С.В. Андреєва
Н.В. Кавардакова
В.Д. Дроздова

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології» АМН України, Київ, Україна

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНОМАЛІЙ ХРОМОСОМ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Ключові слова: *гостра мієлоїдна лейкемія, діти, хромосомні аномалії, критерії прогнозу.*

Резюме. *Представлені результати цитогенетичних досліджень лейкемічних клітин у 75 дітей із уперше встановленим діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії. На основі клініко-гематологічних досліджень визначено, що характеристика хромосомних перебудов виступає незалежним прогностичним критерієм, який доповнює оцінку злоякісності процесу, корелює з результатами безподійної виживаності хворих у стані ремісії. Доведена найбільша невизначеність цитогенетичної групи проміжного прогнозу внаслідок чисельності різнопланових невдач терапії.*

ВСТУП

Цитогенетичний аналіз при гострій лейкемії (ГЛ) має важливе значення для визначення діагнозу і прогнозу, а також призначення адекватної хіміотерапії (ХТ) [1]. Ідентифікація специфічності хромосомних аномалій, їх кореляція з цитоморфологічними, імунними ознаками лейкемічного клону та результатами цитостатичної терапії передбачають нове розуміння особливостей перебігу захворювання у такій гетерогенній групі неоплазій, як гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) [2].

На основі клінічних та гематологічних критеріїв прогнозу пацієнтів із ГМЛ віком до 18 років відносять до однієї з двох груп ризику — стандартного (ГСР) чи високого (ГВР). Індукційна терапія для пацієнтів клінічної ГВР більш інтенсивна, ніж для пацієнтів ГСР (у протоколі AML-BFM-98/2002 друга індукція «HAM», аутологічна чи алогенна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК) після першої ремісії) [3].

Щодо прогнозу перебігу злоякісного процесу й ефективності лікування за хромосомними аномаліями виділяють групи зі сприятливим (ГСП), проміжним (ГПП) та несприятливим (ГНП) прогнозом.

Цитогенетичну ГСП відносять до ГСР, дві інші — до ГВР [4]. Класифікація ГМЛ за цитогенетичними характеристиками базується, в основному, на структурних перебудовах [5]. Зв'язок певних хромосомних аномалій з підтипами ГМЛ за франко-американо-британською класифікацією (ФАБ) дозволив уточнити місця ушкоджень у генах на молекулярному рівні. Молекулярно-біологічні дослідження показали, що райони ушкоджень, особливо при транслокаціях, виявляють у генах, які виконують різні функції, включаючи гени, які кодують транскрипційні фактори або відповідають за диференціювання [6]. Таким чином, цитогенетичні дослідження при ГМЛ можуть не тільки підтвердити механізм розвитку лейкемії, але і обґрунтувати необхідну інтенсивність терапії.

За сукупністю даних доступної літератури по цитогенетичним аномаліям при ГМЛ у дітей до ГСП відносяться транслокації t(8;21)(q22;q22), t(15;17) (q22;q11-q21), t(16;16) (pl3;q22) та перицентрична інверсія inv(16)(pl3q22); до ГНП— моносомія хромосоми 5 або 7 (-5/-7), делеція довгого плеча хромосоми 5 або 7 (5q-/7q-), транслокація t(9;22)(q34;q11), t(6;9)(p23;q34), t(9;11)(p22;q23); t(3;3)(q21;q26) або парацентрична інверсія inv(3)(q21q26), аномалії за участю короткого плеча хромосоми 17p, диску довгого плеча 11q23 та більше трьох аномалій в одному клоні; до ГПП — наявність трисомії по хромосомам 8, 11, 21, нормальний та мозаїчні каріотипи [7]. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження показали, що у випадках з нормальним каріотипом виявляють субмікроскопічні генетичні поломки, які дають ключ до розуміння біології ГМЛ у цих пацієнтів. Найчастіше відзначають перебудови в генах *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MIX* [8, 9].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичне дослідження лейкемічних клітин кісткового мозку (КМ) було результативно проведено у 75 пацієнтів з ГМЛ (ГМЛ *de novo*, вторинна ГМЛ після МДС, гостра гібридна лейкемія з перевалено мієлоїдними маркерами (ГГЛ)) на час встановлення діагнозу. Серед пацієнтів було 36 дівчаток і 39 хлопчиків. Вік хворих становив у середньому 10,6 року і коливався від 10 міс до 18 років.

Для цитогенетичних досліджень препарати метафазних хромосом готували за загально визнаною методикою [10] і фарбували за GTG-методом. Виявлені хромосомні аномалії описували згідно ISCN 1995 [4]. Наявність хромосомних аномалій у лейкемічному клоні підтверджували за умов, коли дві або більше метафазних клітин мали ідентичні аномалії чи додаткові хромосоми, а також, коли три чи більше метафазних клітин мали ідентичні моносомії. Нормальним клон вважали тоді, коли не менше ніж у 20 проаналізованих та в 10 каріотипованих метафазних клітинах не було виявлено хромосомних аномалій.

Клініко-гематологічні критерії ризику включали: ФАБ-тип ГМЛ з урахуванням морфологічних, цитохімічних та імунофенотипових ознак бластних клітин

(Ml-, M2 з паличками Ауера, M3-, M4eo — ГСР, M0-, M2-, M4-, M5-, M6-, M7 — ГВР); досягнення повної чи часткової ремісії після I індукції (AIE) або після II індукції (HAM). За цими показниками проводили стратифікацію пацієнтів за клінічними групами ризику — ГСР та ГВР. Враховували також об'єм ініціальної маси пухлини, ініціальний лейкоцитоз — > 50 Г/л або < 50 Г/л, наявність ураження ЦНС, нозологічну структуру токсичних хіміотерапевтичних уражень і вторинних клінічних ускладнень під час нагляду. Крім того, оцінювали результативність терапії з урахуванням таких подій: тривалість повної комплексної ремісії, рецидив (за категоріями — пізній, ранній, надто ранній) та летальність, у тому числі рання смерть (до досягнення ремісії), рефрактерність до ХТ, смерть від інфекційно-токсичних ускладнень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Цитогенетичні дослідження проводили в термін з 09.1993 по 04.1996 р. та з 02.2003 по 06.2007 р. До клінічної ГСР згідно з зазначеними критеріями ризику було віднесено — 28 пацієнтів (37%), до ГВР — 47 пацієнтів (63%).

Для встановлення прогностичного значення хромосомних аномалій при ГМЛ усіх пацієнтів за відомими цитогенетичними критеріями умовно поділили на групи прогнозу: ГСП — 7 пацієнтів, ГПП — 30 пацієнтів, ГНП — 38 пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ГМЛ за клінічними групами ризику в залежності від цитогенетичної прогностичної групи

Цитогенетична група прогнозу	Кількість пацієнтів, n	Клінічна група ризику	
		ГСР, n (%)	ГВР, n (%)
Усі пацієнти	75	28 (37)	47 (63)
ГСП	7	7 (100)	0 (0)
ГПП	30	16 (53)	14 (47)
ГНП	38	5 (13)	33 (87)

При співставленні груп цитогенетичного прогнозу та груп клінічного ризику найбільш складною була цитогенетична ГПП, яка майже порівно включала пацієнтів із клінічних ГСР та ГВР; до цитогенетичної ГНП ввійшло 5 пацієнтів з клінічної ГСР (див. табл. 1).

Як свідчать наведені в табл. 2 дані, найбільш чисельними у ГПП були випадки Ml-, M2-, M3-ФАБ-варіанти ГМЛ та вторинні ГМЛ, а в ГНП — Ml-, M4-, M5-ГМЛ та ГГЛ. Тобто розподіл між групами клінічного ризику та цитогенетичного прогнозу здебільшого співпадав із критеріями їх прогнозу за морфологічними варіантами ГМЛ.

До цитогенетичної ГСП віднесено 7 пацієнтів: 3 дівчинки та 4 хлопчика. Середній вік у групі становив 10,9 ± 1,9 року. В ініціальній клініко-гематологічній характеристиці гіперпластичний синдром (збільшення печінки > 3 см та/або селезінки, та/або збільшення лімфатичних вузлів > 1 см, та/або гіперплазія ясен) відзначали у 3 (42,8%) пацієнтів, середній рівень гемоглобіну становив 88,6 ± 12,5 г/л, кількість тромбоцитів — 35,0 ± 12,0 Г/л, лейкоцитів — 48,5 ± 14,0 Г/л. У 3 (42,8%) пацієнтів зафіксовано високий лейкоцитоз (від 50,0 до > 100,0 Г/л). Аналіз розподілу випадків залежно від кількості бластних клітин засвідчив значний відсоток випадків із високим вмістом останніх як у периферичній крові (ПК) — 41,0 ± 12,3%, так і в КМ — 64,7 ± 8,5% (у межах коливань 50,6 ÷ 100,0%).

За цитогенетичною характеристикою у 2 пацієнтів лейкемічний клон мав перицентричну інверсію inv(16)(p13q22), яка характерна для M4eo-ГМЛ, у 2 — транслокацію t(8;21)(q22;q22), що описана при M2-, M1- та M4-ГМЛ та у 3 — t(15;17)(q22;ql 1), яка є цитогенетичним маркером M3-ГМЛ [2]. Слід зазначити, що за ФАБ-типом всі описані спостереження відносилися до клінічної ГСР ГМЛ (M2-2, M3-2, M4eo-3).

До цитогенетичної ГПП віднесено 30 пацієнтів: 15 дівчаток та 15 хлопчиків. Середній вік у цій групі становив 10,0 ± 0,9 року. В ініціальній клініко-гематологічній характеристиці гіперпластичний синдром спостерігали у 16 (53,3%) пацієнтів, середній рівень гемоглобіну становив 79,7 ± 3,4 г/л, кількість тромбоцитів — 101,6 ± 19,6 Г/л, лейкоцитів — 21,9 ± 7,9 Г/л. 3 (10,0%) пацієнти мали високий лейкоцитоз (від 50,0 до > 100,0 Г/л), тобто частота показника була приблизно у 4 рази нижча, ніж у ГСП. Розподіл випадків залежно від кількості бластних клітин свідчив про питому вагу випадків із високим вмістом бластних клітин у ПК — 35,3 ± 5,1% та у КМ — 66,4 ± 4,4% (у межах коливань 57,0 ÷ 100,0%).

Цитогенетична характеристика 25 пацієнтів цієї групи показала мозаїчні каріотипи, які згідно з даними літератури і повинні були бути віднесені до групи проміжного цитогенетичного ризику. Каріотипи лейкемічних клітин за структурою клонів (рис. 1) згруповані наступним чином: аномальний клон (А) — 6 випадків; аномальний та нормальний (А/Н) клони — 5 випадків; аномальний та білятетраплоїдний клони (А/4n±) — 5 випадків; аномальний, білятетраплоїдний та нормальний (А/4n±/Н) клони — 6 випадків; гіпердиплоїдний (48 хромосом) зі структурними аномаліями, білятетраплоїдний та нормальний (48+А/4n±/Н) — 3 випадки.

Аналіз цих аномалій показав, що найчастіше в перебудови залучалося довге плече хромосом 21 (21q10, 21q21, 21q22) — 9 випадків, 15(15q22) — 8 випадків, 8 (8q22, 8q24) та 17 (17q11) — по 7 випадків. Окрім того, виявляли трисомії по хромосомам 9, 10, 11, 16, 22 (по 2 випадки). Найчастішим типом перебудов були транслокації (16 випадків) та делеції (7 випадків). У структур-

Таблиця 2

Розподіл випадків за ФАБ-варіантом ГМЛ згідно з групами цитогенетичного прогнозу

Група прогнозу	M1, n (%)	M2, n (%)	M3, n (%)	M4, n (%)	M5, n (%)	M6, n (%)	M7, n (%)	Вторинна ГМЛ, n (%)	ГГЛ, n (%)
Усі пацієнти, n = 75	8 (11)	11 (16)	12 (17)	15 (20)	10 (13)	3 (4)	4 (5)	7 (9)	5 (7)
ГСП, n = 7	0 (0)	2 (29)	2 (29)	3 (42)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ГПП, n = 30	4 (13)	6 (20)	8 (27)	3 (10)	1 (3)	1 (3)	2 (7)	5 (17)	0 (0)
ГНП, n = 38	4 (11)	3 (8)	2 (5)	9 (24)	9 (24)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	5 (13)

ні перебудови не залучалися хромосоми 3-, 5-, 6-, 7-, 10-, 11-, 16-, 19-ї пари та статеві хромосоми. Привертає увагу той факт, що за клінічною характеристикою в цю групу увійшли 14 пацієнтів з ГВР за ФАБ-типом (М1-, М2-, М4-, М5-, М6-, М7-, вторинні та ГГЛ).

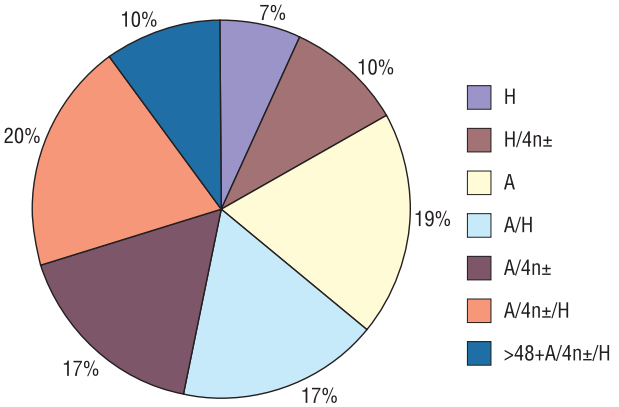

Рис. 1. Розподіл каріотипів лейкемічних клітин за структурою клонів у цитогенетичній ГПП у пацієнтів із ГМЛ

До ГНП віднесено 38 пацієнтів: 18 дівчаток та 20 хлопчиків. В ініціальній клініко-гематологічній характеристиці гіперпластичний синдром відзначали у 25 (80,6%) пацієнтів, середній рівень гемоглобіну становив 80,6 ± 3,9 г/л, кількість тромбоцитів — 51,6 ± 8,3 Г/л, лейкоцитів — 45,1 ± 9,8 Г/л. У 10 (28,0%) пацієнтів відзначали високий лейкоцитоз (від 50,0 до > 100,0 Г/л), що суттєво менше, ніж у ГСП. Кількість випадків з високим ініціальним відсотком бластних клітин була менше, ніж у ГСП, а саме: у ПК — 34,7 ± 4,9%, у КМ — 65,4 ± 3,6% (у межах коливань 50,0 ÷ 100,0%).

Каріотипи лейкемічних клітин у ГНП за структурою клонів згруповані наступним чином (рис. 2): аномальний клон (А) — 15 випадків; аномальний та нормальний (А/Н) клони — 8 випадків; аномальний та білятетраплоїдний клони (А/4n±) – 7 випадків; аномальний, білятетраплоїдний та нормальний (А/4 n±/Н) клони — 1 випадок; еволюція, білятетраплоїдний та нормальний (Е/4n±/Н) клони — 7 випадків; незалежні клони — 1 випадок; гіпердиплоїдний (50 хромосом) зі структурними аномаліями, білятетраплоїдний та нормальний (50+А/4n±/Н) — 4 випадки.

Аналіз хромосомних перебудов у ГНП показав, що найчастіше до перебудов залучалося довге та коротке плече хромосоми 11 (11p13, 11p15, 11q13, 11q14, 11q21, 11q23) — 9 випадків, хромосоми 16 (16p13, 16q22) —9 випадків. Переважним типом перебудов були транслокації (18 випадків) та делеції (27 випадків). У структурні перебудови не залучалися хромосоми 4-, 10-, 18-, 19-, 20-ї пари та статеві хромосоми. Окрім цього, було виявлено 5 випадків гіпердиплоїдних клонів, які не визнають як звичайні аномалії при ГМЛ. Літературні джерела свідчать, що гіпердиплоїдія в каріотипі більш характерна для ГЛЛ [2], але поодинокі публікації останніх років показали, що гіпердиплоїдію дуже рідко можна відзначати і при ГМЛ у дорослих [11]. При М4-ГМЛ нами вперше виявлено транслокацію t(9;13)(p15;q14) та t(11;13)(p13;q14). У 5 випадках (М1-, М2-, М4-, М7-ГМЛ та ГГЛ) встановлено еволюцію пухлинного клону. Ці знахідки, зазвичай, присутні при рецидивах ГЛ і значно погіршують прогноз перебігу захворювання [12]. У 2 випадках зареєстрована присутність 2 незалежних клонів зі структурними перебудовами.

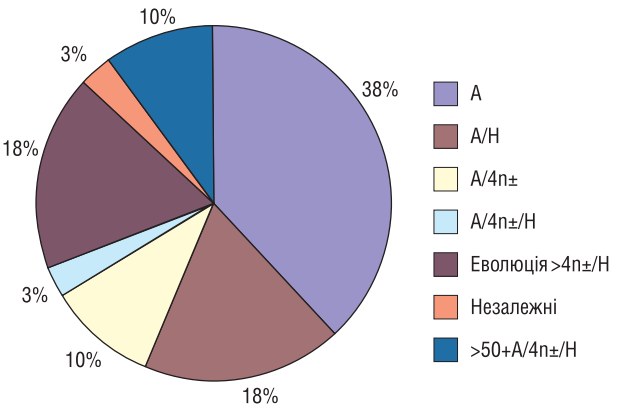

Рис. 2. Розподіл каріотипів лейкемічних клітин за структурою клонів у цитогенетичній ГНП у пацієнтів із ГМЛ

Цікаві результати були отримані при аналізі інфекційно-токсичних ускладнень, що виникли під час ХТ. Найбільш тяжкі форми інфекційних ускладнень та геморагічних проявів виявляли у цитогенетичних ГСП та ГПП (4 випадки, що становило 56%, та 16 випадків — 63% відповідно) проти теоретично більш очікуваних у ГНП, де вони не перевищували 16% (6 випадків з 38 обстежених). Таким чином, не можна визнати наявність асоціації ступеню ризику інфекційно-токсичних проблем у перебігу захворювання з цитогенетичною групою прогнозу, тобто з характеристикою змін у каріотипі лейкемічних клітин. Можливо для доказовості такого висновку раціональним є аналіз значно чисельної групи обстеження.

Найбільш вагомим був аналіз результатів лікування, які оцінювали за стандартними клінічними критеріями (табл. 3).

Дані аналізу показали найвищі результати 5-річної безподійної виживаності (БВ) у ГСП (0,85) і значно гірші показники у цитогенетичних ГПП — 0,45 і ГНП — 0,35. Зокрема, головними причинами невдач терапії у ГНП були рецидиви (9 випадків — 24%), рання смерть (3 випадки — 8%) та рефрактерність до ХТ (4 випадки — 10,5%); значна частина пацієнтів померла від інфекційно-токсичних ускладнень (5 пацієнтів — 13%). Найбільш складною для інтерпретації прогнозу виявилася ГПП: до цієї групи були віднесені випадки із теоретично сприятливими хромосомними перебудовами, але лікування не дало очікуваних результатів. Особливу увагу привернула наявність у пацієнтів із ГПП інфекційно-токсичної летальності — 4 випадки (13%) та рецидивів — 3 випадки (10%), однак це були пізні рецидиви. Окрім цього, зафіксована рефрактерність до програмної ХТ у 3 випадках (10%) та рання смерть (3 випадки — 10%). Це вказує на присутність у цій групі випадків з ознаками високої злоякісності.

Ці спостереження спонукають дослідників до більш широкого вивчення різних біологічних харак-

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів із ГМЛ залежно від відповіді на ХТ, її ускладнень та термінів ремісії у перебігу захворювання згідно з групами ініціального цитогенетичного прогнозу

Група прогнозу	Повна ремісія, n (%)	Недосягнення ремісії, n (%)	Рання смерть, n (%)	Смерть від інфекційно-токсичних ускладнень, n (%)	Рецидив, n (%)[2]	Вибули з-під нагляду, n (%)	5-річна БВ
Всі пацієнти, n = 75	50 (78) 32/18[1]	7 (9)	7 (9)	9 (12)	12 (16) 5/7[2]	11 (17)	0,45 m = 0,06
ГСП, n = 7	5 (83) 5/0[1]	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0) 0/0[2]	1 (14)	0,85 m = 0,14
ГПП, n = 30	19 (76) 16/3[1]	3 (10)	3 (10)	4 (13)	3 (10) 0/3[2]	5 (17)	0,45 m = 0,11
ГНП, n = 38	26 (79) 11/15[1]	4 (10,5)	3 (8)	5 (13)	9 (24) 5/4[2]	5 (13)	0,35 m = 0,09

[1]Після I індукції/після II індукції; [2]ранній/пізній.

теристик лейкемічного клону (морфологічних, цитохімічних, імунних маркерів, проліферативної активності, чутливості/рефрактерності до ХТ) з пошуком цитогенетичних і молекулярно-біологічних ознак злоякісності, які можна було б використовувати в діагностичному алгоритмі в якості додаткових критеріїв ступеню злоякісності пухлини. Це в свою чергу могло б дати обгрунтування для інтенсифікації ХТ чи показанням для ТСГК, як наприклад, відомі за критично обтяженим прогнозом хромосомні аберації -5/-7, 5q-/7q-; t(9;22)(q34;q11), t(6;9)(p23;q34), t(9;11)(p22;q23), t(3;3)(q21;q26) або inv(3)(q21q26); аномалії хромосоми 17p, 11q23 та більше 3 аномалій в одному клоні [13, 14].

Статистичний аналіз показав, що найбільшу кількість ремісій після I індукції ХТ спостерігали саме у ГСП (83%) і ГПП (84%), що теоретично прогнозовано. У ГСП не відзначали також випадків, коли не було досягнуто першої ремісії, та випадків смерті від інфекційно-токсичних ускладнень; не зареєстровано рецидивів лейкемії і спостерігається найвища БВ у стані комплексної ремісії (0,85).

Ранні рецидиви відбулися тільки в цитогенетичній ГНП у випадках з морфологічними типами M5a-, M5в-, M4-, M7-ГМЛ, ГГЛ, що співпадає з клінічними критеріями високого ризику. Пізні рецидиви виявляли у пацієнтів із ГНП та ГПП з різними ФАБ-типами ГМЛ, серед яких по 1 випадку Ml-, M2-, M4- та по 2 випадки M5a-, M7-ГМЛ, що вказує на незалежність цитогенетичного прогнозу щодо ефективності лікування.

Привертає увагу характеристика пацієнтів з клінічної ГСР, які були віднесені до цитогенетичної ГНП (5 пацієнтів): з них 2 досягли ремісії після I індукції ХТ та 3 — після II індукції, у 1 пацієнта відбувся рецидив та зареєстровані 2 летальних випадки від інфекційно-токсичних уражень. Таким чином, тільки 2 пацієнти з цієї групи нагляду знаходяться в стані першої комплексної ремісії. Ці, поки нечисленні, випадки можуть засвідчити про можливість розбіжностей між прогностичними критеріями клінічного ризику та цитогенетичного прогнозу.

Стосовно інших пацієнтів цитогенетичної ГНП, які за клініко-гематологічними факторами віднесені до клінічної ГВР (33 пацієнта), відбулися такі події: 8 пацієнтів померли від інфекційно-токсичних ускладнень (3 — рання смерть), у 8 пацієнтів був зареєстрований рецидив, у 2 — рефрактерність до ХТ, 5 дітей вийшли з-під нагляду і наразі 10 пацієнтів знаходяться у першій комплексній ремісії. Ці дані підтверджують об'єктивність цитогенетичного негативного прогнозу, який у переважної більшості спостережень співпав з клінічними факторами незадовільних результатів лікування.

На рис. 3 наведені статистичні дані БВ згідно із групами цитогенетичного прогнозу протягом 5 років спостереження пацієнтів із ГМЛ. Привертає увагу у показниках виживаності факт спостереження незначної різниці у БВ між пацієнтами ГПП та ГНП, що, на нашу думку, може бути пов'язано із підвищеною частотою факту втрати генетичного матеріалу саме в ГПП. Дослідження механізму лейкозогенезу при втраті генетичного матеріалу у вигляді делецій показали, що у таких випадках має місце втрата пухлинсупресуючих генів [15]. Можливо накопичення додаткових даних дозволить обґрунтувати як стандартний показник несприятливе прогностичне значення такої втрати генетичної інформації.

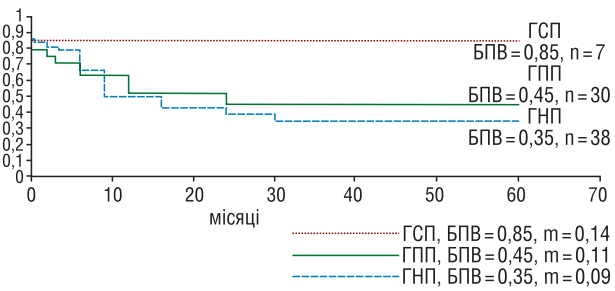

Рис. 3. 5-річна БВ пацієнтів із ГМЛ залежно від цитогенетичної групи прогнозу

Узагальнюючи викладене вище, можна констатувати, що наші дослідження не виявили зв'язку характеру цитогенетичних аномалій лейкемічних клітин зі статтю, віком пацієнтів, базовими гематологічними показниками (гемоглобін, вміст тромбоцитів, лейкоцитів, відсотком бластних клітин у ПК та КМ), об'ємом ініціальної пухлинної маси, структурою інфекційно-токсичних ускладнень. Найбільш складною і незавершеною щодо прогностичної інтерпретації внаслідок чисельності в ній випадків клініко-гематологічних факторів обтяженого прогнозу є цитогенетична ГПП, що потребує пошуку додаткових узагальнень більшої кількості таких цитогенетичних спостережень. У цитогенетичній ГПП у 17% випадків виявляли нормальний та нормальний з біля-тетраплоїдним клонами каріотипи, а у 30% — виявле-

на складна структура каріотипів. У ГНП у 34% спостережень також виявлена складна структура каріотипів. Типи хромосомних перебудов у цитогенетичних групах прогнозу розподілилися наступним чином: у ГСП відзначали збалансовані транслокації та перицентрична інверсія, у ГПП переважали транслокації та делеції (16 та 7 випадків відповідно), у ГНП — делеції та транслокації (27 та 18 випадків відповідно). У випадках з первинною рефрактерністю до стандартної ХТ для більшості спостережень була характерна гіпердиплоїдія та наявність поряд з t(15;17) додаткових аномалій. Аналіз цих результатів дозволяє запропонувати їх у якості додаткових цитогенетичних критеріїв несприятливого прогнозу при ГМЛ у дитячому віці. Різні події еволюції лейкемічного клону, які характерні для рецидиву пухлини, у дітей та підлітків відзначали у ГНП у 18% пацієнтів в ініціальний період захворювання. Значення цих спостережень мали різноплановий прогностичний характер. Аналіз зв'язку цитогенетичних характеристик з гематологічними параметрами терапевтичного прогнозу підтвердив незалежний характер цитогенетичного прогнозу, який здебільшого корелює з критеріями стандартизованих клінічних груп ризику, але має при цьому своє виняткове, доповнююче їх, важливе для оптимізації терапевтичної тактики значення ще на початку лікування.

ПОДЯКА

Висловлюємо щиру вдячність співробітникам лабораторії спеціалізованої діагностики гематологічних захворювань Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку УДСЛ «ОХМАТДИТ», які надали допомогу в лабораторній діагностиці ГМЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, *et al.*** On behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukemia. Working Parties. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood 1998; **92**: 2322–33.

2. Human Cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities. VII, Second edition / Eds DE Rooney, BH Czepulkovsky / IRL Press at Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo, 1995. 293 p.

3. **Pui Ch-H, Schrappe M, Rubeiro RC, *et al.*** Childhood and adolescence lymphoid and myeloid leukemia. Hematology 2004: 118–46.

4. **Mitelman F.** An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Karger, Cytogenetics and Cell Genetics 1995: 120 p.

5. **Hiddeman W, Buchner T.** The impact of treatment on the outcome of cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia — results of the German AML Cooperative group. Acute Leukemias VIII. Prognostic factors and treatment strategies. Springer-Berlin, Heidelberg, 2001; **40**: 457–60.

6. **Bain BJ.** The morphological, immunophenotypic, cytogenetic, molecular genetic (MICIM) classification of acute leukemia. Exp Oncology 2001; **23** (1): 11–6.

7. **Lowenberg B.** What has genetics to offer to the management of AML? Educational book of the 8-th Congress of the European Hematology association. Hemat J 2003; **4** (Suppl 3): 146–8.

8. **Spiekermann R.** Biology of AML with a normal karyotype. Acute leukemias XL Prognostic factors and treatment strategies. Ann Hematol 2006; **85** (Suppl 1): 107–10.

9. **Mrozek K, Marcucci G, Ruppert AS, *et al.*** Molecular heterogeneity and its prognostic significance in acute myeloid leukemia (AML) with normal cytogenetics. Acute leukemias XL Prognostic factors and treatment strategies. Ann Hematol 2006; **85** (Suppl 1): 114–7.

10. **Pui Ch-H, Сатрапа D, Evans WE.** Childhood acute lymphoblastic leukemia — current status and future perspectives. Lancet Oncology 2001; **2**: 597–607.

11. **Arico M, Valsecchi MG, Gamitta B, *et al.*** Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000; **342**: 998–1006.

12. **Xue Y, He J, Wang Y, *et al.*** Secondary near-pentaploidy and/or near-tetraploidy characterized by the duplication of 8;21 translocation in the M2 subtype of acute myeloid leukemia. Int J Hematol 2000; **71** (4): 359–65.

13. **Mugneret F, Callier P, Favre-Audry B.** Chromosomal abnormalities in acute myeloid leukemias. Pathol Biol 2003; **51** (6): 314–28.

14. **Hasle H, Lie SO, Abrahamsson J, Clausen M, *et al.*** AML in Children: Experiences from the NOPHO studies. Acute leukemias XL Prognostic factors and treatment strategies. Ann Hematol 2006; **85** (Suppl 1): 73–4.

15. **Harrisson CJ.** The management of patients with leukemia: the role of cytogenetics in this molecular era. Br J Haematol 2000; **198**: 19–30.

PROGNOSTIC VALUE OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDHOOD

S.V. Andreeva, N.V. Kavardakova, V.D. Drozdova

Summary. *Results of cytogenetic investigation of leukemic cells in 75 children with acute myeloid leukemia were presented. On the basis of clinico-hematological investigations were determined, that chomosomal rearrangements had independent prognostic criteria, which adding neoplasia process estimation, correlation with resutls of event free survival in remission. The greatest vagueness of intermediate cytogenetic prognostic group on account of numerous therapeutic failure.*

Key Words: acute myeloid leukemia, children, chromosomal abnormalities, prognosis criteria.

Адреса для листування:
Андреєва С.В.
04060, Київ, вул. М. Берлинського, 12
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології» АМН України