

*Н.М. Третяк  
Н.В. Горяїнова  
О.В. Миронова  
С.Ю. Калініна  
А.І. Коваль*

*Інститут гематології  
та трансфузіології  
АМН України*

*Національний медичний  
університет  
ім. О.О. Богомольця  
МОЗ України, Київ, Україна*

**Ключові слова:** *гостра мієлобластна лейкемія, прогностичні фактори, медикаментозна резистентність.*

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ МІЄЛОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

**Резюме.** У статті наведено аналіз даних доступної літератури стосовно найважливіших сучасних факторів прогнозу при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ). Встановлено, що найбільш вживаними ознаками, які дозволяють приблизно оцінити прогноз перебігу захворювання у кожного окремого хворого, є цитоморфологічні варіанти ГМЛ. Наведено найпоширеніші цитогенетичні порушення, що відзначають при різних морфологічних варіантах ГМЛ, та їх прогностичне значення у перебігу хвороби, а також особливості генної структури, що є дуже важливими для визначення прогнозу та призначення патогенетично обґрунтованого лікування. Проаналізоване значення імунофенотипування лейкемічних клітин. Виділено групи чинників, які відіграють вагомую роль у формуванні медикаментозної резистентності до цитостатичних препаратів. Доведена залежність результатів лікування гострих лейкемій від експресії пухлинними клітинами транспортних протеїнів (таких як Р-глікопротеїн), а також змін метаболізму лікарського засобу, внутрішньоклітинних мішеней для його дії, механізмів клітинної репарації.

Прогностичні фактори відіграють вагомую роль у розумінні патогенезу захворювань онкогематологічного профілю, оцінці та порівнянні результатів лікування, визначення груп хворих з різними прогностичними факторами перебігу захворювання та плануванні стратегії спостереження та індивідуалізації тактики лікування. Відомо, що інтенсивна хіміотерапія (ХТ) є доцільною у хворих з несприятливими прогностичними чинниками; менш інтенсивна — у хворих з більш сприятливим прогнозом. Враховуючи прогностичні критерії, виділяють групи пацієнтів, для яких стандартна ХТ є неефективною і більш дієвими є індивідуальні підходи.

Фактори, що передбачають реакцію на лікування, найчастіше пов'язані із особливостями пухлинного процесу [1]. Онкофетальні маркери, рецептори гормонів, експресія онкогенів та антигенів, що пов'язані із проліферацією, а також інші молекулярні маркери скрізь визнані прогностично значущими. Метою ідентифікації прогностичних факторів є створення прогностичної системи, яка дозволяє лікарю планувати терапевтичне втручання впродовж всього періоду захворювання для кожного окремого хворого.

Підвищення частоти ремісій внаслідок застосування сучасних схем поліхіміотерапії, інтенсифікація лікування, підвищення виживаності хворих, розширення показань до ало- і автотрансплантації кісткового мозку при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ) спонукають дослідників шукати нові, патогенетично зумовлені, клінічні та біологічні маркери процесу, які мог-

ли б допомогти виявити пацієнтів, котрим показана та чи інша програма терапії.

До найбільш широко вживаних факторів прогнозу в гематології відносяться вік (особливо більше 60 років), стать, початковий соматичний статус хворого, клініко-лабораторні показники, такі як кількість лейкоцитів на початку захворювання (більше або менше  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ ), високий рівень ЛДГ у сироватці крові (більше 700 Од/л) [51], період передуючої мієлодисплазії або трьохпаросткової дисплазії кровотворення на момент встановлення діагнозу, цитоморфологічний варіант лейкемії, імунофенотипові, цитогенетичні характеристики пухлинного клону [27]. Таких факторів багато, їх кількість збільшується з появою нових методів дослідження.

Доволі простими ознаками, що дозволяють приблизно оцінити прогноз перебігу захворювання у кожного окремого хворого, є цитоморфологічні варіанти ГМЛ [47]. Еритробластний (М6), мегакаріобластний (М7) варіанти гострої лейкемії усі дослідники відносять до несприятливого прогнозу. За деякими даними, що спираються на ФАБ-класифікацію ГМЛ, поганим прогнозом відрізняється мінімально диференційована мієлоїдна лейкемія (М0), відсоток ремісії при якій є найнижчим у групі ГМЛ. До прогностично сприятливих відносять М2 підваріанти з паличками Ауера у цитоплазмі клітин, гостру мієломобластну лейкемію з еозінофілією (М4-Ео), інші підваріанти ГМЛ з еозінофілією (М1, М2, М4) [32, 45].

Стандартна ХТ індукції ремісії дозволяє після завершення двох курсів розподілити хворих на дві групи: хворі, що знаходяться в ремісії, і пацієнти з резистентною формою ГМЛ. Усі пацієнти з резистентністю до стандартного лікування відносяться до групи несприятливого прогнозу [29]. Існує багато факторів, які можуть визначати резистентність до ХТ при ГМЛ [42]. Результати досліджень останніх років дозволили довести залежність результатів лікування гострих лейкемій від експресії пухлинними клітинами транспортних протеїнів, таких як Р-глікопротеїн (білок множинної медикаментозної резистентності, ММР) та інших факторів, зокрема змін метаболізму лікарського засобу, внутрішньоклітинних мішеней для його дії, механізмів клітинної репарації. Р-глікопротеїн людини кодується розташованим на довгому плечі хромосоми 7 геном *MDR1* [37, 61]. Посилена активність Р-глікопротеїну приводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації цитостатику. Трансфекція кДНК *MDR1* привносить резистентність до хіміопрепаратів раніше чутливим клітинам [31]. *MDR1* має безперечне прогностичне значення щодо результатів терапії та індукції ремісії [104], його гіперекспресія при рецидиві лейкемічного процесу відображає існування селекції ММР-позитивних клонів [2, 38]. Декілька публікацій присвячено факту послідовної, взаємодоповнючої гіперекспресії Р-глікопротеїну і МРР1 у резистентних клітинних лініях [37].

Медикаментозна резистентність, яка є наслідком порушення процесів апоптозу, може бути віднесена до найбільш несприятливого прогностичного фактора перебігу ГМЛ, тому що в цьому випадку клітини є перехресно і універсально резистентними до дії цитостатичних препаратів [41]. Основною перешкодою до реалізації проти-пухлинного ефекту хімотерапевтичного засобу є порушення здатності клітини до його накопичення у достатній концентрації, унеможливлення досягнення препаратом внутрішньоклітинних мішеней [48, 53]. Багатьма авторами встановлена асоціація гіперекспресії Р-глікопротеїну при гострих лейкеміях з незадовільною відповіддю на терапію та несприятливим клінічним прогнозом [21, 29]. У більшості робіт продемонстровано незалежну прогностичну значущість експресії Р-глікопротеїну щодо досягнення ремісії при лікуванні ГМЛ, а в деяких — і стосовно загальної виживаності та виживаності, вільної від хвороби [40, 55]. Разом з тим відзначають певний зв'язок між рівнем експресії Р-глікопротеїну та іншими факторами прогнозу при ГМЛ, а саме віком понад 60 років, несприятливим каріотипом, експресією стовбуровоклітинних антигенів. Це пояснюється тим, що з віком підвищується ймовірність експресії на бластних клітинах антигену CD34 [56, 57]. Гіперекспресія та функція Р-глікопротеїну

визначається у 35% хворих на ГМЛ *de novo* віком молодше 35 років, а 60 років — у 71% випадків [53]. Подібно до нормальних кровотворних попередників, функція Р-глікопротеїну у лейкемічних бластах відповідає стадії визрівання клітини і обмежується переважно примітивними популяціями, коекспресуючими антиген CD34 [44].

Велике значення для формування ММР при ГМЛ [39, 63] має найбільш досліджений серед апоптозасоційованих протеїнів Bcl-2. Цей онкопротеїн є інгібітором апоптозу [6, 10]. Нещодавні клінічні дослідження довели, що аномальна експресія Bcl-2 зумовлює незадовільну відповідь на ХТ та несприятливий клінічний прогноз у пацієнтів з ГМЛ [40, 60]. Високі рівні мітохондріального протеїну Bcl-2, визначені при проточно-цитометричному аналізі, мали незалежну прогностичну значущість при ГМЛ [12, 49]. Bcl-2-позитивність асоціювалась із резистентністю при проведенні терапії індукції ремісії та з коротшим загальним виживанням хворих [12, 19, 23].

На теперішній час найбільш прогностично значущими, а також такими, що допомагають диференційовано визначати лікування деяких варіантів ГМЛ, стали результати цитогенетичних досліджень [4, 42, 52]. Вони становлять фундамент відповідного розділу Класифікації пухлинних захворювань гемопоезичної та лімфоїдної тканин ВООЗ, заснованого на патогенетичних особливостях неопластичного процесу [62]. З урахуванням аналізу каріотипу виділили три основні категорії ГМЛ [17, 18]. Перша категорія містить у собі ГМЛ зі збалансованими хромосомними абераціями і сприятливим клінічним прогнозом. До цієї категорії відносять випадки з транслокацією генів, які кодують важливі для гемопоезу фактори транскрипції — (*inv 16, t(8;21), t(15;17)*), що багато разів підтверджено клініко-гематологічними дослідженнями [9, 17]. Друга об'єднала несприятливі ГМЛ із незбалансованими хромосомними аномаліями, такими як утрата хромосом, делеції та складний каріотип (моносомія 5 і 7; делеція 5q і 7q,3q-; наявність Ph-хромосоми) [15, 34]. Решта пацієнтів — 45–50% всіх випадків ГМЛ — з нормальним каріотипом або зі всіма іншими хромосомними абераціями віднесена до підгрупи ГМЛ середнього ризику і не має прогностично значущих цитогенетичних маркерів [11, 13]. Неоднорідність цих хворих у відношенні біологічних особливостей пухлинного процесу, перебігу захворювання та відповіді на цитостатичну терапію припускає існування невиявлених підтипів захворювання.

Серед чисельних змін каріотипу у хворих на ГМЛ окремі цитогенетичні аномалії виділяють як характерні для певного ФАБ-підваріанту. Найбільш характерні зміни каріотипу, за даними різних авторів [4, 17, 54], наведені у таблиці. Однак, як стверджують ці ж дослідники, ці хромосомні

аномалії не є єдиною можливими для кожного підваріанту ГМЛ.

**Таблиця**  
**Хромосомні аберації при різних цитоморфологічних варіантах ГМЛ**

Найбільш характерні зміни каріотипу	Варіант ГМЛ
t(9;22)(q34;q11)	M1, M2
t(1;3)(p36;q21)	M1, M4, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
inv(3)(q21;q26)	МДС, M1, M2, M4, M7, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
inv(3;3)(q21;q26)	M1, M4, M6, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
t(3;5)(q21-25;q31-35)	M6, M2, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
t(1;7)(p11;p11)	МДС, вторинний M4
inv(3;3)(q21;q26)	M1, M4, M6, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами
t(3;5)(q21-25;q31-35)	M6, M2, ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
t(1;7)(p11;p11)	МДС, вторинний M4
t(1;12)(p36;p12)	M5a
t(2;3)(p13-p22;q26-q29)	ГМЛ з аномальними мегакаріоцитами/тромбоцитами
t(2;11)(p21;q23)	МДС, ГМЛ
t(15;17)(q22;q11-21)	M3
11q23	часто після проведення ХТ
del(20q)(q11)	M6, M7
del(5)/del(5q)	вторинний ГМЛ, МДС
del(7)/del(7q)	вторинний ГМЛ, МДС
inv(16)(q22)	M2, M4, M4Eo
inv(16)(p13;q22)	M4Eo
t(16;16)(p13;q22)	M4Eo
+22	M4
+8	M2, M4, M5
t(8;21)(q22;q22)	M2, еозинофілія, M2 з паличками Ауера
t(8;16)(p11;p13)	M5
+9	M2, M4, M5
t(6;9)(p23;q24)	M2, M4, базофілія
t(7;11)(p15;p15)	M2
t(11;17)(q23;q21)	M3
t(7;11)(p15;p15)	M2
+11	M1, M2, M4
t(11;19)(q23;p13)	M4, M5

На підставі визначення каріотипу хворого встановлюється група ризику перебігу захворювання. Так, транслокація (8;21) у хворих з M2 ГМЛ *de novo* розглядається як сприятлива зміна каріотипу, при якій відзначають найвищий відсоток повних ремісій, а очікуваний безрецидивний період після інтенсивної консолідувальної терапії перевищує 2 роки [46]. Деякі автори повідомляють про індукцію апоптозу бластів із t(8;21) під впливом дексаметазону [7, 50].

Дослідження деяких вчених встановили асоціацію між структурними змінами 16q та ГМЛ з еозинофілією кісткового мозку [32]. На підставі цих досліджень ФАБ-група виділила M4Eo підтип ГМЛ, який становить 20% всіх випадків ГМЛ [22]. Проте доведено, що ця цитогенетична аномалія не є характерною лише для M4Eo. Її виявили також у випадках, які класифікували як M2, M4, M5 та РАНБ, у 80% хворих з реаранжуваннями 16-ї хромосоми встановлено еозинофілію.

Транслокація (15;17) є типовим маркером ГМЛ M3, виявлення якої прогнозує сприятливий перебіг захворювання, а також довготривалий період безрецидивного виживання [9]. Транслокація 3q21 або 3q26 є характерною для ГМЛ із

тромбоцитозом, транслокація (6;9) — для ГМЛ із базофілією. Обидва ці варіанти відносять до групи несприятливого прогнозу. Лейкемії, що індуковані попереднім впливом хіміотерапії, мають зміни q23 сегменту хромосоми 11, а лейкемії, що пов'язані з радіаційним опроміненням, характеризуються змінами хромосом 5 і 7. Результати лікування цих лейкемій вкрай невтішні.

У 5% випадків у хворих виявляють додаткову 8-му хромосому, яку найчастіше за всі зміни каріотипу встановлюють при ГМЛ. Якщо враховувати випадки, коли цю хромосому відзначають разом з іншими абераціями, то частота її виявлення потроюється. Трисомія 8 описана також як додаткова вторинна аберація під час прогресування хвороби. У хворих з вказаною аномалією каріотипу дуже часто відзначають передуючу маніфестації ГМЛ фазу мієлодисплазії. Наявність додаткової хромосоми 8 не є характерною ознакою певного ФАБ-підваріанту, оскільки її досить часто відзначають при M2, M4 та M5, однак прогнозує високу вірогідність резистентності до ХТ [30].

Моносомія 7 є другою найпоширенішою аберацією при ГМЛ. Як самостійна аномалія вона становить приблизно 3%, а у поєднанні з іншими змінами — 12% усіх випадків ГМЛ. Моносомію 7-ї хромосоми не пов'язують з конкретним цитоморфологічним підваріантом, однак її ніколи не знаходили як самостійну зміну каріотипу при M3 ГМЛ. Разом з тим -7 та 7q- досить часто відзначають при вторинних захворюваннях, а саме після МДС або у випадках, коли в анамнезі зареєстровано вплив ДНК-токсичних агентів. На підставі клінічного аналізу ця аномалія каріотипу також віднесена до несприятливих.

Вивчення молекулярних особливостей генної структури у хворих на ГМЛ також є дуже важливим для визначення прогнозу та призначення патогенетично обґрунтованого лікування. В останні роки продемонстровано, що мутації гена рецептора тирозинкінази FLT3 є надзвичайно поширеними при ГМЛ, відзначаються переважно у пацієнтів з нормальним каріотипом, значною мірою визначають особливості захворювання і можуть бути критерієм прогнозування захворювання [13, 20, 26, 35]. Як стверджують В.Г. Бебешко та С.В. Кліменко, які ретельно проаналізували дані багатьох досліджень у цьому напрямку, внутрішні тамдемі подвоєння FLT3 є безсумнівно несприятливим фактором клінічного прогнозу у дітей та дорослих хворих на ГМЛ [3]. При наявності цієї мутації ГМЛ найчастіше характеризується підвищеною кількістю лейкоцитів та бластних клітин у периферичній крові. Внутрішнє подвоєння FLT3 виявляють при всіх ФАБ-варіантах ГМЛ, але частіше за все при M3 та M5 [43, 58]. Наявність такої мутації найбільш тісно корелює із підвищеним ризиком розвитку



рецидиву та зменшенням періоду безрецидивної та загальної виживаності [5, 58]. Крім того, встановлено, що при багатофакторному аналізі внутрішні тандемні подвоєння є найбільш значущим прогностичним фактором несприятливого перебігу захворювання [28].

До сучасних методів діагностики та прогнозу перебігу ГМЛ відноситься імунофенотипування лейкоцидних клітин. Багато дослідників вивчали значення як окремих маркерів, характерних для клітин-попередників (CD34, HLA-DR), різних мієлоїдних антигенів (CD33, CD13, CD15, CD14, CD11 та ін.), так і співвідношення їх експресії. Встановлено, що більш тривале виживання хворих на ГМЛ співвідноситься з експресією на бластних клітинах CD33 та комбінацією CD36<sup>+</sup>/CD19<sup>-</sup>, а також CD16<sup>+</sup>/CD14<sup>-</sup>. Більш коротким виживанням характеризуються пацієнти, на клітинах яких відзначають експресію CD18<sup>+</sup>/CDw65<sup>-</sup> та CD19<sup>+</sup> і CD34<sup>+</sup> з комбінацією CD14<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup>. Хворі, бластні клітини яких експресують антигени більш пізніх стадій мієлоїдної диференціації (CD33 і CD15) при відсутності CD34, мають кращий прогноз та виживання [25].

Прогностична значущість аберантної експресії маркерів при ГМЛ недостатньо з'ясована. Наявність лімфоїдних маркерів при мієлобластному варіанті ГМЛ вважається несприятливим прогностичним чинником щодо проведення ХТ [59]. Однак існують повідомлення, що виявлення антигенів CD2, CD7 і CD19, які відносяться до лімфоїдних маркерів, на мієлоїдних клітинах свідчить про сприятливий перебіг ГМЛ [16].

Останнім часом в онкогематології з метою прогнозу та контролю перебігу ГМЛ все ширше використовують онкофетальний фермент тимідинкіназу (ТК). ТК є внутрішньоклітинним ферментом, що каталізує перетворення тимідину у тимідинмонофосфат (ТМФ) у присутності аденозинтрифосфату (АТФ). Змінюючись протягом декількох стадій, ТМФ перетворюється на трифосфат і включається до складу ДНК. Оскільки тимідин може включатися у ДНК тільки у фосфорильованій формі, ТК відіграє ключову роль у процесі метаболізму тимідину в клітині [33]. Синтез тимідинфосфату з монофосфату дезоксиридину *de novo* звичайно каталізується тимідилатсинтетазою у присутності фолієвої кислоти і вітаміну В<sub>12</sub>. Субстратом ТК є або екзогенний тимідин, що поступає з їжею, або його ендогенна форма, що утворюється у результаті метаболічних процесів. Тому ТК називають «ферментом, що утилізує». У клітинах еукаріот існують два ізоензими ТК, що розрізняються за біохімічними та електрофоретичними властивостями. ТК1 — ключовий фермент біосинтезу тимідилату по запасному шляху. Саме ТК1 підтримує баланс концентрацій усіх дезоксирибонуклеотидів, не-

обхідних для реплікації ДНК. Фермент ТК2, або мітохондріальна ТК, стабільно присутній у всіх фазах поділу клітини [14, 33, 36].

Прогностичне значення має виявлення у сироватці крові ізоензиму ТК1, який відомий як фетальна ТК, dTK-F або цитозольна ТК [33]. Цей фермент присутній у цитоплазмі клітин, що діляться, в G1–S-фазах і не виявлений у клітинах, що перебувають у спокої. У здоровому організмі ТК1 присутній у незначних кількостях [36]. У високодиференційованих тканинах (наприклад ниркова паренхіма, нервова тканина) активність ТК є дуже низькою. Активність ТК у сироватці крові при ГМЛ значно вище, ніж при інших видах неоплазій. При цьому захворюванні рівень ТК може досягати декількох десятків Од/л [24, 36].

Хочемо додати, що визначення прогностичних факторів при ГМЛ є важливим діагностичним методом, який дозволяє передбачити відповідь на ХТ та вибрати оптимальну тактику лікування для конкретного хворого без необгрунтованого підвищення органотоксичності терапії. Більш того, точна оцінка прогнозу дозволяє позбавити пацієнта від невизначеності та забезпечити гуманістичні аспекти лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. **Абелев ГИ.** Иммунология опухолей человека. Природа 2000; 2: 31–41.
2. **Бешешко ВГ, Клименко СВ.** Механізми медикamentозної резистентності при гострих лейкоміях: значення транспортних протеїнів. Укр журн гематол трансфузіол 2005; 2: 33–8.
3. **Бешешко ВГ, Клименко СВ.** Мутации FLT3 при острых миелоидных лейкоміях. Укр журн гематол трансфузіол 2004; 1: 5–10.
4. **Бейн БД.** Морфологическая, иммунофенотипическая, цитогенетическая и молекулярно-генетическая (MIC-M) классификация острых лейкозов. Эксп онкол 2001; 23 (1): 11–6.
5. **Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, et al.** FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high-risk group. Br J Haematol 2000; 111: 190–5.
6. **Advani AS, Pendergast AM.** BCR-ABL variants: biological and clinical aspects. Leuk Res 2002; 26 (8): 713–20.
7. **Almawi WY, Melemedjian OK, Jaoude MM.** On the link between Bcl-2 family proteins and glucocorticoid-induced apoptosis. J Leukoc Biol 2004; 76 (1): 7–14.
8. **Amadori S, Stasi R.** Emerging therapies for older adults with acute myeloid leukaemia. Hematol 2006; 2 (1): 127–31.
9. **Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, et al.** Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: report from an International Workshop. Gen Chromosom Cancer 2002; 33 (4): 395–400.
10. **Aref S, Salama O, Al-Tonbary Y, Mansour A.** Assessment of bcl-2 expression as modulator of Fas mediated apoptosis in acute leukaemia. Hematology 2004; 9: 113–21.
11. **Barber KE, Ford AM, Harris RL, et al.** MLL translocations with concurrent 3' deletions: interpretation

of FISH results. *Gen Chromosom Cancer* 2004; **41** (3): 266–71.

12. **Bettaieb A, Dubrez-Daloz L, Launay S, et al.** Bcl-2 proteins: targets and tools for chemosensitisation of tumor cells. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2003; **4** (3): 307–18.

13. **Bienz M, Ludwig M, Mueller BU, et al.** Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res* 2005; **15** (4): 1416–24.

14. **Birringer MS, Perozzo R, Kut E, et al.** High-level expression and purification of human thymidine kinase 1: Quaternary structure, stability, and kinetics. *Protein Expr Purif* 2006; **1**: 12–6.

15. **Bloomfield CD, Archer KJ, Mrozek K, et al.** 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an International Workshop. *Gen Chromosom Cancer* 2002; **33** (4): 362–78.

16. **Boll ED, Davis RB, Griffin JD.** Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukaemia. *Blood* 1991; **77** (10): 242–50.

17. **Bullinger L.** Gene expression profiling in acute myeloid leukaemia. *Hematol J* 2006; **2** (1): 1–5.

18. **Bullinger L, Kurz, Dohner K, et al.** Gene expression defined Core Binding factor acute myeloid leukemia subgroups. *Hematol J* 2006; **85** (1): 13–6.

19. **Chan SL, Yu VC.** Proteins of bcl-2 family in apoptosis signaling: from mechanistic insights to therapeutic opportunities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; **31** (3): 119–28.

20. **Chillon MC, Fernandez C, Garcia-Sanz R, et al.** FLT3-activating mutations are associated with poor prognostic features in AML at diagnosis but they are not an independent prognostic factor. *Hematol J* 2005; **3** (5): 239–46.

21. **Damiani D, Michelutti A, Michieli M, et al.** P-glycoprotein, lung resistance-related protein and multidrug resistance-associated protein in de novo adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; **116**: 519–27.

22. **Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, et al.** Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 1995; **9**: 1491–8.

23. **Del Poeta G, Venditti A, Del Principe MI, et al.** Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2003; **101**: 2125–31.

24. **Doi S, Naito K, Yamada K.** Serum deoxythymidine kinase as a progressive marker of haematological malignancy. *Nagoya J Med Sci* 1999; **52**: 19–26.

25. **Drexler HG, Gignan SM, Minovada J.** Rutine immunophenotyping of acute leukaemia. *Blut* 1998; **5** (6): 327–39.

26. **Drexler HG, Quentmeier H.** FLT3: receptor and ligand. *Growth Factors* 2004; **22** (2): 71–3.

27. **Erber WN, Scott MA.** Establishing a regional hematology diagnostic service. *Hematol* 2006; **2** (1): 14–8.

28. **Frohling S, Schlenc RF, Breitruck J, et al.** Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16–60 years) with hyperleucocytosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; **120**: 89–92.

29. **Galimberti S, Testi R, Guerrini F, et al.** The clinical relevance of the expression of several multidrug-resistant-related genes in patients with primary acute myeloid leukaemia. *J Chemother* 2003; **15**: 374–9.

30. **Garcia Isidoro M, Taberero MD, Najera ML.** Association between trisomy 8 and the immunophenotype of blast cells from acute leukemias secondary to a myelodysplastic syndrome or chronic myeloproliferative disorders. *Ann Hematol* 1997; **74** (5): 209–14.

31. **Gruber A, Bjorkholm M, Brinch, et al.** A phase I/II study of the MDR modulator valsopodar (PSC 833) combined with daunorubicin and cytarabine in patients with relapsed and primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2003; **27**: 323–8.

32. **Haferlach T, Winkemann M, Loffler H.** The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4eo) and carry the pericentric inversion 16: a combination of May-Griunwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1996; **87**: 2459–63.

33. **Hannigen BM, Barnett YA, Armstrong DB, et al.** Thymidine kinases: the enzymes and their clinical usefulness. *Cancer Biother* 1999; **8** (3): 189–97.

34. **Hassan R, Otazu I, Ornellas MN, et al.** A child with Philadelphia positive (Ph<sup>+</sup>)-acute leukemia with myeloid morphology: one case of stem cell origin. *Leuk Lymphoma* 2004; **45**: 1925–9.

35. **Heinrich MC.** Targeting FLT3 kinase in acute myelogenous leukemia: progress, perils and prospects. *Min Rev Med Chem* 2004; **3** (4): 255–71.

36. **Hengstschlager M, Pfeistocker M, Wawra E.** Thymidine kinase expression. A marker malignant cells. *Adv Exp Med Biol* 1998; **431**: 455–60.

37. **Hirose M.** Biology and modulation of multidrug resistance (MDR) in hematological malignancies. *Int J Hematol* 2002; **76** (2): 206–11.

38. **Jamposiak K, Balcerczak E, Smolewski P, et al.** Influence of functional polymorphism in MDR1 gene on genetic predisposition and prognosis in adult acute leukaemia. *Hematol J* 2004; **5** (2): 180.

39. **Karakas T, Miething CC, Mauer U, et al.** The coexpression of the apoptosis-related genes bcl-2 and wt1 in predicting survival in adult acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2002; **16**: 846–54.

40. **Kasimir-Bauer S, Beelen D, Flasshove M, et al.** Impact of the expression of P-glycoprotein, the multidrug resistance-related protein, bcl-2, mutant p53 and heat shock protein 27 on response to induction therapy and long-term survival in patients with de novo acute myeloid leukaemia. *Exp Hematol* 2002; **30**: 1302–8.

41. **Kaufmann SH, Vaux DL.** Alterations in the apoptotic machinery and their potential role in anticancer drug resistance. *Oncogene* 2003; **22** (20): 7414–30.

42. **Kern W, Haferlach T, Schnittger ?, et al.** Prognosis in Therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 2004; **22** (12): 2510–1.

43. **Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al.** Prognostic implication of FLT3 and N-PAS gene mutations in acute myeloid leukaemia. *Blood* 1999; **93**: 3074–80.

44. **Linenberger ML, Hong T, Flowers D, et al.** Multidrug-resistance phenotype and clinical responses to gemtuzumab ozogamicin. *Blood* 1997; **90**: 3364–9.

45. **Loeffler H, Gassman W, Haferlach T.** AML M1 and M2 with eosinophilia and AML M4eo – diagnostic and clinical aspects. *Leuk Lymph* 1995; **18** (1): 61–3.

46. **Lorenzo FRLV, Nishii K, Usui E, et al.** Active mutations of C-KIT in t(8;21) acute myeloid leukemia; distinct characteristics, prognosis significance, and response to STI571. *Hematol J* 2004; **5** (2): 73.

47. **Luno E, Vicente JM, Sanzo, et al.** Prognostic factors in patients diagnosed de novo acute myeloid leukemia (AML) with < 65 years OLD. *Hematol J* 2004; **5** (2): 149.

48. **Mahadevan D, List AF.** Targeting the multidrug resistance-1 transporter in AML: molecular regulation and therapeutic strategies. *Blood* 2004; **104**: 1940–51.

49. **Maurillo L, Del Poeta G, Venditti A, et al.** Quantitative analysis of Fas and bcl-2 expression in hematopoietic precursors. *Haematologica* 2001; **86** (3): 237–43.

50. Miyoshi H, Ohki M, Nakagawa T, Honma Y. Glucocorticoids induce apoptosis in acute myeloid leukemia cell lines with a t(8;21) chromosome translocation. *Leuc Res* 1997; **21**: 45–50.
51. Montesinos P, Martin G, Perez-Sirvent ML, *et al.* Identifications of risk factors for tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: Development of a Prognostic Score. *Hematol J* 2006; **85** (1): 24.
52. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004; **18**: 115–36.
53. Ross DD. Novel mechanisms of drug resistance in leukemia. *Leukemia* 2000; **14**: 467–73.
54. Schoch C, Kern W, Kohlmann A, *et al.* Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile. *Gen Chromosom Cancer* 2005; **43**: 227–38.
55. Sonneveld P, List AF. Chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; **14**: 211–33.
56. Suarez L, Vidrieles MB, Garcia-Larana J, *et al.* CD34+ cells from acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes and normal bone marrow display different apoptosis and drug resistance-associated phenotypes. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 7599–606.
57. Suarez L, Vidrieles MB, Moreno MJ, *et al.* Differences in antiapoptotic and multidrug resistance phenotypes in elderly and young acute myeloid leukemia patients are related to the maturation of blast cell. *Haematologica* 2005; **90**: 54–9.
58. Thiede C, Steudel C, Mohr B, *et al.* Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myeloid leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; **99**: 4326–35.
59. Tiribelli M, Damiani D, Masolini P, *et al.* Biological and clinical features of biphenotypic acute leukemia: report from a single centre. *Hematol J* 2004; **5** (2): 232.
60. Tothova E, Ericova M, Stecova N, *et al.* High expression of Bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Neoplasma* 2002; **49**: 141–4.
61. van der Pol MA, Broxterman HJ, Pater JM, *et al.* Function of the ABC transporters, P-glycoprotein, multidrug resistance protein and breast cancer resistance protein, in a minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003; **88**: 134–47.
62. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; **100**: 2292–302.
63. Venditti A, Del Poeta G, Maurillo L, *et al.* Combined analysis of bcl-2 and MDR1 proteins in 256 cases of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; **89**: 934–9.

## MODERN APPROACHES TO PREDICTING THE COURSE OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKOSIS

*N.M. Tretyak, N.V. Goryainova, O.V. Mironova, S.Y. Kalinina, A.I. Koval*

**Summary.** *The paper analyses data available in the literature dealing with the most important prognostic factors with respect to acute myeloblastic leukosis (AML). Cytomorphologic variants of AML are shown to be the most important signs which allow predicting roughly its further course in every particular patient. The most frequent cytogenetic patterns associated with various morphologic variants of AML are presented as well as their prognostic value. Discussed are also molecular patterns of the gene structure in AML patients which are very important for predicting and prescribing pathogenetically relevant treatment. The groups of factors are classified that play a considerable role in the resistance against cytostatic drugs. The relevance of immunotyping of leukemic cells is analyzed. It is shown that the treatment results are dependent upon tumor cells' expressing transport proteins such as P-glycoprotein, multiple drug resistance protein, and other factors dealing with modified metabolism of the drug, intracellular targets, and cell reparation mechanisms.*

**Key Words:** acute myeloblastic leukosis, prognostic factors, drug resistance.

### Адреса для листування:

Третяк Н.М.  
04060, Київ, вул. М. Берлінського, 12  
Інститут гематології та трансфузіології  
АМН України