40 – Характеристика больных ОЛЛ с транслокациями t(V;19)(V;p13)

Параметр		Больные, n(%)
Общее число больных, n (%)		8 (100)
Пол больного	Женский	7 (87,5)
	Мужской	1 (11,5)
Возраст, лет	<18	3 (38)
	≥ 18	5 (62)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		22 (11 – 37)
Цитогенетика	ДХА+	6 (75)
	ДХА -	2 (25)
	<3 ХА	4 (50)
	≥3 ХА	4 (50)
Статус заболевания на момент ТГСК	1 КГР	3 (37,5)
	≥2 КГР	2 (25)
	Активная стадия	3 (37,5)
Источник ГСК	Костный мозг	2 (25)
	Периферические кровь	5 (62,5)
	Комбинация	1 (11,5)
Режим кондиционирования	МАК	7 (87,5)
	РИК	1 (11,5)
Донор	Родственный HLA-совместимый	2 (25)
	Неродственный HLA-совместимый	5 (62,5)
	Гаплоидентичный	1 (11,5)
	Женщина	3 (37,5)
	Мужчина	5 (62,5)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		5,7 (3,2 – 6,9)

дивов с вовлечением центральной нервной системы и их связи с плохим прогнозом [167]. Эти наблюдения указывают на значительную клиническую гетерогенность *TCF3-PBX1* лейкоза и наличие дополнительных прогностических биомаркеров в этой подгруппе [167,278]. Во взрослой когорте больных наблюдается сходная картина, где установлено, что $t(1;19)$ ассоциируется с промежуточным прогнозом [82,87,237]. Однако, некоторые исследовательские группы классифицируют *TCF3-PBX1* ОЛЛ как заболевание высокого риска и лечат больных более агрессивно [65]. Вследствие низкой встречаемости транслокации (3% у детей и подростков и 6% у взрослых) исследования результатов алло-ТГСК на селективной группе *TCF3-PBX1* ОЛЛ не проводилось, а немногочисленные случаи рассматривались в общих когортах Ph'-негативных ОЛЛ [232] или с транслокацией $t(4;11)$ [345]. Что касается транслокации $t(17;19)(q22;p13)$, то она является экстремально редкой вариантной транслокацией с участием гена *TCF3* и фатальным прогнозом заболевания [124].

4.3.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

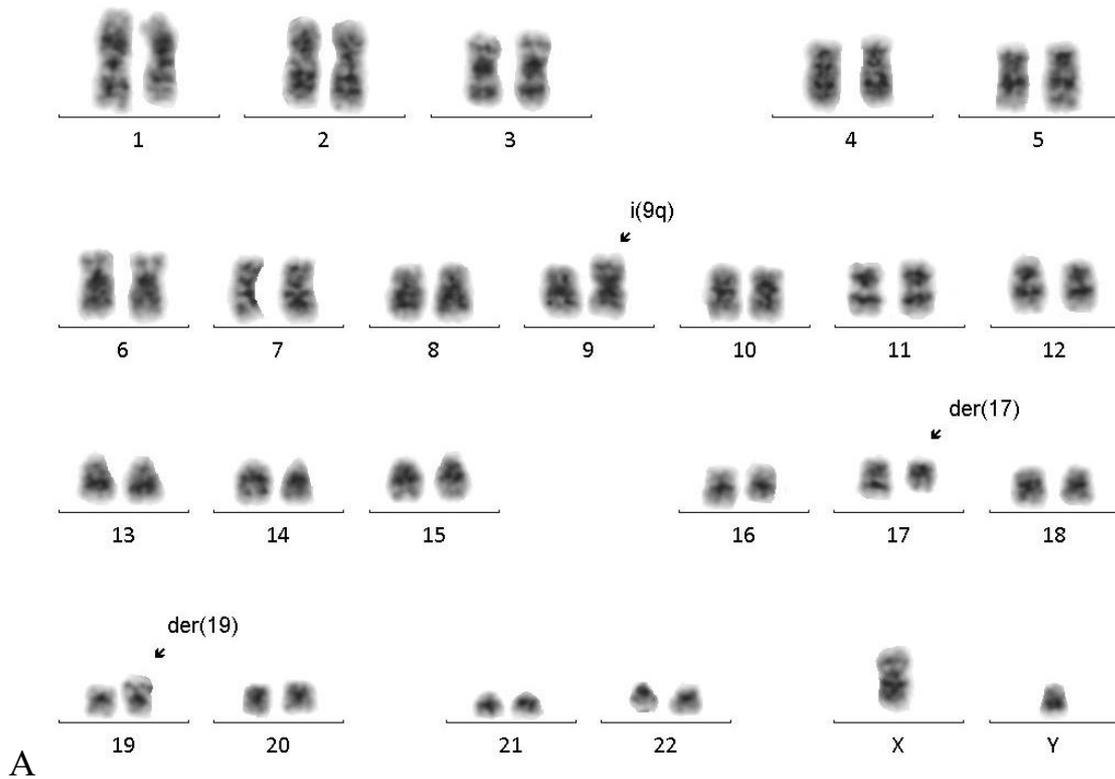
Группу *TCF3*-ОЛЛ составили 8 больных, из которых были 7 женщин и 1 мужчина. Возраст больных варьировал от 11 до 37 лет с медианой 22 года. Кариотип лейкозных клеток всех пациентов имел перестройку локуса 19p13. Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 40. Как видно из таблицы 40, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР – у 3 (37,5 %) больных, во второй КГР - у 2 (25 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 3 (37,5 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 1 (11,5 %) больного, режим МАК – у 7 (87,5 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 2 (25 %), 5 (62,5 %) и 1 (11,5 %) больного соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых

родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 2 (25 %), 5 (62,5 %) и 1 (11,5 %) больного соответственно. Донор мужского пола был у 5 (62,5 %) пациентов, а женского – у 3 (37,5 %). Медиана трансплантированных CD34+ клеток составляла $5,7 \times 10^6$ /кг массы больного.

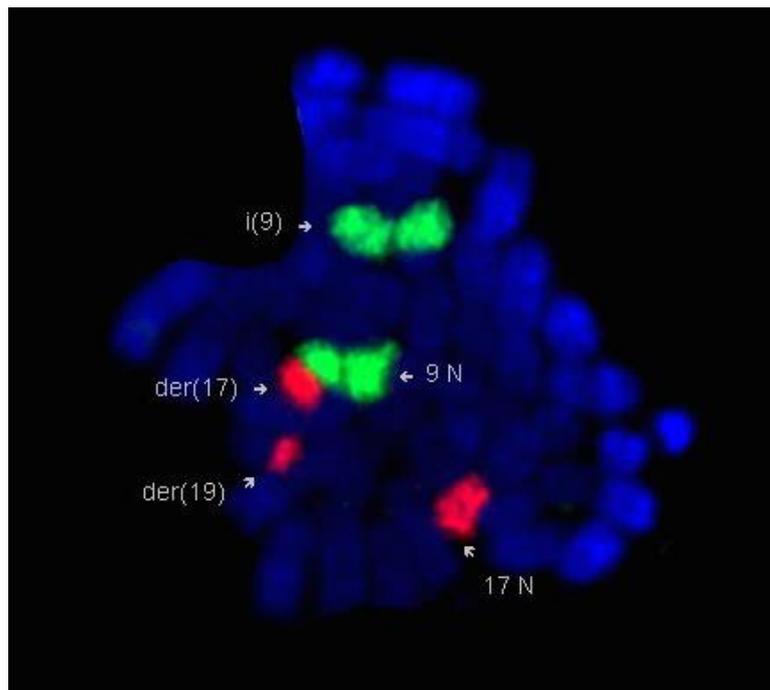
Результаты стандартного цитогенетического исследования пациентов с перестройкой гена *TCF3* представлены в таблице 41. Шесть из 7 пациентов имели несбалансированную транслокацию t(1;19), а у одной больной она была сбалансированной. В дополнение к этому у одного больного имела место вариантная по отношению к t(1;19) транслокация t(17;19) (Рисунок 56).

По нашим данным, у 6/8 (75 %) больных транслокации с участием 19p13 сочетались с другими структурными перестройками, а у 2 (25 %) были одиночными аномалиями. Детальный анализ неслучайных, дополнительных к основным транслокациям, хромосомных aberrаций представлен на рисунке 57. Как видно, из данных таблицы 41, у двух больных (№ 5, 6) в кариотипе имели место делеции длинного плеча хромосомы 6, а ещё у одного больного (№ 8) хромосома 6 была перестроена в изохромосому 6r с полным отсутствием длинного плеча. Кроме этого наблюдения формирование изохромосом было зарегистрировано ещё у трех больных. Речь шла об изохромосоме Xq (№1) и изохромосоме 9q (№2, 4). Из других изменений заслуживают внимания: а) дополнительный дериват 19 (№ 8); б) сложные нарушения хромосом, представленные инсерциями *ins(2;5)* и *ins(5;2)* и доказанные с помощью многоцветной FISH (№ 4) (Рисунок 58); в) количественные нарушения хромосомы 22, включающие трисомию (№ 2) и моносомию (№ 8). Что касается сложных нарушений хромосом, они были отмечены у 4 пациентов (№ 2, 4, 6, 8).

Следует также отметить, что при серийном цитогенетическом исследовании 1 больного этой группы, проведенном до и после алло-ТГСК, было отмечено усложнение хромосомных нарушений в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 54, № 52).



А



Б

Рисунок 56 – Кариограмма клетки костного мозга больного ОЛЛ (№ 2) с транслокацией $t(17;19)(q22;p23)$ и дополнительной хромосомной aberrацией - изохромосомой 9q; А – GTG-бэндрование; Б - FISH на полное окрашивание хромосом 9 и 17

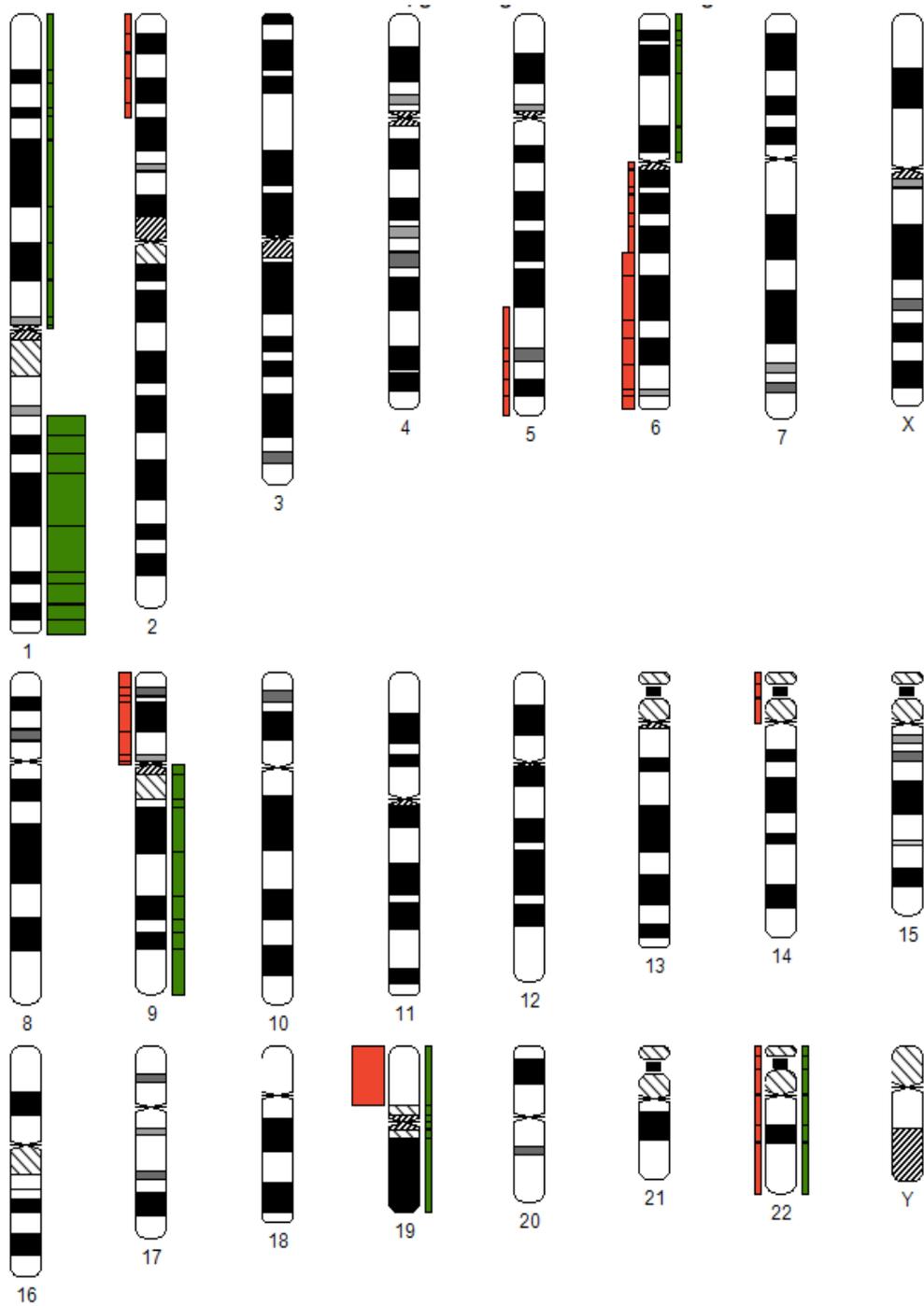
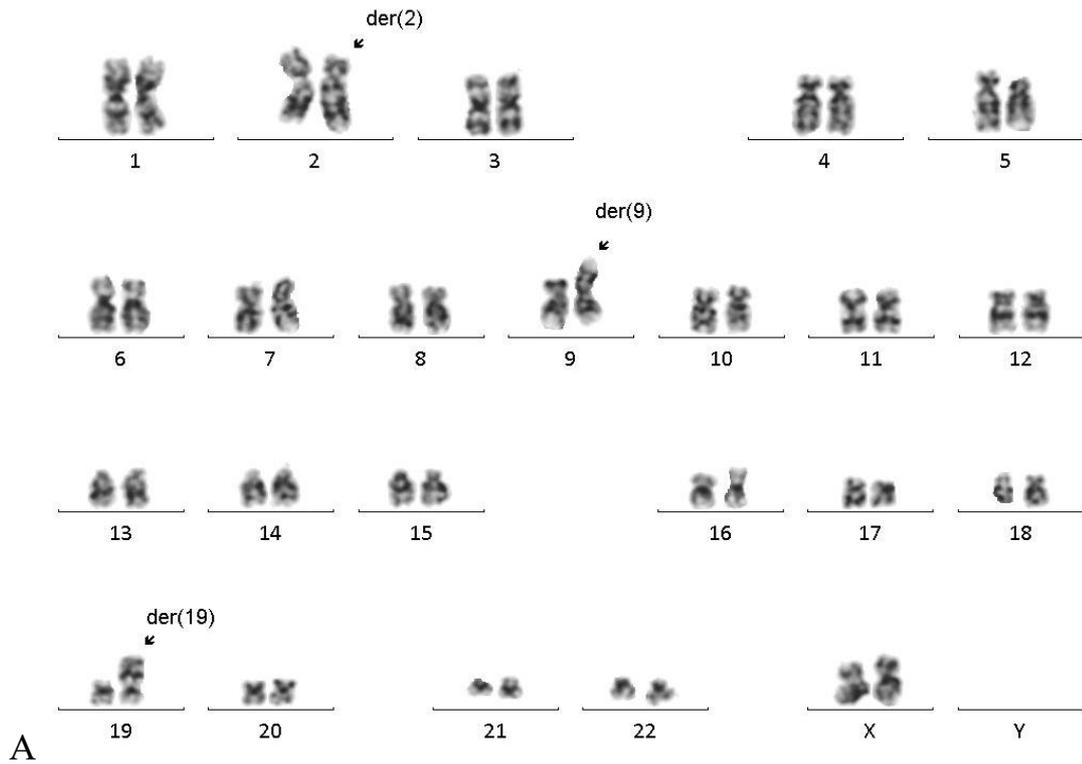


Рисунок 57 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных ОЛЛ с транслокациями $t(V;19)(V;p13)$, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

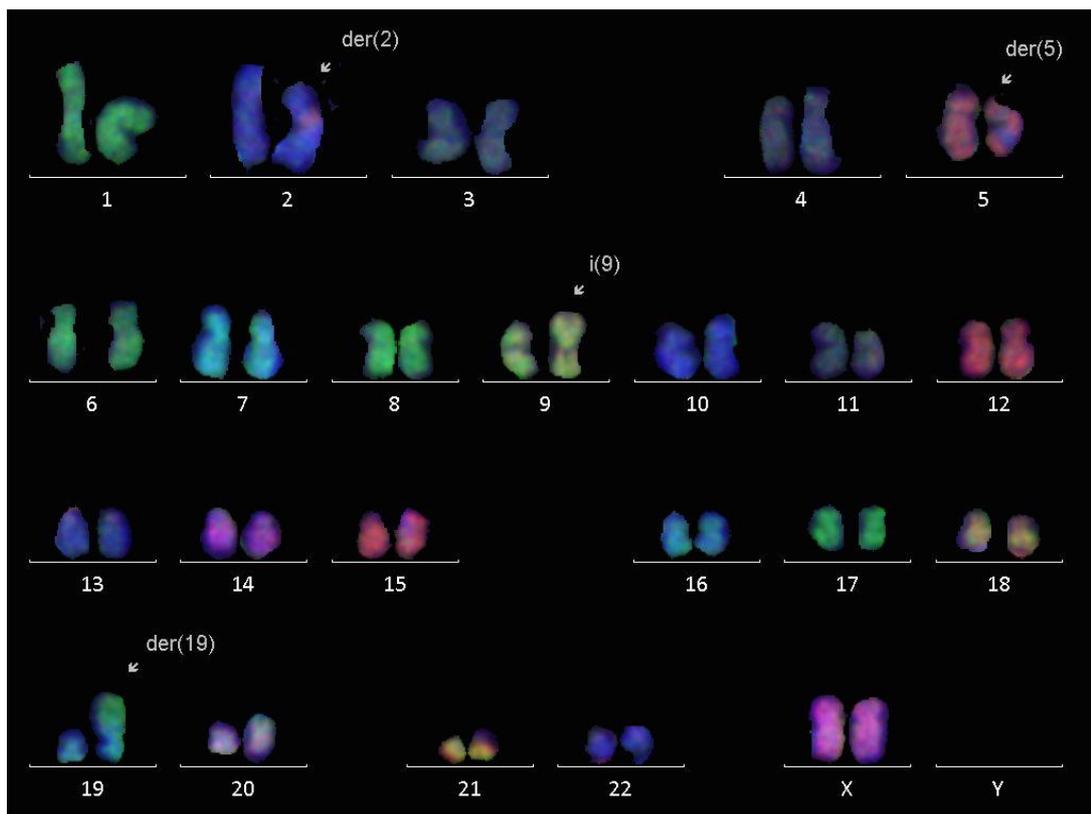
Таблица 41 – Кариотипы больных ОЛЛ с транслокациями $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ и $t(17;19)(q22;p13)/TCF3-HLF$

№	Пол, возраст (лет)	Кариотипы	≥ 3 ХА
1	ж, 11	46,X,i(X)(q10),der(19)t(1;19)(q23;p13)	-
2	м, 13	46,XY,i(9)(q10),t(17;19)(q22;p13)/47,idem,+22	+
3	ж, 17	46,XX,der(19)t(1;19)(q23;p13)	-
4	ж, 20	46,XX,der(2)del(2)(p21)ins(2;5)(q?21;??),der(5)ins(5;2)(q?31;??)del(5)(q3?),der(19) t(1;19) (q23;p13)	+
5	ж, 24	46,XX,t(1;19)(q23;p13),del(6)(q21q23)[20]	-
6	ж, 26	46,XX,del(6)(q24),der(14)t(1;14)(p11;p11),der(19)t(1;19)(q23;p13)	+
7	ж, 37	46,XX,der(19)t(1;19)(q23;p13)	-
8	ж, 37	46,XX,i(6)(p10),der(19)t(1;19)(q23;p13),+der(19)t(1;19),-22	+

Примечание: ХА – хромосомные aberrации



A



B

Рисунок 58 – Кариограмма больной ОЛЛ с транслокацией $t(1;19)(q23;p13)$, осложненная дополнительными хромосомными аномалиями: инсерциями (2;5) и (5;2), а также изохромосомой 9q; А – GTG-бэндрование; Б – mFISH

4.3.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Ретроспективный анализ результатов алло-ТГСК на селективной группе больных ОЛЛ, имевших в кариотипе аномалии 19p13 с перестройкой гена *TCF3*, показал, что 1-летняя общая и бессобытийная выживаемости равнялись 30 % каждая, а кумулятивные частоты рецидивов и трансплантационной летальности, не связанной с заболеванием, составляли 41 % и 28 % соответственно.

Однофакторный анализ показал (Таблица 42), что самая высокая общая и бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК были в группе пациентов, у которых трансплантацию проводили в ремиссии заболевания (50 % vs 0 %, $p=0,005$ для ОБ; 50 % vs 0 %, $p=0,004$ для БСВ) (Рисунок 59). Кумулятивная частота рецидивов имела тенденцию к повышению в группах больных, трансплантированных вне ремиссии острого лейкоза (67 % vs 25 %, $p=0,05$), с тремя и более хромосомными aberrациями в кариотипе (75 % vs 0 %, $p=0,07$) и при использовании источника трансплантата другого, чем периферическая кровь (67 % vs 20 %, $p=0,05$) (Рисунок 60). Многофакторный анализ предикторов выживаемости после алло-ТГСК из-за малочисленности группы не проводили.

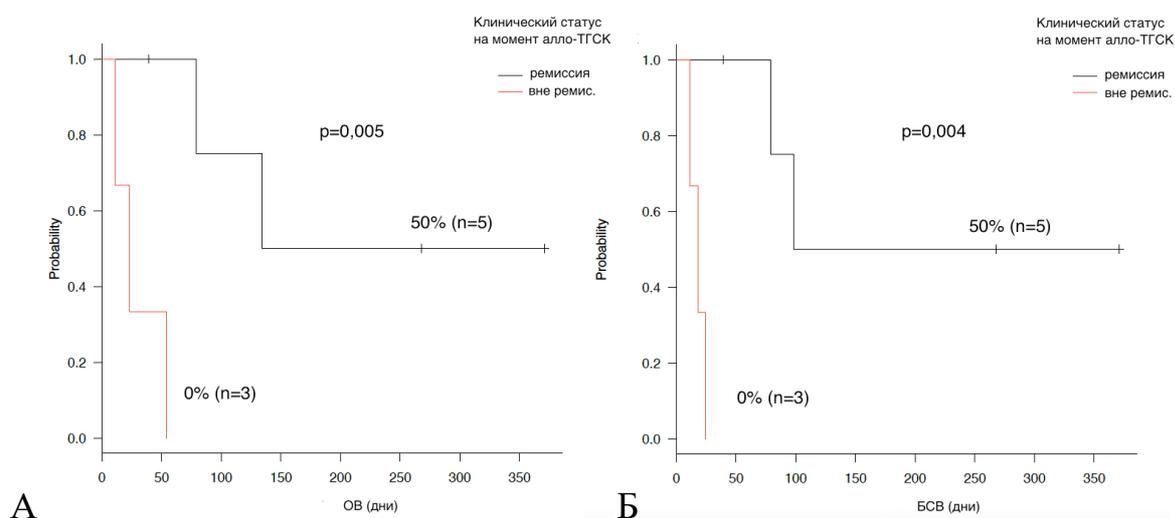


Рисунок 59 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость в зависимости от клинического статуса заболевания на момент алло-ТГСК у больных ОЛЛ с транслокациями $t(V;19)(V;p13)$

Таблица 42 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОЛЛ с транслокациями t(V;19)(V;p13)

Факторы	Больные n (%)	1-л. ОВ (%)	p	1-л. БСВ (%)	p	1-л. КЧР (%)	p	1-л. КТЛ (%)	p
Возраст, лет									
<18	3 (38)	0		0		33		67	
≥18	5 (62)	40	0,56	40	0,64	40	0,78	20	0,59
Интервал от диагностики до ТГСК									
<516 дней (медиана)	5 (62)	60		60		20		20	
≥516 дней (медиана)	3 (38)	0	0,48	0	0,43	67	0,39	33	0,89
Статус на момент ТГСК									
КГР	5 (62)	50		50		25		25	
Активная стадия	3 (38)	0	0,005	0	0,004	67	0,05	33	0,19
Донор									
Мужчина	5 (62)	50		53		20		27	
Женщина	3 (38)	0	0,12	0	0,11	67	0,28	33	0,71

Продолжение таблицы 42

Факторы	Больные n (%)	1-л. ОВ (%)	р	1-л. БСВ (%)	р	1-л. КЧР (%)	р	1-л. КТЛ (%)	р
Источник ГСК									
Периферическая кровь	5 (62)	40		40		20		40	
Другой	3 (38)	0	0,21	33	0,56	67	0,05	0	0,44
Количество CD34+ клеток									
≥5,7x10 ⁶ /кг (медиана)	4 (50)	50		50		25		25	
<5,7x10 ⁶ /кг (медиана)	4 (50)	0	0,52	0	0,59	63	0,46	37	0,97
Дополнительные aberrации									
нет	2 (25)	50		50		0		50	
есть	6 (75)	22	0,46	25	0,50	58	0,24	17	0,56
≥3 aberrаций в кариотипе									
нет	4 (50)	38		38		0		62	
есть	4 (50)	25	0,88	25	0,81	75	0,07	0	0,10

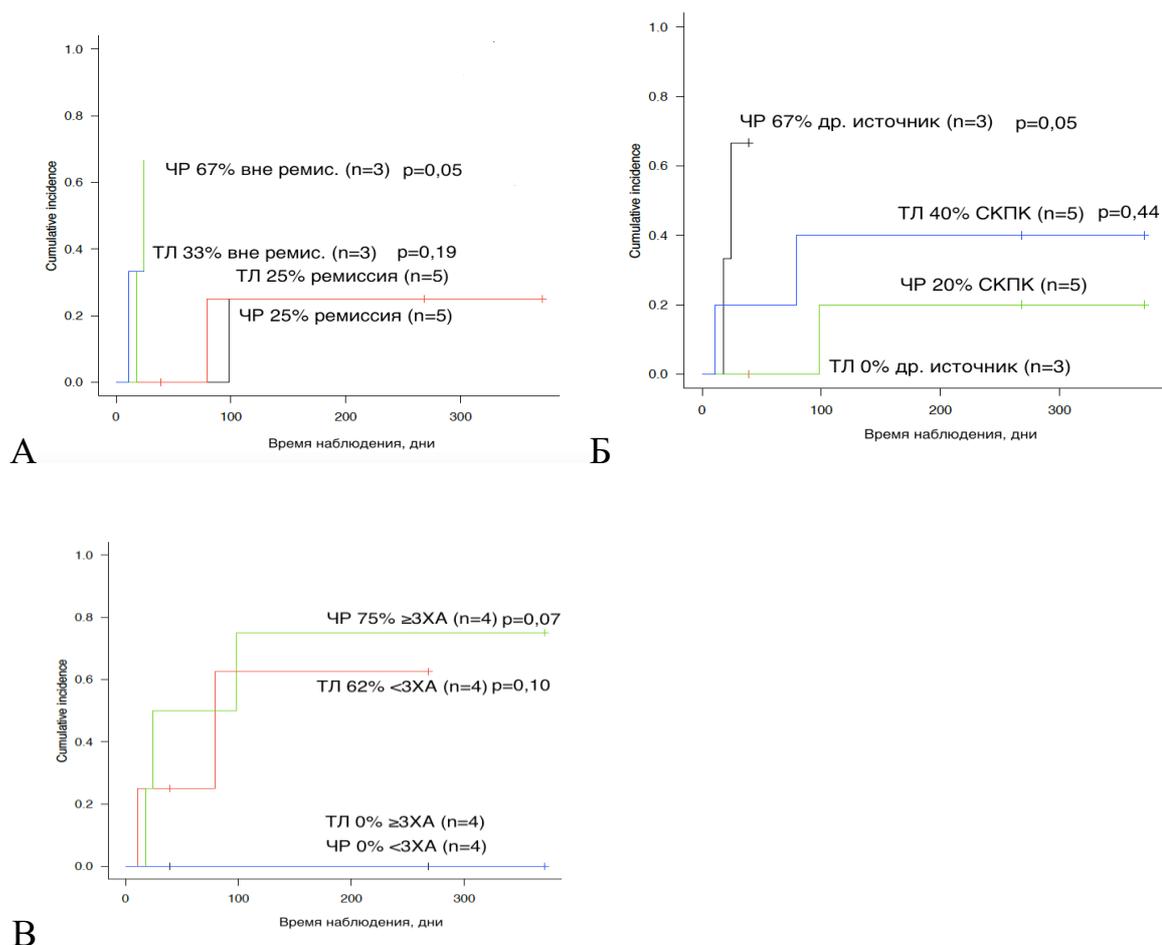


Рисунок 60 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОЛЛ с транслокациями t(V;19)(V;p13) в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А), источника стволовых клеток (Б) и наличия трех и более аберраций на кариотип (В)

Исследование, проведенное на группе больных ОЛЛ с перестройкой гена *TCF3*, показало, что на общую выживаемость и бессобытийную выживаемость после алло-ТГСК влияет клинический статус на момент аллогенной трансплантации ГСК. Кумулятивная частота рецидивов имеет тенденцию к повышению у больных, имеющих в кариотипе три и более аномалии хромосом, а также у тех, кому, трансплантация была проведена в активной стадии заболевания острого лейкоза.

4.4. Острый лимфобластный лейкоз с гипердиплоидным набором хромосом

Гипердиплоидный набор хромосом с числом >46 у больных В-острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) не является редкостью. Это гетерогенная группа с различным модальным числом хромосом [236] и разнообразным ответом на терапию [356]. Как правило, гипердиплоидия представлена благоприятными вариантами и модальным числом хромосом от 51 до 65-67, которые встречаются у 25-30 % детей и 10 % взрослых [239]. Около четверти этих больных имеют рецидивы заболевания. Индикаторами хорошего прогноза считаются: трисомии 6 [164], сочетания трисомий хромосом 4 и 10 [97,151], 10 и 17 [155], а также 4 и 18 [236]. В то же время биомаркерами плохого прогноза являются трисомия 5 [97,155], присутствие в клетках структурных аномалий [274,370] и более низкое, чем 56 модальное число хромосом в кариотипе [108,284]. Как было отмечено, для каждой модальной группы были свойственны свои повторяющиеся трисомии [108,157].

Одним из вариантов гипердиплоидного В-ОЛЛ (ГВ-ОЛЛ) являются лейкозы с «низкой гипердиплоидией», представленной модальными числами хромосом 47-50, который встречается у 10-15% у детей, а его биология и ответ на терапию изучены слабее [282]. Что касается случаев В-ОЛЛ с изолированными трисомиями хромосом, их относят к группе промежуточного цитогенетического риска.

Значительно реже среди В-ОЛЛ наблюдаются лейкозы с кариотипами, близкими к триплоидному или тетраплоидному набору, часть из которых маркированы химерным геном *ETV6-RUNX1* и имеют хороший прогноз [285]. Помимо количественных нарушений ГВ-ОЛЛ свойственны структурные перестройки хромосом, что не может не отражаться на течении заболевания. Что касается результатов алло-ТГСК в группах ГВ-ОЛЛ, то они обычно рассматриваются в смешанных когортах с другими вариантами В-ОЛЛ, а также с леченными химиотерапией и аутологичной ТГСК больными [58,181,232].

4.4.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу с гипердиплоидным вариантом В-клеточного ОЛЛ составили 27 больных, из которых были 12 (44 %) женщин и 15 (56 %) мужчин. Возраст пациентов варьировал от 2 до 53 лет с медианой 21 год. Кариотип лейкозных клеток этих пациентов имел >46 хромосом и не содержал таких известных транслокаций, как t(9;22), t(12;21), t(1;19), t(17;19), t(V;11q23), t(8;14), t(X;14), а также iAMP21. Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 43.

Как видно из таблицы 43, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в первой КГР – у 1 (3 %) больного, во второй и третьей КГР - у 15 (56 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 11 (41 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 13 (48 %) больных, режим МАК - у 14 (52 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 8 (30 %), 16 (59 %) и 3 (11 %) больных соответственно. Гемопоэтические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 6 (22 %), 17 (63 %) и 4 (15 %) больных соответственно. Доноры ГСК мужского пола были у 11 (41 %) реципиентов, а женского – у 16 (59 %).

На основании модального числа хромосом (МЧХ) мы выделили 3 цитогенетические группы. Первую группу составили больные с низкой гипердиплоидией и модальным числом хромосом от 47 до 51. Вторая группа включала больных с высокой гипердиплоидией и МЧХ от 51 до 65, а третья - с МЧХ выше 65 хромосом. Детальная характеристика лейкозных кариотипов в этих группах и характер структурных хромосомных нарушений представлены в таблице 44.

Таблица 43 – Характеристика больных В-ОЛЛ с гипердиплоидным кариотипом

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		27 (100)
Пол больного	женский	12 (44)
	мужской	15 (56)
Возраст, лет	<18	9 (33)
	≥18	18 (67)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		21 (2 - 53)
Цитогенетика	МЧХ 47-50	10 (37)
	МЧХ 51-65	13 (48)
	МЧХ ≥ 65	4 (15)
	«Чистый» ГК	10 (37)
	ГК со структурными aberrациями	17 (63)
Интервал от диагноза ОЛ до ТГСК, медиана (диапазон), дни		1042 (129-6896)
Клин. статус на момент ТГСК	1 КГР	1 (3)
	≥2 КГР	15 (56)
	Активная стадия	11 (41)
Источник ГСК	Костный мозг	8 (30)
	Периферические кровь	16 (59)
	Комбинация	3 (11)
Режим кондиционирования	МАК	14 (52)
	РИК	13 (48)
Донор	Родственный HLA-совместимый	6 (22)
	Неродственный HLA-совместимый	17 (63)
	Гаплоидентичный	4 (15)
	мужчина	11 (41)
	женщина	16 (59)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		5,4 (2,2 - 13,4)

Среди пациентов с ГВ-ОЛЛ МЧХ 47-50 (низкая гипердиплоидия) была обнаружена у 10 (37 %) пациентов, а 51-65 (высокая гипердиплоидия) – у 13 (48 %). В то время как у 4 (15 %) больных хромосомный набор приближался к три- и тетраплоидии (Рисунок 61). Следует заметить, что при присутствии в лейкозных клетках нескольких родственных клонов, модальное число определяли по наибольшему числу хромосом.

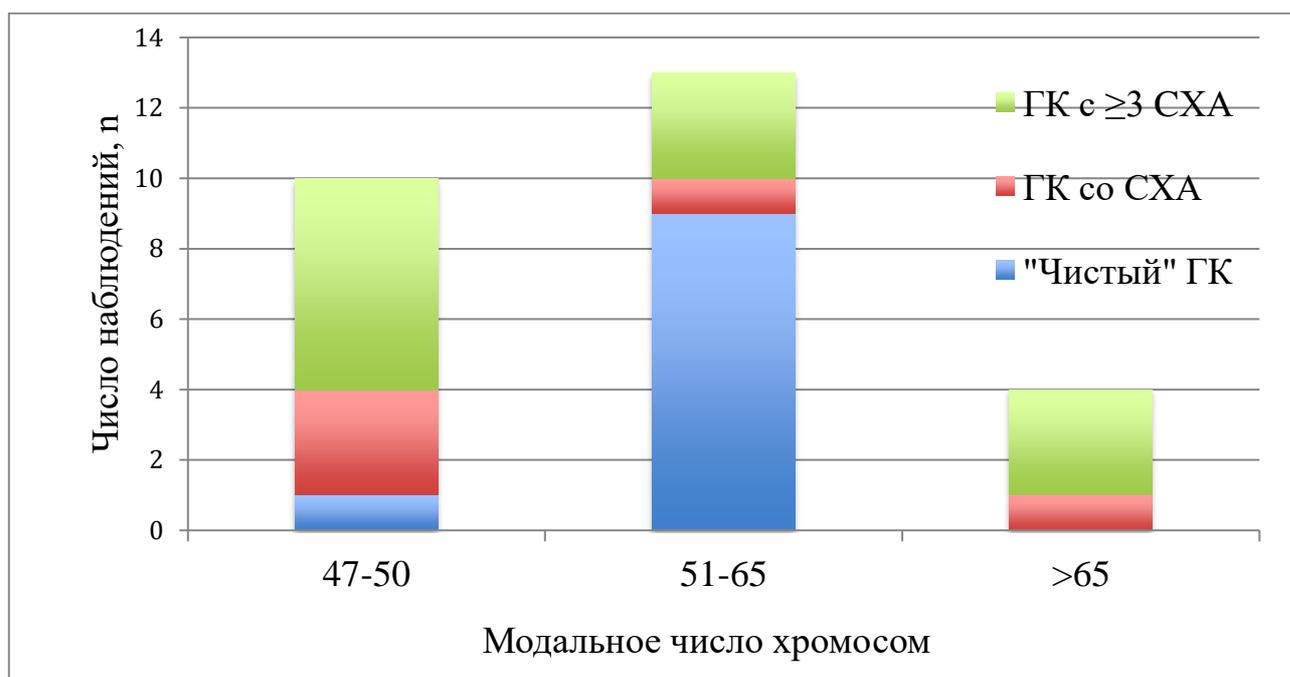


Рисунок 61 – Количественные и структурные aberrации в группах ГВ-ОЛЛ с различным модальным числом хромосом

Примечание: ГК – гипердиплоидный кариотип, СХА – структурные хромосомные aberrации.

Структурные хромосомные aberrации (СХА) в ГВ-ОЛЛ наблюдались у 17 (63 %) пациентов, в то же время «чистый гипердиплоидный кариотип (ГК)», т. е. без структурных перестроек хромосом, у 10 (37 %) пациентов (Таблица 44). Следует заметить, что у 12 (44 %) больных число структурных хромосомных нарушений было 3 и более на кариотип. Распределение же структурных хромосомных aberrаций в трех группах с отмеченным ранее различным МЧХ было неодинаково (Рисунок 61).

В группе с МЧХ 47-50, «чистый» гипердиплоидный кариотип был отмечен у 1 (10 %) пациента, в то время как у 9 (90 %) других имели место структурные

аномалии, причём у 6 (60 %) – три и более. У 9/13 (69 %) больных из группы с высокой гипердиплоидией и МЧХ 51-65 имели место кариотипы, содержащие только количественные нарушения хромосом, а у 4/13 (31%) были отмечены три и более структурные перестройки на клетку. В третьей группе с МЧХ >65 все пациенты имели структурные перестройки, причём в трёх наблюдениях их было 3 и более на кариотип.

Более детально неслучайное распределение хромосомных анеуплоидий показано на рисунке 62. По нашим данным самым частым количественным нарушением были аномалии хромосомы 21, которые включали трисомию и тетрасомию хромосомы 21 у 12 (44 %) и 5 (19 %) больных соответственно. Трисомия хромосомы 8 встретилась у 13 (47 %) пациентов, заняв при этом вторую позицию по частоте выявления. Следующими по частоте встречаемости оказались трисомия 14 и дополнительная хромосома X, которые имели место у 10 (37 %) больных каждая. Что касается количественных нарушений хромосом 10, 6, 9, 4, 17, 5, они встретились в 15 – 30 % наблюдений. Поскольку количественные нарушения в этой группе непосредственно связаны с самими гипердиплоидными кариотипами (ГК), их детальная характеристика представляется нецелесообразной.

Анализ структурных нарушений хромосом в выбранных для исследования группах с различным МЧХ (Таблица 44) показал следующее. В группе с низкой гипердиплоидией, наряду с часто встречающейся трисомией 21-й хромосомы имели место частые структурные перестройки хромосом 1, 6, 7, 9 и 11 пар. У двух больных было выявлено прогностически значимое копирование 1q сегмента, которые возникли в результате дупликации 1q (№12), или образования изохромосомы 1q (№11) (Рисунок 63). У другого больного (№16) в кариотипе была представлена делеция 1q в комбинации с транслокацией t(3;6) и маркерными хромосомами. Помимо этого, у одного из больных (№13) имело место сочетание сбалансированной транслокации t(1;12) с транслокацией t(8;17), наличием дополнительного материала на коротком плече хромосомы 11 и маркерной хромосомой. В то же время основными структурными изменениями кариотипа в

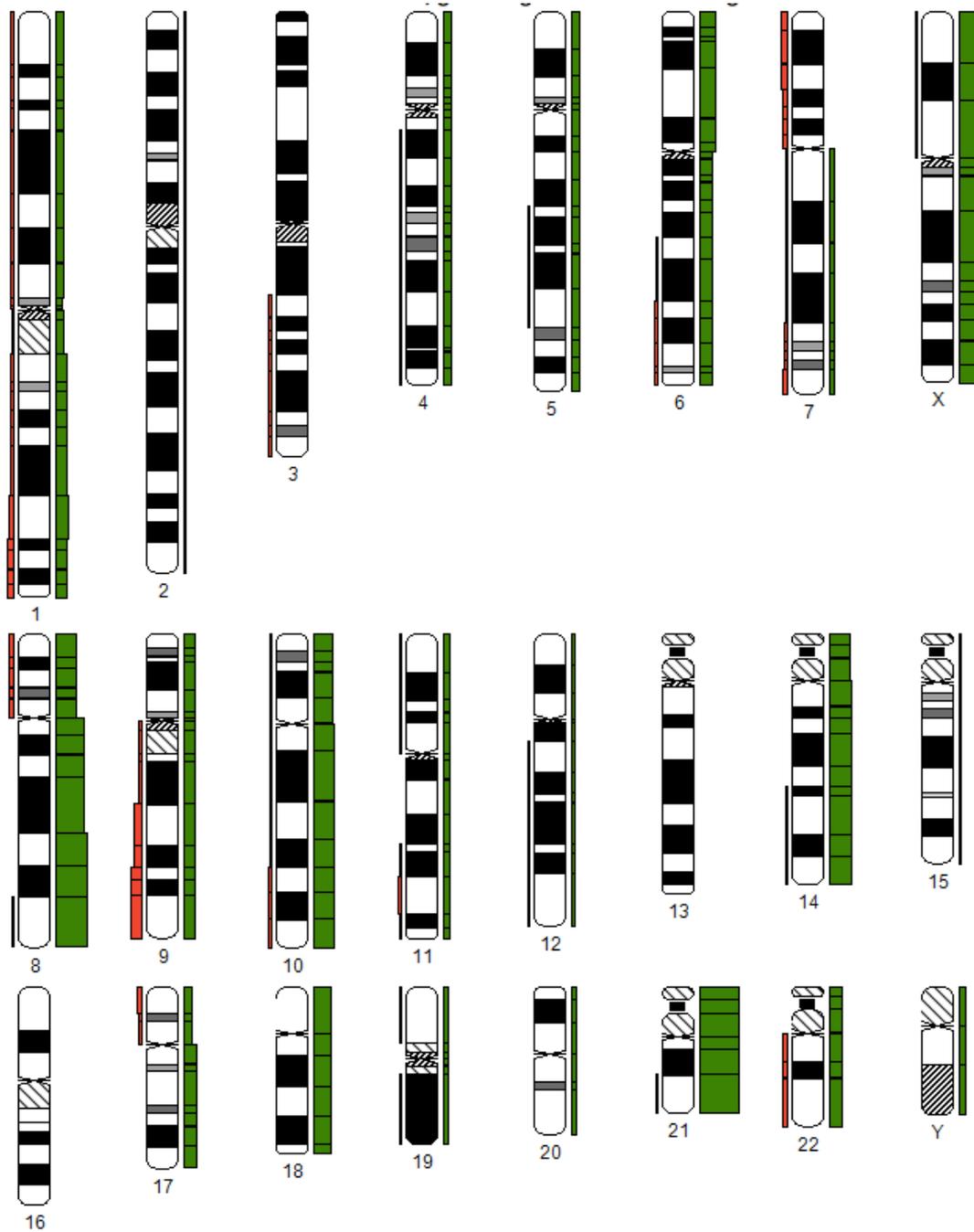


Рисунок 62 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных В-ОЛЛ с гипердиплоидным кариотипом, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на 57)

наблюдении (№18) были несбалансированная транслокация $der(9)t(1;9)$ и делеция 5q. Далее, в одном из наблюдений (№15) имели место комплексные нарушения хромосом с участием 1, 6, 7, 9, 11 и X пар, что способствовало образованию изохромосомы Xq и нескольких маркерных хромосом. Интересно и то, что у

Таблица 44 – Кариотипы больных ОЛЛ с гипердиплоидией

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА />3 СХА
«Чистый» гипердиплоидный кариотип			
Модальное число хромосом 47-50			
1	ж, 26	47,XX,+8[3]/48,idem,+20[3]/46,XX[4]	-/-
Модальное число хромосом 51-65			
2	м, 13	53,XY,+X,+6,+10,+14,+18,+21,+22[16]/46,XY[4]	-/-
3	м, 12	54, XY,+X,+Y,+8,+10,+17,+18,+21,+22[14]/46,XY[6]	-/-
4	ж, 16	54,XX,+X,+4,+8,+9,+10,+14,+21,+22[12]/46,XX[8]	-/-
5	ж, 29	55,XX,+X,+6,+8,+9,+10,+14,+18,+20,+21[7]/46,XX[13]	-/-
6	м, 21	55,XY,+X,+Y,+1,+8,+9,+11,+14,+21,+22[15]/46,XY[5]	-/-
7	м, 30	56,XY,+X,+4,+8,+9,+10,+14,+15,+18,+19,+21[6]/46,XY[12]	-/-
8	ж, 24	56,XX,+4,+5,+6,+8,+10,+12,+14,+17,+20,+21,+21[12]/46,XX[8]	-/-
9	м, 11	56,XY,+4,+5,+5,+6,+10,+17,+18,+19,+21,+21	+/-
10	ж, 21	56,XX,+X,+5,+6,+8,+9,+14,+17,+18,+21,+21[10]/46,XX[10]	-/-
Гипердиплоидный кариотип со структурными нарушениями			
Модальное число хромосом 47-50			

Продолжение таблицы 44

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА />3 СХА
11	ж, 2	47, XX,+1,i(1)(q10)[2]/47,idem,add(7)(q32),del(11)(q21q23)[1]/46,XX[17]	+/+
12	ж, 15	47,XX,dup(1)(q21q32),+8[14]/46,XX[6]	+/-
13	м, 44	47-48, XY, t(1;12)(q12;p13),-7, t(8;17)(q11;p11),-10,add(11)(p11),+18,+21,+mar [10]/46,XY[10]	+/+
14	м, 37	47,XY,+21[9]/48,idem,+Y[2]/48,XY,+21,+mar[3]/46,XY[6]	+/-
15	ж,21	48,X,i(X)(q10),add(1)(q32),-2,-3,-4,-5,add(6)(q23),-7,add(7)(p15),del(9)(q22),+11, add(11)(q23),-12,-17,-19,-21,+mar1-10[3]/46,XX[17]	+/+
16	ж, 21	48,XX,+1,del(1)(q21),t(3;6)(q25;p12),+mar1[2]/48,XX,+mar1,+mar2[3]/46,XX[36]	+/+
17	м, 7	47,XY,-1,add(7)(q36),+8,del(9)(q22q34),+21[2]/46,XY[19]	+/+
18	м, 19	48,XY,del(5)(q15q31),der(9)t(1;9)(p13;q32),+20,+mar[8]/46,XY[12]	+/+
19	ж, 17	49,XX,t(8;14)(q24;q11),+10,+21,+22[5]/46,XX,t(8;14)[5]/46,XX[10]	+/-
Модальное число хромосом 51-65			
20	м, 10	51,XY,+X,+8,+14,add(19)(p13),+21,+21[7]/46,XX[13]	+/-
21	м, 6	54,XY,+X,dup(1)(q32q44),+2,+4,del(4)(q13),+der(6;8)(p10;q10)x2,+10,+18,+21,+21,der(21)t(8;21)(q22;q22)[19]/46,XX[10]	+/+

Продолжение таблицы 44

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СХА / >3 СХА
22	м, 24	58,XY,+X,+Y,t(2;14)(p11;q32),+6,del(6)(q21),+8,+9,del(9)(q22q34),+10,+14,+17,del(17)(p13),+18,+18, +21,+21[10]/ 46,XY[10]	+/+
23	ж, 44	58<2n>,X,t(X;10)(q22;q22),+1,+5,+6,+8,t(8;11)(q22;q13),+10,+11,+12,der(12)t(12;14)(q13;q11),+14,+1 9, der(19)t(7;19)(q11;q13),+21,+22,+22,der(22)t(10;22)(q11;q11)	+/+
Модальное число хромосом ≥ 65			
24	ж, 32	46,del(1)(q41),del(10)(q24),t(14;17)(q32.3;q11.2),+mar1,+mar2,+mar3[1]/67-71,XX,idem[5]/46,XX[4]	+/+
25	м, 53	86-90,XXYY,add(8)(q24)	+/-
26	м, 22	96,XXXYY,del(14)(q23),+add(14)(q32)x2	+/+
27	м, 20	90-92,<4n>,del(3)(q21)x2,ins(6;3)(p?:q?q?),i(7)(q10)x2,i(8)(q10)x3,t(14;20)(q11;q13)x2, i(17)(q10)x2/90-92,idem,del(9)(q11)x2,add(22)(q11)x2[20]	+/+

Примечание : СХА – структурные хромосомные аномалии

Таблица 45 – Результаты серийного цитогенетического исследования у больных с гипердиплоидным ОЛЛ, полученные до алло-ТГСК и в периоде посттрансплантационного рецидива

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип до ТГСК	Кариотип после алло-ТГСК
1	м, 13 (№2)	53,XY,+X,+6,+10,+14,+18,+21,+22	51-53,XY,+X, add(1)(q32),del(2)(p?),der(5)t(5;18)(q?;??),+6,del(6)(q?),del(9)(p12),+10,+14,der(17)t(2;17)(p?;??),der(17)t(17;14)(q?;??),+der(18)t(18;19)(p?;??),+21x2,+add(22)(q13),+mar[cp16]
2	м, 12 (№3)	54,XY,+X,+Y,+8,+10,+17,+18,+21,+22	53- 54,XY,+X,+Y,+8,+10,+17,+18,+21,+22/55,idem, der(1)add(1)(p36)add(1)(q31),+8
3	м, 7 (№17)	47,XY,-1,add(7)(q36),+8,del(9)(q22q34),+21	48,XY,-1,add(7)(q36),+8,del(9)(q22q34),+21,+mar

Примечание: **жирным шрифтом** выделены аномалии хромосом, обнаруженные в посттрансплантационном рецидиве.

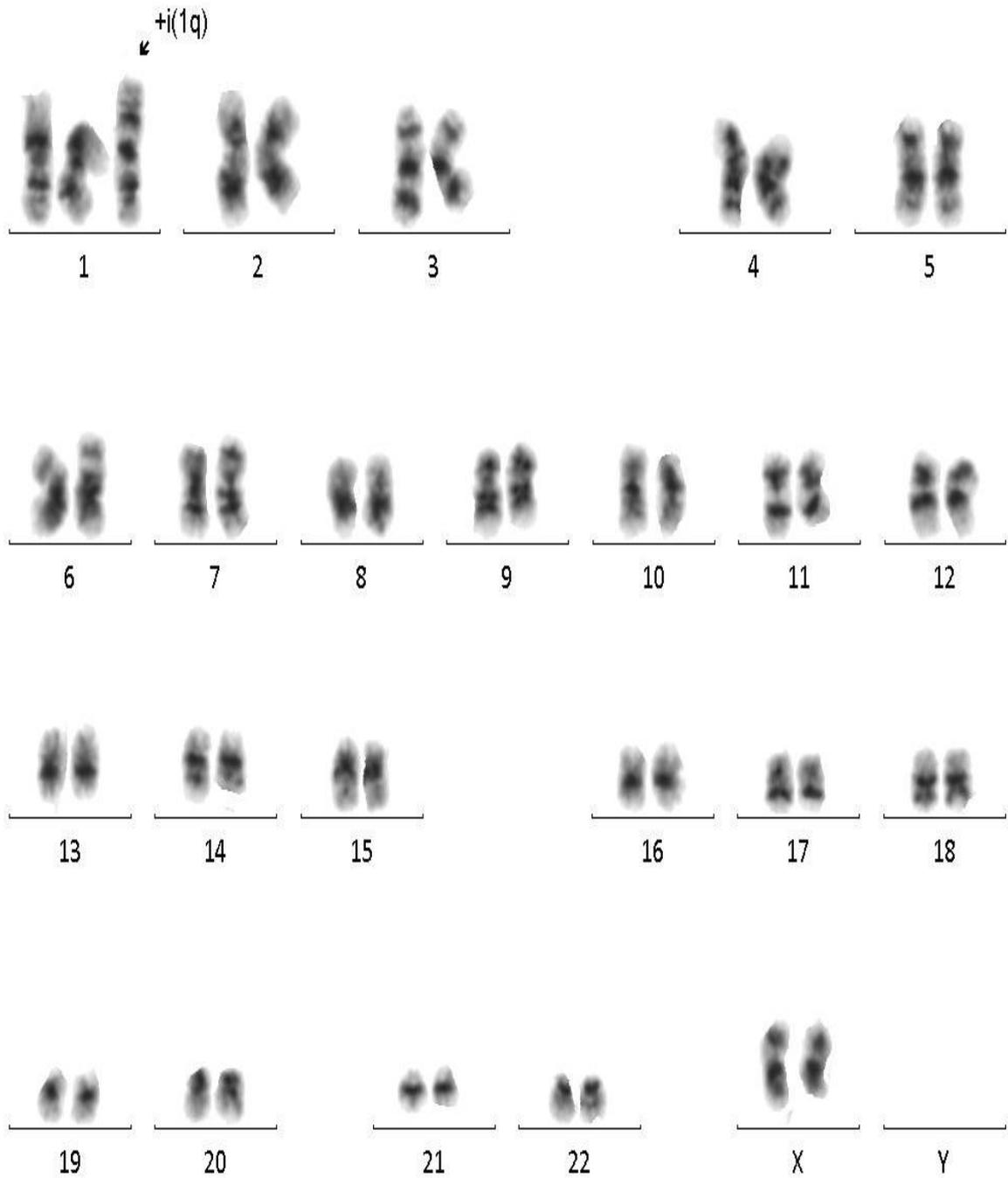


Рисунок 63 – Кариограмма гипердиплоидного варианта ОЛЛ с МЧХ 47 и структурной перестройкой: изохромосомой 1q (№13); GTG-бэндинг

части пациентов был обнаружен дополнительный хромосомный материал неизвестного происхождения, который располагался в локусах 7q32 (№ 11), 7q36 (№ 17) и 7p15 (№ 15). Что касается повреждения важных хромосом 9-й и 11-й пар, они были отмечены у трех больных каждая и заключались в делециях 9q (№ 15, № 17) и 11q (№11), несбалансированной транслокации с участием хромосомы 9 (№18), и в появлении дополнительного хромосомного материала в локусах 11p11 и 11q23 (№13, 15).

Во второй группе больных с МЧХ 51-65 структурные нарушения хромосом были обнаружены у 4 больных и касались хромосом 1, 4, 6, 8, 10 и 19 пар. Наиболее сложные изменения были выявлены в наблюдении № 21, где дупликация 1q сочеталась с делецией 4q, несбалансированной транслокацией $der(21)t(8;21)$ и двумя копиями производной $der(6;8)$. У другого больного (№ 22) комплексные перестройки хромосом включали делеции 6q, 9q, 17p и сбалансированную транслокацию $t(2;14)$ (Рисунок 64). Ещё один пациент (№ 23) с комплексными структурными нарушениями хромосом имел в кариотипе сочетание сбалансированных [$t(X;10)$, $t(8;11)$] и несбалансированных [$der(12)t(12;14)$, $der(19)t(7;19)$, $der(22)t(10;22)$] транслокаций. Наконец, в одном из наблюдений (№ 20) на коротком плече 19-й хромосомы содержался дополнительный хромосомный материал.

В группе больных с МЧХ >65 все кариотипы были со структурными нарушениями. У одной из больных (№ 24) в кариотипе был близкий к триплоидному набор хромосом, который осложнялся комплексными перестройками, в том числе делециями 1q и 10q, транслокацией $t(14;17)$ и несколькими маркерными хромосомами. Хромосомные наборы остальных больных этой группы, близкие к тетраплоидному, кроме того, содержали в своем составе перестройки разных локусов, в том числе 8q24 (№ 25), 14q23 и 14q32 (№26). В последнем наблюдении (№ 27) кариотип был комплексным из-за наличия в нем делеции 3q, изохромосом $i(7q)$, $i(8q)$ и $i(17q)$, инсерции $ins(6;3)$, реципрокной транслокации $t(14;20)$, дополненных в части клеток – делецией 9q и дополнительным материалом на длинном плече хромосомы 22 (Рисунок 65).

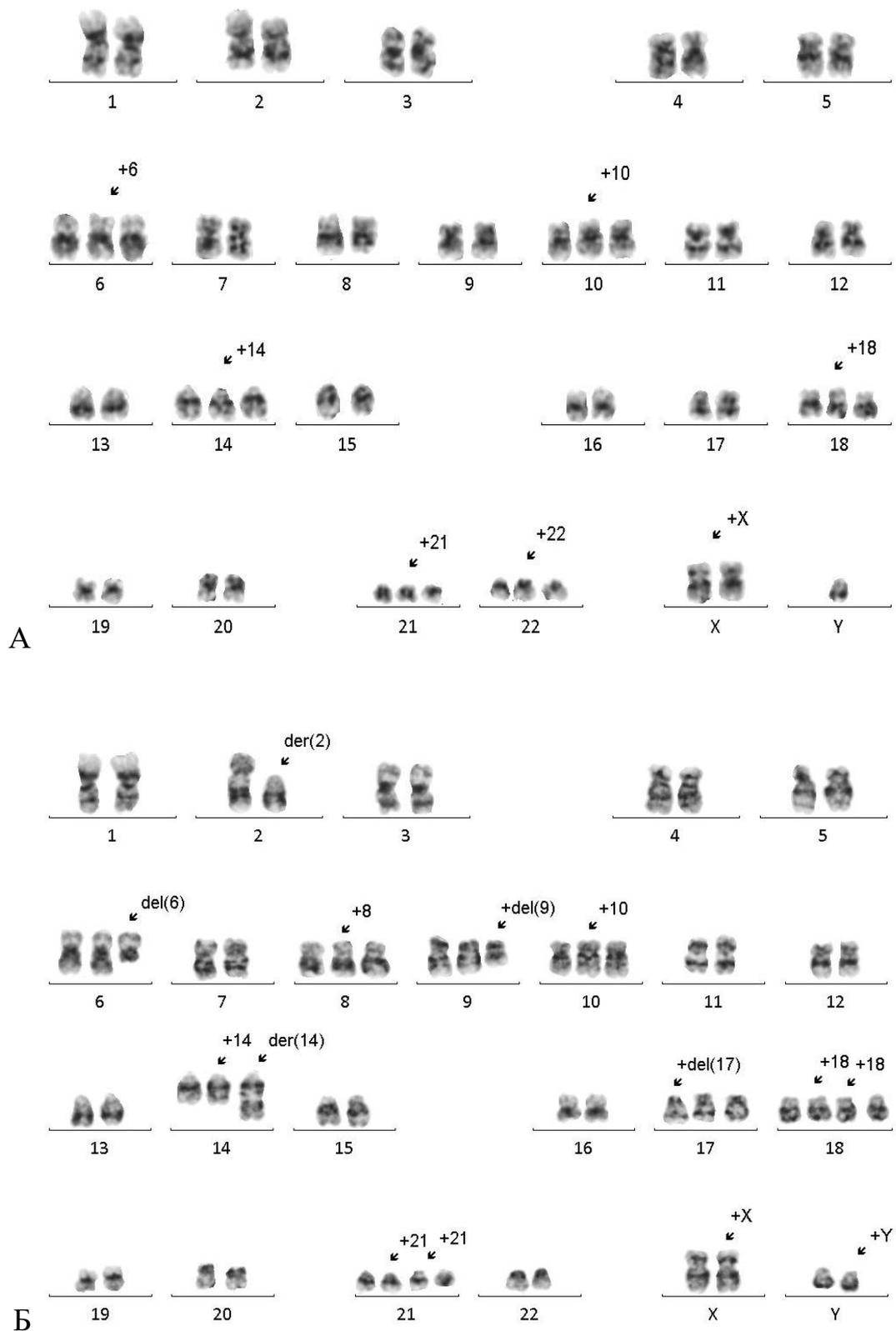
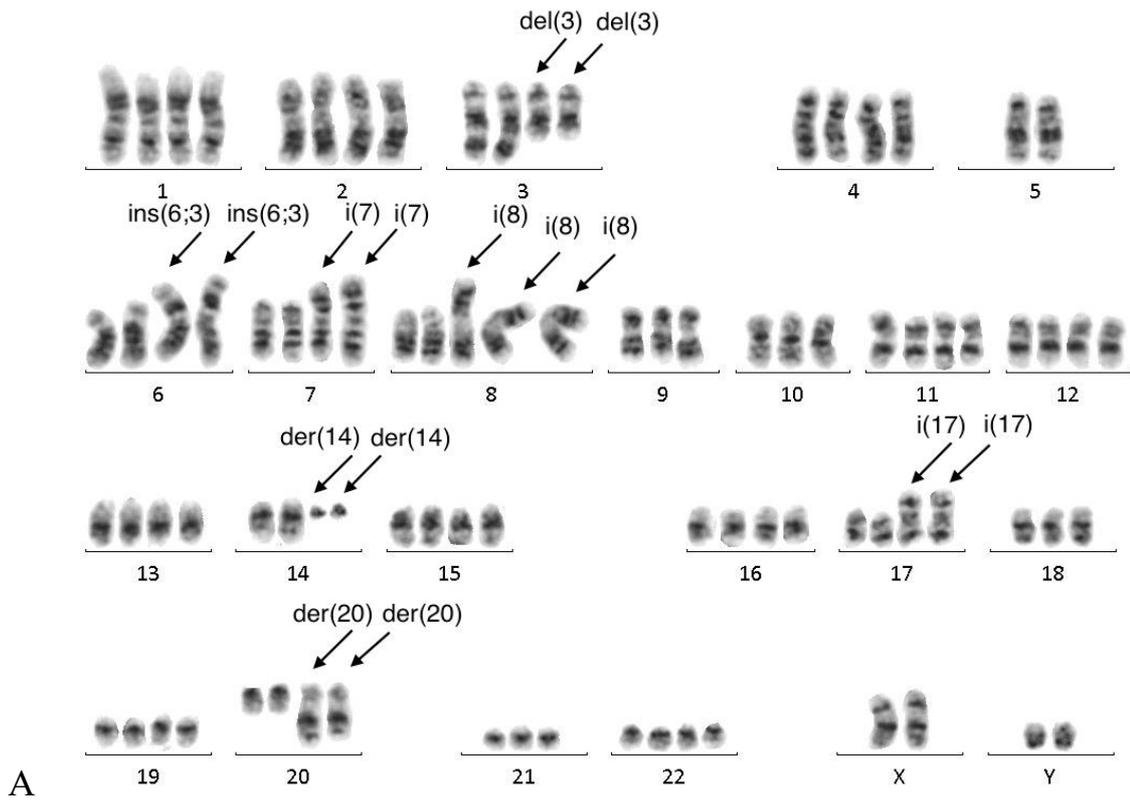
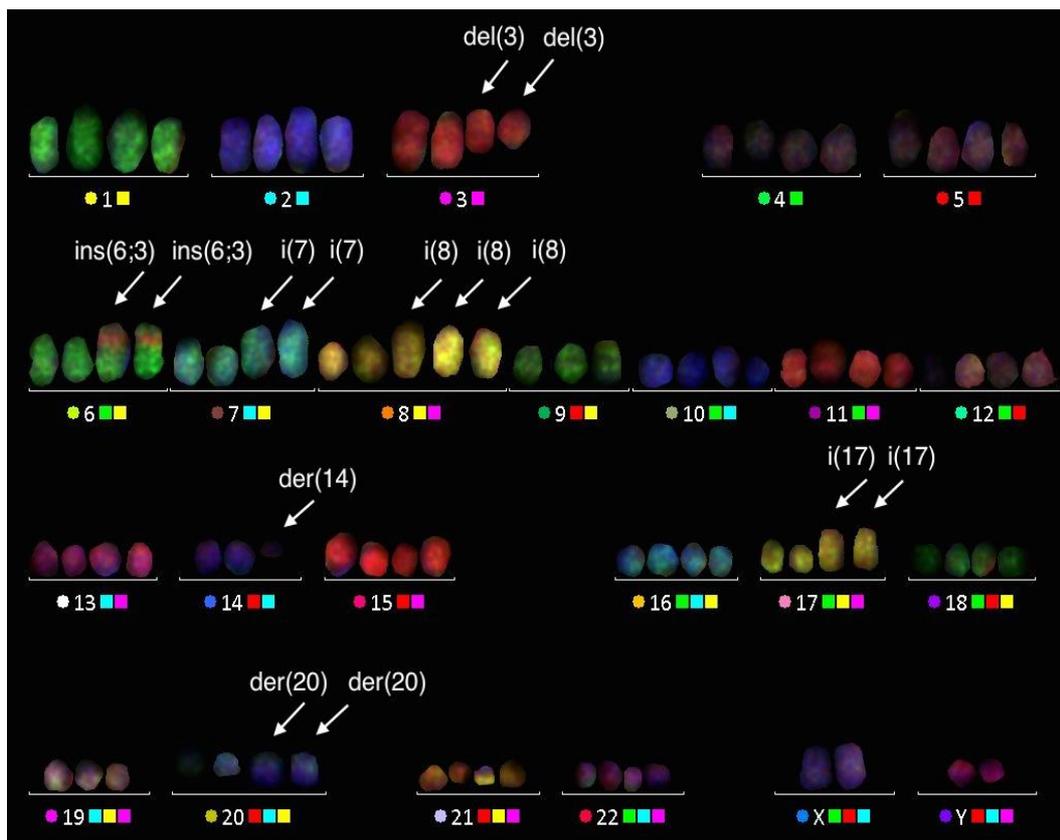


Рисунок 64 – Кариограммы с «чистым» гипердиплоидным вариантом ОЛЛ с МЧХ 53 (№2)(А); и гипердиплоидным вариантом ОЛЛ с МЧХ 57 и структурными нарушениями хромосом, представленными делециями 6q, 9q и 17p в комбинации с транслокацией t(2;14) (№22) (Б); GTG-бэндинг



A



Б

Рисунок 65 – Кариограммы ГВ-ОЛЛ с МЧХ 90-92 и структурными нарушениями хромосом, представленные делецией 3q, инсерцией (6;3), изохромосомами $i(7q)$, $i(8q)$ и $i(17q)$, а также транслокацией $t(14;20)$ (№27); GTG-бэндинг (А), mFISH (Б)

4.4.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Как было показано в таблице 43, алло-ТГСК в этой группе больных была выполнена в ремиссии у 16/27 больных, причем в первой ремиссии - только у одного из пациентов, что не могло не отразиться на ее результатах. По нашим данным 3-летние общая и бессобытийная выживаемости равнялись 35 % и 27 % соответственно, а кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности составляли 58 % и 15 % соответственно.

Однофакторный анализ показал (таблица 46), что 3-летняя общая и бессобытийная выживаемости после алло-ТГСК были выше у больных, оперированных: а) в ремиссии заболевания (70 % vs. 9 %, $p=0,0005$; 50 % vs. 9 %, $p=0,0008$ соответственно); б) использовании трансплантата от донора мужского пола (82 % vs. 17 %, $p=0,02$; 49 % vs. 13 %, $p=0,03$ соответственно); в) при более раннем проведении ТГСК (19 % vs. 51 %, $p=0,01$; 15 % vs. 38 %, $p=0,01$ соответственно) (Рисунок 66); г) от совместимого родственного и неродственного, а не от гаплоидентичного доноров (22% и 48 % vs 0 %, $p=0,02$ только для ОВ); д) периферической крови как источника ГСК (55 % vs 11 %, $p=0,03$ только для ОВ) (Рисунок 67); а также е) при отсутствии в кариотипе трех и более структурных повреждений хромосом (40 % vs 25 %, $p=0,04$ для ОВ) (Рисунок 68). Дополнительный анализ показал, что ОВ и БСВ в группе больных с высоко гипердиплоидным кариотипом, не содержащим структурных нарушений хромосом, имели явную тенденцию к улучшению, по сравнению с другими цитогенетическими вариантами гипердиплоидии (38 % vs. 28 %, $p=0,10$; 38 % vs. 22 %, $p=0,08$ соответственно) (Рисунок 68). Кумулятивная частота рецидивов была выше в группе больных, которым алло-ТГСК была проведена не позднее 1042 дня от постановки диагноза (69 % vs. 48 %, $p=0,03$). Что касается, кумулятивной частоты не связанной с заболеванием трансплантационной летальности, она была выше у больных, кому ТГСК была проведена активной стадии ОЛЛ (27 % vs. 0 %, $p=0,01$) (Рисунок 69).

Таблица 46 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОЛЛ с гипердиплоидным кариотипом

Факторы	Больны е n (%)	3-л. ОВ (%)	р	3-л. БСВ (%)	р	3-л. КЧР (%) 41	р	3-л. ТЛ (%) 28	р
Пол больного									
Женский	12 (44)	33		33		58		9	
Мужской	15 (56)	40	0,68	22	0,78	59	0,89	29	0,45
Возраст, лет									
<18 лет	9 (33)	43		27		62		11	
≥18 лет	18 (67)	33	0,29	25	0,25	58	0,51	17	0,66
Статус на момент ТГСК									
КГР	16 (59)	70		50		50		0	
Активная стадия	11 (41)	9	0,0005	9	0,0008	64	0,24	27	0,01
Донор									
Родственный HLA-совместимый	6 (22)	22		25		75		0	
Неродственный HLA-совместимый	17 (63)	48		32		56		12	
Гаплоидентичный	4 (15)	0	0,02	0	0,17	50	0,42	50	0,11

Продолжение таблицы 46

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Мужчина донор	11 (41)	82		49		42		9	
Женщина донор	16 (59)	17	0,02	13	0,03	69	0,08	18	0,51
Интервал от диагностики до ТГСК	13 (48)								
<1042 дней (медиана)	14 (52)	9		15		69		16	
≥1042 дней (медиана)		51	0,01	38	0,01	48	0,03	14	0,97
Источник ГСК									
Периферическая кровь	16 (59)	55		34		60		6	
Другой	11 (41)	11	0,03	14	0,11	59	0,62	27	0,16
Количество CD34+ клеток									
≥5,4x10 ⁶ /кг (медиана)	16 (59)	46		25		56		19	
<5,4x10 ⁶ /кг (медиана)	11 (41)	23	0,13	23	0,35	67	0,18	10	0,49
Модальное число хромосом (МЧХ)									
47-50	10 (37)	38		20		60		20	
51-65	13 (48)	25		26		58		16	
>65	4 (15)	50	0,83	50	0,38	50	0,61	0	0,67

Продолжение таблицы 46

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
МЧХ < 57	22 (81)	37		27		59		14	
МЧХ ≥ 57	5 (19)	20	0,09	20	0,45	60	0,84	20	0,72
Структурные нарушения									
нет	10 (37)	34		34		56		10	
есть	17 (63)	29	0,18	23	0,16	59	0,30	18	0,64
≥3 структурных нарушений									
нет	15 (56)	40		36		57		7	
есть	12 (44)	25	0,04	17	0,12	58	0,51	25	0,21
Вариант ГВ-ОЛЛ									
Высокая гипердиплоидия (51-65) без структурных ХА	9 (33)	38		38		50		12	
Другой вариант ГВ-ОЛЛ	18 (67)	28	0,10	22	0,08	61	0,14	17	0,75
Трисомия 5									
нет	21 (78)	42		28		53		19	
есть	6 (22)	25	0,69	25	0,78	75	0,6	0	0,27

Продолжение таблицы 46

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ (%)	p	3-л. БСВ (%)	p	3-л. КЧР (%)	p	3-л. ТЛ (%)	p
Трисомия 6									
есть	10 (37)	33		25		55		20	
нет	17 (63)	38	0,93	34	0,72	54	0,42	12	0,52
Трисомия 18									
есть	11 (41)	21		0		82		18	
нет	16 (59)	44	0,59	44	0,38	44	0,58	12	0,63
Трисомии 4 и 10									
есть	8 (30)	50		50		50		0	
нет	19 (70)	29	0,55	18	0,27	61	0,87	21	0,17
Трисомии 10 и 17									
есть	5 (19)	60		60		40		0	
нет	22 (81)	27	0,45	18	0,17	64	0,46	18	0,32
Трисомии 4 и 18									
есть	6 (22)	33		33		67		0	
нет	21 (78)	37	0,73	25	0,96	56	0,45	19	0,27

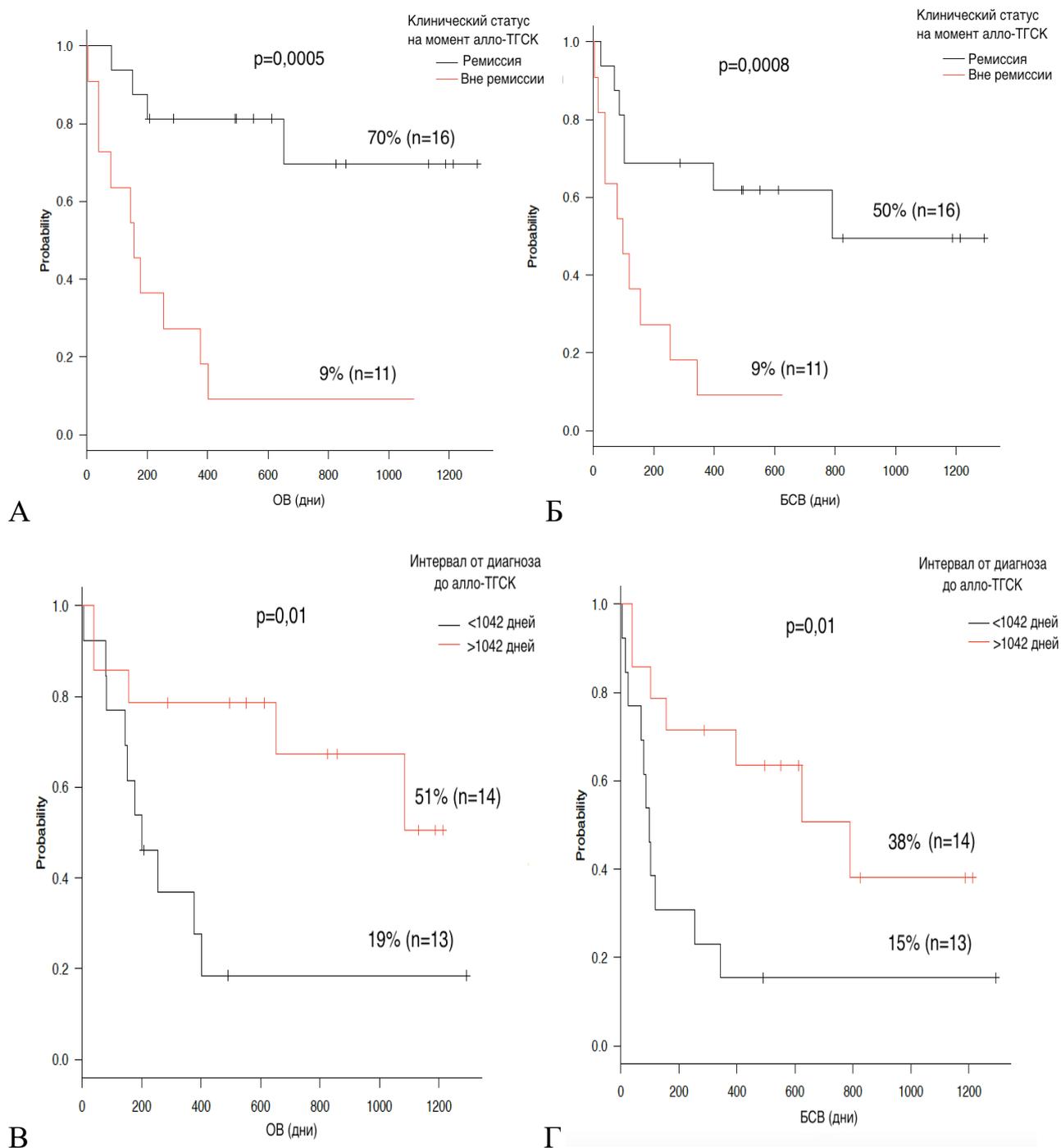


Рисунок 66 – Общая и бессобытийная выживаемости после алло-ТГСК у больных с гипердиплоидным вариантом В-ОЛЛ в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А, Б), временного интервала от диагноза до ТГСК (>/< 1042 дней, медианы) (В, Г)

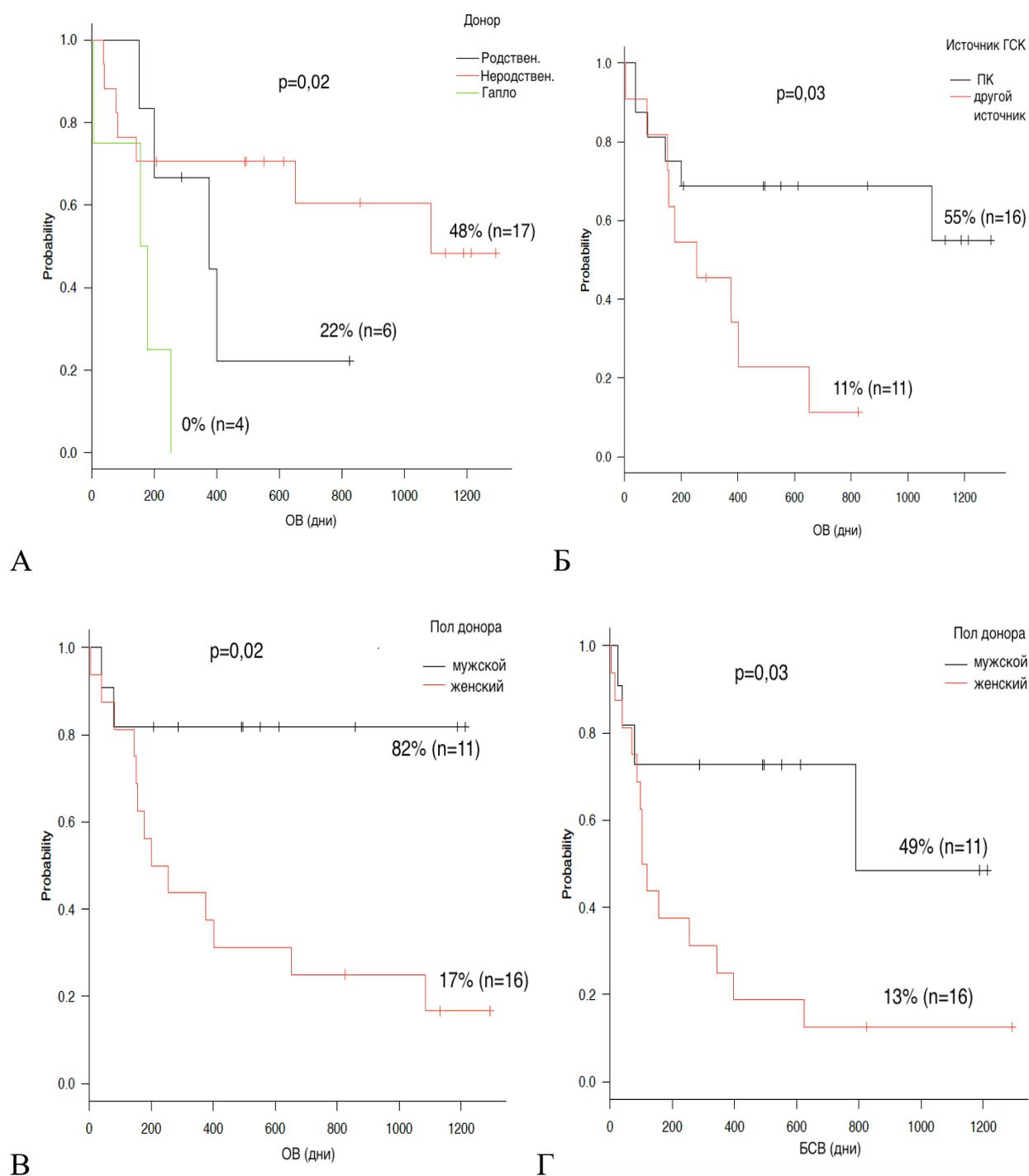


Рисунок 67 – Общая выживаемость после алло-ТГСК в зависимости от типа донора (А), источника ГСК (Б) и пола донора (В) у больных с гипердиплоидным вариантом ОЛЛ. Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК в зависимости от пола донора (Г) у больных с гипердиплоидным вариантом ОЛЛ

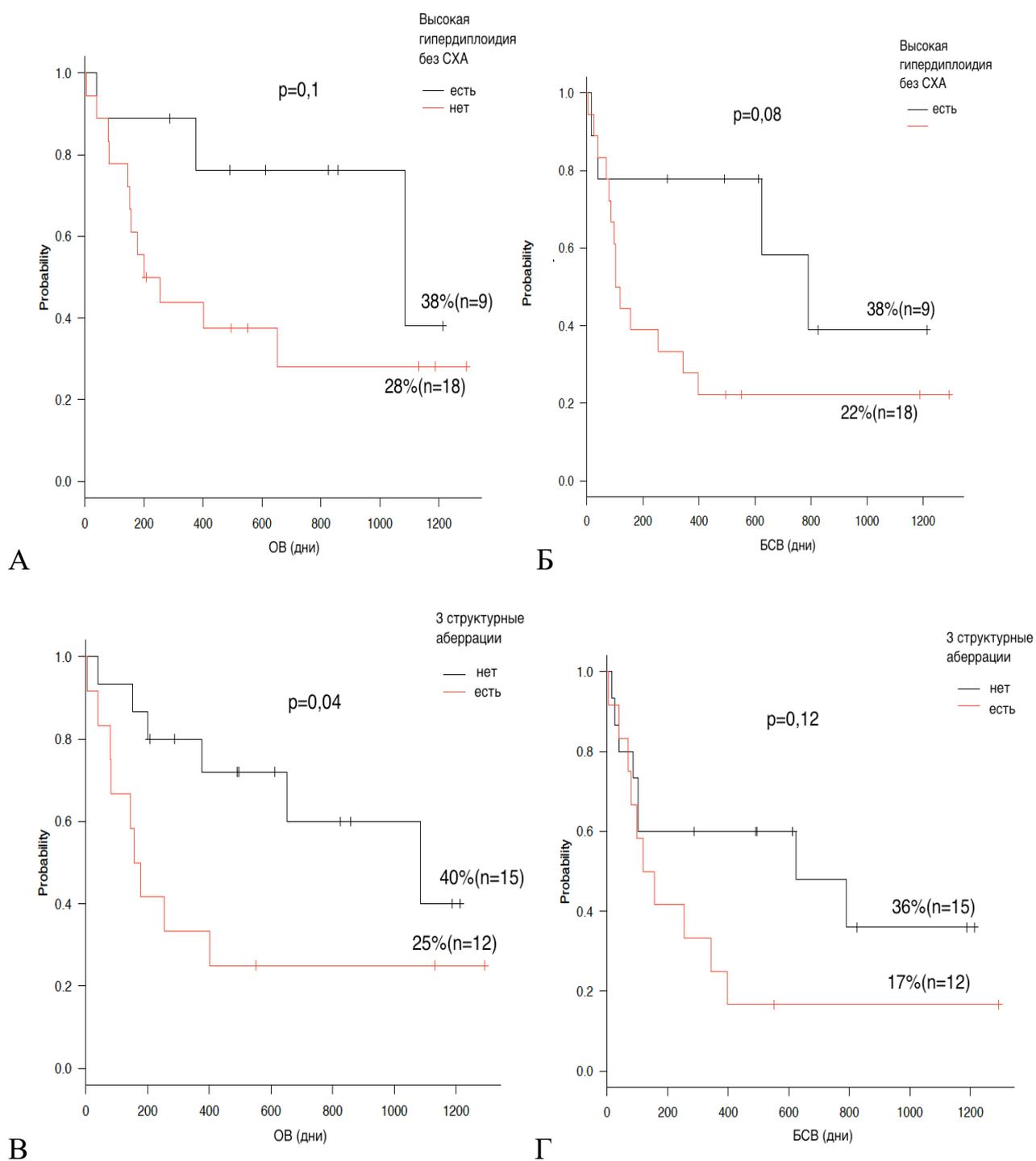


Рисунок 68 – Общая и бессобытийная выживаемости после алло-ТГСК у больных с гипердиплоидным вариантом ОЛЛ в зависимости от наличия высокой гипердиплоидии (51-65 хромосом) без структурных перестроек (А, Б) и наличия ≥ 3 структурных аномалий (В, Г)

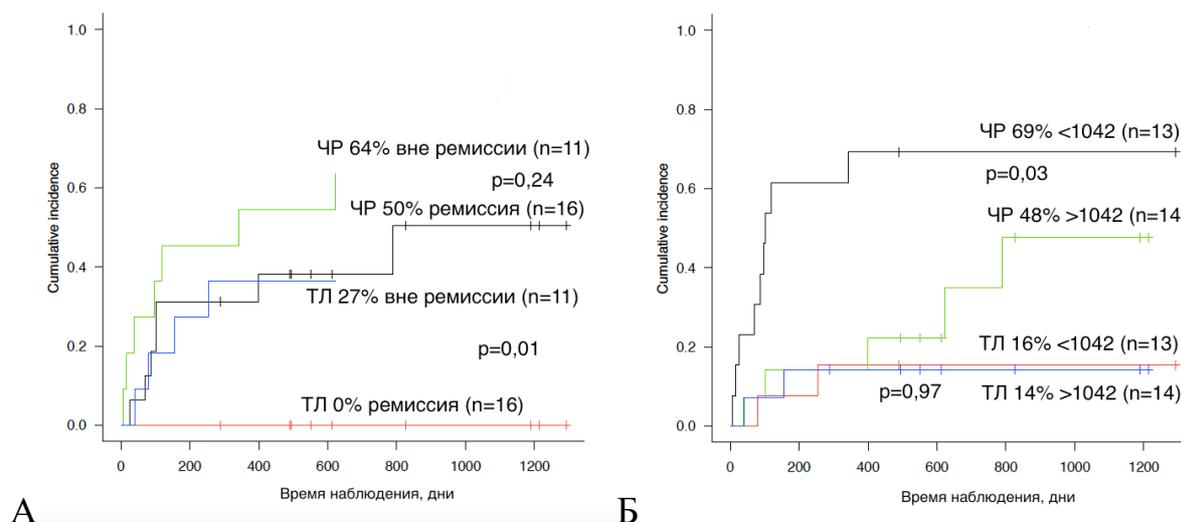


Рисунок 69 – Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационной летальности у больных с гипердиплоидным вариантом ОЛЛ в зависимости от клинического статуса на момент алло-ТГСК (А) и интервала (>/< 1042 дней) от постановки диагноза заболевания до трансплантации (Б)

Многофакторный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами снижения ОВ и БСВ у больных ГВ-ОЛЛ являются: а) статус заболевания на момент ТГСК (активная стадия) ($p=0,0001$ и $p=0,002$ соответственно); б) гипердиплоидия 51-65 без структурных хромосомных аномалий (отсутствие) ($p=0,01$ только для ОВ); и в) возраст пациентов (≥ 18 лет) ($p=0,03$ только для ОВ) (Таблица 47).

Как известно, В-ОЛЛ с высоко гипердиплоидным кариотипом с модальными числами хромосом 51-65 считается одним из самых благоприятных вариантов ОЛЛ и не нуждается в выполнении алло-ТГСК на этапе первой и даже второй ремиссии. Поводом же для подключения ТГСК являются рецидивы. В свете этих данных когорты обследованных нами больных с гипердиплоидными кариотипами выглядит сложнее. Помимо основной группы с МЧХ 51-65, в неё вошли группы с МЧХ 47-50 и выше 65 хромосом. Важной объединяющей особенностью всех этих групп больных было наличие в их кариотипе разной степени сложности и числа структурных нарушений хромосом.

Таблица 47 – Многофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости после алло-ТГСК у больных с гипердиплоидным вариантом ОЛЛ

Предикторы	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Статус заболевания на момент ТГСК (активная стадия)	15,19	3,64-63,30	0,0001	4,86	1,75-13,51	0,002
Гипердиплоидия, 51-65 без СХА (отсутствие)	8,13	1,60-41,26	0,01			
Возраст (≥ 18 лет)	4,59	1,12-18,85	0,03			

По нашим данным, их было больше представлено в группах с МЧХ 47-50 и МЧХ>65, чем с МЧХ 51-65. Множественные хромосомные нарушения заслуживают особого внимания в плане возможного их появления в ходе применения индукционных и консолидирующих курсов химиотерапии. В целом же структурные изменения хромосом, в том числе сложного характера были свойственны 17/27 (63%) больным с гипердиплоидными вариантами В-ОЛЛ, что настраивает на мысль об их вторичной, индуцированной химиотерапией, природе. Косвенным подтверждением сказанному, является то, что в ходе динамического наблюдения, у части больных (№2, 3, 17) кариотип дополнительно усложнялся за счёт структурных нарушений хромосомы (таблица 45).

В свете этих данных не удивительно, что у больных с 3 и более структурными нарушениями хромосом ОВ была достоверно хуже, чем при их отсутствии ($p=0,04$), а высокая гипердиплоидия без структурных перестроек ($p=0,01$) являлась независимым предиктором ОВ в этой группе В-ОЛЛ.

4.5. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*

Транслокация t(12;21) является частой генетической aberrацией при В-ОЛЛ у детей и редкой - у взрослых [319]. Известно, что пациенты с этой аномалией имеют благоприятный прогноз с БСВ 80-97% и обычно не являются кандидатами для аллогенной ТГСК [69,127,197,202,203,295]. В то же время, дополнительные хромосомные изменения и генетические аномалии гетерогенны и свойственны не всем больным. Они заключаются в потере второго аллеля гена *ETV6*, копировании гена *RUNX1*, дупликации производной хромосомы 21 и делеции 9p, прогностическая значимость которых до конца не выяснена [44,45,54,56,57,146,197,255,258,287,325]. Здесь нельзя не отметить, что генетическая гетерогенность может оказывать влияние на общий ответ на терапию и выживаемость больных. В частности, у некоторых больных возникают рецидивы [197,312,313] с дополнительными генетическими повреждениями [76]. Хотя слияние генов *ETV6-RUNX1* является основным при t(12;21), у взрослых больных оно изучалось мало, причем в смешанных когортах *BCR-ABL*-негативных ОЛЛ, среди которых встречаемость данной транслокации была низкой. Поэтому клиническое значение этой транслокации у взрослых больных до конца не ясно [1,82,163,315], между тем появились сведения о возможности высокой частоты рецидивов при этой патологии у взрослых больных, которые возникали через 2 - 5 лет после постановки диагноза [82]. Что касается отдельных исследований по результатам трансплантации больных с *ETV6-RUNX1* ОЛЛ, они в доступной нам литературе не встретились.

4.5.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Группу ОЛЛ с транслокацией t(12;21) составили 15 детей, из которых были 10 (67 %) девочек и 5 (33 %) мальчиков. Возраст больных варьировал от 4 до 21

года с медианой 10 лет. Кариотипы лейкозных клеток всех пациентов имели транслокацию t(12;21). Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные, и трансплантационные параметры больных представлены в

Таблица 48 – Характеристика больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22)

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		15 (100)
Пол больного	Женский	10 (67)
	Мужской	5 (33)
Возраст, лет	<10	7 (47)
	≥10	8 (53)
Возраст на момент ТГСК, медиана (диапазон), лет		9,7 (4-21)
Цитогенетические изменения	t(12;21) ДХА-	10 (67)
	t(12;21) ДХА+	5 (33)
Клин. статус на момент ТГСК, n (%)	≥2 КГР	8 (53)
	Активная стадия	7 (47)
Источник ГСК, n (%)	Костный мозг	13 (86)
	Периферические кровь	1 (7)
	Комбинация	1 (7)
Режим кондиционирования	МАК	12 (80)
	РИК	3 (20)
Донор	Родственный HLA-совместимый	6 (40)
	Неродственный HLA-совместимый	4 (27)
	Гаплоидентичный	5 (33)
	Женщина	6 (40)
	Мужчина	9 (60)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		5,8 (1,8-10,0)

таблице 48. Как видно из этой таблицы, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: во второй и третьей КГР - у 8 (53 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 7 (47 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК использовали у 3 (20 %) больных, режим МАК - у 12 (80 %) пациентов. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 13 (86 %), 1 (7 %) и 1 (7 %) больного соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 6 (40 %), 4 (27 %) и 5 (33 %) больных соответственно. Доноры мужского пола были у 9 (60 %) больных, а женского пола - у 6 (40 %) пациентов. Медиана перелитых CD34+ клеток составила $5,8 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон 1,8-10,0).

Цитогенетические изменения, выявленные в кариотипах больных этой группы, представлены в таблице 49. У 10 (67 %) пациентов транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ была единственной абберацией кариотипа, которая определялась только с помощью FISH исследования с локус-специфичным ДНК-зондом к генам *ETV6* и *RUNX1*. Обращало внимание, что дополнительные хромосомные аномалии были свойственны 5 (33 %) пациентам, которые схематично представлены на рисунке 70. У всех больных с дополнительными абберациями хромосом модальное число превышало 46, причем у трех больных кариотип был представлен 48 хромосомами (№ 5, 8, 14) (Рисунок 71). Кроме того, у двух больных (№ 10, 15) транслокация $t(12;21)$ сочеталась с тетраплоидным набором хромосом. Комплексные структурные кариотипы с несколькими родственными клонами были отмечены у двух пациентов (№ 5, 8). Следует заметить, что у больного с тетраплоидным набором хромосом (№ 15) имелась производная кольцевая хромосома 8-й пары.

Таблица 49 – Кариотипы больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21)

№	Пол, возраст (лет)	Кариотип	ДХА
1	ж, 4	46,XX ish.t(12;21)	-
2	ж, 5	46,XX ish.t(12;21)	-
3	ж, 5	46,XX ish.t(12;21)	-
4	м, 7	46,XY ish.t(12;21)	-
5	м, 7	48,X,-Y,add(1)(q44),del(3)(p21),i(9)(q10),add(9)(q11), del(11)(q13q23),del(17)(q21),+21,+22,add(22)(p13), +mar[16]/46,XY[4]	+
6	м, 8	46,XX ish.t(12;21)	-
7	ж, 9	46,XX ish.t(12;21)	-
8	ж, 10	46-48,X,-X,add(12p13),-18,+21, +mar1-3[10]/46-48,idem, del(2)(p21),add(5)(q35)[3]/46,X,-X,del(3)(p13p21), add(12)(p13),-18,+21,+mar[2]	+
9	ж, 10	46,XX ish.t(12;21)	-
10	м, 11	92,XXYY ish.(12;21)	+
11	ж, 11	46,XX ish.t(12;21)	-
12	м, 12	46,XY ish.t(12;21)	-
13	ж, 12	46,XX ish.t(12;21)	-
14	м, 13	48,XX,+16,+21 ish.t(12;21)	+
15	ж, 21	92,XXXX,r(8) ish(12;21)	+

Примечание: ДХА – дополнительные хромосомные аномалии

Серийные цитогенетические исследования, выполненные у трех больных этой группы после алло-ТГСК, зарегистрировали усложнение кариотипа в посттрансплантационном рецидиве (Таблица 50).

Таблица 50 – Результаты серийного цитогенетического исследования у больных с ОЛЛ с транслокацией t(12;21), полученные до алло-ТГСК и во время посттрансплантационного рецидива

N	Пол, возраст (лет)	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип после алло-ТГСК
1	ж, 4	46,XX[20] ETV6- RUNX1 t(12;21)(p13;q22) (методом FISH)	ish.47,XX,t(10;13)(q11;q14),+21,t(12;21) (p13;q22)[20] (24XCyte) mFISH
2	ж, 11	46-48,X,-X,add(12p13), -18,+21,+mar1-3[10]/ 46-48,idem,del(2)(p21), add(5)(q35)[3]/ 46,X,-X, del(3)(p13p21),add(12) (p13), -18,+21, +mar[2]	46-48,-X[5],-4[2], der(8)t(8;10)(p?;?) [2], der(11)t(1;11)(?q;p15) [2], der(12)t(12;18) (p?;?) [3],-18[3], +19 [2],+21[5], +der(21) t(18;21) (?;q22) [5], +der(21)t(18;21)x2 [2], +der(21)t(9;21)(?;q22) [2][cp5]/46,XX [15]
3	м, 7	48,X,-Y,add(1)(q44), del(3)(p21), i(9)(q10), add(9)(q11),del(11) (q13q23),del(17)(q21), +21,+22,add(22)(p13), +mar[16]/46,XY[4]	48,X,-Y,add(1)(q44),del(3)(p21),i(9)(q10), i(9)(p10) ,del(11)(q13q23),del(17)(q21), +21,+22,add(22)(p13),+mar[15]

Примечание: **жирным шрифтом** выделены новые aberrации хромосом, обнаруженные в посттрансплантационном рецидиве.

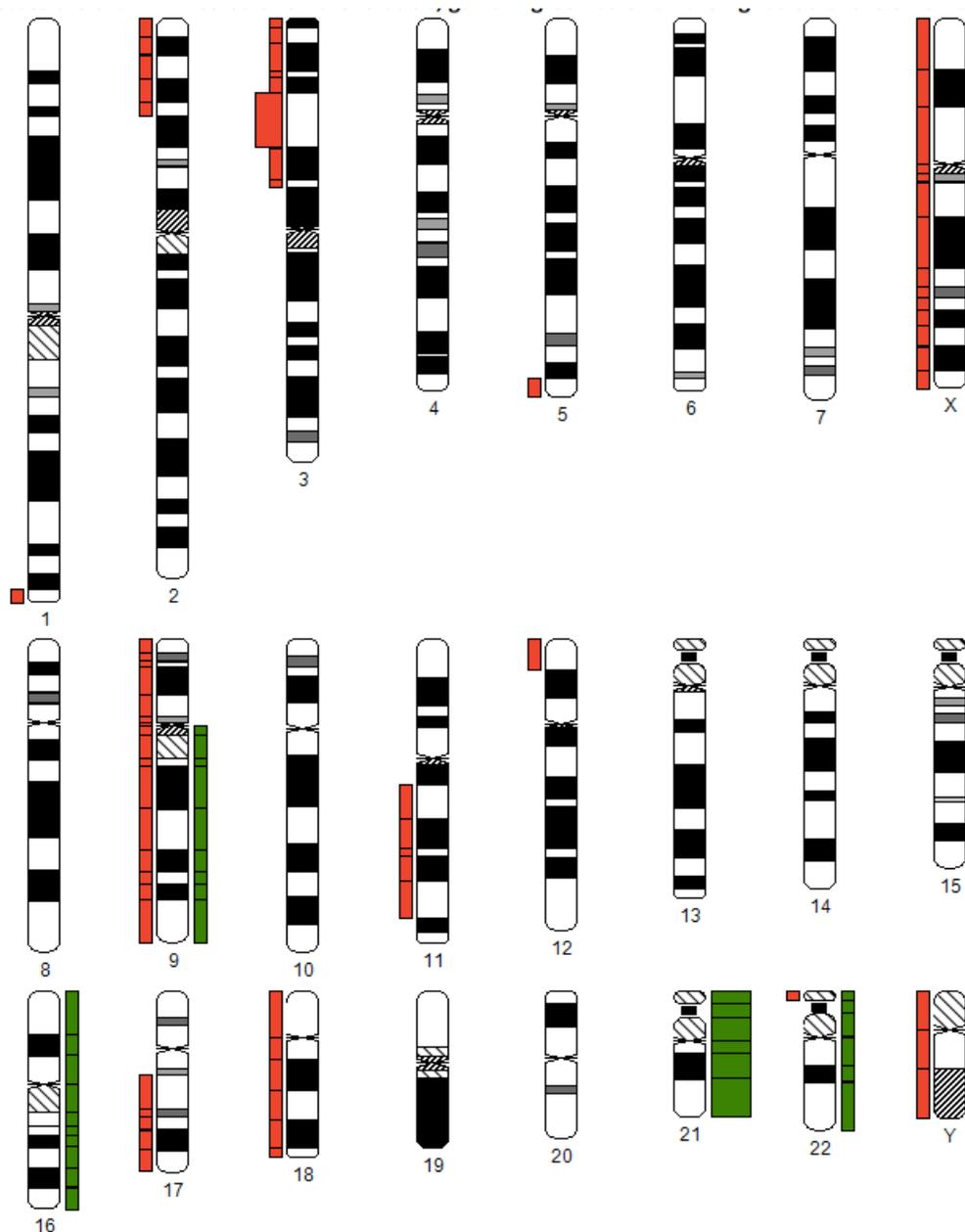


Рисунок 70 – Схема-иллюстрация геномного дисбаланса у больных ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)/ETV6-RUNX1$, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

4.5.2. Результаты аллогенной ТГСК и их обсуждение

Исследование показало, что 4-летняя ОВ и БСВ у больных ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)$ равнялись 40 % и 20 % соответственно, кумулятивные частоты рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности были высокими (60 % и 20 % соответственно).

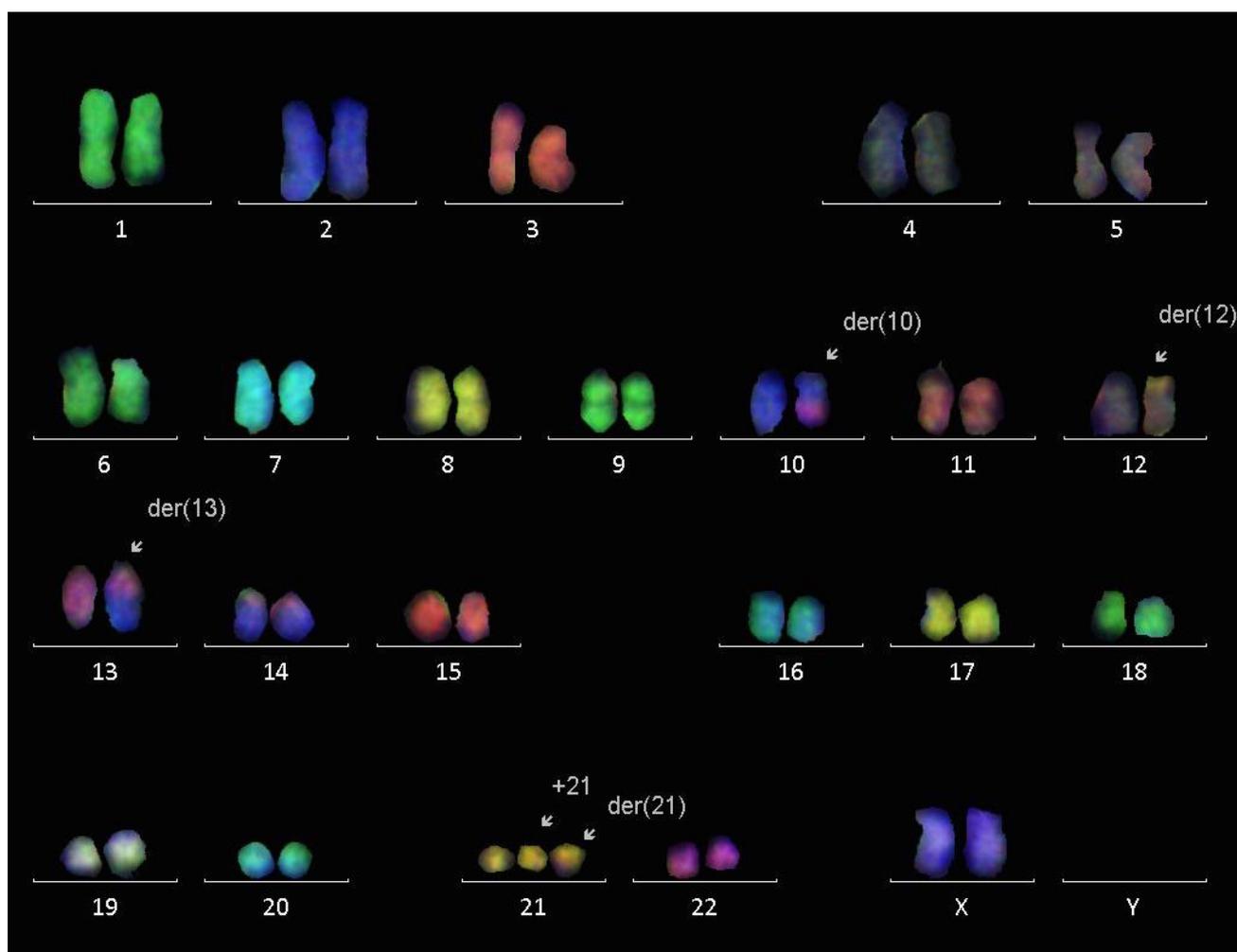


Рисунок 71 – Кариограмма больной с посттрансплантационным рецидивом ОЛЛ, иллюстрирующая транслокацию $t(12;21)(p13;q22)$ и дополнительные хромосомные нарушения, включающие трисомию 21 и реципрокную транслокацию $t(10;13)(q11;q14)$; mFISH

Однофакторный анализ (Таблица 51) показал, что более высокие значения ОВ и БСВ после алло-ТГСК были у больных старше 10 лет (63 % vs. 14 %, $p=0,06$ и 38 % vs. 0 %, $p=0,01$ соответственно). Кроме того, тенденция к увеличению ОВ и БСВ была отмечена в группе больных с HLA-совместимым донором (67 % vs 22 %, $p=0,13$; 50 % vs 0 %, $p=0,08$ соответственно).

Была отмечена тенденция к увеличению ОВ и БСВ (56 % vs 17 %, $p=0,17$; 33 % vs 0 %, $p=0,14$ соответственно) и снижению трансплантационной летальности (0 % vs 50 %, $p=0,02$), когда в качестве доноров выступали лица мужского пола (Рисунки 72, 73, 74).

Таблица 51 – Однофакторный анализ общей и бессобытийной выживаемости, кумулятивной частоты рецидивов и трансплантационной летальности у больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21)

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
Пол больного									
Женский	10 (67)	30	0,36	10	0,18	60	0,89	30	0,20
Мужской	5 (33)	60		40		60		0	
Возраст больного, лет									
<10	7 (47)	14	0,06	0	0,01	71	0,10	29	0,48
≥10	8 (53)	63		38		50		12	
Статус на момент ТГСК									
≥2 КГР	8 (53)	50	0,39	25	0,26	50	0,29	25	0,69
Активная стадия	7 (47)	29		15		71		14	
Донор									
Родственный HLA-совместимый	6 (40)	67	0,31	50	0,18	50	0,49	0	0,26
Неродственный HLA-совместимый	4 (27)	0		0		75		25	
Гаплоидентичный	5 (33)	40		0		60		40	

Продолжение таблицы 51

Факторы	Больные n (%)	4-л. ОВ (%)	p	4-л. БСВ (%)	p	4-л. КЧР (%)	p	4-л. ТЛ (%)	p
Донор									
Родственный HLA-совместимый	6 (40)	67		50		50		0	0,13
Неродственный + Гаплоидентичный	9 (60)	22	0,13	0	0,08	67	0,76	33	
Количество CD34 клеток									
≥5,8x10 ⁶ /кг (медиана)	7 (47)	17		0		83		17	
<5,8x10 ⁶ /кг (медиана)	8 (53)	50	0,15	25	0,19	50	0,20	25	0,73
Интервал от диагностики до ТГСК									
<1542 дней (медиана)	8 (53)	38		12		75		13	
≥1542 дней (медиана)	7 (47)	43	0,64	28	0,69	43	0,29	29	0,42
Пол донора									
мужской	9 (60)	56		33		67		0	
женский	6 (40)	17	0,17	0	0,14	50	0,70	50	0,02
Дополнительные аномалии хромосом									
есть	5 (33)	40		40		40		20	
нет	10 (67)	40	0,93	10	0,35	70	0,37	20	0,99

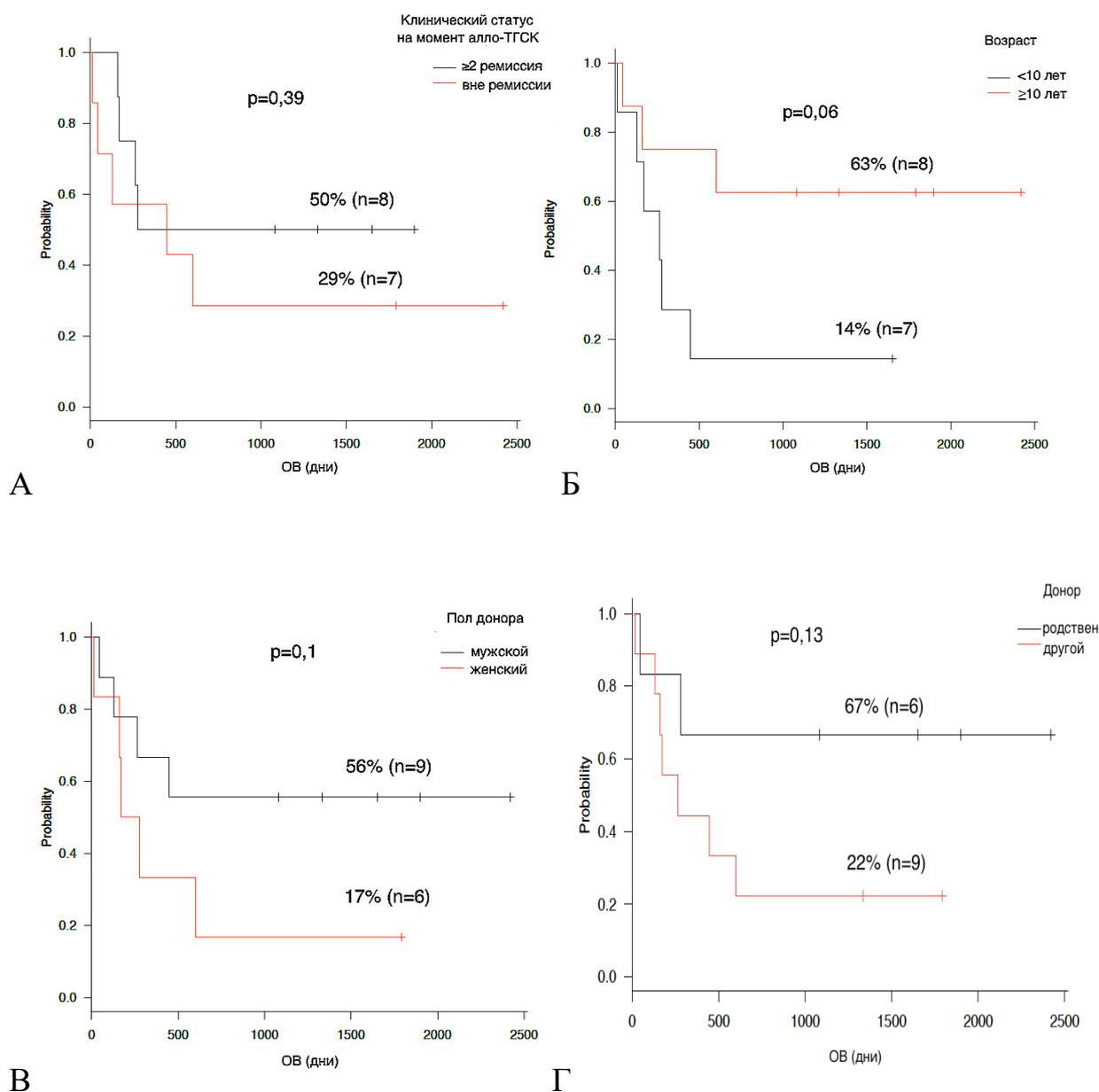


Рисунок 72 – Общая выживаемость после алло-ТГСК больных ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(q22;q22)$ в зависимости от клинического статуса на момент ТГСК (А); возраста пациента (Б); пола донора (В); и типа донора (Г).

Многофакторный анализ из-за малочисленности группы больных с $t(12;21)$ не проводили. Сравнительный анализ клинических, цитогенетических и трансплантационных факторов в двух возрастных группах (< и ≥ 10 лет) значимых прогностических факторов не выявил (Таблица 52).

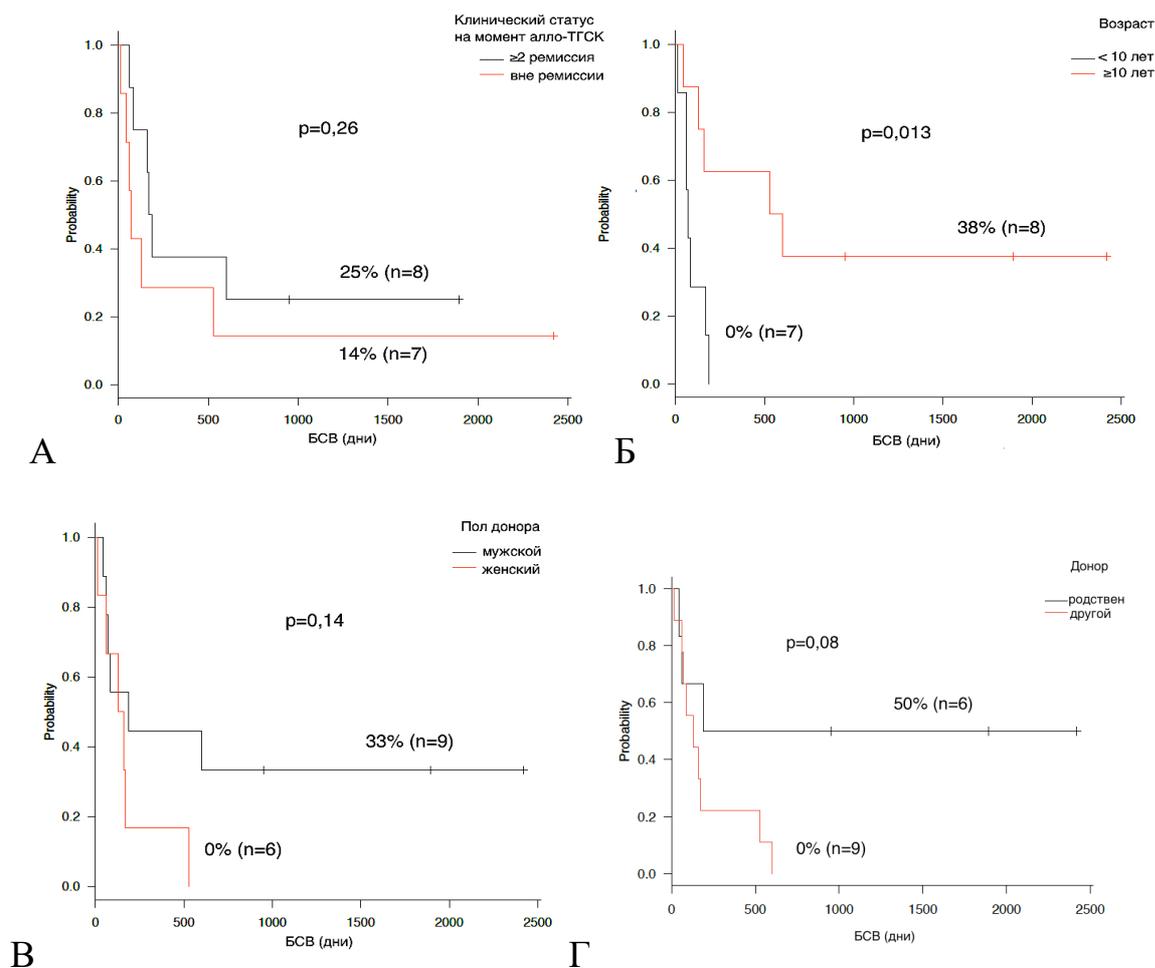


Рисунок 73 – Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК больных ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(q22;q22)$ в зависимости от клинического статуса на момент ТГСК (А); возраста пациента (Б); пола донора (В); и типа донора (Г)

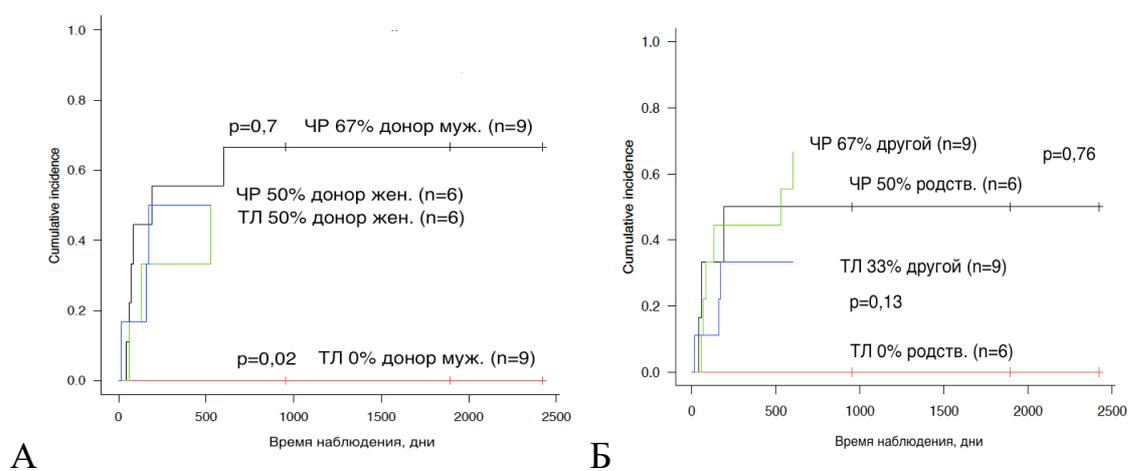


Рисунок 74 – Кумулятивная частота рецидивов и не связанной с заболеванием трансплантационной летальности больных ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(q22;q22)$ в зависимости от пола (А) и типа (Б) донора

Таблица 52 – Сравнительная клиническая, цитогенетическая и трансплантационная характеристика больных ОЛЛ с t(12;21) в возрасте < и >10 лет

Параметр	Пациенты < 10 лет, n	Пациенты >10 лет, n	P
Общее число больных	7	8	
Женщины	5	5	0,55
Мужчины	2	3	
Цитогенетические изменения			
t(12;21) без ДХА	6	4	0,16
t(12;21) с ДХА	1	4	
Интервал от диагностики до ТГСК			
<1542 дня	5	3	0,21
≥1542 дня	2	5	
Статус на момент алло-ТГСК:			
≥2 КГР	4	4	0,59
Активная стадия	3	4	
Донор:			
HLA-совместимый	5	5	0,55
Гаплоидентичный	2	3	
Режим кондиционирования:			
МАК	6	6	0,43
РИК	1	2	
Донор:			
мужчина	4	5	0,62
женщина	3	3	
Источник ГСК:			
Костный мозг	6	7	0,53
Другой	1	1	

Продолжение таблицы 52

Параметр	Пациенты < 10 лет, n	Пациенты >10 лет, n	P
Количество CD34+ клеток			
>5,8x10 ⁶ x10 ⁶ /кг	3	4	0,59
<5,8x10 ⁶ x10 ⁶ /кг	4	4	
4-л. ОВ	14 %	63 %	
4-л. БСВ	0 %	38 %	
4-летняя КЧР и ТЛ	71% и 29%	50% и 12%	
Прогрессия, рецидив;	4	2	
ОРТПХ	1		
Инфекция	1	1	

Несмотря на то, что больные ОЛЛ с транслокацией t(12;21) представляют собой наиболее благоприятную в прогностическом отношении группу, результаты алло-ТГСК особенно у больных моложе 10 лет, оказались мало удовлетворительными. По нашим данным 4-летняя ОВ и БСВ в общей группе этих больных составляла 40 и 20 % соответственно, в то время как кумулятивная частота рецидивов и не связанная с заболеванием трансплантационная летальность достигала 60 % и 20 % соответственно, причем эти показатели были соизмеримы таковым в группе больных В-ОЛЛ с прогностически благоприятной высокой гипердиплоидией (51-65). Серийные цитогенетические исследования, проведенные до выполнения ТГСК и в посттрансплантационном рецидиве у трёх больных ОЛЛ с транслокацией t(12;21), как и в других цитогенетических группах, обнаружили значительное усложнение кариотипов, которые были каким-то образом связаны с трансплантацией (Таблица 50). Поскольку такие дополнительные изменения хромосом были свойственны небольшой категории больных, создается впечатление, что укорочение ОВ обусловлено не только новыми генетическими нарушениями, но и общим действием самой трансплантации у этой категории больных, которые ещё предстоит уточнить.

ГЛАВА 5. ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В РЕЦИДИВАХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

5.1. Клоновая цитогенетическая эволюция как фактор усложнения кариотипа и нарастания нестабильности генома в когорте больных с посттрансплантационными рецидивами острых миелоидных и лимфобластных лейкозов

Цитогенетические характеристики являются важным прогностическим фактором при острых лейкозах. Прогрессия заболевания и рецидивы, в том числе после алло-ТГСК, часто сопровождаются появлением новых цитогенетических изменений, которые способствуют развитию более резистентных к терапии клонов. Аллогенная трансплантация улучшает результаты лечения больных острыми лейкозами высокого риска. Однако примерно в половине случаев после нее возникают посттрансплантационные рецидивы [343]. Тогда как цитогенетическая эволюция при ХМЛ и ОМЛ хорошо изучена в рецидивах после стандартной химиотерапии, намного меньше известно об изменчивости кариотипов после алло-ТГСК. Более ранние исследования демонстрировали высокую частоту клоновой эволюции у больных после алло-ТГСК по сравнению с больными, лечеными стандартной химиотерапией [59]. На данный момент проведено лишь одно исследование, изучающее влияние предшествующей химиотерапии и режимов кондиционирования на цитогенетическую эволюцию в трансплантационной когорте больных с различными миелоидными опухолями [118]. При изучении эффекта цитогенетической эволюции на выживаемость больных после посттрансплантационных рецидивов были продемонстрированы противоречивые результаты [176,305]. В то же время исследований, изучающих влияние клоновой гетерогенности кариотипов на исходы больных острыми лейкозами после трансплантации пока не проведено.

5.1.1. Основные цитогенетические, клинические и трансплантационные характеристики больных

Цитогенетическое мониторинговое исследование, которое расширяет имеющиеся представления о характере и прогностической ценности хромосомных изменений в посттрансплантационном рецидиве, было осуществлено на смешанной когорте, которую составили 73 больных ОМЛ (n=41) и ОЛЛ (n=32), из них были 35 (48 %) женщин и 38 (52 %) мужчин, 43 (59 %) ребенка и 28 (41 %) взрослых. Возраст больных варьировал от 0,8 до 60 лет с медианой 17,9 лет. Основные цитогенетические характеристики клеток, клинические данные и трансплантационные параметры больных представлены в таблице 53.

Как видно из таблицы 53, аллогенную трансплантацию ГСК проводили на разных стадиях заболевания: в КГР - у 35 (48 %) пациентов, в активной стадии острого лейкоза - у 38 (52 %) больных. Режим РИК перед алло-ТГСК предпочитали у 22 (30 %) больных, режим МАК - у 51 (70 %) пациента. Источниками ГСК были костный мозг, периферическая кровь или их комбинация у 44 (60 %), 23 (32 %) и 6 (8 %) больных соответственно. Гемопозитические стволовые клетки были получены от HLA-совместимых родственных, HLA-совместимых неродственных и гаплоидентичных родственных доноров для 24 (33 %), 28 (38 %) и 21 (29 %) больного соответственно. Медиана трансплантированных CD34+ клеток составила $6,0 \times 10^6$ /кг массы. Медиана времени от постановки диагноза острого лейкоза до алло-ТГСК была 302 дня. Медиана времени от алло-ТГСК до рецидива была 87 дней.

Цитогенетические изменения, зарегистрированные в ПТР, сравнивали с кариотипом, выявленным в дебюте острого лейкоза, если алло-ТГСК проводилась в первой ремиссии. При проведении алло-ТГСК вне ремиссии или во ≥ 2 КГР кариотип в посттрансплантационном рецидиве сравнивали с последним аномальным кариотипом, полученным до трансплантации. Цитогенетические изменения, обнаруженные в кариотипах больных этой группы до и после трансплантации, представлены в таблице 54.

Таблица 53 – Характеристика больных ОМЛ и ОЛЛ с посттрансплантационными рецидивами

Параметр		Больные, n (%)
Общее число больных		73 (100)
ОМЛ		41 (56)
ОЛЛ		32 (44)
Пол пациента	Женский	35 (48)
	Мужской	38 (52)
Возраст, лет	<18	43 (59)
	≥18	28 (41)
Медиана (диапазон) возраста на момент алло-ТГСК, лет		3 (0,8-60)
Медиана (диапазон) времени от диагноза ОЛ до алло-ТГСК, дни		302 (47-2865)
Медиана (диапазон) времени от алло-ТГСК до рецидива, дни		87 (18-1280)
Медиана (диапазон) бластных клеток в костном мозге, %		38 (6-98)
Статус на момент алло-ТГСК	1 КГР	19 (26)
	≥2 КГР	16 (22)
	Активная стадия	38 (52)
Источник ГСК	Костный мозг	44 (60)
	Периферические кровь	23 (32)
	Комбинация	6 (8)
Режим кондиционирования	МАК	51 (70)
	РИК	22 (30)
Донор	Родственный HLA-совместимый	24 (33)
	Неродственный HLA-совместимый	28 (38)
	Гаплоидентичный	21 (29)
Медиана (диапазон) CD34+клеток, x10 ⁶ /кг		6,0 (1,3-16,4)

Таблица 54 – Кариотипы больных острыми лейкозами до и после алло-ТГСК, число клонов, новых аберраций хромосом и тип изменений кариотипа в посттрансплантационном рецидиве

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
1	ж, 1	ОМЛ	46,XX,t(3;8)(q21;q11),t(5;7;17)(p12;q21;q11),der(11)t(11;15)(p11;q11),der(15)del(15)(q11.1q14) del(15)(q21.3q26.3),r(17), der(21)ins(21;15)dup(21)(q11q22)[20]	46,XX,t(3;8)(q21;q11),t(5;7;17)(p12;q21; q11),der(11)t(11;15)(p11;q11),der(15)del(15)(q11.1q14)del(15)(q21.3q26.3),r(17),der(21) ins(21;15)dup(21) (q11q22) [17]/46,idem, add(6)(p25),add(7)(q36),add(9)(p10)[3]	2	≥3 / КЭ
2	м, 23	ОМЛ	45,XY,t(3;5)(q2?;q15),-7,add(11)(p15)	46,XY, add(3)(p2?6),del(5)(q31),add(7)(q1?1),add(7)(q?21), del(9)(q22),add(11)(p15)	1	>3 / КЭ+Р
3	ж, 30	ОМЛ	45,XX,del(5)(q31q33),del(6)(q21q23),del(15)(q21)[14]/ 46,XY[6]	45,XX,del(5)(q31q33),del(6)(q21q23), der(11)t(11;13)(p11;q12),-13, del(15)(q21)	1	2 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
4	ж, 28	ОМЛ	45,XX,t(1;13)(q23;q14),der(1)t(1;9)(q21;?),der(3)t(3;5)(q?;?),inv(3)(p21q25),t(4;15)(p12;q22),der(5)t(16;5)(q?p?)ins(3;5)(?;??),-7,t(8;17)(q22;q25),der(9)t(9;12)(q22;q13),der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??),del(13)(q14),del(16)(q22)[6]/46,XX[8]	45,XX,-7/45,XX, add(2)(q11) ,-7, t(11;19)(p11;p13) , del(9)(q12) / 45,XX,t(1;13)(q23;q14),der(1)t(1;9)(q21;?),der(3)t(3;5)(q?;?),inv(3)(p21q25),t(4;15)(p12;q22),der(5)t(16;5)(q?p?)ins(3;5)(?;??),-7,t(8;17)(q22;q25),der(9)t(9;12)(q22;q13),der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??),del(13)(q14),del(16)(q22)[6]/46,XX[8]	3	3/ КЭ
5	ж, 50	ОМЛ	46,XX,del(5)(q22q35)[17]/46,idem,i(17)(q10)[2]/46,XX,del(5)(q22q35),t(7;12)(p15;p13)[2]/43,X,-X,del(5)(q22q35),-7,+9,dic(12;14)(p13;p11),-16,+20,der(20)t(1;20)(p22;q13),dic(9;21)(q12;p11)[6]/46,XX[8]	43,X,-X,add(1)(q21),del(5)(q22q35),-7,dic(12;14)(p10;p15),-16,+20,der(20)t(1;20)(p22;q13),dic(9;21)(q12;p11)[12]/44,idem,+ mar [7]/46,XY[1]	2	1 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
6	ж, 54	ОМЛ	44,XX,del(1)(p22),del(3)(p21p23),add(4)(q3?5),del(5)(q13q33),add(6)(q23),-7,add(12)(q13),-18,-19,der(20)t(1;20)(q21;q13),+21[16]/ 46,XX[4]	44,XX,der(1)t(1;18)(p10;q10),del(3)(p21p23),der(4)t(4;11)(q35;13)ins(4;?)(q35;??),-5,der(6)t(1;6)(p10;q10),del(7)(q22),+8,del(8)(p21),add(12)(q13),-17,-18,-19,der(20)t(1;20)(q21;q13),+21	1	>3 / КЭ+Р
7	м, 1,2	ОМЛ	45,XY,-7[18]/45,idem,del(11)(q23)[2]	45,XY,-7[14]/46,XY,-7,+21[3]/48,XY,-7,+19,+21,+21[3]	3	≥3 / КЭ+Р
8	м, 5	ОМЛ	45,XY,-7[20]	45,XY,-7,del(12)(p11p13)[15]/46,XY[5]	1	1 / КЭ
9	ж, 1	ОМЛ	50,XX,+7,+8,+10,-18,+20,+21[16]/46,XX[4]/	49,XX,t(12;17;2)(q13;q21;p21),+6,der(7)t(7;19)(p11;p11),+10,der(21)t(1;21)(q12;p11)[8]/46,idem,del(9)(q22q34),del(20)(q11),-17,+mar [2]/46,XY[10]	2	≥3 / КЭ+Р

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
10	ж, 3	ОМЛ	47,XX,del(11)(p12p15),+22[6]/ 47,XX,del(11)(p12p15),+21[2]/ 48,XX,+21,+mar[2]/46,XX[10]	47,XX,del(5)(q31q33),add(10)(p11),del(11)(q13.1q13.3),del(14)(q32),t(16;21)(q24;q22),+22[2]/47,idem,der(9)t(1;9)(q12;p24)[2]/ 46,XX[16]	2	≥3 / КЭ+Р
11	м, 26	ОМЛ	47,XY,add(4)(q31),-18,-21, +add(22)(q13)x3[20]	46,XY,add(3)(q26),-14,-18,-21, +add(22)(q13)x3	1	2/КЭ+Р
12	м, 2	ОМЛ	47,XY,+21[6]/46,XY[14]	47,X ,add(Y)(q12),+21[6]/46,XX[14]	1	1 / КЭ
13	м, 3	ОМЛ	47,XY,t(6;9)(p23;q34),+8[16]/ 46,XY[4]	49,XY,t(6;9)(p23;q34),+8,+13,-15,+der(21)t(15;21)(q22;q22)x2[6]/ 47,XY,t(6;9)(p23;q34),+8,add(18)(q23)[4]/ 46,XY[10]	2	≥3 / КЭ
14	м, 11	ОМЛ	47, XY,+X [6]/46,XY[14]	46,XY,del(11)(q13q23)[14]/46,XY[6]	1	1 / НК
15	м,13	ОМЛ	47,XY,+8[5]/46,XY[15]	47,XY,t(2;19)(q21;q13),+8[4]/46,XX[16]	1	1 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
16	м, 0,8	ОМЛ	46,XY,t(10;2;11)(p13;p11;q23)[16]/46,XY[4]	46,XY,t(10;2;11)(p13;p11;q23)/46,idem, add(17)(p13)[6]	2	1 / КЭ
17	ж, 3	ОМЛ	47,XX,t(9;11)(p12;q23)[12]/46,XX[8]	47,XX,t(9;11)(p12;q23),+21[4]/46,XY[16]	1	1 / КЭ
18	ж, 7	ОМЛ	46,XX,t(11;19)(q23;p13)[15]/46,XX[5]	46,XX,t(1;8)(p36;q13),t(11;19)(q23;p13)[5]/46,XX,der(11) del(11)(p11p15) ,t(11;19)(q23;p13),der(19)t(11;19)[3]/46,XY[12]	2	2 / КЭ
19	ж, 19	ОМЛ	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[16]/46,XX[4]	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[4]/46,XX, del(11)(q23)[5] / 46,XX[11]	2	1 / КЭ
20	ж, 20	ОМЛ	45,XX,inv(3)(q21;q26),-7[20]	45,XX,inv(3)(q21;q26),t(2;3)(q1?2;q21),-7[16] /46,XY[4]	1	1 / КЭ
21	ж, 51	ОМЛ	46,XX,t(2;3)(p21;q26)	46,XX,der(2)t(2;3)(p21;q26)t(2;3)(q33;?), der(3)t(2;3), der(3)t(3;11)(q31;q13) / 46,idem,i(17)(q10)	2	3 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
22	ж, 13	ОМЛ	45,X,-X, der(1)t(1;17)(p32;q21), t(8;21)(q22;q22)[6]/45,X,-X, der(2)t(2;17)(q37;q21),t(8;21)[4]/45,X,-X,t(8;21),der(13)t(13;17)(p13;q21)[2]/ 45,X,-X, t(8;21), der(14)t(14;17)(p13;q21)[6]/45,X,-X,t(8;21), der(15)t(15;17)(p13;q21)[2]	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22), der(1)t(1;17)(p32;q21)[10]/46,XX[10]	1	Р
23	ж, 14	ОМЛ	49,XX,+X, inv(2)(p21;q21), +4,t(8;21)(q22;q22),+15, der(17)add(17)(q25)[15]/ 46,XX[5]	49,XX,+X,ins(1;?)(p13;??),inv(2)(p21;q21), +4,t(8;21)(q22;q22),+15,der(17)del(17)(p11p13) add(17)(q25)[10]/ 49,idem,del(20)(q11)[2]/49,idem,add(22)(q13)[2]/46,XX[6]	3	≥3 / КЭ
24	м, 30	ОМЛ	46,XY,add(1)(p36),t(8;21)(q22;q22),add(17)(q25)	46,XY,add(1)(p36),t(8;21)(q22;q22),add(17)(q25)/46,idem,del(11)(p13p15),add(14)(q32)/46,XY	2	2 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
25	м, 3	ОМЛ	46,XY, <i>dup(1)(q21q32)</i> [4]/46,XY[16]	48,XY, add(1)(p36) ,-2, add(3)(q2?) , add(4)(q32) ,+14,+22,+mar[5]/46,XY[15]	1	≥3 / НК
26	м, 17	ОМЛ	46,XY,del(11)(q23),del(12)(p11p13)	46,XY, add(10)(p15) ,del(11)(q23),del(12)(p11p13)	1	1 / КЭ
27	ж, 18	ОМЛ	46,XX[20]	46,XX, del(15)(q21) [4]/46,XX[16]	1	1 / Н-АН
28	м, 39	ОМЛ	46,XY,del(11)(q23)	45,XY,del(11)(q23),-13, del(14)(q24)	1	2 / КЭ
29	м, 49	ОМЛ	46,XY, <i>t(5;13)(q31;q23)</i>	46,XY, der(21)t(1;21)(q10;p10)	1	НК
30	ж, 2	ОМЛ	47,XX,+21[10]/46,XX[10]	47,XX,+21[5]/46,XY[15]	1	0 / Н
31	ж, 5	ОМЛ	46,XX,t(8;12)(q12;p13)[6]/46,XX[14]	46,XX,t(8;12)(q12;p13)[4]/46,XX[16]	1	0 / Н
32	м, 7	ОМЛ	45,XY,-7[20]	45,XY,-7[5]/46,XX[15]	1	0 / Н
33	ж, 7	ОМЛ	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[16]/46,XX[4]	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[5]/46,XY[15]	1	0 / Н

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
34	ж, 9	ОМЛ	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[18]/ 46,XX[2]	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[20]	1	0 / Н
35	м, 14	ОМЛ	46,XY,del(2)(q33q37)[17]/ 46,XY[3]	46,XY,del(2)(q33q37)[16]/46,XX[4]	1	0 / Н
36	ж, 18	ОМЛ	45,XX,-7[20]	45,XX,-7[12]/46,XX[8]	1	0 / Н
37	м, 20	ОМЛ	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	1	0 / Н
38	ж, 52	ОМЛ	47,XX,+21[5]/46,XX[15]	47,XX,+21[3]/46,XX[17]	1	0 / Н
39	м, 54	ОМЛ	46,XY,der(1;7)(q10;p10)[20]	46,XY,der(1;7)(q10;p10)[20]	1	0 / Н
40	ж, 58	ОМЛ	47,XX,+21[4]/48,XX,+21x2[5]/46, XX[11]	47,XX,+21[6]/48,XX,+21x2[3]/46,XX[11]	2	0 / Н

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
41	ж, 60	ОМЛ	43-44,XX,del(3)(p21),-5,add(7)(q22),+8, del(8)(p21),add(12)(p13),-13,-17,der(19) del(19p13) add(19q13),-21,-22,+mar1,+mar2	43-44,XX,del(3)(p21),-5,add(7)(q22), +8, del(8)(p21),add(12)(p13),-13,-17, der(19)del(19p13) add(19q13),-21,-22,+mar1,+mar2	1	0 / Н
42	м, 1	ОЛЛ	47,XY,+1,t(4;11)(q21;q23),+8 [20]	47,XY,t(4;11),+8[2]/47,idem, der(X)t(X;1)(p22;q21)[5] /47,XY,t(4;11), der(5)t(1;5)(q21;q35) ,+8[4]/47,XY,t(4;11), der(19)t(1;19)(q21;p13)[3] /47,XY,t(4;11),+8, der(12)t(1;12)(q21;q24)[2] /47,X, der(Y)t(Y;1)(p11;q21) , t(4;11),+8[2]	6	≥3 / КЭ+Р
43	м, 1,6	ОЛЛ	46,XY,t(4;11)(q21;q23),add(7)(p21),add(17)(p11)[14]/ 46,XY[6]	46,XY,t(4;11)(q21;q23),add(7)(p21)[5]/ 46,idem, der(17)t(8;17)(q11;p13)[4] / 46,XY, t(3;4)(q21;q31) ,t(4;11)(q21;q23), add(7)(p21)[4]/46,XY[7]	3	2 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
44	ж, 16	ОЛЛ	46,XX,t(4;11)(q21;q23),del(17)(p11)[14]/46,XX[6]	47,XX,+X,+i(3)(q10),t(4;11)(q21;q23), del(16)(p13),-17,add(21)(q22)[6]/46,XX[14]	1	≥3 / КЭ
45	м, 1,2	ОЛЛ	49,XX,+X,+5,del(5)(q13;q33), t(11;19)(q23;p13),+14[8]	49,XX,+X,+5,del(5)(q13q33),t(11;19) (q23;p13),+14[18]/49,idem, add(11)(q13)[2]	2	1 / КЭ
46	м, 7	ОЛЛ	45,XY,t(4;6)(q27;p21),-7,del(7)(p15), t(9;22)(q34;q11)[10]/ 46,XY[10]	45,XY,-7, del(8)(p21),der(9)add(9)(p15) t(9;22)(q34;q11), add(20)(q13),der(22)t(9;22) [12]/46,XY[8]	1	≥3 / КЭ+Р
47	м, 13	ОЛЛ	48,XY,add(5)(q35),t(9;22)(q34;q11), +17,i(17)(q10),+19[18]/ 46,XY[2]	49,XY,+X, del(2)(q33),+5, del(5)(q15q33), +8, t(9;22)(q34;q11), del(11)(p15), add(19)(q13) [6]/46,XY[14]	1	≥3 / КЭ+Р
48	ж, 18	ОЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[18]/ 46,XX[2]	46,XX, add(2)(p25),t(9;22)(q34;q11;?) [2]/ 46,XY[18]	1	1 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
49	м, 30	ОЛЛ	46,XY,t(9;22)(q34;q11),del(12)(p12p13)	46,XY,t(9;22)(q34;q11), i(8)(q10), add(11)(p13),del(12)(p12p13),add(15)(p11)	1	3 / КЭ
50	м, 38	ОЛЛ	46,XY,del(2)(p?13),t(3;11)(p21;p15),del(5)(q31q35),add(7)(p22)x2,t(9;22)(q34;q11)	46,XY,del(2)(p?13),t(3;11)(p21;p15),del(5)(q31q35),add(7)(p22)x2,t(9;22)(q34;q11)/46,XY,add(7)(p22)x2,t(9;22)(q34;q11)/46,idem, add(1)(p32)	3	1 / КЭ
51	м, 42	ОЛЛ	46,XY,add(1)(q32),del(2)(p21),der(5)t(5;?)(q31;?),add(7)(p22),t(9;22)(q34;q11),add(14)(p11),add(19)(p13),add(21)(q22),	46,XY, der(1)t(1;?)(q21;?) ,add(1)(q32), add(4)(p16) ,der(5)t(5;?)(q31;?)x2,add(7)(p22),t(9;22)(q34;q11), del(11)(q23) ,add(14)(p11),add(21)(q22)/46,idem, add(11)(q23)	2	+3 / КЭ+Р
52	ж, 20	ОЛЛ	46,XX,der(2)del(2)(p21)ins(2;5)(q?21;??),der(5)ins(5;2)(q?31;??)del(5)(q3?),der(19)t(1;19)(q23;p13)[8]/46,XX[12]	46,XX,der(2)del(2)(p21)ins(2;5)(q?21;??),der(5)ins(5;2)(q?31;??)del(5)(q3?),der(19)t(1;19)(q23;p13)/46,idem, i(X)(p10)[3]	2	1 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
53	м, 13	ОЛЛ	53,XY,+X,+6,+10,+14,+18,+21,+22[16]/46,XY[4]	51-53,XY,+X,dup(1)(q21q32), der(4)t(4;10)(p?;??), der(5)t(5;18),+6,del(6)(q?),+10, der(17)t(2;17)(p?;??),der(17)t(17;14)(q?;??),+18,der(18)t(18;19)(p?;??),+21,+21,+22[16]/46,XY[4]	1	≥3 / КЭ+Р
54	ж, 26	ОЛЛ	47,XX,+8[3]/48,idem,+20[3]/46,XX[4]	47,XX,+11[20]	1	ННК
55	ж, 4	ОЛЛ	46,XX[20] ETV6-RUNX1 t(12;21)(p13;q22) (FISH)	ish.47,XX,t(10;13)(q11;q14),+21,t(12;21)(p13;q22)[20] (24XCyte) mFISH	1	2 / КЭ
56	м, 7	ОЛЛ	48,X,-Y,add(1)(q44),del(3)(p21),i(9)(q10),add(9)(q11),del(11)(q13q23),del(17)(q21),+21,+22,add(22)(p13),+mar[16]/46,XY[4]	48,X,-Y,add(1)(q44),del(3)(p21),i(9)(q10), i(9)(p10),del(11)(q13q23),del(17)(q21),+21,+22,add(22)(p13),+mar[15]	1	1 / КЭ+Р

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
57	ж, 11	ОЛЛ	46-48,X,-X,add(12p13),-18,+21,+mar1-3[10]/46-48,idem,del(2)(p21),add(5)(q35)[3]/46,X,-X,del(3)(p13p21), add(12)(p13),-18,+21,+mar[2]	46-48,-X[5],-4[2], der(8)t(8;10)(p?;?) [2], der(11)t(1;11)(?q;p15) [2], der(12)t(12;18)(p?;?) [3] ,-18[3],+19[2],+21[5],+ der(21)t(18;21)(?;q22) [5],+ der(21)t(18;21)x2 [2],+ der(21)t(9;21)(?;q22) [2][cp5]/46,XX[15]	5	≥3 / КЭ+Р
58	м, 6	ОЛЛ	46,XY,t(1;7)(q32;p22),t(4;12)(q31;p13),t(11;12)(q13;p13)[10]/46,XY[10]	46,XY, del(1)(p32) ,t(4;12)(q31;p13),t(11;12)(q13;p13)[4]/46,XY[16]	1	1 / КЭ+Р
59	м, 7	ОЛЛ	46,XY,t(3;4)(p21;p16),del(6)(q21q25)[15]/46,XY[5]	46,XY,del(6)(q21q25)[5]/46,idem,t(3;4)(p21;p16)[11]/46,XY,del(6)(q21q25), add(16)(p13) [4]	3	1 / КЭ
60	м, 7	ОЛЛ	46,XY,add(1)(p36),del(7)(p13)[16]/46,XY[4]	46,XY,add(1)(p36),del(7)(p13)[17]/45,idem,-Y[3]	2	1 / КЭ

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
61	м, 17	ОЛЛ	45,XY,t(2;9)(p21;q13),t(4;12)(q25;q13),t(11;14)(p13;q11),del(17)(p11)[15]/46,XY[5]	45,XY,der(2)t(2;9)(p21;q13),t(4;12)(q25;q13),-9,t(11;14)(p13;q11),del(17)(p11)[5]/ 46,XX[15]	1	1 / КЭ
62	м, 19	ОЛЛ	46,XY,t(1;11)(q21;p15),del(2)(q23),del(6)(q15q23)[6]/46,XY[14]	46,XY,del(2)(q23),del(6)(q15;q23),+8,del(16)(q22),-20[6]/46,XY,t(1;11)(q21;p15),del(2)(q23),del(6)(q15q23)[4]/46,XY[10]	2	≥3 / КЭ
63	м, 20	ОЛЛ	46,XY,der(4)t(1;4)(q21;p16),del(6)(q21q23),del(11)(p13p15)[9]/46,XY[11]	46,XY,inv(3)(p22q29)[7]/46,XY[13]	1	1 / НК
64	ж, 29	ОЛЛ	46,XX,add(1)(p36),-6, add(10)(p11), del(12)(q15;q22),del(16)(q22),+mar	46,XX,der(1)t(1;3)(p32;p21),i(6)(p10)der(10)t(X;10)(p11;p11),del(12)(q15q22),del(16)(q22)/47,idem,+21	1	3 / КЭ+P
65	ж,0,8	ОЛЛ	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[18]/46,XX[2]	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[6]/46,XX[14]	1	0 / Н

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
66	ж, 1	ОЛЛ	46,XX,del(1)(q12),der(2)t(1;2)(q12;q3?7)ins(2;11)(q3?7;q?23q23), del(9)(p13), der(11)t(9;11)(p22;q23)	46,XX,del(1)(q12),der(2)t(1;2)(q12;q3?7)ins(2;11)(q3?7;q?23q23), del(9)(p13),der(11)t(9;11)(p22;q23)	1	0 / Н
67	ж1,3	ОЛЛ	46,XX,der(4)t(4;11)(q21;q23), der(11)t(11;18)(q21;p11),der(13)t(1;13)(q21;q34),der(18)t(4;18)(q21;p11)ins(18;11)(p11;q23q23)[20]	46,XX,der(4)t(4;11)(q21;q23),der(11)t(11;18)(q21;p11),der(13)t(1;13)(q21;q34),der(18)t(4;18)(q21;p11)ins(18;11)(p11;q23q23)[18]/46,XY[2]	1	0 / Н
68	ж, 6	ОЛЛ	46,XX,del(8)(q24)[6]/46,XX[14]	46,XX,del(8)(q24)[4]/46,XY[16]	1	0 / Н
69	м, 6	ОЛЛ	46,XY,del(9)(p21)[8]/46,XY[12]	46,XY,del(9)(p21)[3]/46,XY[17]	1	0 / Н
70	м, 7	ОЛЛ	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XX[16]	1	0 / Н

Продолжение таблицы 54

№	Пол, возраст (лет)	Диагноз	Кариотип до алло-ТГСК	Кариотип в посттрансплантационном рецидиве	Клоны, n	Новые ХА, n / тип изменений
71	м, 17	ОЛЛ	48,XY,del(5)(q31q35),+10,der(10)t(10;17)(q22;q21),+22[14]/46,XY[6]	48,XY,del(5)(q31q35),+10,der(10)t(10;17)(q22;q21),+22[4]/46,XY[16]	1	0 / Н
72	м, 20	ОЛЛ	46,Y,der(X)t(X;8)(q28;q13)[17]/46,XY[3]	46,Y,der(X)t(X;8)(q28;q13)[6]/46,XX[14]	1	0 / Н
73	ж, 37	ОЛЛ	47,XX,der(6)t(6;12)(q23;q13)ins(6;13)(q23;q13q34),-9,der(12)t(6;12)(q23;q13),del(13)(q14),+22,+22,der(22)t(9;22)x2	47,XX,der(6)t(6;12)(q23;q13)ins(6;13)(q23;q13q34),-9,der(12)t(6;12)(q23;q13),del(13)(q14),+22,+22,der(22)t(9;22)x2	1	0 / Н

Примечание: ХА – хромосомные аномалии, КЭ – клоновая эволюция, Р - регрессия, КЭ+Р – клоновая эволюция с регрессией, ННК – новый неродственный клон, Н-АН – нормальный кариотип перешел в аномальный, Н – нет новых перестроек. Утраченные в ПТР aberrации хромосом отмечены *курсивом*, новые появившиеся в ПТР aberrации выделены **жирным шрифтом**. Клоны, новые хромосомные aberrации, тип изменений относятся к кариотипу в ПТР.

Изменения кариотипа в ПТР были отмечены у 29/41 (71 %) больных ОМЛ и 23/32 (72 %) больных ОЛЛ. При этом клоновая эволюция имела место у 18/41 (44 %) больных ОМЛ и у 12/32 (38 %) ОЛЛ. У 1/41 (2 %) больного ОМЛ была отмечена регрессия клона, у 6/41 (15 %) пациентов эволюция клона комбинировалась с регрессией, у 3/41 (7 %) больных был зарегистрирован новый неродственный клон, а у 1/41 (2 %) - нормальный кариотип сменился в рецидиве после алло-ТГСК на аномальный. При ОЛЛ у 9/32 (28 %) больных эволюция клона комбинировалась с регрессией, а у 2/32 (6 %) пациентов появился новый неродственный клон (Рисунок 75). Приобретение ≥ 3 новых хромосомных aberrаций в ПТР наблюдалось у 11/41 (27 %) больных ОМЛ и у 10/32 (31 %) больных ОЛЛ.

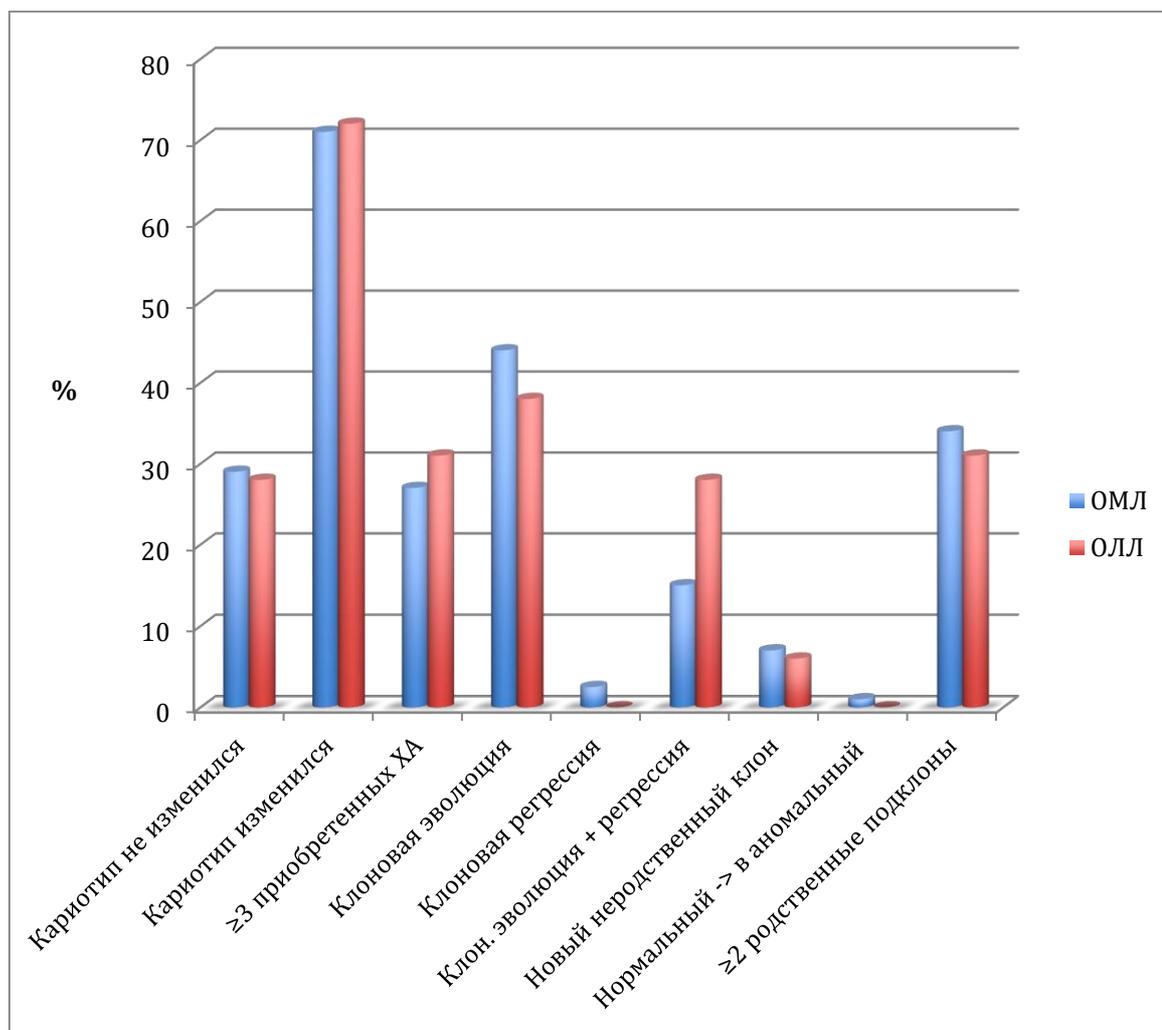


Рисунок 75 – Изменения кариотипа, зарегистрированные у больных ОМЛ и ОЛЛ в посттрансплантационном рецидиве

Новые, приобретенные в ПТР, aberrации кариотипа в основном касались нарушений структуры хромосом, что наблюдалось у 33/73 (45 %) больных острыми лейкозами. Реже встречались изолированные количественные нарушения хромосом, которые были выявлены у 5/73 (7 %) пациентов. У 14/73 (19 %) больных ОЛ количественные и структурные изменения хромосом комбинировались.

Сложный кариотип с ≥ 3 (СК ≥ 3) и ≥ 5 (СК ≥ 5) аномалиями хромосом на метафазу у больных острыми лейкозами встречался чаще в ПТР, чем до алло-ТГСК (62 % vs. 33 %, $p=0,03$ для СК ≥ 3 и 48 % vs. 27 %, $p=0,008$ для СК ≥ 5). Сложные хромосомные обмены с образованием производных, маркерных, кольцевых хромосом, с несбалансированными перестройками, с повреждением короткого плеча 17p были зарегистрированы в ПТР у 48 % больных ОМЛ и 52 % больных ОЛЛ (Таблицы 55, 56).

У больных с прогностически неблагоприятными цитогенетическими вариантами острых лейкозов до алло-ТГСК (ОЛ с аномалиями хромосом 5, 7, 17, перестройками генов *KMT2A*, *MESOM*, t(6;9), с транслокациями t(9;22), t(4;11), СК) формирование сложного кариотипа с ≥ 3 аномалиями хромосом в ПТР встречалось чаще, чем в благоприятной или промежуточной группах риска (81 % vs. 39 %, $p=0,0002$), особенно у больных ОМЛ (80 % vs. 29 %, $p=0,001$) (Таблица 56).

Появление новых аномалий хромосом (клоновая эволюция кариотипа) в равной мере была отмечена при всех рассмотренных цитогенетических вариантах, имея тенденцию к более частому возникновению у больных с неблагоприятной цитогенетической группой риска (76 % vs. 61 %, $p=0,13$) (Таблица 56).

Повреждения локуса 17p с делецией гена *TP53* имели место у 5 (7 %) больных острыми лейкозами до алло-ТГСК и у 10 (14 %) больных в посттрансплантационных рецидивах.

Таблица 55 – Сравнение частоты встречаемости сложных и сверхсложных кариотипов (с ≥ 3 и ≥ 5 аномалиями хромосом на метафазу соответственно) у больных острыми лейкозами до алло-ТГСК и в посттрансплантационном рецидиве

Вариант лейкоза	Исследование кариотипа	≥ 3 аномалий хромосом (СК ≥ 3) в ПТР, n (%)		≥ 5 аномалий хромосом (СК ≥ 5) в ПТР, n (%)	
		есть	нет	есть	нет
ОМЛ (n=41)	До алло-ТГСК	13 (32 %)	28 (68 %)	9 (22 %)	32 (78 %)
	После алло-ТГСК	21 (51 %)	20 (49 %)	16 (39 %)	25 (61 %)
	p	0,05		0,07	
ОЛЛ (n=32)	До алло-ТГСК	20 (63 %)	12 (37 %)	11 (34 %)	21 (66 %)
	После алло-ТГСК	24 (75 %)	8 (25 %)	19 (59 %)	13 (41 %)
	p	0,21		0,03	
ОЛ (n=73)	До алло-ТГСК	33 (45 %)	40 (55 %)	20 (27 %)	53 (73 %)
	После алло-ТГСК	45 (62 %)	28 (38 %)	35 (48 %)	38 (52 %)
	p	0,03		0,008	

Таблица 56. Сравнение частоты встречаемости сложных кариотипов и клоновой эволюции в посттрансплантационных рецидивах больных острыми лейкозами с различными цитогенетическими группами риска

Вариант лейкоза	Цитогенетические группы риска	≥3 аномалий хромосом (СК≥3) в ПТР, n (%)		Приобретение новых аномалий в ПТР, n (%)	
		есть	нет	есть	нет
ОМЛ (n=41)	Благоприятная и промежуточная (n=21)	6 (29 %)	15 (81 %)	12 (57 %)	9 (43 %)
	Неблагоприятная (n=20)	16 (80 %)	4 (20 %)	16 (80 %)	4 (20 %)
	p	0,001		0,10	
ОЛЛ (n=32)	Благоприятная и промежуточная (n=10)	6 (60 %)	4 (40 %)	7 (70 %)	3 (30 %)
	Неблагоприятная (n=22)	18 (82 %)	4 (18 %)	16 (73 %)	6 (27 %)
	p	0,1		0,59	
ОЛ (n=73)	Благоприятная и промежуточная (n=31)	12 (39 %)	19 (61 %)	19 (61 %)	12 (39 %)
	Неблагоприятная (n=42)	34 (81 %)	8 (19 %)	32 (76 %)	10 (24 %)
	p	0,0002		0,13	



Рисунок 76 – Частота встречаемости структурных и количественных хромосомных нарушений, зарегистрированных в посттрансплантационных рецидивах больных острыми лейкозами для каждой хромосомной пары

Дополнительные аномалии хромосом, приобретаемые в ПТР, были не случайными и касались, прежде всего, 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 17, 21 хромосомных пар (Рисунок 76). Хромосомы 11-й пары вовлекались в структурные перестройки у 13 больных, 9-й пары – у 10 больных, 2-й пары - у 9 больных, хромосомы 1-й и 3-й пары – у 8 пациентов каждая, хромосомы 17-й пары – у 7 больных, хромосомы 8-й, 10-й, 21-й пары – у 6 больных каждая. Нарушения числа хромосом чаще всего касались 21-й пары – у 6 больных, 8-й, 13-й и 17-й пары – у 3 больных каждая.

Кариограммы больной ОМЛ (№15), представленные на рисунке 77 (А, Б), иллюстрируют клоновую эволюцию кариотипа в ПТР.

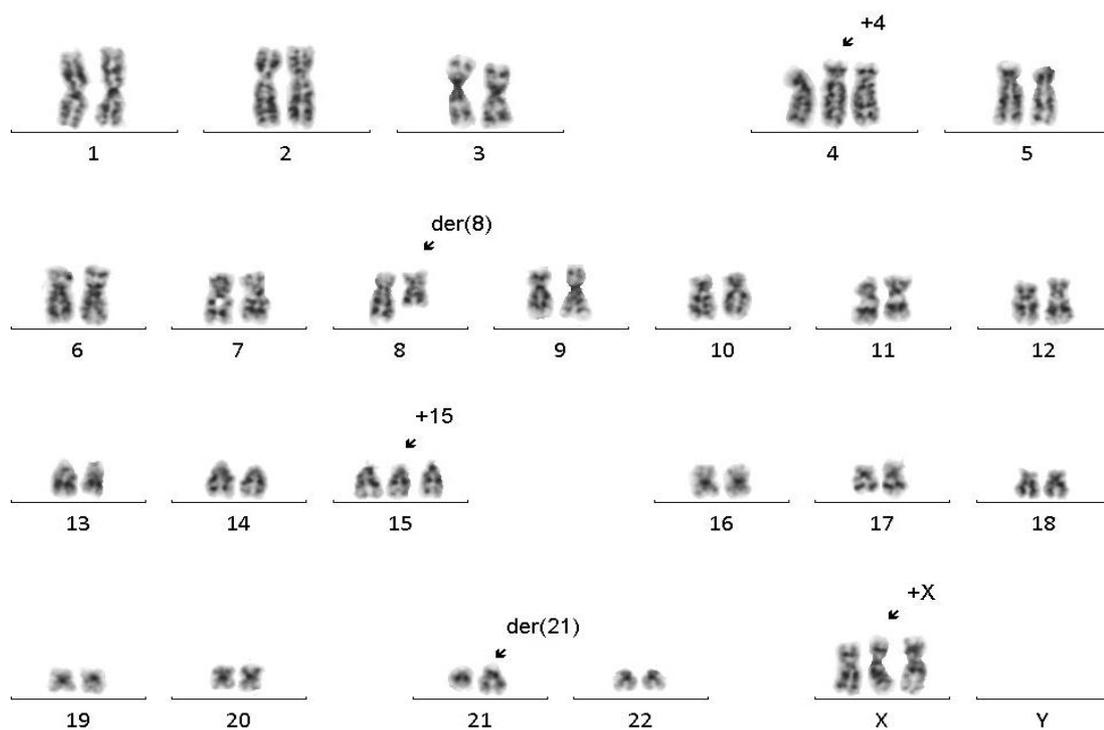


Рисунок 77 – А. Кариограмма больной (№23) в дебюте ОМЛ с первичным кариотипом: 49,XX,+X,+4,t(8;21)(q22;q22),+15; GTG-бэндинг

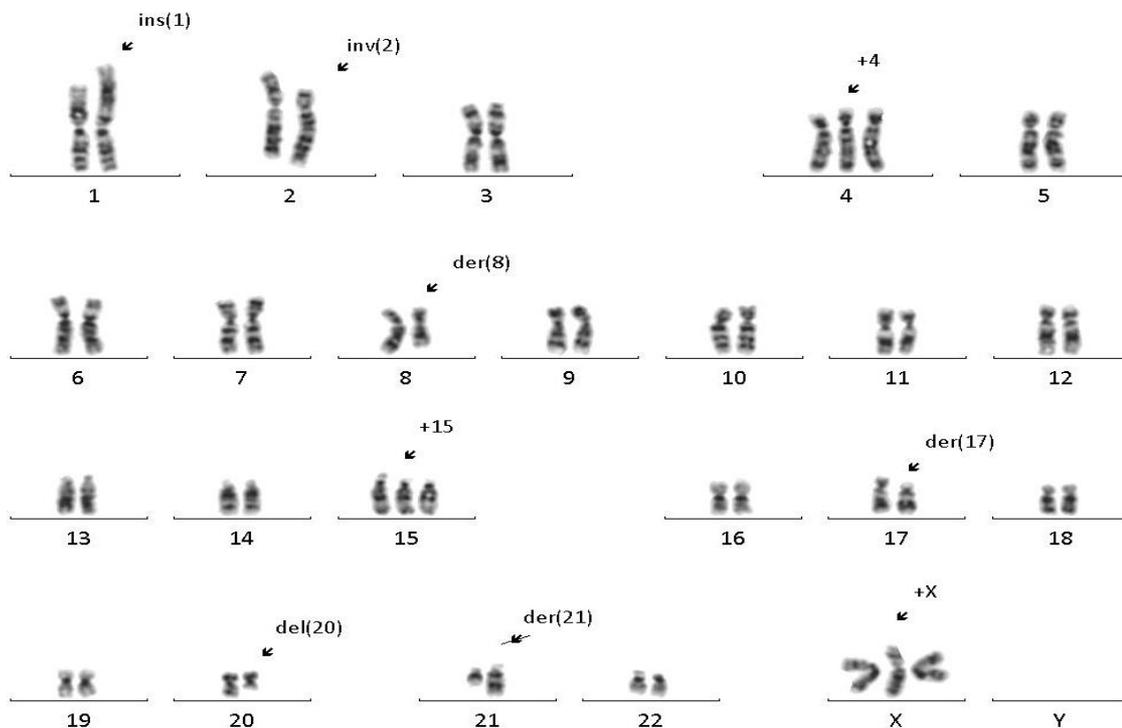


Рисунок 77 – Б. Кариограмма больной (№23) в пострасплатационном рецидиве ОМЛ с клоновой эволюцией кариотипа: 49,XX,+X,ins(1;?)(p13;??),inv(2)(p21;q21),+4,t(8;21)(q22;q22),+15, der(17)del(17)(p11p13)add(17)(q25),del(20)(q11);

GTG-бэндинг

Самыми частыми цитогенетическими изменениями в ПТР были появление 3 или более новых хромосомных аномалий, а также несбалансированных aberrаций хромосом и анеуплоидий. Детальный анализ показал, что у пациентов ОМЛ в ПТР чаще имели место потери хромосомных регионов, которые касались в основном 1q, 2q, 3q, 5q, 7q, 9q, 11p, 13q, 14q, 17p, и 20q. Приобретения были отмечены реже и затрагивали 1q, 11q, 13q, 15q и 21q (рисунок 78).

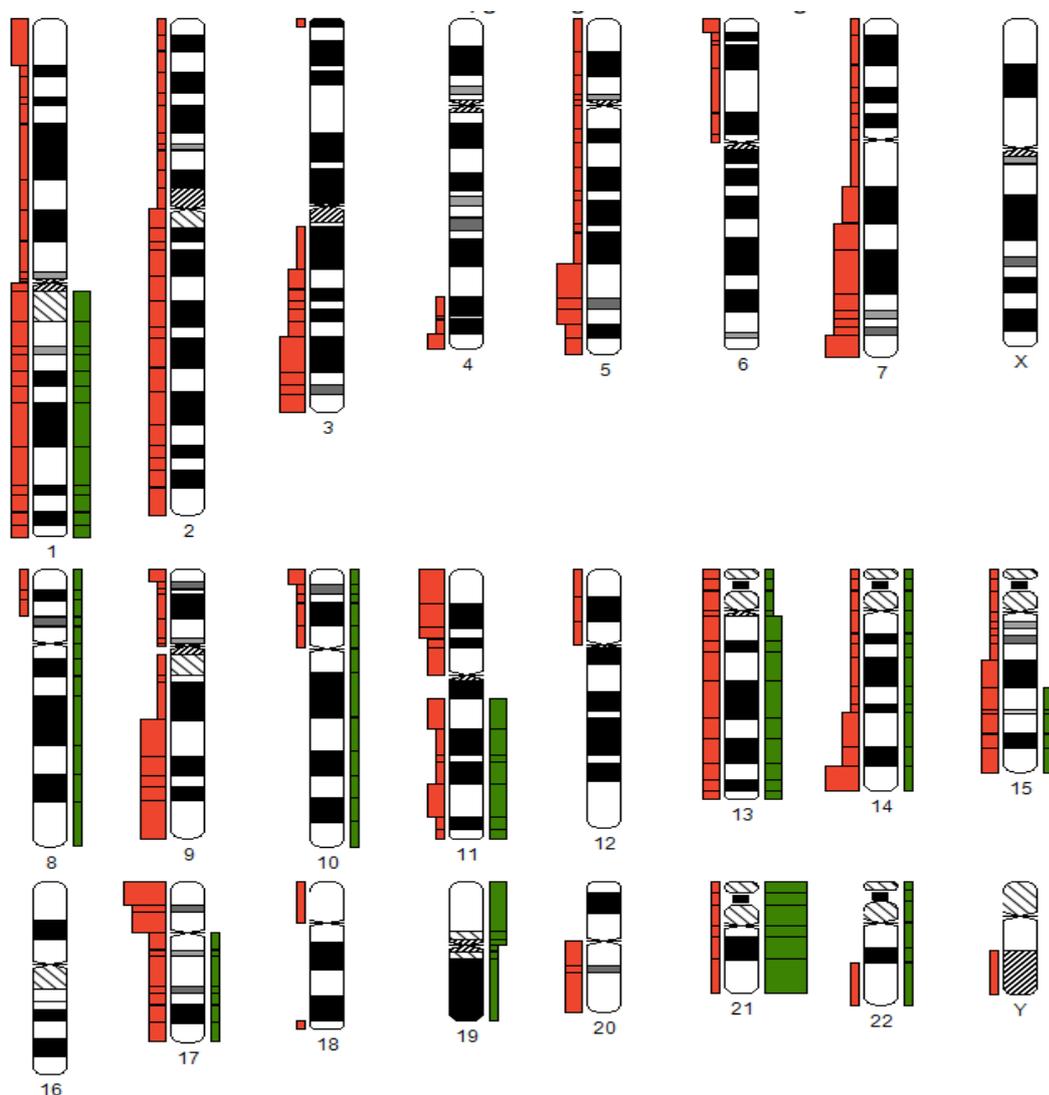


Рисунок 78 – Схема-иллюстрация потерь и приобретений хромосомных районов в ПТР у больных ОМЛ, выполненная с использованием системы анализа CYDAS

(пояснение на стр. 57)

У больных ОЛЛ чаще имели место приобретения хромосомных регионов 1q, 8q, 18p, 18q, 21q и Xp, в то время как делеции касались 1p, 8p, 11p, 11q, 17p и встречались реже (рисунок 79).

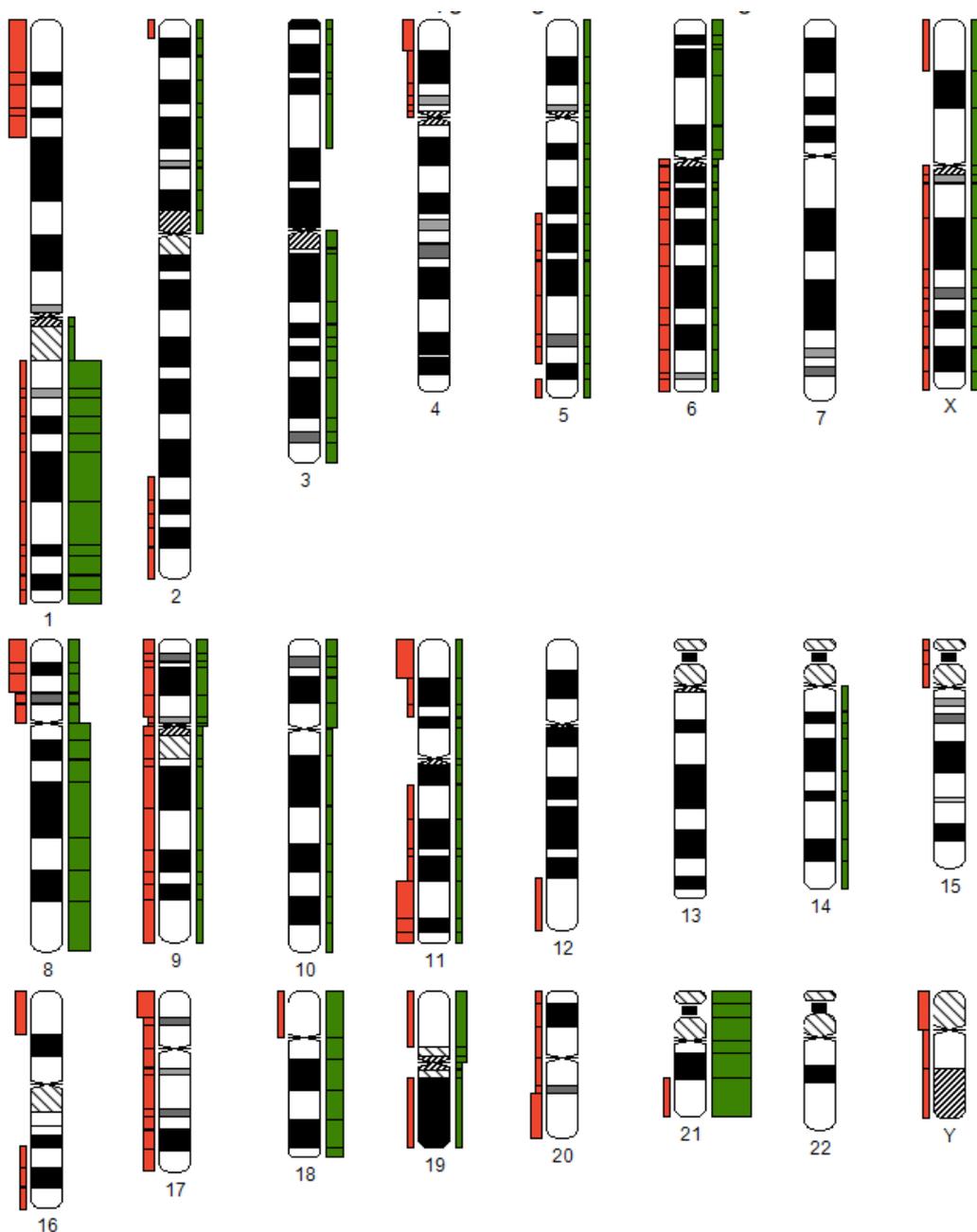


Рисунок 79 – Схема-иллюстрация потерь и приобретений хромосомных районов в ПТР у больных ОЛЛ, выполненная с использованием системы анализа CYDAS (пояснение на стр. 57)

Клоновая гетерогенность, которая определялась присутствием ≥ 2 аномальных цитогенетических родственных клонов, до трансплантации

регистрировалась у 6 (8 %) больных, а в в ПТР – у 24 (33 %) пациентов ($p < 0,0002$). Было выделено 8 различных вариантов формирования родственных клонов с линейной и разветвленной структурой в ПТР (рисунок 80).

При первом варианте (1) формирования клонов основной (материнский) клон, кариотип которого был представлен в клетках до алло-ТГСК, в ПТР преобразовывался в дочерний клон с таким же основным цитогенетическим профилем, который приобретал новые aberrации. При первом варианте и материнский, и дочерний подклон сосуществовали вместе. Этот путь был обнаружен у 8 пациентов (№1, 2, 18, 24, 43, 49, 57, 58). Разветвленная структура формирования подклонов была свойственна 14 больным. Вторым и третьим по частоте встречаемости оказались варианты 2 и 3, при которых в ПТР присутствовали два или три родственных подклона с новым дочерним кариотипом, которые полностью или частично разделяли цитогенетические черты материнского клона. Кроме того, они имели новые хромосомные аномалии, которыми два дочерних подклона отличались между собой, причём сам материнский клон отсутствовал. Такой вариант формирования был обнаружен у 5 (№3, 8, 11, 28, 64) и 3 пациентов (№15, 44, 47) соответственно. Четвертый вариант формирования отличался от третьего тем, что наряду с двумя дочерними подклонами, в нём сохранялись клетки с «материнским» кариотипом (№22, 63). Последующие три разветвленных варианта формирования клонов оказались самыми малочисленными. Каждый из них встретился у одного больного, а отличие состояло в том, что изначально до алло-ТГСК в кариотипах лейкозных клеток наблюдались от 2 до 4 родственных клонов, число которых в ПТР либо увеличивалось (№ 4), либо уменьшалось (№6, 27). Восьмой вариант формирования характеризовался наиболее разветвленной структурой, представленной 6 новыми дочерними подклонами, в то время как клон с материнским кариотипом отсутствовал. В основе такого способа лежала «прыгающая» транслокация хромосомного сегмента 17q (№42).

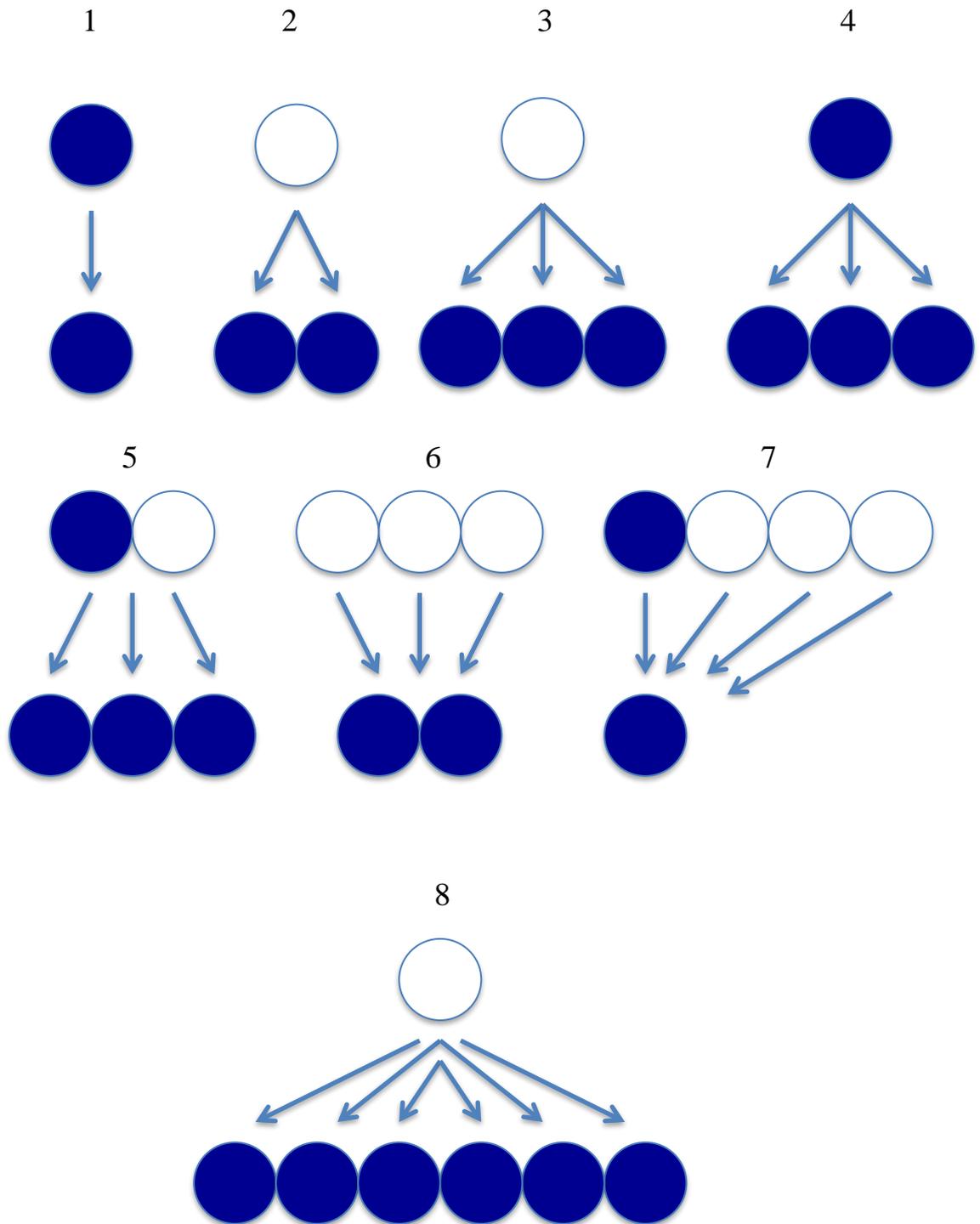


Рисунок 80 – Линейные (1) и разветвленные (2-8) структуры формирования цитогенетических родственных подклонов в посттрансплантационных рецидивах у больных острыми лейкозами (пояснение на стр. 297)

Сравнительный анализ отдельных демографических, клинических и цитогенетических данных больных ОЛ с ПТР проводили между двумя группами (Таблица 57). Первую группу составили больные, у которых в ПТР появлялись новые хромосомные аномалии. В эту группу включили 51 больного: а) с клоновой эволюцией; б) клоновой эволюцией, сочетанной с регрессией; в) с новым неродственным клоном; и г) со сменой нормального кариотипа на аномальный. Вторая группа (n=22) характеризовалась отсутствием в кариотипе новых хромосомных aberrаций и была представлена пациентами, у которых кариотип в рецидиве либо не изменялся, либо часть хромосомных перестроек утрачивались.

При сравнении двух групп было получено, что они не отличались между собой по варианту острого лейкоза, возрасту и полу больных, клиническому статусу на момент ТГСК, источнику ГСК и типу донора. При этом, новые аномалии в кариотипе больных с ПТР появлялись чаще при использовании миелоаблативного режима кондиционирования ($p=0,01$), а также при наличии в кариотипе на предтрансплантационном этапе сложных хромосомных нарушений ($СК \geq 3$) ($p=0,04$). По нашим данным они были тесно связаны с появлением новых родственных клонов в рецидиве ($p < 0,0001$).

Таблица 57 – Сравнительная характеристика больных с новыми приобретенными в ПТР цитогенетическими аномалиями и без них

Параметр	Нет новых аномалий в ПТР n (%)	Есть новые аномалии в ПТР n (%)	P
Общее число больных	22 (100 %)	51 (100 %)	
ОМЛ	13 (62 %)	28 (55 %)	0,74
ОЛЛ	9 (38 %)	23 (45 %)	
Возраст, лет			0,45
<18	15 (71 %)	30 (59 %)	
≥ 18	7 (29 %)	21 (41 %)	

Продолжение таблицы 57

Параметр	Нет новых аномалий в ПТР n (%)	Есть новые аномалии в ПТР n (%)	P
Пол больного			
Женский	14 (67 %)	21 (41 %)	0,07
Мужской	8 (33 %)	30 (59 %)	
≥3 aberrаций до ТГСК			
нет	16 (76 %)	24 (47 %)	0,04
есть	6 (24 %)	27 (53 %)	
Статус перед ТГСК			
КГР	9 (38 %)	26 (51 %)	0,43
Активная стадия	13 (62 %)	25 (49 %)	
Донор			
Родственный/неродственный			
HLA-совместимый	15 (71 %)	37 (73 %)	0,70
Гаплоидентичный	7 (29 %)	14 (27 %)	
Источник ГСК			
Костный мозг	14 (67 %)	30 (59 %)	0,53
Другой источник	8 (33 %)	21 (41 %)	
Режим кондиционирования			
РИК	11 (50 %)	11 (22 %)	0,01
МА	11 (50 %)	40 (78 %)	
Количество клонов в ПТР			
1 клон	21 (95 %)	24 (47 %)	0,0001
≥2 родственных клона	1 (5 %)	27 (53 %)	

5.1.2 Влияние предтрансплантационных и посттрансплантационных изменений кариотипа на выживаемость больных острыми лейкозами с рецидивами после алло-ТГСК

Рецидив острого лейкоза возник в течение первого года после алло-ТГСК у 64/73 (88 %) больных, а на втором или третьем году – у 9 (12 %) пациентов. Медиана наблюдения за больными после алло-ТГСК составила 253 дня (диапазон 40–1263 дней). Что касается 3-летней ОВ больных алло-ТГСК в группе больных с ПТР, она составила 23 %, а выживаемость после ПТР (ВПТР) – 15 %.

В этой группе больных ретроспективно оценивали влияние различных параметров на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость после посттрансплантационного рецидива (ВПТР), включая предтрансплантационные и посттрансплантационные изменения кариотипа. При этом в предтрансплантационные параметры были включены следующие показатели: а) группы цитогенетического риска; б) количество хромосомных aberrаций на кариотип до алло-ТГСК (<3 и ≥ 3 хромосомных аномалий). Посттрансплантационные цитогенетические параметры были следующими: а) наличие изменений лейкозного кариотипа; б) клоновая гетерогенность, то есть присутствие 1 или ≥ 2 аномальных цитогенетических родственных клонов; в) приобретение лейкозным клоном ≥ 3 хромосомных aberrаций; г) появление нового неродственного клона; и д) наличие структурных аномалий 1-й хромосомы.

Однофакторный анализ выживаемости после посттрансплантационного рецидива (Таблица 58) выявил достоверные различия в ОВ и ВПТР в группе пациентов с разным клиническим статусом на момент алло-ТГСК (22% vs 10%, $p=0,007$ и 18% vs 8%, $p=0,04$ соответственно). ОВ и ВПТР были также выше в группе больных с более поздним рецидивом (>100 дней) (37% vs 7%, $p<0,001$ и 19% vs 7%, $p=0,005$ соответственно).

Кроме того, более высокая ОВ и ВПТР была отмечена: а) у больных в лейкозной популяции которых изменения лейкозного кариотипа в ПТР не происходило (38% vs 17%, $p=0,03$ и 41% vs 6%, $p=0,006$ соответственно); и в

Таблица 58 – Однофакторный анализ общей выживаемости после алло-ТГСК больных с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ %	Р	3-л. ВПТР %	Р
ОМЛ	41 (56)	20		9	
ОЛЛ	32 (44)	26	0,49	17	0,93
Пол пациента					
Женский	35 (48)	27		21	
Мужской	38 (52)	19	0,35	11	0,22
Возраст, лет					
<18	45 (62)	27		21	
≥18	28 (38)	14	0,14	0	0,10
Цитогенетическая группа					
Благоприятная	9 (12)	22		22	
Промежуточный	22 (30)	9		9	
Неблагоприятная	42 (58)	35	0,35	18	0,35
Число ХА в кариотипе до ТГСК					
<3 ХА	40 (55)	31		19	
≥3 ХА	33 (45)	12	0,03	5	0,01
Интервал от диагностики до ТГСК					
<302 дня (медиана)	39 (55)	29		22	
≥302 дня (медиана)	34 (45)	18	0,19	9	0,15
Статус на момент ТГСК					
КГР	35 (48)	22		18	
Активная стадия	38 (52)	23	0,007	8	0,04
Донор					
Родственный HLA-совместимый	24 (33)	29		20	
Неродственный HLA-совместимый	28 (38)	21		17	
Гаплоидентичный	21 (29)	19	0,22	9	0,14

Продолжение таблицы 58

Факторы	Больные n (%)	3-л. ОВ %	P	3-л. ВПТР %	P
Источник ГСК					
Костный мозг	44 (60)	25		21	
Другой источник	29 (40)	20	0,55	8	0,13
Режим кондиционирования					
МАК	34 (47)	26		20	
РИК	39 (53)	20	0,80	11	0,91
Количество CD34+ клеток					
≥6,7x10 ⁶ /кг (медиана)	23 (37)	30		19	
<6,7x10 ⁶ /кг (медиана)	47 (63)	19	0,43	13	0,64
Изменение кариотипа в ПТР					
нет	21 (29)	38		41	
есть	52 (71)	17	0,03	6	0,006
Клоновая гетерогенность					
1 клон	45 (62)	31		20	
≥2 клона	28 (38)	9	0,04	0	0,16
Приобретение ≥3 ХА в ПТР					
нет	54 (74)	24		21	
есть	19 (26)	19	0,74	6	0,42
Перестройки хромосомы 1					
нет	54 (74)	29		21	
есть	19 (26)	0	0,004	0	0,01
Новый неродственный клон в ПТР					
нет	67 (92)	25		17	
есть	6 (8)	0	0,28	0	0,04

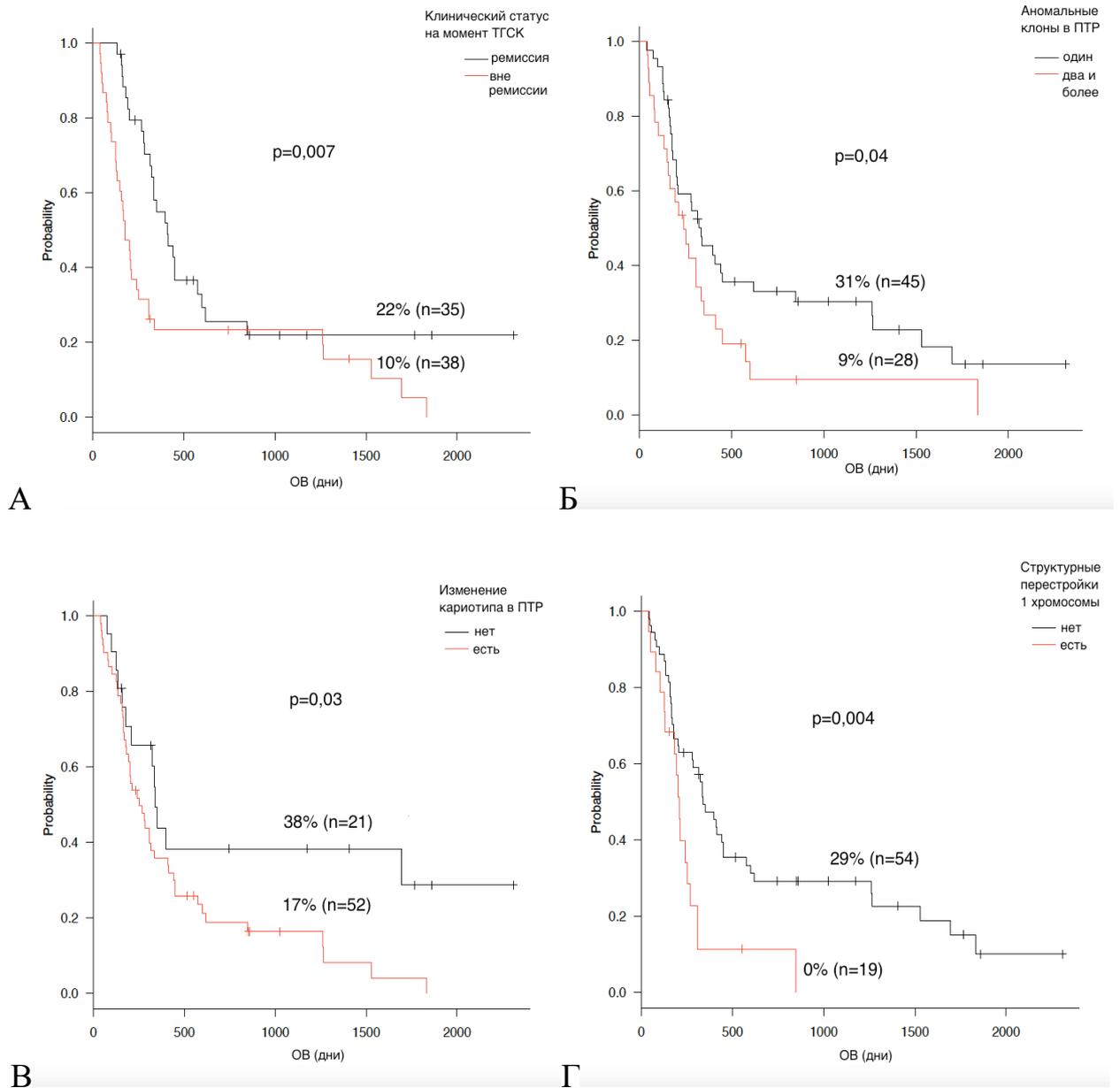


Рисунок 81 – Общая выживаемость после алло-ТГСК у больных с ПТР острых лейкозов в зависимости от: клинического статуса (А); числа аномальных цитогенетических клонов в рецидиве (Б); наличия изменений в аномальном кариотипе в ПТР (В); и структурно измененной 1-й хромосомы (Г)

случае б) когда лейкозная популяция была представлена одним, а не ≥ 2 аномальными родственными клонами (31% vs 9%; $p=0,04$ только для ОВ).

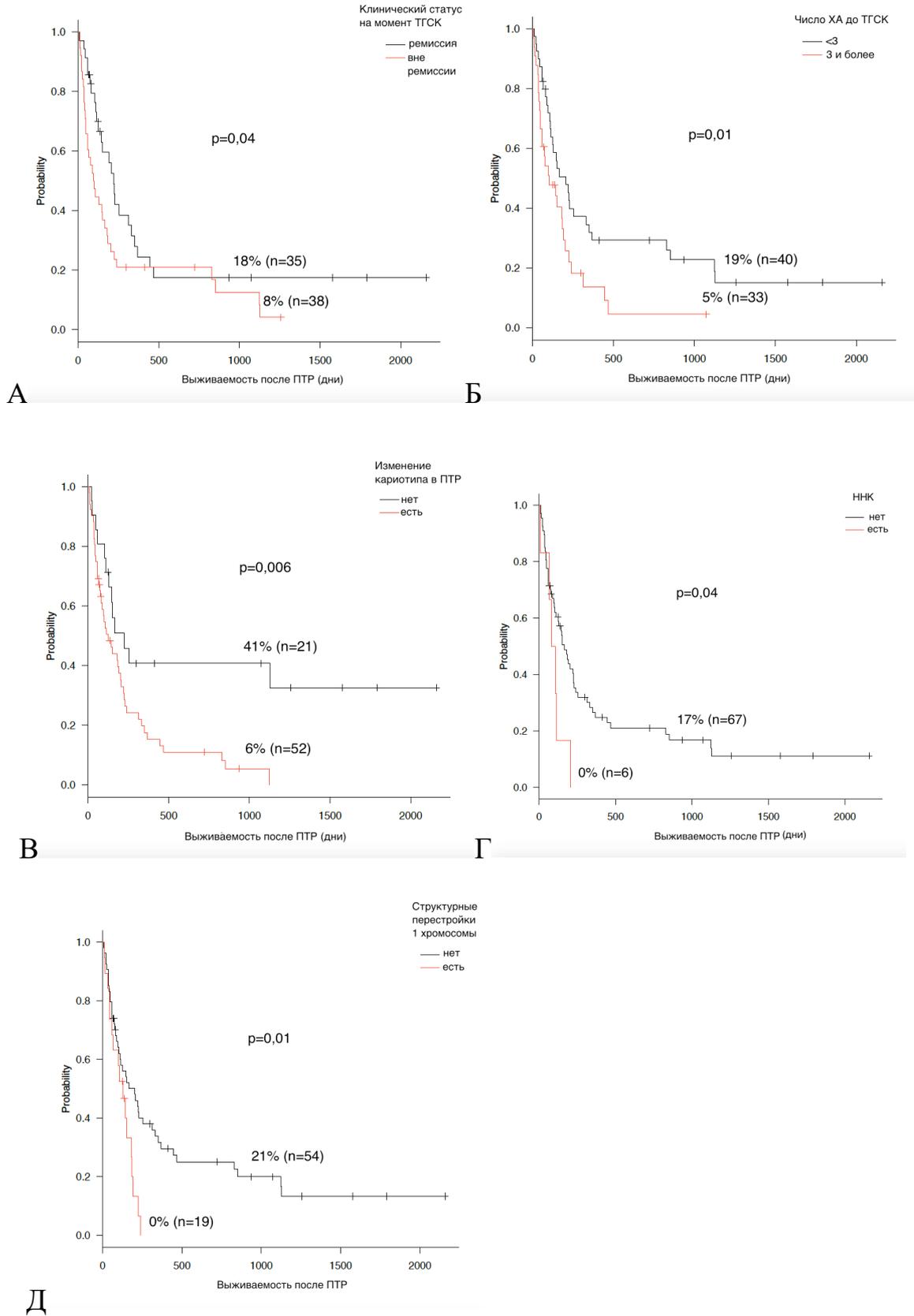


Рисунок 82 – Выживаемость после ПТР острого лейкоза в зависимости от: клинического статуса (А); числа хромосомных аномалий в предтрансплантационном кариотипе (Б); наличия изменений в аномальном кариотипе в ПТР (В);

появления нового неродственного клона в ПТР (Г); и наличия структурно измененной 1-й хромосомы (Д)

Общая выживаемость и выживаемость после ПТР были также выше у пациентов, которые не имели в лейкозном кариотипе структурных перестроек хромосомы 1 (29% vs 0%, $p=0,004$ и 21% vs 0% $p=0,01$ соответственно). В то же время появление в посттрансплантационном лейкозном кариотипе нового неродственного клона ассоциировалось с укорочением ВПТР (17% vs 0%, $p=0,04$).

Многофакторный анализ показал (Таблица 59), что независимыми предикторами ОВ и ВПТР остаются три фактора: (1) изменение аномального цитогенетического клона в ПТР; (2) структурные перестройки хромосомы 1; и (3) клинический статус на момент алло-ТГСК.

Таблица 59. Многофакторный анализ предикторов общей выживаемости и выживаемости после посттрансплантационного рецидива острого лейкоза

Предикторы	ОВ			ВПТР		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
Изменение клона в ПТР (есть)				2,40	1,26 – 4,58	0,007
Структурные перестройки хромосомы 1 (есть)	2,16	1,18 – 3,97	0,01			
Статус на момент ТГСК (активная стадия)	1,91	1,12 – 3,23	0,01	1,69	1,01-2,85	0,04

Таким образом, несмотря на имеющийся прогресс в химиотерапии и алло-ТГСК острых лейкозов, рецидивы заболевания, в том числе ПТР, всё ещё являются основной причиной смерти у большинства больных [195,196], причём в равной мере это касается как взрослых, так и детей.

Приобретение новых хромосомных aberrаций, определяемое как клоновая эволюция кариотипа, широко представлено в ПТР больных острыми лейкозами и, по нашим данным, достигает 68 % при ОМЛ и 72 % при ОЛЛ, что хорошо согласуется с данными литературы, где клоновая эволюция кариотипов после ТГСК наблюдалась у 50-68 % больных острыми лейкозами [59,118,305].

Предшествующие исследования показали, что генетическая нестабильность в ПТР была выше той, которая встречается в рецидивах после стандартной химиотерапии [59]. Согласно нашим данным, высокая частота приобретения трех и более цитогенетических нарушений в ПТР у больных ОМЛ и ОЛЛ с эволюцией кариотипа составила 38 % и 43 % соответственно. Вероятнее всего, это связано с кластогенным эффектом предшествующих химиотерапевтических воздействий [264] и миелоаблативного кондиционирования. Так, в нашем исследовании было показано, что более высокая частота появления новых аномалий в кариотипе чаще встречалась в группе больных с миелоаблативным кондиционированием ($p=0,01$). Важное прогностическое значение имели также неблагоприятные цитогенетические профили первоначальных кариотипов, наблюдаемые перед алло-ТГСК у больных с более продвинутыми стадиями заболевания.

Как известно, клоновая эволюция кариотипа тесно связана с геномной нестабильностью, которая может способствовать формированию резистентности к антилейкозной терапии, включая алло-ТГСК. Результаты нашего исследования, показывающие корреляции между прогностической значимостью цитогенетических aberrаций в ПТР, нестабильностью аномальных кариотипов, клоновой гетерогенностью и продолжительностью ОВ и ВПТР подтверждают эту идею. Очевидно поэтому, эволюция кариотипа встречается значительно чаще у больных с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями (сложными аномалиями хромосом), выявленными перед алло-ТГСК ($p=0,04$), что не противоречит опубликованным ранее данным [118]. Кроме того, появление новых aberrаций в кариотипе, также как новых аномальных родственных и неродственных клонов в ПТР влияют на прогноз после алло-ТГСК сильнее, чем общепринятая цитогенетическая стратификация больных перед алло-ТГСК [115,171,240]. Похоже, что

более значимым является сам факт возникновения эволюции первоначально аномальных кариотипов, чем варианты их изменения. Нагляднее всего, это прослеживается на примере исходно сложных кариотипов.

Клоновая гетерогенность внутри опухолей является ведущим “driving” механизмом опухолевого развития и прогрессии. В результате высокой степени генетической вариабельности она не только ассоциируется с пролиферативным преимуществом дополнительных подклонов, но и поддерживается естественным отбором, что ведет к опухолевой экспансии. Наше исследование установило, что клоновая гетерогенность на цитогенетическом уровне является нередким феноменом и встречается у больных в ПТР достоверно чаще, чем до алло-ТГСК (33% vs. 8%, $p < 0,0002$). По-видимому, это во многом связано с особенностями стандартной цитогенетики. Хотя её чувствительность по сравнению с такими молекулярными методами, как секвенирование, ниже, получаемая информация о клонообразовании оказывается информативной. Как оказалось, все полученные подклоны в нашем исследовании демонстрировали родственные кариотипы. В итоге, было выделено 8 вариантов формирования родственных подклонов, которые имели линейные или разветвленные структуры. Как правило, при обнаружении трех и более клонов, они формировали разветвленную, а не линейную структуру (рисунок 80). Как было продемонстрировано на примере клинического наблюдения больного с *KMT2A-AFF1* ОЛЛ (стр. 215), возникающие из материнского клона дочерние подклоны приобретали дополнительные хромосомные aberrации, и вследствие этого получали какое-то пролиферативное преимущество, что проявилось в их перерастании «материнского» клона. На этом примере клоновой эволюции видно, что образование подклона может быть переходным моментом на пути к формированию более сложного кариотипа, что соответствует концепции лейкозогенеза, как процесса с поэтапным приобретением генетических aberrаций.

В нашем исследовании было показано, что наличие в ПТР структурной перестройки 1-й хромосомы было связано с укорочением ОВ, что хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [305]. По нашим данным,

структурные аномалии 1-й хромосомы были достаточно гетерогенны, хотя чаще других повреждались важные локусы 1q21 (n=4) и 1p36 (n=3). Как известно, перестройки в обоих этих регионах тесно связаны с патогенезом различных гематологических и солидных опухолей, например, с потерей влияющих на прогноз гена опухолевого супрессора *KIF1B* или гиперэкспрессии гена *CKS1B* [61,125,221].

Наше исследование на трансплантационной когорте больных острыми лейкозами впервые показало, что нестабильность генома и клоновая гетерогенность являются неблагоприятными прогностическими маркерами в посттрансплантационных рецидивах ОЛ, что может быть использовано в дальнейшем для совершенствования цитогенетической стратификации риска острых лейкозов в случае проведения ТГСК.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в работе данные, касающиеся трансплантации ГСК при отдельных цитогенетических вариантах острых лейкозов показали следующее. Дополнительные к основным изменения хромосом с различной частотой встречаются при всех изученных вариантах острых лейкозов. В случае же проведения серийного цитогенетического анализа они нарастают в посттрансплантационных рецидивах, что косвенно указывает на повреждающее действие составляющих режимы кондиционирования цитостатиков. Поэтому не удивительно, что на этапе ПТР хромосомные изменения в клетках становятся сложнее, а реализуется этот феномен путем клоновой эволюции и тесно связанным с ней естественным отбором наиболее пригодных для выживания опухолевых клонов. В то же время, не исключается, что часть регистрируемых в посттрансплантационном рецидиве сложных изменений кариотипа, включая производные, кольцевые и маркерные хромосомы, могут быть связаны с открытым недавно и широко представленным у больных ОМЛ и МДС феноменом хромотрипсиса. Так, по последним данным этот феномен имел место у 51,4 % и 75 % больных МДС и ОМЛ со сложным кариотипом соответственно [126,370,371]. При этом не удивительно, что нарастающие в кариотипе и геноме изменения, ассоциируются с увеличением его нестабильности, прогрессией и ростом частоты рецидивов острого лейкоза, а также с укорочением ОВ и БСВ. В итоге, несмотря на интенсивную индукционную терапию, дополненную алло-ТГСК, ОВ и БСВ в группах больных ОМЛ и ОЛЛ с прогностически неблагоприятными цитогенетическими вариантами оказываются низкими, хотя в большинстве анализированных цитогенетических вариантов ОЛ они превосходили полученные ранее результаты их лечения с помощью одной химиотерапии [26,147,182,206,259,260]. В свою очередь, нарастание неслучайных хромосомных изменений, в основе которых лежит цитогенетическая клоновая эволюция или хромотрипсис могут отразиться и на результатах трансплантации.

По нашим данным наибольшая частота ПТР имела место у больных ОМЛ с повреждением локуса 3q26, сопровождающееся вовлечением в перестройки и высокой экспрессией гена *EVII (MECOM)*, что хорошо согласуется с данными недавно опубликованного многоцентрового исследования, которое было проведено в рамках EBMT [150]. Здесь следует отметить, что негативное влияние на исходы алло-ТГСК этой хромосомной перестройки становится ещё сильнее в случае появления в кариотипе дополнительных изменений хромосом, что было показано и в других работах [293]. В итоге, 1-летняя кумулятивная частота рецидивов в этой когорте больных достигала 100 %, что достоверно ниже, чем в группе таких больных без дополнительных изменений кариотипа ($p=0,003$). Кроме того, создавалось впечатление, что результаты алло-ТГСК в группе больных с повреждением локуса 3q26 и дополнительными изменениями кариотипа зависели от количества трансплантированных им CD34+ клеток. В то же время виды перестроек локуса 3q26 (стандартные или варианты хромосомы-партнеры) на исходы ТГСК как будто своего влияния не оказывали. Как показали исследования этой когорты больных, используемая для их лечения алло-ТГСК к существенному улучшению прогноза этого вида лейкоза не привели, что диктует необходимость разработки новых терапевтических стратегий.

Из других, прогностически неблагоприятных хромосомных поломок, заслуживает внимания делеция короткого плеча хромосомы 17, сопровождающаяся потерей основного молекулярного сторожа сохранности стабильности генома – гена *TP53*. Из полученных данных следует, что наличие этой поломки в клетках до выполнения алло-ТГСК ассоциируется с плохим прогнозом, что подтверждено в группе больных ОМЛ со СК, где аномалия 17p до выполнения алло-ТГСК имела место у 13 % больных. В то же время в посттрансплантационном рецидиве частота её встречаемости увеличивалась, как у больных ОМЛ, так и ОЛЛ, а спектр несущих её цитогенетических вариантов стал расширяться. В частности это проявлялось и частичными делециями, и моносомией хромосомы 17.

Столь же важными для понимания и оценки результатов алло-ТГСК имеют лейкозы, в кариотипе клеток которых имеют место полные или частичные моносомии хромосом 7 и 5, которые к тому же склонны сочетаться в различных комбинациях и могут выступать в качестве дополнительно приобретаемых повреждений у больных с ранее обсуждёнными сложными кариотипами и аномалиями 3q26. По нашим данным до выполнения ТГСК указанные аномалии хромосомы 7 встретились у 24 больных ОМЛ, а на этапе ПТР их частота встречаемости увеличивалась. Приблизительно такая же ситуация была отмечена при наличии в кариотипе полной или частичной моносомии 5-й хромосомы. Согласно современным представлениям, основное неблагоприятное действие на исходы алло-ТГСК в случае полных и частичных моносомий 5 и 7 связано с гаплонедостаточностью и снижением экспрессии многих генов, локализованных на длинных и коротких плечах этих хромосом. Следующие места по силе неблагоприятного воздействия на исходы алло-ТГСК у больных ОМЛ занимают: гипердиплоидный кариотип с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями, транслокации с вовлечением в перестройки гена *KMT2A*, особенно t(6;11) и t(10;11), а также транслокация t(8;21) с дополнительными aberrациями хромосом.

Что касается больных ОЛЛ, здесь особого внимания заслуживают исходы ТГСК у больных с транслокациями t(4;11), t(9;22), t(12;21), а также у больных с высоко гипердиплоидным кариотипом. Как известно последним двум когортам пациентов алло-ТГСК в первой и даже второй ремиссии не показана. Тем не менее в группе леченных с использованием алло-ТГСК этих больных кумулятивная частота рецидивов была достаточно высокой, что с одной стороны, могло быть связано как с выполнением её у части больных вне ремиссии, так и с поздним направлением их на выполнение алло-ТГСК. Вместе с тем неуспех алло-ТГСК у определенных категорий больных не всегда связан с запоздалой трансплантацией. В качестве примера ранее были рассмотрены данные своевременного проведения алло-ТГСК на этапе полных ремиссий и в оптимальные сроки некоторых больных ОМЛ, маркированных СК, где ПТР были

диагностированы очень рано. Данное обстоятельство ещё раз указывало на важнейшую роль в формировании ПТР собственных этим лейкозам генетических факторов и, в частности, сложного кариотипа.

Немаловажно и то, что в ходе подготовки и выполнения алло-ТГСК, и особенно в рецидиве, в кариотипах клеток большинства обследованных цитогенетических вариантов ОМЛ и ОЛЛ появлялись дополнительные к основным нарушениям хромосом изменения кариотипа, в том числе такие крайне неблагоприятные, как 17p- с утратой из кариотипа обеспечивающего стабильность генома гена *TP53*, прыгающие транслокации и некоторые другие. Более того, одновременное наличие в клетках сложного кариотипа и потери гена *TP53* могло быть напрямую связано с недавно открытым феноменом хромотрипсиса, который, как правило, проявляет себя распадом целых хромосом с последующим их хаотичным воссоединением [22,298].

Наконец, следует иметь в виду, что в основе усложнения кариотипа у леченных трансплантацией больных может быть доказанная недавно и неоднократно подтвержденная клоновая эволюция кариотипа [73,75,171,224]. Проведенный нами сравнительный анализ кариотипа до ТГСК и в ПТР у 73 больных выявил наличие клоновой эволюции у 53 больных с ОМЛ и ОЛЛ. Речь шла о приобретении новых хромосомных aberrаций как у больных ОМЛ, так и ОЛЛ (44 % и 38 % соответственно), что нередко сочеталось с потерей части ранее представленных в кариотипе аномалий (15 % и 28 % соответственно). В ПТР число аномальных цитогенетических клонов нарастало до 33 %, а приобретение трех и более аномалий имело место у 23 % больных ОМЛ и 30 % ОЛЛ. В то же время появление нового неродственного клона было отмечено у 7 % больных ОМЛ и 6 % ОЛЛ. С одной стороны, это должно было привести к дальнейшему нарастанию нестабильности генома, что, в свою очередь, и объясняло в целом неутешительный исход. К этому следует добавить полученные недавно доказательства наличия мощной клоновой эволюции генома у леченных трансплантацией больных и на молекулярном уровне [112,171,347].

Результаты алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии, у больных с неблагоприятными цитогенетическими вариантами становятся значительно лучше, хотя достичь её довольно сложно. В связи с этим возникает непростой вопрос, каким образом достичь столь желаемую ремиссию в группах больных с неблагоприятной цитогенетикой. По аналогии с достижениями таргетной терапии, полученной у больных Ph⁺ ОЛЛ ожидалось, что какой-то успех будет достигнут при подключении к терапии миелотарга, блинатумомаба [5], ингибиторов контрольных точек [89,110], препаратов к новым молекулярным мишеням [300] или направленных на опухолевые элементы Саг-Т-клеток [25], что в крупном масштабе пока получить не удалось. Между тем, общая несостоятельность терапии ОМЛ и некоторых видов ОЛЛ может быть прямо связана с продолжающимся усложнением кариотипа, тесно ассоциированным с клоновой эволюцией и/или хромотрипсисом. В любом случае ясно, что оценка эффекта этих современных лекарств у больных острыми лейкозами должна проводиться не стихийно, а на цитогенетически отобранных группах пациентов и осуществляться в условиях обязательного цитогенетического и молекулярного мониторинга [11,20].

Особого обсуждения заслуживают полученные нами данные о высокой частоте рецидивов и относительно низкой общей и бессобытийной выживаемости у больных ОЛ с прогностически благоприятными вариантами ОМЛ и ОЛЛ. Речь идет об ОМЛ с транслокациями t(8;21), а также об ОЛЛ с высокогипердиплоидными кариотипами и транслокацией t(12;21). Поскольку половине из этих больных было свойственно появление новых хромосомных аномалий, одно из объяснений неуспеха ТГСК можно видеть в этом. Кроме того, высокая чувствительность лейкозов с благоприятными кариотипами к стандартной химиотерапии также общеизвестна. Отсюда напрашивается вывод, что истинные причины высокой частоты рецидивов и относительно низкой ОВ и БСВ в этой группе больных находятся глубже.

По последним данным за рецидивы ОЛ, в том числе посттрансплантационные, может быть ответственна особая фракция лейкоз-

инициирующих клеток, сопряженных с иммунофенотипом CD34+CD38– [373]. Будучи клетками предшественниками лейкозного гемопоэза, они мало чувствительны к лечению цитостатиками и иммунотерапии. Кроме того, доля таких клеток выше у больных с ОЛ высокого цитогенетического риска, который включает ОЛ с СК, МК, 5q- и другие [373]. В свете этих данных использование режимов с редуцированной интенсивностью кондиционирования (РИК), при которых главным действующим началом является РТПЛ, при таких вариантах лейкозов мало оправдано. Наоборот, выбор миелоаблативных режимов кондиционирования у больных с прогностически благоприятными цитогенетическими вариантами ОЛЛ, примером которых могут быть больные с гипердиплоидным ОЛЛ, t(12;21), чревато нарастанием изменений хромосом, ассоциированных с резистентностью к терапии. На наш взгляд это частично объясняет, почему кумулятивная частота рецидивов у больных с прогностически благоприятными цитогенетическими вариантами ОЛЛ была такой же и даже несколько выше, чем у больных с более неблагоприятными ОЛЛ, включая Ph+ ОЛЛ. Из этих данных следует, что выбор режима кондиционирования должен прежде всего базироваться на цитогенетическом или молекулярном профиле клеток. В качестве примера неудачного использования РИК в работе был рассмотрен больной со сложным кариотипом, у которого алло-ТГСК была проведена своевременно и в первой ремиссии от сиблинга-брата (стр. 150). Однако рецидив заболевания наступил очень быстро, а повторная ТГСК к успеху не привела. Первые исследования в этой области показали преимущества режима МАК перед РИК у больных ОМЛ с СК [105]. В то же время существенных отличий у больных с моносомным кариотипом в результатах алло-ТГСК с использованием МАК и РИК пока не получено [267].

Поскольку количество больных с прогностически благоприятными кариотипами, для лечения которых использовали алло-ТГСК во всем мире относительно невелико, полученный нами опыт заставляет сомневаться в правомочности использования у них тех же режимов кондиционирования, что и у больных ОЛ с высоким цитогенетическим риском. В этом случае речь может идти о замене

бусульфана на бусульфекс, а циклофосфана на тео-тепу, что не раз было предметом серьезных обсуждений на заседаниях рабочей группы ЕВМТ по острым лейкозам. С другой стороны, наше исследование, касающееся более успешного лечения больных ОМЛ с вовлечением в перестройки гена КМТ2А, показывает, что улучшение результатов ТГСК может быть достигнуто при желательном использовании в качестве источника трансплантата костного мозга, а не периферической крови при условии применения более высокой концентрации трансплантируемых CD34+ клеток.

Таким образом, результаты алло-ТГСК у больных с хорошо очерченными цитогенетическими вариантами острых лейкозов пока не представляются столь оптимистичными. Это касается как неблагоприятных, так и благоприятных цитогенетических вариантов. Как видно, при использовании такого сложного подхода лечения острых лейкозов, как алло-ТГСК, проблем возникает очень много. Одна из них связана с трудностью достижения полноценной ремиссии у готовящихся к трансплантации пациентов, другая - с усложнением кариотипа в посттрансплантационных рецидивах на фоне используемых для лечения цитостатиков. На сегодняшний день ясно одно, что исследования в этой области должны быть продолжены, в том числе в условиях использования новых терапевтических подходов и технологий.

Как следует из работы, наиболее интригующей цитогенетической находкой у больных с посттрансплантационными рецидивами ОМЛ и ОЛЛ является сложный кариотип. По нашим данным число наблюдений со сложным кариотипом было выше при ОЛЛ, чем при ОМЛ (78 % vs. 54 %, $p=0,03$). Из этих данных также очевидно повреждающее влияние на кариотип режимов кондиционирования, которое сомнений не вызывает. Интерес к сложному кариотипу у больных ОЛЛ и особенно ОМЛ в наши дни растет [105,126,177,296]. Механизмы его формирования изучались не только при острых лейкозах, но и при МДС. При этом старое представление о поэтапном клоновом накоплении хромосомных поломок претерпевает существенные изменения. Так, в недавно опубликованной работе, усложнение генома у больных с 5q- аномальным МДС шло двумя путями,

один – стандартный пошаговый, а второй взрывной, которые с современных позиций были истолкованы, как клоновая эволюция и хромотрипсис. Как было показано недавно, формирование сложных кариотипов у больных МДС чаще связано с хромотрипсисом, чем с клоновой эволюцией (51,4 % vs. 45 %). Не исключается факт их сосуществования у части больных. Что касается изучения частоты встречаемости хромотрипсиса у больных ОМЛ, он определяется в 6,6%, что не так мало. В свете этих данных частое обнаружение сложных кариотипов на этапе ПТР у больных ОМЛ и ОЛЛ не кажется удивительным, причем участие хромотрипсиса в их образовании может быть выше, чем при стандартной клоновой эволюции, хотя место последней также предстоит уточнить. В свете этих данных активное использование таких молекулярных подходов, как SNP-аггау и секвенирование нового поколения (NGS) при анализе ДНК больных со СК представляется крайне важным, как с теоретической, так и с практической точки зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенной работы показывают несомненную прогностическую значимость хромосомных изменений у больных с хорошо верифицированными цитогенетическими вариантами. В свою очередь несомненно важно также мощное повреждающее действие на исходно измененный хромосомный аппарат лейкозных клеток самой трансплантации. Это выливается в накопление дополнительных изменений хромосом, что объясняется клоновой эволюцией кариотипа. Вместе с тем, в условиях высокодозной химиотерапии и мощных цитостатических режимов кондиционирования, все отчетливее вырисовывается роль хромотрипсиса. Хотя таких молекулярных исследований у больных ОЛ трансплантационной когорты пока не опубликовано, долго их ждать не придется. В итоге предстоящих молекулярных исследований место клоновой эволюции и хромотрипсиса в дальнейшем усложнении кариотипа и в нарастании нестабильности генома будет уточнено, что несомненно поставит перед гематологами вопрос о назревшей необходимости деэскалации не только химиотерапии этой категории больных, но и существующих режимов кондиционирования.

ВЫВОДЫ

1. На основании цитогенетических исследований, проведенных до алло-ТГСК, были сформированы группы больных ОМЛ: со сложным, моносомным и гипердиплоидным кариотипами; с перестройками локусов 3q26 и 11q23; с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ и инверсией хромосомы 16; а при ОЛЛ - с транслокациями $t(9;22)(q34;q11)$, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(V;19)(V;p13)$, $t(12;21)(p13;q22)$ и гипердиплоидным кариотипом.

2. По данным многофакторного анализа негативное влияние на результаты алло-ТГСК при ОМЛ оказывают наличие до трансплантации: а) перестроек короткого плеча хромосомы 17p у больных со сложным кариотипом (ОР 6,53, $p=0,0001$ для БСВ и ОР 3,43, $p=0,02$ для ОВ); б) неблагоприятных аномалий хромосом у пациентов с гипердиплоидным кариотипом (ОР 3,81, $p=0,002$ для ОВ); в) моносомного кариотипа у лиц с аномалиями хромосом 5 и 7 (ОР 3,24, $p=0,01$ для БСВ); и г) дополнительных нарушений хромосом в наблюдениях с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ (ОР 8,36, $p=0,002$ для БСВ; ОР 5,89, $p=0,006$ для ОВ).

3. По данным многофакторного анализа негативное влияние на результаты алло-ТГСК при ОЛЛ оказывают наличие до трансплантации: а) трёх и более нарушений хромосом на метафазу в случае транслокаций $t(9;22)(q34;q11)$ (ОР 2,77, $p=0,01$ для ОВ) и $t(4;11)(q21;q23)$ (ОР 4,99, $p=0,01$ для ОВ); а также б) структурных аномалий хромосом у пациентов с гипердиплоидным кариотипом (ОР 8,13, $p=0,01$ для ОВ).

4. Трехлетняя кумулятивная частота рецидивов у больных ОМЛ с благоприятными перестройками хромосом составляла 29-33 %, а с неблагоприятными цитогенетическими вариантами варьировала от 49 до 83 %, будучи максимальной у пациентов с аномалиями локуса 3q26, сложным и моносомным кариотипами.

5. Трехлетняя кумулятивная частота рецидивов у больных ОЛЛ с благоприятными цитогенетическими вариантами (с транслокацией $t(12;21)$ и

гипердиплоидным кариотипом) достигала 58-60 %, что сопоставимо с таковой у больных с неблагоприятной транслокацией t(4;11)(q21;q23) (58 %).

6. Наибольшие изменения кариотипа, негативно влияющие на выживаемость больных (ОР 2,4, $p=0,007$), были отмечены при обоих видах лейкоза на этапе ПТР. Они проявляли себя: усложнением кариотипа, связанным с клоновой эволюцией (59 % и 66 % больных ОМЛ и ОЛЛ соответственно); приобретением ≥ 3 хромосомных аномалий (27 % и 31 % больных ОМЛ и ОЛЛ соответственно); и клоновой гетерогенностью (у 1/3 больных) с наличием ≥ 2 аномальных цитогенетических родственных клонов, которая до алло-ТГСК встречалась значительно реже ($p<0,0002$).

7. Сложный кариотип (с ≥ 3 аномалиями хромосом на метафазу) до алло-ТГСК имел место у 45 % больных (32 % и 62,5 % при ОМЛ и ОЛЛ соответственно, $p=0,008$), в то время как после алло-ТГСК число больных увеличилось до 62 % ($p=0,03$), чаще встречаясь при ОЛЛ, чем при ОМЛ (75 % и 51 % соответственно, $p=0,03$). Формирование СК в ПТР у больных с неблагоприятными цитогенетическими вариантами ОЛ наблюдалось у 81 % больных, что достоверно выше, чем в группе сравнения (19 %, $p=0,0002$).

8. У 48 % больных на этапе ПТР (39 % и 59 % с ОМЛ и ОЛЛ соответственно) были обнаружены сверхсложные кариотипы (с ≥ 5 хромосомными нарушениями на метафазу), в то время как до алло-ТГСК их было 27 % ($p=0,008$). Данное обстоятельство позволяет допускать важную роль в их формировании хромотрипсиса, чему не противоречит относительно частое повреждение у таких пациентов локуса 17p13 с находящимся в нём геном *TP53*.

9. Наличие высокой частоты появления новых нарушений хромосом у больных с ПТР острых лейкозов по сравнению с таковыми до выполнения алло-ТГСК указывает на выраженное повреждающее действие на структуру хромосом режимов кондиционирования, в первую очередь, миелоаблативного ($p=0,01$).

10. Будущие цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования у леченных с использованием алло-ТГСК больных острыми лейкозами должны быть направлены на расшифровку механизмов возникновения

сложных кариотипов и обусловленного этим процессом нарастание нестабильности генома при его негативном влиянии на результаты алло-ТГСК. Для решения этой задачи следует использовать весь арсенал FISH-методик, а также возможности SNP-array и NGS подходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Поскольку цитогенетические исследования являются неотъемлемой составной частью при ведении больных острыми лейкозами они должны проводиться у всех больных на момент постановки диагноза, перед трансплантацией и после её выполнения.

Ввиду того, что резистентность к химиотерапии может быть обусловлена наличием прогностически неблагоприятных кариотипов, решение об её усилении или направлении на проведение алло-ТГСК должны приниматься с учетом выявленных цитогенетических изменений.

Наиболее неблагоприятными цитогенетическими вариантами ОЛ, которые требуют подготовки и проведения алло-ТГСК являются острые лейкозы с моносомным и сложным кариотипами, аномалиями хромосом 5, 7 и 17, перестройками локусов 3q26, 11q23, а также транслокациями t(9;22) и t(4;11).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Использование в полном объеме всех вариантов флуоресцентной *in situ* гибридизации позволит осуществлять более полную и точную характеристику кариотипов у больных ОЛ. В то же время применение современных молекулярно-биологических методик, включая секвенирование нового поколения, откроет возможность определять вклад хромотрипсиса в возникновение сложных изменений хромосом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БЛВ – безлейкозная выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

В-ОЛЛ – В клеточный вариант ОЛЛ

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ГВ-ОМЛ – гипердиплоидный вариант ОМЛ

ГВ-ОЛЛ – гипердиплоидный вариант ОЛЛ

ГК – гипердиплоидный кариотип

ИДЛ – инфузия донорских лимфоцитов

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДХА – дополнительные хромосомные аномалии

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

КГР – клинико-гематологическая ремиссия

КМ – костный мозг

КЧР – кумулятивная частота рецидивов

КЭ – клоновая эволюция

МАК – миелоаблативный режим кондиционирования

МДС – миелодиспластический синдром

МК – моносомный кариотип

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МЧХ – модальное число хромосом

ННК – новый неродственный клон

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОР – отношение рисков

ПКГР – полная клинико-гематологическая ремиссия

ПТР – посттрансплантационный рецидив

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

РТПЛ – реакция «трансплантат против лейкоза»

СК – сложный (комплексный) кариотип

СКПК – стволовые клетки периферической крови

СХА – структурные хромосомные аномалии

ТЛ – трансплантационная летальность

ХА – хромосомные аномалии

ХТ – химиотерапия

CIBMTR - Center for International Bone Marrow Transplantation Registry

СВФ-ОМЛ – острый миелоидный лейкоз с нарушением функции белка СВФ (Core Binding Factor - корового связывающего фактора)

Break-apart – тип ДНК зонда, выявляющего разрыв гена

ЕВМТ – European Bone Marrow Transplantation

HLA-система – большой комплекс гистосовместимости

HOVON/SAKK – исследовательская группа HOVON/SAKK

FISH – fluorescence in situ hybridization

LALA-94 – Leucemies Aigues Lymphoblastiques de l'Adulte-94 клиническое испытание

LSI – Locus Specific Identifier, ДНК-зонд для оценки количественных хромосомных aberrаций

mFISH – многоцветная FISH

MRC UKALLXII / ECOG – исследовательская группа Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia XII / Eastern Cooperative Oncology Group

m-TOR – mechanistic Target Of Rapamycin

Ph¹ – филадельфийская хромосома

Ph⁺ ОЛЛ – Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз

WCP – Whole Chromosome Paints – целнохромосомный краситель

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев, Б.В. Гематология: Руководство для врачей / Б.В. Афанасьев, О.Я. Волкова, А.А. Ганапиев. – СПб.: Специальная литература, 2008. – 238 с.
2. Афанасьев, Б.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами / Б.В. Афанасьев, Л.С.Зубаровская // Онкогематология. – 2006. – № 1-2. – С. 70-85.
3. Афанасьев, Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, И.С. Моисеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2. – С.28-42.
4. Баранова, О.Ю. Острые миелоидные лейкозы: 10 лет терапии / О.Ю. Баранова, Ф.С. Антипова, О.Д. Захаров, Н.А. Фалеева, Г.И. Калетин, А.Д. Ширин, Г.Р. Аракелян, и др. // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8, №3. – С.287-301.
5. Бондаренко, С.Н. Эффективность и токсичность блинатумомаба при остром В-лимфобластном лейкозе / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, и др. // Гематология трансфузиология. – 2018. – Т.63, №1(S1). – С.16.
6. Гаврилина, О.А. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии больных Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом по протоколам российской исследовательской группы / О.А. Гаврилина, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, и др. // Гематология трансфузиология. – 2017. – Т.62, №4. – С.172-180.
7. Гребенюк, Л.А. Аномалии хромосом 5, 7, 11 и 17 в комплексном кариотипе при миелодиспластических синдромах и острых миелоидных лейкозах / Л.А. Гребенюк, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, и др. // Мед генетика. – 2018. – Т.17, №6. – С.39-47.
8. Грицаев, С.В. Комплексный кариотип – маркер крайне неблагоприятного прогноза у больных острыми миелоидными лейкозами с развернутыми

- вариантами миелодиспластического синдрома старше 70 лет с высоким индексом коморбидности / С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, К.М. Абдулакадыров, и др. // Терапевтический архив. – 2012. – Т.84, №7. – С.16-21.
9. Грицаев, С.В. Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ / С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т.59, №1 (S1). – С.40-41.
 10. Грицаев, С.В. Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ / С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.С. Зюзгин, и др. // Терапевтический архив. – 2014. – Т.86, №7. – С.45-52.
 11. Гудожникова Я.В. Результаты молекулярного мониторинга в посттрансплантационный период с помощью серийного исследования уровня экспрессии гена *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами. / Я.В. Гудожникова, Н.Н. Мамаев, И.М. Бархатов, и др. // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т.11, №3. – С.241-251.
 12. Калинина, И.И. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с $t(8;21)$ у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000 / И.И. Калинина, М.М. Шнейдер, Н.П. Кирсанова, и др. // Онкогематология. – 2011. – №1. – С.11-20.
 13. Кострома, И.И. Клинико-гематологическая гетерогенность острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома с моносомным кариотипом / И.И. Кострома, С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61, №2. – С.65-72.
 14. Мамаев, Н.Н. Лейкозы с повреждением локуса 11q23 / Н.Н. Мамаев и др. // Вестник гематологии. – 2008. – Т.4, №3. – С.12-21.
 15. Мамаев, Н.Н. Rh-позитивные острые лимфобластные лейкозы в эру блокаторов тирозинкиназ и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Н.Н. Мамаев // Вестник гематологии. – 2009 – Т.5, №3. – С.25-35.

16. Мамаев, Н.Н. Лейкозы и миелодиспластические синдромы с высокой экспрессией гена *EVII*: теоретические и клинические аспекты / Н.Н. Мамаев, Н.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т.5, №4. – С.361-364.
17. Мамаев, Н.Н. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т.6, №4. – С.439-444.
18. Мамаев, Н.Н. Стойкое восстановление донорского гемопоэза у больной с посттрансплантационным рецидивом острого миеломонобластного лейкоза с $inv(3)(q21q26),-7$ и экспрессией онкогена *EVI1* после трансфузий донорских лимфоцитов и использования гипометилирующих агентов / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т.7, №1. – С.71-75.
19. Мамаев, Н.Н. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)$ / Н.Н. Мамаев, Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, и др. // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т.7, №3. – С.327-334.
20. Мамаев, Н.Н. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах и клиническое значение гиперэкспрессии гена *WT1* / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т.7, №4. – С.551-563.
21. Мамаев, Н.Н. Молекулярный мониторинг течения острых миелоидных лейкозов по уровню экспрессии гена *WT1* после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, И.М. Бархатов, и др. // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8, №3. – С.309-320.
22. Мамаев, Н.Н. Хромотрипсис в онкологии: обзор литературы и собственное наблюдение / Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, Э.Г. Бойченко // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №2. – С.191-205.

23. Мамаев, Н.Н. Эффективность химиотерапии у больных острыми лейкозами с резистентностью к предшествующему стандартному лечению по данным серийного измерения уровня экспрессии гена *WT1* / Н.Н. Мамаев, Я.В. Гудожникова, Т.Л. Гиндина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т.11, №1. – С.78-88.
24. Масчан, М.А. Деплеция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров / М.А. Масчан // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, №3. – С.34-38.
25. Павлова, А.А. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы / А.А. Павлова, М.А. Масчан, В.Б. Пономарев // Онкогематология. – 2017. – Т.12, №1. – С.17-32.
26. Паина, О.В. Результаты применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе высокой группы риска / О.В. Паина, Е.В. Семенва, П.В. Кожокарь, и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т.97, №4. – С.23-29.
27. Паровичникова, Е.Н. Острые В-лимфобластные лейкозы взрослых: выводы из российского проспективного многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 / Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №7. – С.10-17.
28. Пискунова, И.С. Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом / И.С. Пискунова, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90, №7. – С.30-37.
29. Савченко, В.Г. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20 летнего опыта) / В.Г. Савченко, Л.С. Любимова, Е.Н. Паровичникова и др. // Терапевтический архив. – 2007. – Т.79, №7. – С.30.

30. Семенова, Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21, 14.01.08 / Семенова Елена Владимировна; [Место защиты: С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – СПб., 2014. – 44с.
31. Тарновский, Р.В. Анализ комплексных хромосомных нарушений в группе больных острыми лейкозами / Р.В. Тарновский, Т.И. Пospelова, М.А. Зенкова, С.А. Таирова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – №3. – С.55.
32. Флейшман Е.В. Кариотип клеток при рецидивах острого миелоидного лейкоза у детей / Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, М.М. Шнейдер, Л.Н. Константинова, О.П. Кириченко, Н.Ф. Метелькова // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т.2, №3. – С.220-224.
33. Флейшман, Е.В. Сложные аномалии кариотипа при остром миелоидном лейкозе у детей / Е. В. Флейшман, О.И. Сокова, О.П. Кириченко, Л.Н. Константинова, Н.Ф. Метелькова, А.В. Попа, М.М. Шнейдер // Вестник РАМН. – 2008. – №5. – С.1-7.
34. Флейшман, Е.В. Сложный кариотип при острых миелоидных лейкозах у детей / Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, И.И. Калинина, Л.Н. Константинова // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8, №2. – С.151-160.
35. Флейшман, Е.В. Хромосомная транслокация t(8;21) при остром миелоидном лейкозе у детей: прогностическое значение дополнительных аномалий кариотипа / Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, М.М. Шнейдер, О.П. Кириченко, Л.Н. Константинова, Н.Ф. Метелькова // Вестник РАМН. – 2009. – №6. – С.9-15.
36. Флейшман, Е.В. Цитогенетическая ремиссия – важный показатель эффективности лечения острых миелоидных лейкозов у детей / Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, В.С. Немировченко, Л.Н.

- Константинова, Н.Ф. Метелькова // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т.6, №2. – С.148-156.
37. Цаур, Г.А. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* для выявления перестроек гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни / Г.А. Цаур, О.М. Плеханова, Т.Л. Гиндина, Ю.В. Ольшанская, А.М. Попа, Е.В. Волочник, А.Н. Казакова, А.М. Кустанович, С. Meyer, R. Marschalek, И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, Е.Н. Матвеева, В.А. Овсепян, Т.О. Ригер, Л.И. Савельев, О.И. Сокова, О.В. Стренева, Е.В. Флейшман, Е.В. Шориков, и др. // Медицинская генетика. – 2012. – Т.11, №7. – С.35-44.
38. Цаур, Г.А. Характеристика перестроек 11q23/*MLL* при остром миелоидном лейкозе у детей первого года жизни / Г.А. Цаур, Е.В. Флейшман, Т.Л. Гиндина, О.М. Плеханова, А.М. Попов, О.И. Сокова, О.В. Алейникова, Е.В. Волочник, А.С. Демина, О.В. Каленник, И.И. Калинина, Н.П. Кирсанова, К.Л. Кондратчик, А.М. Кустанович, Т.В. Наседкина, В.А. Овсепян, Ю.В. Ольшанская, А.В. Попа, Т.О. Ригер, Л.И. Савельев и др. // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т.5, №4. – С.365-370.
39. Шашкина, К.С. Цитогенетическая характеристика и прогноз острых миелоидных лейкозов/ миелодиспластических синдромов, развившихся после предшествующей противоопухолевой терапии. / К.С. Шашкина, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова, Османов Е.А. и др. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №4. – С.588-589.
40. Abaza, Y. Prognostic significance of hyperdiploidy in adult acute myeloid leukemia. / Y. Abaza, J. Cortes, F. Ravandi, et. // Am J Hematol. – 2018. – Vol.93, №11. – E357-360.
41. Aguiar, R.C. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukemia of adults / R.C. Aguiar, J. Sohal, F. van Rhee, et al. // Br J Haematol. – 1996. – Vol.95, №4. – P.673-677.
42. Aldoss, I. Impact of additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia undergoing

- allogeneic hematopoietic cell transplantation / I. Aldoss, T. Stiller, T.M. Cao, J.M. Palmer, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol.21, №7. – P.1326-1329.
43. Aldoss, I. Cytogenetics does not impact the outcome of adult patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation / I. Aldoss, N.C. Tsai, M.L. Slovak, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.22, №7. – P.1212-1217.
44. Alvarez, Y. Genetic abnormalities associated with the t(12;21) and their impact in the outcome of 56 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia / Y. Alvarez, M.D. Coll, J.J. Ortega, et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2005. – Vol.162, №1. – P.21-29.
45. Amare Kadam, P.S. Coexistence of ETV6/RUNX1 and MLL aberrations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia discloses a small subclass of BCP-ALL / P.S. Amare Kadam, G.C. Raje, A.P. Pais, S. Banavali // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2008. – Vol.182, №1. – P.27-32.
46. Andersen, M.K. Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with t(1;19)(q23;p13): clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from Nordic countries treated according to NOPHO protocols. / M.K. Andersen K. Autio, G. Barbany, et al. // *Br J Haematol.* – 2001. – Vol.155, №2. – P.235-243.
47. Anelli, L. Monosomal karyotype in myeloid neoplasias: a literature review / L. Anelli, C. Pasciolla, A. Zagaria et al. // *Onco Targets Ther.* – 2017. – Vol.10. – P.2163-2171.
48. Appelbaum, F. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukemia associated with core binding factor translocations / F. Appelbaum, K.J. Kopecky, M.S. Tallman, et al. // *Br J Haematol.* – 2006. – Vol.135, №2. – P.165-173.
49. Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, et al. // *Blood.* – 2016. – Vol.127, №20. – P.2391-2405.
50. Armand, P. Impact of cytogenetic on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation / P. Armand, H.T. Kim, D.J.

- DeAngelo, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2007. – Vol.13, №6. – P.655-664.
51. Armand, P. Classifying cytogenetics in patients with acute myelogenous leukemia in complete remission undergoing allogeneic transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant research study / P. Armand, H.T. Kim, M.J. Zhang, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.18, №2. – P.280-288.
52. Asal, D. Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) / D. Asal, T. Imamura, Y. Yamashita, et al. // *Cancer Medicine.* – 2014. – Vol.3, №3. – P.623-631.
53. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. [Электронный ресурс]. 2019. Дата обновления: 07.06.2019. URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html> (дата обращения: 10.06.2019).
54. Attarbaschi, A. Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1+ acute lymphoblastic leukemia: an interphase FISH analysis / A. Attarbaschi, G. Mann, M. Konig, et al. // *Leukemia.* – 2004. – Vol.18, №10. – P.1611-1616.
55. Attarbaschi, A. Near-tetraploidy in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is a highly specific feature of ETV6/RUNX1-positive leukemic cases / A. Attarbaschi, G. Mann, M. Konig, et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2006. – Vol.45, №6. – P.608-611.
56. Attarbaschi, A. Deletion of 11q23 is a highly specific nonrandom secondary genetic abnormality of ETV6/RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia / A. Attarbaschi, G. Mann, S. Strehl, et al. // *Leukemia.* – 2007. – Vol.21, №3. – P.584-586.
57. Aydin, C. Evaluation of ETV6/RUNX1 fusion and additional abnormalities involving ETV6 and/or RUNX1 genes using FISH technique in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia / C. Aydin, Z. Cetin, A.E. Manguoglu, et

- al. // *Indian J Hematol Blood Transfus.* – 2016. – Vol.32, №2. – P.154-161.
58. Bachanova, V. Unrelated cord blood transplantation in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia: effect of minimal residual disease on relapse and survival / V. Bachanova, M. Burke, S. Yohe, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.18, №6. – P.963-968.
59. Bacher, U. Comparison of cytogenetic clonal evolution patterns following allogeneic hematopoietic transplantation versus conventional treatment in patients at relapse of AML / U. Bacher, T. Haferlach, T. Alpermann, et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.16, №12. – P.1649-1657.
60. Bacher, U. Monitoring and prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies / U. Bacher, J.A. Talano, M.R. Bishop, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.18, S.1. – P.62-73.
61. Bagchi, A. The quest for the 1p36 tumor suppressor / A. Bagchi, A.A. Mills. // *Cancer Res.* – 2008. – Vol.68, №8. – P.2551-2556.
62. Balgobind, B.V. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study / B.V. Balgobind, S.C. Raimondi, J. Harbott, et al. // *Blood.* – 2009. – Vol.114, №12. – P.2489-2496.
63. Barrett, A.J. Relapse after allogeneic stem cell transplantation / A.J. Barrett, M. Battiwalla // *Expert Rev Hematol.* – 2010. – Vol.3, №4. – P.429-441.
64. Becker, H. Prognostic gene mutations and distinct gene- and microRNA-expression signatures in acute myeloid leukemia with a sole trisomy 8 / H. Becker, K. Maharry, K. Mrozek, et al. // *Leukemia.* – 2014. – Vol.28, №8. – P.1754-1758.
65. Beldjord, K. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia / K. Beldjord, S. Chevret, V. Asnafi, et al. // *Blood.* – 2014. – Vol.123, №24. – P.3739-3749.
66. Bene, M.C. Near-tetraploid acute myeloid leukemias: an EGIL retrospective study of 25 cases / M.C. Bene, G. Castoldi, A. Derolf, et al. // *Leukemia.* – 2006. – Vol.20, №4. – P.725-728.

67. Berger, R. Jumping translocations / R. Berger, O. A. Bernard // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2007. – Vol.46, №8. – P.717-723.
68. Bernstein, R. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia / R. Bernstein // *Semin Hematol*. – 1988. – Vol.25, №1. – P.20-34.
69. Bhojwani, D. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy / D. Bhojwani, D. Pei, J.T. Sandlund, et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol.26, №2. – P.265-270.
70. Bielorai, B. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(2;11)(q37;q23) after treatment for osteosarcoma / B. Bielorai, C. Meyer, L. Trakhtenbrot, et al. // *Cancer Genet Cytogenet*. – 2010. – Vol.203, №2. – P.288-291.
71. Bindels, E. EVI1 is critical for the pathogenesis of a subset of MLL-AF9 rearranged AMLs / E. Bindels, M. Havermans, S. Lugthart, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.119, №24. – P.5838-5849.
72. Bloom, W. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature / W. Bloom, K. Mrozek, A.S. Ruppert, et al. // *Cancer*. – 2004. – Vol.101, №6. – P.1420-1427.
73. Bochtler, T. Clonal heterogeneity as detected by metaphase karyotyping is an indicator of poor prognosis in acute myeloid leukemia / T. Bochtler, F. Stolzel, C.E. Heilig, et al. // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol.31, №31. – P.3898-3905.
74. Bochtler, T. Marker chromosomes can arise from chromothripsis and predict adverse prognosis in acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities / T. Bochtler, M. Granzow, F. Stolzer, et al. // *Blood*. – 2017. – Vol.129, №10. – P.1333-1342.
75. Bochtler, T. Role of chromosomal aberrations in clonal diversity and progression of acute myeloid leukemia / T. Bochtler, S. Fronhling, A. Kramer // *Leukemia*. – 2015. – Vol.29, №6. – P.1243-1252.
76. Bokemeyer, A. Copy number genome alterations are associated with treatment response and outcome in relapsed childhood *ETV6/RUNX1*-positive acute lymphoblastic leukemia / A. Bokemeyer, C. Eckert, F. Meyr, et al. //

- Haematologica. – 2014. – Vol.99, №4. – P.706-714.
77. Bondarenko, S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adult with acute lymphoblastic leukemia / S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, O.A. Slesarchuk, et al. // Cellular Therapy Transplantation. – 2016. – Vol.5, №2. – P.12-20.
78. Brands-Nijenhuis, A.V.M. Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. / A.V.M. Brands-Nijenhuis, M. Labopin, H.C. Schouten et al. // Haematologica. – 2016. – Vol.101, №2. – P.248-255.
79. Breems, D. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum / D.A. Breems, B. Lowenberg // Haematologica. – 2011. – Vol.96, №4. – P.491-493.
80. Breems, D.A. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype / D.A. Breems, W.L.J. van Putten, G.E. de Greef et al. // J Clin Oncol. – 2008. – Vol.26, №29. – P.4791-4797.
81. Breems, D.A. The impact of abn(17p) and monosomy -5/del(5q) on the prognostic value of the monosomal karyotype in acute myeloid leukemia / D.A. Breems, W.L. Van Putten, B. Lowenberg // Blood. – 2013. – Vol.121, №15. – P.3056-3057.
82. Burmeister, T. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia / T. Burmeister, N. Gokbuget, S. Schwartz, et al. // Haematologica. – 2010. – Vol.95, №2. – P.241-246.
83. Byrd, J.C. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered / J.C. Byrd, R.K. Dodge, A. Carroll, et al.] // J Clin Oncol. – 1999. – Vol.17, №12. – P.3767-3775.
84. Byrd, J.C. 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 Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461) / J.C. Byrd, K. Mrozek, R.K. Dodge, et al. // *Blood*. – 2002. – Vol.100, №13. – P.4325-4336.
85. Cai, W.Z. Major molecular response prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts better outcome in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in first remission / W.Z. Cai, J.N. Cen, J. Chen, et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2017. – Vol.52, №3. – P.470-472.
86. Caldwell, J.T. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome / J.T. Caldwell, Y. Ge, J.W. Taub // *Expert Rev Hematol*. – 2014. – Vol.7, №6. – P.831-840.
87. Carg, R. Adults with acute lymphoblastic leukemia and translocation (1;19) abnormality have a favorable outcome with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and high-dose cytarabine chemotherapy / R. Carg, H. Kantarjian, D. Thomas, et al. // *Cancer*. – 2009. – Vol.115, №10. – P.2147-2154.
88. Cattaneo, F. EVI1 recruits the histone methyltransferase SUV39H1 for transcription repression / F. Cattaneo, G. Nucifora // *J Cell Biochem*. – 2008. – Vol.105, №2. – P.344-352.
89. Cavelier, C. Constitutive activation of the DNA damage signaling pathway in acute myeloid leukemia with complex karyotype: potential importance for checkpoint targeting therapy / C. Cavelier, C. Didier, N. Prade et al. // *Cancer Res*. – 2009. – Vol.69, №22. – P.8652-8661.
90. Chalandon, Y. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia / Y. Chalandon, X. Thomas, S. Hayette, et al. // *Blood*. – 2015. – Vol.125, №24. – P.3711-3719.
91. Chen, Y. Prognostic significance of 11q23 aberrations in adult acute myeloid leukemia and the role of allogeneic stem cell transplantation / Y. Chen, H. Kantarjan, S. Pierce, et al. // *Leukemia*. – 2013. – Vol.27, №4. – P.836-842.

92. Cheng, Y. Trisomy 21 in patients with acute leukemia / Y. Cheng, H. Wang, H. Wang, et al. // *Am J Hematol.* – 2009– Vol.84, №3. – P.193-193.
93. Cher, C.J. Next-generation sequencing with a myeloid gene panel in core-binding factor AML showed KIT activation loop and TET2 mutations predictive of outcome / C.Y. Cher, G.M. Leung, C.H. Ay, et al. // *Blood Cancer J.* – 2016. – Vol.6, №7. – E.442.
94. Chevallier, P. Outcome after allogeneic transplantation for adult acute myeloid leukemia patients exhibiting isolated or associated trisomy 8 chromosomal abnormality: a survey on behalf of the ALWP of the EBMT / P. Chevallier, M. Labopin, A. Nagler, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol.44, №9. – P.589-594.
95. Chi, H.S. Comparative analysis of cytogenetic evolution patterns during relapse in the hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy settings of patients with acute leukemia / H.S. Chi, Y.U. Cho, S.H. Hyuk, et al. // *Blood.* – 2013. – Vol.122, №21. – P.1320.
96. Chiaretti, S. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia / S. Chiaretti, R. Foa // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2015. – Vol.2015. – P.406-413.
97. Chilton, L. High hyperdiploidy among adolescents and adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): cytogenetic features, clinical characteristics and outcome / L. Chilton, G. Buck, C.J. Harrison, et al. // *Leukemia.* – 2014. – Vol.28, №7. – P.1511-1518.
98. Chilton, L. Hyperdiploidy with 49-65 chromosomes represents a heterogeneous cytogenetic subgroup of acute myeloid leukemia with differential outcome / L. Chilton, R.K. Hills, C.J. Harrison, et al. // *Leukemia.* – 2013. – Vol.28, №2. – P.321-328.
99. Chin, L.K. 11q23 rearrangement and duplication of MLLT1-MLL gene fusion in therapy-related acute myeloid leukemia / L.K. Chin, C.Y. Cheah, P.M., Michael, et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2012. – Vol.53, №10. – P.2066-2068.
100. Choi, Y. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia and the role of

- allogeneic hematopoietic cell transplantation / Y. Choi, J.H. Lee, E.J. Seo et al. // *Ann Hematol.* – 2015. – Vol.94, №5. – P.795-801.
101. Christopeit, M. Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML / M. Christopeit, N. Kroger, T. Haferlach, U. Bacher // *Ann. Hematol.* – 2014. – Vol.93, №7. – P.1097-1110.
102. Chromosomal abnormalities in acute leukemia and their clinical importance / K. Mrozek, C.D. Bloomfield // In: J.D. Rowley (eds.). *Chromosomal translocations and genome rearrangements in cancer.* Switzerland: Springer International Publishing, 2015. – P.275-306.
103. Chudoba, I. mBand: a high resolution multicolor banding technique for the detection of complex intrachromosomal aberrations / I. Chudoba, G. Hickmann, T. Friederich, et al. // *Cytogenet Genome Res.* – 2004. – Vol.104, №1-4. – P.390-393.
104. Cimino, G. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience / G. Cimino, N. Cenfra, L. Ella, et al. // *Haematologica.* – 2010. – Vol.95, №5. – P.837-840.
105. Ciurea, S. Relapse and survival after transplantation for complex karyotype acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of the European society for Blood and Marrow Transplantation and the University of Texas MD Anderson Cancer Center / S. Ciurea, M. Labopin, G. Socie, et al. // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, №10. – P.2134-2141.
106. Cornelissen, J.J. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories / J.J. Cornelissen, D. Breems, W.L. van Puttenet, et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol.30, №17. – P.2140-2146.
107. Crist, W.M. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group Study / W.M. Crist, A.J. Carroll, J.J. Slmster, et al. // *Blood.* – 1991. – Vol.76, №1. – P.117-122.

108. Dastugue, N. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results / N. Dastugue, S. Suciu, G. Plat et al. // *Blood*. – 2013. – Vol.121, №13. – P.2415-2423.
109. Daver, N. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the frontline treatment of adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia / N. Daver, D. Thomas, F. Ravandi, et al. // *Haematologica*. – 2015. – Vol.100, №5. – P.653-661.
110. Didier, C. Evaluation of checkpoint kinase targeting therapy in acute myeloid leukemia with complex karyotype / C. Didier, C. Demur, F. Grimal et al. // *Cancer Biol Ther*. – 2012. – Vol.13, №5. – P.307-313.
111. Ding, Z. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the significance of pretransplantation minimal residual disease: analysis from a single center of China / Z. Ding, M.Z. Han, S.L. Chen, et al. // *Chin Med J*. – 2015. – Vol.128, №15. – P.2065-2071.
112. Dirse, V. Single nucleotide polymorphism array analysis of clonal evolution in younger adult acute lymphoblastic leukemia / V. Dirse, E. Gineikiene, T. Zvirblis, et al. // *Leuk Lymphoma*. – 2016. – Vol.57, №11. – P.2716-2719.
113. Dobbstein, C. Prognostic impact of a newly defined structurally complex karyotype in patients with AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation / C. Dobbstein, E. Damman, E.M. Weissinger, et al. // *Blood*. – 2013. – Vol.122, №21. – P.3362-3363.
114. Dohner, H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet / H. Dohner, E.H. Estey, S. Amadori, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol.115, №3. – P.453-474.
115. Dohner, H. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel / H.Dohner, E. Estey, D. Grimwade, et al. // *Blood*. – 2017. – Vol.129, №4. – P.424-447.
116. Dombret, H. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-

- positive acute lymphoblastic leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial / H. Dombret, J. Gabert, J.M. Boiron, et al. // *Chin Med J.* – 2002. – Vol.100, №7. – P.2357-2366.
117. Dreyer, Z.E. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group / Z.E. Dreyer, P.A. Dinndorf, B. Camitta et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol.29, №2. – P.214-222.
118. Ertz-Archambault, N. Cytogenetic evolution in myeloid neoplasms at relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: association with previous chemotherapy an effect on survival / N. Ertz-Archambault, H. Kosiorek, J.L. Slack, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2017. – Vol.23, №5. – P.782-789.
119. Fang, M. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic stem cell transplantation / M. Fang, B. Storer, E. Estey et al. // *Blood.* – 2011. – Vol.118, №6. – P.1490-1494.
120. Farag, S.S. Isolated trisomy of chromosome 8,11,13 and 21 is an adverse prognostic factor in adults with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B8461 / S.S. Farag, K.J. Archer, K. Mrozek, et al. // *Int J Oncol.* – 2002. – Vol.21, №5. – P.1041-1051.
121. Felice, M.S. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Munster-based protocols / M.S. Felice, M.S. Gallego, C.L. Alonso, et al. // *Leuk Lymph.* – 2011. – Vol.52, №7. – P.1215-1221.
122. Fielding, A.K. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia / A.K. Fielding, J.M. Rowe, G. Buck, et al. // *Blood.* – 2014. – Vol.123, №6. – P.843-850.
123. Finke, J. Long-term follow-up of the therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation / J. Finke, C. Schmoor, H. Bertz, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.51, №6. –

- P.771-777.
124. Fisher, U. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options / U. Fisher, M. Forster, A. Rinaldi, et al. // *Nat Genet.* – 2015. – Vol.47, №9. – P.1020-1029.
 125. Fonseca, R. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma / R. Fonseca, S.A. Van Wier, W.J. Chng, et al. // *Leukemia.* – 2006. – Vol.20, №11. – P.2034-2040.
 126. Fontana, M.C. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival / M.C. Fontana, G. Marconi, J.D.M. Feenstra, et al. // *Leukemia.* – 2018. – Vol.32, №7. – P.1609-1620.
 127. Forestier, E. Outcome of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: frequent late relapses but good overall survival / E. Forestier, M. Heyman, M.K. Andersen, et al. // *Br J Haematol.* – 2008. – Vol.140, №6. – P.665-672.
 128. Gaillard, J.B. Monosomal karyotype routinely defines a poor prognosis subgroup in acute myeloid leukemia a frequently associated with TP53 deletion / J.B. Gaillard, J. Chiesa, D. Reboul, et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2011. – Vol.53, №2. – P.336-337.
 129. Galvan, A.B. Does monosomy 5 really exist in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia? / A.B. Galvan, M. Mallo, L. Arenillas, et al. // *Leuk Res.* – 2010. – Vol.34, №9. – P.1242-1245.
 130. Garrido, S.M. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients with 11q23 abnormalities / S.M. Garrido, E. Bryant, F.R. Appelbaum // *Leuk Res.* – 2000. – Vol.24, №6. – P.481-486.
 131. Ge, L. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia / L. Ge, F. Ye., X. Mao, et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.20, №7. – P.1040-1047.

132. Giebel, S. Comparable Results of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Patients with Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Molecular Remission: An Analysis By the Acute Leukemia Working Party of the EBMT / S. Giebel, M. Labopin, M. Potter, et al. // *Eur J Cancer*. – 2018. – Vol.96. – P.73-81.
133. Giebel, S. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: A report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / S. Giebel, M. Labopin, N.C. Gorin, et al. // *Eur J Cancer*. – 2014. – Vol.50, №2. – P.411-417.
134. Gohring, G. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome / G. Gohring, K. Michalova, H.B. Beverloo, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol.116, №19. – P.3766-3769.
135. Goyama, S. EVI-1 as critical regulator of leukemic cells / S. Goyama, M. Kurokawa // *Int J Hematol*. – 2010. – Vol.91, №5. – P.753-757.
136. Goyama, S. EVI-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells / S. Goyama, G. Yamamoto, M. Shimabe, et al. // *Cell Stem Cell*. – 2008. – Vol.3, №2. – P.207-220.
137. Grigg, A.P. Clinical, haematological and cytogenetic features in 24 patients with structural rearrangements of the Q arm of chromosome 3 / A.P. Grigg, R.D. Gascoyne, G.L. Phillips, D.E. Horsman // *Br. J Haematol*. – 1993. – Vol.83, №1. – P.158-165.
138. Grimwade, D. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia / D. Grimwade, K. Mrozek // *Hematol Oncol Clin North Am*. – 2011. – Vol.25, №6. – P.1135-1161.
139. Grimwade, D. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials / D. Grimwade, R.K. Hills, A.V. Moorman, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol.116, №3. – P.354-365.

140. Grimwade, D. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trials. The Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Party / D. Grimwade, H. Walker, F. Oliver, et al. // *Blood*. – 1998. – Vol.92, №7. – P.2322-2322.
141. Grimwade, D. 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 trials / D. Grimwade, H. Walker, G. Harrison, et al. // *Blood*. – 2001. – Vol.98, №5. – P.1312-1320.
142. Groschel, S. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia / S. Gröschel, M.A. Sanders, R. Hoogenboezem et al. // *Cell*. – 2014. – Vol.157, №2. – P.369-381.
143. Groschel, S. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities / S. Gröschel, S. Lugthart, R.F. Schlenk, et al. // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol.28. – P.2101-2107.
144. Groschel, S. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways / S. Gröschel, M.A. Sanders, R. Hoogenboezem, et al. // *Blood*. – 2015. – Vol.125, №1. – P.133-139.
145. Grossmann, V. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations / V. Grossmann, S. Schnittger, A. Kohlmann, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.120, №15. – P.2963-2972.
146. Gu, J. Coexistence of iAMP21 and ETV6-RUNX1 fusion in an adolescent with B cell acute lymphoblastic leukemia: literature review of six additional cases / J. Gu, A. Reynolds, L. Fang et al. // *Mol Cytogenet*. – 2016. – Vol.21, №9. – P.84.
147. Guo, R.J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation may alleviate the negative prognostic impact of monosomal and complex karyotypes on patients with acute myeloid leukemia / R.J. Guo, E.G. Atenafu, K. Craddock, H. Chang //

- Biol Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol.20, №5. – P.690-695.
148. Haferlach, C. Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype / C. Haferlach, T. Alpermann, S. Schnittger, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.119, №9. – P.2122-2125.
 149. Haferlach, C. Three novel cytogenetically cryptic EVI1 rearrangements associated with increased EVI1 expression and poor prognosis identified in 27 acute myeloid leukemia cases / C. Haferlach, U. Bacher, V. Grossman, et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2012. – Vol.51, №12. – P.1079-1085.
 150. Halaburda, K. AlloHSCT for inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) AML: a report from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation / K. Halaburda, M. Labopin, M. Houhou, et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2018. – Vol.53, №6. – P.683-691.
 151. Harris, M.B. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study / M.B. Harris, J.J. Shuster, A. Carroll, et al. // *Blood*. – 1992. – Vol.79, №12. – P.3316-3324.
 152. Harrison, C.J. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia / C.J. Harrison, A.V. Moorman, Z.J. Broadfield, et al. // *Br J Haematol*. – 2004. – Vol.125, №5. – P.552-559.
 153. Harrison, C.J. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML10 and 12 / C.J. Harrison, R.K. Hills, A.V. Moorman, et al. // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol.28, №16. – P.2674-2681.
 154. He, X. Predictive value of high EVI1 expression in AML patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first CR / X. He, Q. Wang, J. Cen, et al. // *Bone marrow transplant*. – 2016. – Vol.51, №7. – P.921-927.
 155. Heerema, N.A. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17 and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50

- chromosome) / N.A. Heerema, H.N. Sther, M.G. Sensel, et al. // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol.18, №9. – P.1876-1887.
156. Heerema, N.A. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome / N.A. Heerema, J. Harbott, S. Galimberti, et al. // *Leukemia.* – 2004. – Vol.18, №4. – P.693-702.
157. Heerema, N.A. Specific extra chromosomes occur in a modal number dependent pattern in pediatric acute lymphoblastic leukemia / N.A. Heerema, S.C. Raimondi, J.R. Anderson, et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2007. – Vol.46, №7. – P.684-693.
158. Hemmati, P.G. Cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotype classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission / P.G. Hemmati, A. Schulze-Luckow, T.H. Terwey et al. // *Europ J Haematol.* – 2013. – Vol.92, №2. – P.102-110.
159. Herold, T. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis / *Blood.* – 2014. – Vol.124, №8. – P.1304-1311.
160. Hiller, B. CyDAS: a cytogenetic data analysis system / B. Hiller, J. Bradtke, H. Balz, H. Rieder // *Bioinformatics.* – 2005. – Vol.21, №7. – P.1282-1283.
161. ISCN 2013: An international System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) / Eds: L. Schaffer, J. McGovan-Jordan, M.S. Schmid – Basel: Karger. – 2013 – 140p.
162. Iyer, R.V. Massive hyperdiploidy and tetraploidy in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome / R.V. Iyer, S.N. Sait, S. Matsui, et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2004. – Vol.148, №1. – P.29-34.
163. Jabber, A-O. M.S. ETV6/AML1 fusion by FISH in adult acute lymphoblastic leukemia / A-O. M.S. Jabber, M. Martineau, C.F. Bennett, et al. // *Leukemia.* – 2002. – Vol.16, №4. – P.669-674.
164. Jackson, J.F. Favorable prognosis associated with hyperdiploidy in children with

- acute lymphocytic leukemia correlates with extra chromosome 6 / J.F. Jackson, J. Boyett, J. Pullen, et al. // *Cancer*. – 1990. – Vol.66, №6. – P.1183-1189.
165. Jaff, N. Trisomy 8 as sole anomaly or with other clonal aberrations in acute myeloid leukemia: impact on clinical presentation and outcome / N. Jaff, Y. Cheghoum, M. Elhamri, et al. // *Leuk Research*. – 2007. – Vol.31, №1. – P.67-73.
166. Jang, J.E. Single monosomy as a relatively better survival factor in acute myeloid leukemia patients with monosomal karyotype / J.E. Jang, Y.H. Min, J. Yoon et al. // *Blood Cancer J*. – 2015. – Vol.16, №5. – E.358.
167. Jeha, S. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1 / S. Jeha, D. Pei, S. Raimondi, et al. // *Leukemia*. – 2009. – Vol.23, №8. – P.1406-1409.
168. Jourdan, E. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia / E. Jourdan, N. Boissel, S. Chevret, et al. // *Blood*. – 2013. – Vol.21, №12. – P.2213-2223.
169. Halaburda, K. AlloHSCT for inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) AML: a report from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation / K. Halaburda, M. Labopin, M. Houhou, et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2018. – Vol.53, №6. – P.683-691.
170. Kanate, A.S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. Current state in 2013 and future directions / A.S. Kanate, M.C. Pasquini, P.N. Hari, M. Hamadani // *World J. Stem Cells*. – 2014. – Vol.6, №2. – P.69-81.
171. Kasahara, K. Cytogenetically unrelated clones in acute myeloid leukemia showing different responses to chemotherapy / K. Kasahara, M. Onozawa, N. Miyashita, et al. // *Case Rep Hematol*. – 2016. – Vol.2016. – P.2373902.
172. Kato, K. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation / M. Kato, D. Hasegawa, K. Koh et al. // *Br. J. Haematol*. – 2015. – Vol.168, №4. – P.564-570.

173. Kayser, S. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies / S. Kayser, M. Zucknick, K. Dohner et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.119, №2. – P.551-558.
174. Kelly, M.J. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation / M.J. Kelly, J.T. Horan, T.A. Alonzo et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2014. – Vol.61, №2. – P.269-275.
175. Kebriaei, P. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes / P. Kebriaei, R. Saliba, G. Rondon, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2012. – Vol.18, №4. – P.584-592.
176. Kern, W. Karyotype instability between diagnosis and relapse in 117 patients with acute myeloid leukemia: implications for resistance against therapy / W. Kern, T. Haferlach, S. Schnittger, et al. // *Leukemia*. – 2002. – Vol.16, №10. – P.2084-2091.
177. Khoral, P. Prognostic effect of complex karyotype, monosomal karyotype, and chromosome 17 abnormalities in B-cell acute lymphoid leukemia / P. Khoral, E.G. Atenafu, K.J. Kenneth, et al. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2017. – Vol.17, №4. – P.215-219.
178. Klein, K. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: results from an international retrospective study by the international Berlin-Frankfurt-Munster study group / K. Klein, G. Kaspers, C.J. Harrison, et al. // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol.33, №36. – P.4247-4258.
179. Klustermann, W.P. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes / W.P. Kloosterman, J. Koster, J.J. Molenaar // *Curr Opin Oncol*. – 2014. – Vol.26. – P.64-72.
180. Ko, B.S. Additional chromosomal abnormalities and variability of BCR breakpoints in Philadelphia chromosome/BCR-ABL-positive acute lymphoblastic

- leukemia in Taiwan / B.S. Ko, J.L. Tang, F.Y. Lee et al. // *Am J Hematol.* – 2002. – Vol.71, №4. – P.291-299.
181. Ko, R.H. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia consortium study / R.H. Ko, L. Ji, P. Barnette, et al. // *J. Clin Oncol.* – 2010. – Vol.28, №4. – P.648-654.
182. Koh, K. Early used of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia / K. Koh, D. Tomizawa, A. Moriya Saito, et al. // *Leukemia.* – 2015. – Vol.29, №2. – P.290-296.
183. Koh, Y. Prognosis of secondart acute myeloid leukemia is affected by the type of the preceding hematologic disorders and presence of trisomy 8 / Y. Koh, I. Kim, J.Y. Bae, et al. // *Jpn J Clin Oncol.* – 2010. – Vol.40, №11. – P.1037-1045.
184. Kondo, T. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with extramedullary and meningeal relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that was successfully treated with dasatinib / T. Kondo, T. Tasaka, K. Matsumoto, et al. // *Springer Plus.* – 2014. – Vol.3, №1. – P.177-182.
185. Konuma, T. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia harboring trisomy 8 / T. Konuma, T. Kondo, T. Yamashita, et al. // *Ann Hematol.* – 2017. – Vol.96, №3. – P.469-478.
186. Kosaka, Y. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation / Y. Kosaka, K. Koh, N. Kinukawa, et al. // *Blood.* – 2004. – Vol.104, №12. – P.3527-3534.
187. Krauter, J. Prognostic factors in adult patients up to 60 yaers old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup / J. Krauter, K. Wagner, I. Schafer, et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol.27, №18. – P.3000-3006.
188. Krauth, M.T. High number of additional genetic lesions in acute myeloid

- leukemia with t(8;21)/*RUNX1-RUNX1T1*: frequency and impact on clinical outcome / M.T. Krauth, C. Eder, T. Alpermann, et al. // *Leukemia*. – 2014. – Vol.28, №7. – P.1449-1458.
189. Kuwatsuka, Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes / Y. Kuwatsuka, K. Miyamura, R. Suzuki, et al. // *Blood*. – 2009. – Vol.113, №9. – P.2096-2103.
190. Kwong, Y.L. Hyperdiploid acute myeloid leukemia. Relationship between blast size and karyotype demonstrated by fluorescence in situ hybridization / Y.L. Kwong, K.F. Wong // *Cancer Genet Cytogenet*. – 1995. – Vol.83, №1. – P.1-4.
191. Laport, G.G. Long-term remission of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation–etoposide regimen / G.G. Laport, J.C. Alvarnas, J.M. Palmer, et al. // *Blood*. – 2008. – Vol.112, №3. – P.903-909.
192. Larsson, N. Myeloid malignancies with acquired trisomy 21 as the sole cytogenetic change are clinically highly variable and display a heterogeneous pattern of copy number alterations and mutations / N. Larsson, H. Lilljeborn, C. Lassen, et al. // *Eur J Haematol*. – 2012. – Vol.88, №2. – P.136-143.
193. Lazarevic, V. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience / V. Lazarevic, A.S. Horstedt, B. Johansson, et al. // *Blood Cancer J*. – 2014. – Vol.28, №4. – E.188.
194. Lazarevic, V. Prognostic significance of high hyperdiploid and triploid/tetraploid adult acute myeloid leukemia / V. Lazarevic, A. Rosso, G. Juliusson, et al. // *Am J Hematol*. – 2015. – Vol.90, №9. – P.800-805.
195. Lee, C.J. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / C.J. Lee, B.N.

- Savani, M. Mohty, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2019. – Vol.54, №4. – P.519-530.
196. Lee, J. Treatment of children with acute myeloid leukaemia who relapsed after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / J. Lee, P.S. Jang, N.G. Chung, et al. // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol.160, №1. – P.80-86.
197. Lee, J.W. Outcome and prognostic factors for ETV6/RUNX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia treated at a single institution in Korea / J.W. Lee, S.K. Kim, P.S. Jang, et al. // *Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol.49, №2. – P.446-453.
198. Lee, N.H. Monosomal karyotype is not a predictor of dismal outcome in childhood de novo acute myeloid leukemia / N.H. Lee, Y.B. Choi, E-S. Yi et al. // *Leuk Research.* – 2016. – Vol.50. – P.57-62.
199. Li, Y. Additional chromosomal abnormalities and their prognostic significance in adult Philadelphia –positive acute lymphoblastic leukemia% with or without imatinib in chemotherapy / Y. Li, L. Qiu, D. Zou, et al. // *Ann Hematol.* – 2009. – Vol.88, №11. – P.1069-1077.
200. Linker, C. Autologous hematopoietic cell transplantation for high-risk ALL / C. Linker, L. Damon, T. Martin et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol.46, №3. – P.460-461.
201. Liu, J. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia-rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Liu, Y. Wang, L.P. Xu, et al // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.20, №7. – P.929-936.
202. Loh, M.L. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Faber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01 / M.L. Loh, M.A. Goldwasser, L.B. Silverman, et al. // *Blood.* – 2006. – Vol.107, №1. – P.4508-4513.
203. Loh, M.L. TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches / M.L. Loh, J.E. Rubnitz // *Curr Opin Hematol.* – 2002. – Vol.9, №4. – P.345-352.

204. Lowenberg, B. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia / B. Lowenberg, G.J. Ossenkopele, W. Van Putten, et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.361, №13. – P.1235-1248.
205. Lowenberg, B. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg, T. Pabst, E. Vellenga, et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol.364, №11. – P.1027-1036.
206. Lu, Q.S. Prognostic significance of monosomal karyotype in adult patients with acute myeloid leukemia treated with risk-adapted protocols / Q.S. Lu, N. Xu, X. Zhou et al. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2015. – Vol.15, №12. – P.790-796.
207. Lugthart, S. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type $inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$ and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia / S. Lugthart, S. Groschel, H.B. Beverloo, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28, №24. – P.3989-3898.
208. Lugthart, S. High EVI1 levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of EVI1 overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated / S. Lugthart, E. van Drunen, Y. van Norden, et al. // *Blood.* – 2008. – Vol.111, №8. – P.4329-4337.
209. Luquet, I. Hyperdiploid karyotypes in acute myeloid leukemia define a novel entity: a study of 38 patients from the Groupe Francophone de Cytogenetique Hematologique (GFCH) / I. Luquet, J.L. Lai, C. Barin, et al. // *Leukemia.* – 2008. – Vol.22, №1. – P.132-137.
210. Magrangeas, F. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients / F. Magrangeas, H. Avet-Loiseau, N.C. Munshi, et al. // *Blood.* – 2011. – Vol.118. – P.675-658.
211. Mamaev, N. Two cases of acute myeloblastic leukemia (M2 type) with karyotypes $46,X,-X,t(6;8)(q27;q22), inv(9)$ and $46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)$ / N. Mamaev, S. Mamaeva // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1985. – Vol.18, №2. – P.105-111.

212. Mamaev, N.N. Ph-positive leukemias in era of modern cytogenetics, molecular biology, tyrosine kinase inhibitors and hematopoietic stem cell transplantation / N.N. Mamaev // *Cell Therapy and Transplantation*. – 2010. – Vol.1, №4. – P.114-130.
213. Mamaev, N. Cytogenetic and molecular characteristics of post-transplant relapses in patients with acute leukemias / N. Mamaev, T. Gindina, E. Semyenova, et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2012. – Vol.47, №S2. – P.117.
214. Mann, G. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study / G. Mann, A. Attarbaschi, M. Schrappe, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol.116, №15. – P.2644-2650.
215. Manola, K.N. Jumping translocations in hematological malignancies: a cytogenetic study of five cases / K.N. Manola, V.N. Georgakakos, C. Stavropoulou, et al. // *Cancer Genet Cytogenet*. – 2008. – Vol.187, №2. – P.85-94.
216. Manola, K.N. Cytogenetic abnormalities and monosomal karyotypes in children and adolescents with acute myeloid leukemia: correlations with clinical characteristics and outcome / K.N. Manola, F. Panitsas, S. Polychronopoulou, et al. // *Cancer Genet*. – 2013. – Vol.206, №3. – P.63-72.
217. Marchesi, F. Pathogenetic, clinical, and prognostic features of adult t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia / F. Marchesi, K. Girerdi, G. Avvisati // *Adv Hemat*. – 2011. – Vol.2011. – E.621627.
218. Marcucci, G. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B Study / G. Marcucci, K. Mrozek, A.S. Ruppert, et al. // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol.23, №24. – P.5705-5717.
219. Marks, D.I. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial / D.I. Marks, A.V. Moorman, L. Chilton, et al. // *Haematologica*. – 2013. – Vol.98, №6. – P.945-952

220. Marschalek, R. MLL leukemia and future treatment strategies / R. Marshalek // Arch Pharm Chem Life Sci. – 2015. – Vol.348, №4. – P.221-228.
221. Maru, D.M. Frequent loss of heterozygosity of chromosome 1q in esophageal adenocarcinoma: loss of chromosome 1q21.3 is associated with shorter overall survival / D.M. Maru, R. Luthra, A.M. Correa, et al. // Cancer. – 2009. – Vol.115, №7. – P.1576-1585.
222. Mawad, R. Strategies to reduce relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia / R. Mawad, J.M. Lioberger, J.M. Pagel // Curr Hematol Malig Rep. – 2013. – Vol.8, №2. – P.132-140.
223. McGrattan, P. Jumping translocation in acute monocytic leukemia (M5b) with alternative breakpoint sites in the long arm of donor chromosome 3 / P. McGrattan, A. Logan, M. Humphreys, et al. // Med Oncol. 2010;27(3):667-672.
224. Medeiros, B.C. Cytogenetic heterogeneity negatively impacts outcomes in patients with acute myeloid leukemia / B.C. Medeiros, M. Othus, M. Fang, et al. // Haematologica. – 2015. – Vol.100, №3. – P.331-335.
225. Medeiros, B.C. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia. The Southwest Oncology Group (SWOG) experience / B.C. Medeiros, M. Othus, M. Fang, et al. // Blood. – 2010. – Vol.116, №13. – P.2224-2228.
226. Mehta, A.B. Trisomy 13 and myeloid malignancy – characteristic blast cell morphology: a United Kingdom Cancer Cytogenetics Group survey / A.B. Mehta, B.J. Bain, M. Fitchett, et al. // Br J Haematol. – 1998. – Vol.101, №4. – P.749-752.
227. Mellentin, J.D. The gene for enhancer binding proteins E12/E47 lies at the t(1;19) breakpoint in acute leukemias / J.D. Mellentin, T.A. Murre, P.S. Donlon, et al. // Science. – 1989. – Vol.246, №4928. – P.379-382.
228. Michalova, K. Molecular cytogenetics in diagnostics of malignant diseases / K. Michalova, Z. Zemanova // Cas Lek Cesk. – 2006. – Vol.145, №7. – P.532-537.
229. Middeke, J.M. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of abn(17p) and -5/5q- / J.M.

- Middeke, D. Beelen, M. Stadler, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.120, №12. – P.2521-2528.
230. Middeke, J.M. Outcome of patients with abnl(17p) acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J.M. Middeke, M. Fang, J.J. Cornelissen, et al. // *Blood*. – 2014. – Vol.123, №19. – P.2960-2967.
231. Mitelman, F. Cancer gene fusions detected by massive parallel sequencing / F. Mitelman // *E.C.A. News Letter*. – 2018. – Vol.41. – P.11-14.
232. Mo, X.D. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: No difference in the high- and low-risk groups / X.D. Mo, L.P. Xu, X.H. Zhang, et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol.136, №7. – P.1697-1707.
233. Mohr, B. Karyotypic complexity in acute myeloid leukemia in the context of adverse prognosis / B. Mohr, F. Stolzel, M. Kramer, et al. // *Blood*. – 2013. – Vol.122, №21. – P.489.
234. Moon, J.H. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with monosomal karyotypes / J.H. Moon, Y.J. Lee, S.K. Seo et al. // *Acta Haematol*. – 2015. – Vol.133, №4. – P.327-335.
235. Moorman, A.V. Probes for hidden hyperdiploidy in acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman, R. Clark, M. Farrell, et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 1996. – Vol.16, №1. – P.40-45.
236. Moorman, A.V. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman, S.M. Richards, M. Martineau, et al. // *Blood*. – 2003. – Vol.102, №8. – P.2756-2762.
237. Moorman, A.V. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial / A.V. Moorman, C.J. Harrison, G.A. Buck, et al. // *Blood*. – 2007. – Vol.109, №8. – P.3189-3197.
238. Moorman, A.V. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical

- Research Council ALL97/99 randomised trial / A.V. Moorman, H.M. Ensor, S.M. Richards, et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol.11, №5. – P.429-438.
239. Moorman, A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia / A.V. Moorman // *Blood Reviews.* – 2012. – Vol.26, №3. – P.123-135.
240. Moorman, A.V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / A.V. Moorman // *Haematologica.* – 2016. – Vol.101, №4. – P.407-416.
241. Mosna, F. Complex karyotype, older age, and reduced first-line dose intensity determine poor survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients with long-term follow-up / F. Mosna, C. Papayannidis, G. Martinelli, et al. // *Am J Hematol.* – 2015. – Vol.90, №6. – P.515-523.
242. Motllo, C. Frequency and prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities to the Philadelphia chromosome in young and older adults with acute lymphoblastic leukemia / C. Motllo, J.M. Ribera, M. Morgades et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2018. – Vol.59, №1. – P.146-154.
243. Motllo, C. Frequency and prognostic significance of t(v;11q23)/KMT2A rearrangements in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with risk-adapted protocols / C. Motllo, J.M. Ribera, M. Morgades, et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2017. – Vol.58, №1. – P.145-152.
244. Mottlo, C. Prognostic significance of complex karyotype and monosomal karyotype in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with risk-adapted protocols / C. Mottlo, J.M. Ribera, M. Morgades, et al. // *Cancer.* – 2014. – Vol.120, №2. – P.3958-3964.
245. Mrozek, K. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9;11)(p22;q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: A Cancer and Leukemia Group B study / K. Mrozek, K. Heinonen, D. Lawrence et al. // *Blood.* – 1997. – Vol.90, №11. – P.4532-4538.

246. Mrozek, K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype / K. Mrozek // *Semin Oncol.* – 2008. – Vol.358, №4. – P.365-377.
247. Mrozek, K. Cytogenetics in acute leukemia / K. Mrozek, N.A. Heerema, C.D. Bloomfield // *Blood Rev.* – 2004. – Vol.18, №2. – P.115-136.
248. Nahi, H. Different impact of intermediate and unfavorable cytogenetics at the time of diagnosis on outcome of de novo AML after alloSCT: a long-term retrospective analysis from a single institution / H. Nahi, M. Remberger, M. Machaczka et al. // *Med Oncol.* – 2012. – Vol.29, №4. – P.2348-2358.
249. Nazha, A. Prognostic implications of chromosome 17 abnormalities in the context of monosomal karyotype in patients with acute myeloid leukemia and complex cytogenetics / A. Nazha, H.M. Kantarjian, V.R. Bhatt et al. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2014. – Vol.14, №2. – P.163-171.
250. Nones, K. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis / K. Nones, N. Waddell, N. Wayte, et al. // *Nat Commun.* – 2014. – Vol.5. – P.5224.
251. Nowell, P. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes / P. Nowell, D.A. Hungerford // *J Natl Cancer Inst.* – 1960. – Vol.25. – P.85-109.
252. Numata, A. Retrospective analysis of treatment outcomes in 70 patients with t(8;21) acute myeloid leukemia / A. Numata, K. Fujimaki, T. Aoshima, et al. // *Japan J Clin Oncol.* – 2012. – Vol.53, №7. – P.698-704.
253. Oran, B. Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia / B. Oran, M. Dolan, Q. Cao, et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol.17, №3. – P.356-364.
254. Ortega, V. Complex chromosome rearrangements in B-cell lymphoma: Evidence of chromoanagenesis? A case report / V. Ortega, A. Chaubey, C. Mendiola, et al. // *Neoplasia.* – 2016. – Vol.18, №4. – P.223–228.
255. Pais, A.P. RUNX1 aberrations in ETV6/RUNX1-positive and ETV6/RUNX1-negative patients: its hemato-pathological and prognostic significance in a large

- cohort (619 cases) of ALL / A.P. Pais, P.S. Amare Kadam, G.C. Raje, et al. // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2008. – Vol.25, №6. – P.582-597.
256. Panagopoulos, I. A novel TCF3-HLF fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia with t(17;19)(q22;p13) / I. Panagopoulos, F. Micci, J. Thorsen, et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2012. – Vol.205, №12. – P.699-672.
257. Pang, C. Clinicopathological analysis of near-tetraploidy/tetraploidy acute myeloid leukemia / C. Pang, M.J. Pettenati, T.S. Pardee // *J Clin Pathol.* – 2015. – Vol.68, №3. – P.236-240.
258. Papadimitriou, S.I. P16 inactivation associated with aggressive clinical course and fatal outcome in TEL/AML1-positive acute lymphoblastic leukemia / S.I. Papadimitriou, S. Polychronopoulou, A.A. Tsakiridou, et al. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2005. – Vol.27, №12. – P.675-677.
259. Parma, M. Good outcome for very high risk adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia carrying genetic abnormalities t(4;11)(q21;q23) or t(9;22)(q34;q11), if promptly submitted to allogeneic transplantation, after obtaining a good molecular remission / M. Parma, C. Vigano, M. Fumagalli, et al. // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2015. – Vol.7, №1. – E.2015041.
260. Pasquini, M. Hematopoietic cell transplantation outcomes in monosomal karyotype myeloid malignancies / M. Pasquini, M.J. Zhang, B.C. Medeiros et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.22, №2. – P.248-257.
261. Passerini, V. The presence of extra chromosomes leads to genomic instability / V. Passerini, E. Ozeri-Galai, S. Mirjam, et al. // *Nat Commun.* – 2016. – Vol.15, №7. – P.10754.
262. Paulsson, K. High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursor high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols / K. Paulsson, E. Forestier, M.K. Andersen, et al. // *Haematologica.* – 2013. – Vol.98, №9. – P.1424-1432.
263. Pavletic, S.Z. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation:

- Report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation / S.Z. Pavletic, S. Kumar, M. Mohty, et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.16. – N 7. – P.871-890.
264. Pedersen-Bjergaard, J. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukaemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase / J. Pedersen-Bjergaard, P. Philip // *Blood.* – 1991. – Vol.77, №4. – P.1147-1148.
265. Perkins, A.S. EVI-1, a murine zinc finger proto-oncogene, encodes a sequence-specific DNA-binding protein / A.S. Perkins, R. Fishel, N.A. Jenkins, N.G. Copeland // *Mol Cell Biol.* – 1991. – Vol.11, №5. – P.2665-2674.
266. Pigneux, A. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with AML and 11q23/MLL rearrangement (MLL-r AML) / A. Pigneux, M. Labopin, J. Maertens, et al. // *Leukemia.* – 2015. – Vol.29, №12. – P.2375-2381.
267. Poire, X. Outcome of conditioning intensity in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype in patients over 45 year-old: A study from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group of blood and marrow transplantation (EBMT) / X. Poire, M. Labopin, J.J. Cornelissen et al. // *Am J Hematol.* – 2015. – Vol.90, №8. – P.719-724.
268. Poire, X. Allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukaemia and 17p abnormalities in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / X. Poire, M. Labopin, J. Maertens et al. // *J Hematol Oncol.* – 2017. – Vol.10, №1. – P.20.
269. Poire, X. Allogeneic stem cell transplantation using HLA-matched donors for acute myeloid leukemia with deletion 5q or monosomy 5: a study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT / X. Poire, M. Labopin, E. Polge, et al. // *Haematologica.* – 2019. – May2.

270. Post-transplant relapse / R.T. Maziarz, S. Slater // In: R.T. Maziarz, S. Slater (eds). Blood and Marrow Transplant Handbook. Springer Science Business Media. LLC, 2011. – P.271-276.
271. Primo, D. Genetic heterogeneity of BCR/ABL+ adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: impact the clinical, biological and immunophenotypical disease characteristics / D. Primo, M.D. Taberero, J.J. Perez, et al. // Leukemia. – 2005. – Vol.19, №5. – P.713-720.
272. Propp, S. Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia / S. Propp, F.A. Lizzi // Blood. – 1970. – Vol.36, №3. – P.353-360.
273. Pui, C.H. Isochromosome 17q in childhood acute lymphoblastic leukemia: an adverse cytogenetic feature in association with hyperdiploidy? / C.H. Pui, S.C. Raimondi, D.L. Williams. // Leukemia. – 1988. – Vol.2, №4. – P.222-225.
274. Pui, C.H. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia / C.H. Pui, S.C. Raimondi, R.K. Dodge, et al. // Blood. – 1989. – Vol.73, №7. – P.1963-1967.
275. Pui, C.H. Near-triploid and near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia of childhood / C.H. Pui, A.J. Carroll, D. Head, et al. // Blood. – 1990. – Vol.76, №3. – P.590-596.
276. Pui, C.H. Isochromosomes in childhood acute lymphoblastic leukemia: a collaborative study of 83 cases / C.H. Pui, S.C. Raimondi, J. Schell, et al. // Blood. – 1992. – Vol.79, №9. – P.2384-2391.
277. Pui, C.H. Acute lymphoblastic leukemia / C.H. Pui, L.L. Robinson, A.T. Look // Lancet. – 2008. – Vol.371, №9617. – P.1030-1043.
278. Pui, C.H. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation / C.H. Pui, D. Campana, S. Raimondi, et al. // N Engl J Med. – 2009. – Vol.360, №26. – P.2730-2741.
279. Pullarkat, V. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study / V. Pullarkat, M.L. Slovak, K.J. Kopecky, et al. // Blood. – 2008. – Vol.111, №5. – P.2563-2572.

280. Qin, Y.Z. Allogeneic stem cell transplant may improve the outcome of adult patients with inv(16) acute myeloid leukemia in first complete remission with poor molecular responses to chemotherapy / Y.Z. Qin, L.P. Xu, H. Chen, et al. // *Leuk Lymphoma*. – 2015. – Vol.56, №11. – P.3116-3123.
281. Qin, Y.Z. Prevalence and prognostic significance of *c-KIT* mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a comprehensive large-scale study from a single Chinese center / Y.Z. Qin, H.H. Zhu, Q. Jiang, et al. // *Leukemia Research*. – 2016. – Vol.38, №12. – P.1435-1440.
282. Raimondi, S.C. Hyperdiploid (47-50) acute lymphoblastic leukemia in children / S.C. Raimondi, P.K. Roberson, C.H. Pui, et al. // *Blood*. – 1992. – Vol.79, №12. – P.3245-3252.
283. Raimondi, S.C. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia / S.C. Raimondi // *Blood*. – 1993. – Vol.81, №9. – P.2237-2251.
284. Raimondi, S.C. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia / S.C. Raimondi, C.H. Pui, M.L. Hancock, et al. // *Leukemia*. – 1996. – Vol.10, №2. – P.213-224.
285. Raimondi, S.C. Near-triploidy and near-tetraploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia association with B-lineage blast cells carrying the ETV6-RUNX1 fusion, T-lineage immunophenotype, and favorable outcome / S.C. Raimondi, Y. Zhou, S.A. Shurtleff, et al. // *Cancer Genet Cytogenet*. – 2006. – Vol.169, №1. – P.50-57.
286. Rausch, T. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations / T. Rausch, D.T. Jones, M. Zapatka, et al. // *Cell*. – 2012. – Vol.148, №1-2. – P.59-71.
287. Raynaud, S.D. Cytogenetic abnormalities associated with the t(12;21): a collaborative study of 169 children with t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia / S.D. Raynaud, N. Dastugue, D. Zoccola, et al. // *Leukemia*. – 1999. – Vol.13, №9. – P.1325-1330.

288. Reismuller, B. High hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) – a 25-year population-based survey of the Austrian ALL-BFM (berlin-Frankfurt-Munster) Study Group / B. Reismuller, M. Steiner, H. Pichler, et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2016. – Vol.64, №6. – P.1-8.
289. Ribera, J.M. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation / J.M. Ribera, O. Garcia, P. Montesinos, et al. // *Br J Haematol*. – 2012. – Vol.159, №1. – P.78-81.
290. Ribera, M. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial / J. M. Ribera, J.J. Ortega, A. Oriol, et al. // *Haematologica*. – 2002. – Vol.87, №2. – P.154-166.
291. Rieder, H. Prognostic significance of additional chromosome abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia / H. Rieder, W.D. Ludwig, W. Gassmann, et al. // *Br J Hematol*. – 1996. – Vol.95, №4. – P.678-691.
292. Righolt, C. Shattered and stitched chromosomes – chromothripsis and chromoanaphythesis - manifestation of a new chromosome crisis / C. Righolt, S. Mai // *Genes, Chromosomes Cancer*. – 2012. – Vol.51, №11. – P.975–981.
293. Rogers, H.J. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with $inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$: bone marrow pathology group study / H.J. Rogers, J.W. Vardiman, J. Anastasi, et al. // *Haematologica*. – 2014. – Vol.99, №5. – P.821-829.
294. Romana, S.P. The $t(12;21)$ of acute lymphoblastic leukemia results in a $tel-AML1$ gene fusion / S.P. Romana, M. Mauchauffe, M. Le Coniat, et al. // *Blood*. – 1995. – Vol.85, №12. – P.3662-3670.
295. Rubnitz, J.E. Favorable impact of the $t(9;11)$ in childhood acute myeloid leukemia / J.E. Rubnitz, S.C. Raimondi, X. Tong, et al. // *J Clin Oncology*. – 2002. – Vol.20, №9. – P.2302-2309.

296. Rucker, F. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome / F. Rucker, R.F. Schlenk, L. Bullinger, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.119, №9. – P.2114-2121.
297. Rucker, F.G. Disclosure of candidate genes in acute myeloid leukemia with complex karyotypes using microarray-based molecular characterization / F.G. Rucker, L. Bullinger, C. Schwaenen et al. // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol.24, №24. – P.3887-3894.
298. Rucker, F.G. Chromothripsis is linked to TP53 alteration, cell cycle impairment, and dismal outcome in acute myeloid leukemia with complex karyotype / F.G. Rucker, A. Dolnik, T.J. Blatte, et al. // *Haematologica*. – 2018. – Vol.103, №1. – E.17-20.
299. Ruggeri, A. Unrelated cord blood transplantation for acute leukemia diagnosed in the first year of life: outcomes and risk factor analysis / A. Ruggeri, F. Volt, F. Locatelli, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2016. – Vol.23, №1. – P.96-102.
300. Saito, Y. CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVI1 expression / Y. Saito, S. Nakahata, N. Yamakawa et al. // *Leukemia*. – 2011. – Vol.25, №6. – P.921-931.
301. Sandahl, J.D. Ploidy and clinical characteristics of childhood acute myeloid leukemia: a NOPHO-AML study / J.D. Sandahl, E. Kjeldsen, J. Abrahamsson, et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2014. – Vol.53, №8. – P.667-675.
302. Sanjuan-Pla, A. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia / A. Sanjuan-Pla, C. Bueno, C. Prieto, et al. // *Blood*. – 2015. – Vol.126, №25. – P.2676-2685.
303. Schlenk, R.F. HLA-identical sibling allogeneic transplant versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR / R.F. Schlenk, M.C. Pasquini, W.S. Perez, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol.14, №2. – P.187-196.

304. Schlenk, R.F. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup / R.F. Schlenk, A. Benner, J. Krauter, et al. // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol.22, №18. – P.3741-3750.
305. Schmid-Hieber, M. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation / M. Schmidt-Hieber, I.W. Blau, G. Richter, et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol.198, №2. – P.135-143.
306. Schmid, C. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype – results from a prospective pilot study / C. Schmid, M. Schleuning, J. Tischer et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.47, №1. – P.46-53.
307. Schoch, C. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalance and a specific gene expression profile / C. Schoch, W. Kern, A. Kohlmann et al. // *Gene Chromosomes Cancer.* – 2005. – Vol.43, №3. – P.227-238.
308. Schoch, C. Genomic gains and losses influence expression levels of genes located within the affected regions: a study on acute myeloid leukemias with trisomy 8, 11, or 13, monosomy 7, or deletion 5q / C. Schoch, A. Kohlmann, M. Dugas, et al. *Leukemia.* – 2005. – Vol.19, №7. – P.1224-1228.
309. Schoch, C. Loss of genetic material is more common than gain in acute myeloid leukemia with complex aberrant karyotype: a detailed analysis of 125 cases using conventional chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization including 24-color FISH / C. Schoch, T. Haferlach, S. Bursch et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2002. – Vol.35, №1. – P.20-29.
310. Schoch, C. Patients with de novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients / C. Schoch, T. Haferlach, D. Haase, et al. // *Br J Haematol.* – 2001. – Vol.112, №1. – P.118-126.
311. Secker-Walker, L.M. Prognostic significance of the balanced t(1;19) and unbalanced der(19)t(1;19) translocations in acute lymphoblastic leukemia / L.M.

- Secker-Walker, R. Berger, P. Fenaux, et al. // *Leukemia*. – 1992. – Vol.6, №5. – P.363-369.
312. Seeger, K. Relapse of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: A matched-pair analysis / K. Seeger, A. von Stackelberg, T. Taube, et al. // *J Clin Oncol*. – 2001. – Vol.19, №13. – P.3188-3193.
313. Seeger, K. TEL-AML 1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the Berlin-Frankfurt-Münster Study Group / K. Seeger, H.P. Adams, D. Buchwald, et al. // *Blood*. – 1998. – Vol.91, №5. – P.1716-1722.
314. Shih, L.Y. Characterization of fusion partner genes in 114 patients with de novo acute myeloid leukemia and MLL rearrangement / L.Y. Shin, D.C. Liang, J.F. Fu et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol.20, №2. – P.218-223.
315. Shih, L.Y. Lack of TEL-AML1 fusion transcript resulting from a cryptic t(12;21) in adult B lineage acute lymphoblastic leukemia in Taiwan / L.Y. Shih, T.B. Chou, D.C. Liang, et al. // *Leukemia*. – 1996. – Vol.10, №9. – P.1456-1458.
316. Shlenk, R.F. HLA-identical sibling allogeneic transplant versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR / R.F. Shlenk, M.C. Pasquini, W.S. Perez, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol.14, №2. – P.187-196.
317. Shlenk, R.F. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup / R.F. Shlenk, A. Benner, J. Krauter, et al. // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol.22, №18. – P.3741-3750.
318. Short, N.J. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor / N.Y. Short, H.M. Kantarjian, K. Sasaki, et al. // *Am J Haematol*. – 2017. – Vol.92, №3. – P.238-243.
319. Shurtleff, S.A. 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 / S.A. Shurtleff, A. Buijs, F.G. Behm, et al. // *Leukemia*. – 1995. – Vol.9, №12. – P.1985-1989.
320. Sinha, C. Core binding factor acute myeloid leukemia: new prognostic categories and therapeutic opportunities / C. Sinha, L.C. Cunningham, P.P. Liu // *Semin Haematol.* – 2015. – Vol.52, №3. – P.215-222.
321. Slolzel, F. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia / F. Stolzl, B. Mohr, M. Kramer, et al. // *Blood Cancer J.* – 2016. – Vol.15, №6. – E386.
322. Smith, M.L. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia / M.L. Smith, R.K. Hills, D. Grimwade // *Blood Rev.* – 2011. – Vol.25, №1. – P.39-51.
323. Solh, M. Core binding factor acute myeloid leukemia: heterogeneity, monitoring, and therapy / M. Solh, S. Yohe, D. Weisdorf, C. Ustun // *Am J Haematol.* – 2014. – Vol.89, №12. – P.1121-1131.
324. Spyridonidis, A. Outcomes and prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT / A. Spyridonidis, M. Labopin, C. Schmid, et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol.26, №6. – P.1211-1217.
325. Stams, W.A. Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL and their relation with drug sensitivity and clinical outcome / W.A. Stams, H.B. Beverloo M.L. den Boer, et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol.20, №3. – P.410-416.
326. Steinhilber, D. How to effectively treat acute leukemia patients bearing MLL-rearrangements? / D. Steinhilber, R. Marschalek. // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol.147. – P.183-190.
327. Stelljes, M. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial / M. Stelljes, D.W. Beelen, J. Braess et al. // *Haematologica*. – 2011. – Vol.96, №7. – P.972-979.

328. Stephens, P.J. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development / Stephens PJ, Greenman C.D, Fu B, et al. // Cell. – 2011. – Vol.144, №1. – P.27–40
329. Stölzel, B. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia / F. Stölzel, B. Mohr, M. Kramer, et al. // Blood Cancer Journal. – 2016. – Vol.15, №6. – E.386.
330. Strickland, S.A. Independent prognostic significance of monosomy 17 and impact of karyotype complexity in monosomal karyotype/ complex karyotype acute myeloid leukemia: results from four ECOG-ACRIN prospective therapeutic trials / S.A. Strickland, Z. Sun, R.P. Ketterling et al. // Leuk Res. – 2017. – Vol.59. – P.55-64.
331. Sun, J. De novo acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): a clinicopathologic and cytogenetic study of an entity recently added to the WHO classification / J. Sun, S.N. Konoplev, X. Wang, et al. // Mod Pathol. – 2011. – Vol.24, №3. – P.384-389.
332. Sutcliffe, M.J. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI standard-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group (COG) initiative / M.J. Sutcliffe, J.J. Shuster, H.N. Sather, et al. // Leukemia. – 2005. – Vol.19, №5. – P.734-740.
333. Sutton, R. Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia / R. Sutton, P.J. Shaw, N.C. Venn, et al.] // Br J Haematol. – 2015. – Vol.168, №3. – P.395-404.
334. Tamai, H. Clinical features of the adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: A co-operative multicenter study / H. Tamai, H. Yamaguchi, H. Hamaguchi, et al. // Int J Hematol. – 2008. – Vol.87, №2. – P.195-202.
335. Tang, F.F. Monitoring of post-transplant CBFB-MYH11 as minimal residual disease, rather than KIT mutations, can predict relapse after allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults with inv(16) acute leukaemia / F.F.

- Tang, L.P. Xu, X.H. Zhang, et al. // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol.180, №3. – P.448-451.
336. Tauro, S. High-hyperploidy in Philadelphia positive adult acute lymphoblastic leukemia: case-series and review of literature / S. Tauro, D. McMullan, M. Griffiths, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol.31, №9. – P.763-766.
337. Testa, J.R. Evolution of karyotypes in acute nonlymphocytic leukemia / J.R. Testa, U. Mintz, J.D. Rowley, et al. // *Cancer Res.* – 1979. – Vol.39, №9. – P.3619-3627.
338. Testoni, N. 3q21 and 3q26 cytogenetic abnormalities in acute myeloblastic leukemia: biological and clinical features / N. Testoni, G. Borsaru, G. Martinelli, et al. // *Haematologica.* – 1999. – Vol.84, №8. – P.690-694.
339. Tomizawa, D. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group / D. Tomizawa, M. Kato, H. Takahashi, et al. // *Int J Hematol.* – 2015. – Vol.102, №5. – P.602-610.
340. Tomizawa, D. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group / D. Tomizawa, M. Kato, H. Takahashi, et al. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol.52, №7. – P.808-813.
341. Uckun, F. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group / F. Uckun, M. Sensel, H. Sather, et al. // *J Clin Oncol.* – 1998. – Vol.16, №2. – P.527-535.
342. Ustun, C. Emerging diagnostic and therapeutic approaches in core binding factor acute myeloid leukaemia / C. Ustun, G. Marcucci // *Curr Opin Hematol.* – 2015. – Vol.22, №2. – P.85-91.
343. Van den Brink, M.R. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy / M.R. Van den Brink, D.L. Porter, S. Giralay, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol.16, №S1. – P.138-145.

344. Van Gelder, M. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia / M. van Gelder, L.C. Wreede, J. Schetelig et al. // *Leukemia*. – 2013. – Vol.27, №4. – P.879-888.
345. Vey, N. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LAL-94 study / N. Vey, X. Thomas, C. Picard, et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol.20, №12. – P.2155-2161.
346. Voutiadou, G. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia defines a distinct subgroup within the adverse cytogenetic risk category / G. Voutiadou, G. Papaioannou, M. Gaitatzi, et al. // *Cancer Genetics*. – 2013. – Vol.206, №1-2. – P.32-36.
347. Xiao, H. Mutations in epigenetic regulators are involved in acute lymphoblastic leukemia relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / H. Xiao, L.M. Wang, Y. Luo, et al. // *Oncotarget*. – 2015. – Vol.7, №3. – P.2696-2708.
348. Wan, T.S.K. Significance of cytogenetics in leukemia diagnostics / T.S.K. Wan, E.K.S. Hui, M.H.L.Ng // *Current Genetic Medicine Reports*. – 2018. – Vol.6, №4. – P.165-175.
349. Wang, L. Tyrosine kinase inhibitor for treatment of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation candidate with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia / L. Wang, D.H. Liu // *Chinese Med J*. – 2017. – Vol.130, №2. – P.127-129.
350. Wang, Y. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of patients with mixed-lineage-leukemia-rearranged acute leukemia: results from a prospective, multi-center study / Y. Wang, Q.F. Liu, Y.Z. Qin, et al. // *Am J Hematol*. – 2014. – Vol.89, №2. – P.130-136.
351. Wawrzyniak, E. Different prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype with total or partial monosomies determined by FISH:

- Retrospective PALG study / E. Wawrzyniak, A. Wierzbowska, A. Kotkowska et al. // *Leukemia Res.* – 2013. – Vol.37, №3. – P.293-299.
352. Weisser, M. Advanced age and high initial WBC influence the outcome of inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) positive AML / M. Weisser, C. Haferlach, T. Haferlach, S. Schnittger // *Leuk Lymphoma.* – 2007. – Vol.48, №11. – P.2145-2151.
353. Wetzler, M. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a study of the Cancer and Leukemia Group B / M. Wetzler, R.K. Dodge, K. Mrozek et al. // *Leukemia.* – 2004. – Vol.124, №3. – P.275-288.
354. Wetzler, M. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of GALGB Study 10001 (Alliance) / M. Wetzler, D. Watson, W. Stock et al. // *Haematologica.* – 2014. – Vol.99, №1. – P.111-115.
355. Wierzbowska, A. Concomitance of monosomal karyotype with at least 5 chromosomal abnormalities is associated with dismal treatment outcome of AML patients with complex karyotype – retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG) / A. Wierzbowska, E. Wawrzyniak, M. Siemeiniuk-Rys et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2017. – Vol.58, №4. – P.889-897.
356. Williams, D.L. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia / D.L. Williams, A. Tsiatis, G.M. Brodeur, et al. // *Blood.* – 1982. – Vol.60, №4. – P.864-871.
357. Winters, A.C. MLL-rearranged leukemias – an update on science and clinical approaches / A.C. Winters, K.M. Bernt // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol.5. – E.4.
358. Wrzesien-Kus, A. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive and/or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia-retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG) / A. Wrzesien-Kus, T. Robak, A. Pluta, et al. // *Ann Hematol.* – 2006. – Vol.85, №6. – P.366-373.

359. Yagyu, S. Late appearance of a Philadelphia chromosome in a patient with therapy-related acute myeloid leukemia and high expression of EVI1 / S. Yagyu, A. Morimoto, N. Kakazu, et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2008. – Vol.180, №2. – P.115-120.
360. Yamazaki, H. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in *inv(3)(q21;q26)* by activating EVI1 expression / H. Yamazaki, M. Suzuki, A. Otsuki et al. // *Cancer Cell.* – 2014. – Vol.25, №4. – P.415-427.
361. Yanada, M. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission / M. Yanada, S. Kurosawa, T. Yamaguchi, et al. // *Haematologica.* – 2012. – Vol.97, №6. – P.915-918.
362. Yang, H. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over chemotherapy alone in the treatment of acute myeloid leukemia patients with mixed lineage leukemia (MLL) rearrangements / H. Yang, S. Huang, C.-Y. Zhu, et al. // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol.2, №22. – P.2315-2323.
363. Yang, W. MLL-rearranged mixed phenotype acute leukemia masquerading as B-cell ALL / W. Yang, P. Tran, Z. Khan, et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2017. – Vol.58, №6. – P.1498-1501.
364. Yeh, S.P. Anti-leukemic therapies induce cytogenetic changes of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells / S.P. Yeh, W.J. Lo, C.L. Lin et al. // *Ann Hematol.* – 2012. – Vol.91, №2. – P.163-172.
365. Yoon, J.H. Identification of molecular and cytogenetic risk factors for unfavorable core-binding factor-positive adult AML with post-remission treatment outcome analysis including transplantation / J.H. Yoon, H.J. Kim, J.W. Kim, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.49, №12. – P.1466-1474.
366. Yoon, J.H. Stratification of de novo adult acute myelogenous leukemia with adverse-risk karyotype: can we overcome the worse prognosis of adverse-risk group acute myelogenous leukemia with hematopoietic stem cell transplantation? / J.H. Yoon, H.J. Kim, S.H. Shin et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.20, №1. – P.80-88.

367. Yoshimi, A. EVI-1 represses PTEN expression and activates P13K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins / A. Yoshimi, S. Goyama, N. Watanabe-Okochi, et al. // *Blood*. – 2011. – Vol.117, №13. – P.3617-3628.
368. Yuasa, M. Prognostic significance of the cytogenetic evolution after the hematopoietic stem cell transplantation in adult acute myeloid leukemia / M. Yuasa, N. Uchida, D. Kaji, et al. // *Blood*. – 2013. – Vol.122, №21. – P.1391.
369. Zaccaria, A. Chromosome studies in patients with nonlymphocytic or acute lymphocytic leukemia submitted to bone marrow transplantation - results of European cooperative study / A. Zaccaria, G. Rosti, N. Testoni, et al. // *Cancer Genet Cytogenet*. – 1987. – Vol.26, №1. – P.51-58.
370. Zemanova, Z. Prognostic value of structural chromosomal rearrangements and small cell clones with hyperdiploidy in children with acute lymphoblastic leukemia / Z. Zemanova, K. Mychalova, L. Sindelarova, et al. // *Leukemia Res*. – 2005. – Vol.29, №3. – P.273-281.
371. Zemanova, Z. Mechanism of formation of complex chromosomal aberrations in patients with myelodysplastic syndromes: clonal evolution or chromothripsis? / Z. Zemanova, K. Michalova, J. Brezinova, et al. // *Leuk Res*. – 2015. – Vol.39, №S1. – P.86-87.
372. Zhao, J. Clinical and molecular biologic characteristics of 36 cases of leukemia with 11q23/ml1 / J. Zhao, Y.M. Yin, Y.L. Zhao, et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2010. – Vol.18, №6. – P.1381-1385.
373. Jentsch, M. Prognostic impact of the CD34+/CD38- cell burden in patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation / M. Jentsch, M. Bill, D. Nicolet, et al. // *Am J Hematol*. – 2017. – Vol.92, №4. – P.388-396.