

С.В. АНДРЕЕВА, В.Д. ДРОЗДОВА,
Л.А. ЕМЕЛЬЯНЕНКО

Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, Киев

ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМЫ 11 ПРИ РАЗНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕОПЛАЗИЯХ



Среди цитогенетических исследований при неоплазиях гемопоза случаи с аномалиями хромосомы 11 в лейкоэмических клетках костного мозга составляли 14,0 % при острых лимфобластных лейкомиях (ОЛЛ), 18,7 % — острых миелоидных лейкомиях (ОМЛ), 16,7 % — миелодиспластическом синдроме (МДС). В хромосомных перестройках принимали участие диски короткого (11p13, 11p14, 11p15) и длинного (11q14, 11q2, 11q23) плеча. Чаще в перестройках принимал участие диск 11q23. Более часто встречались реципрокные транслокации, реже — пара- и перичентрические инверсии, дистальные и интерстициальные делеции. При МДС зарегистрированы только делеции. Сопоставление с клиническими чертами не выявило взаимосвязи с возрастом и основными гематологическими показателями, включая бластоз, в инициальном периоде. Результаты наших исследований свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении аномалий не только в 11q21, 11q23 при острых лейкомиях (ОЛ), но и в 11p13, 11p15 при ОМЛ, о чем в литературе данных недостаточно.

© С.В. АНДРЕЕВА, В.Д. ДРОЗДОВА,
Л.А. ЕМЕЛЬЯНЕНКО, 2007

Введение. Современный стандарт рабочей классификации гематологических неоплазий включает морфологические, цитохимические, гистологические, цитогенетические исследования, а также иммунофенотипирование. Совокупность этих методов является основой для понимания биологической природы опухоли системы кроветворения в каждом случае заболевания [1, 2].

Цитогенетические исследования гемобластозов берут свое начало с 1960 г., когда Новел и Хангефорд опубликовали статью, в которой описали маркерную хромосому в кариотипе лейкоэмических клеток при хронической миелоидной лейкомии (ХМЛ) [3]. Сравнение морфологических, цитохимических, иммунофенотипических и цитогенетических исследований привело к созданию МС- и World Health Organization (WHO)-классификаций [4—6], а дополнение молекулярно-биологическими исследованиями — к разработке МС-М-классификации неоплазий системы кроветворения [7].

Большинство типов лейкоемий связано со специфическими хромосомными перестройками в лейкоэмическом клоне. Эти aberrации играют основную роль в развитии неоплазий. Широкий спектр злокачественных заболеваний гемопоэтической системы включает острую (ОЛ) и хроническую лейкомию, миелодиспластический синдром (МДС) и злокачественные лимфомы, которые связаны с перестройками хромосомы (Хр) 11 [8, 9].

Впервые в 1982 г. Berger et al. [10] описали высокую частоту перестроек в Хр11 при острой монобластной лейкомии (М5-ОМЛ) у детей. Цитогенетические изменения в 11q чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Спектр перестроек в этой хромосоме разнообразен и включает интерстициальные и дистальные делеции, разные неслучайные транслокации с точками на хромосомах 1, 2, 4, 6, 9, 12, 14, 17, 19 и X [8]. Аномалии этой хромосомы во многих клинических триалах отнесены к цитогенетической группе с неблагоприятным течением заболевания [11—13]. Разнообразие этих перестроек и их связь с опухолями подтверждает критическое значение диска 11q23 в развитии неоплазий. Транслокация t(9;11)(p22;q23) принадлежит к группе перестроек, которые наблюдаются почти в половине всех случаев аномалий 11q23. Другие хромосомы могут реже

вовлекаться в перестройки, но отмечено, что некоторые из них, а именно $t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;14)(q23;q32)$, характерны как для острых миелоидных лейкозией (ОМЛ), так и для острых лимфобластных лейкозией (ОЛЛ) [9]. Транслокацию $t(4;11)(q21;q23)$ выявляют у младенцев с ОЛЛ приблизительно в 50 % случаев, и лейкоэмические клетки, как правило, очень незрелые, проВ-бласты, прогноз неблагоприятный, больные имеют рецидивы даже во время лечения. При этом прогностическое значение этой аномалии у детей до 1 года значительно хуже, чем у более старших пациентов. Даже трансплантация костного мозга от HLA-идентичного донора ассоциирована с худшим результатом, чем химиотерапия [14]. Исследователи пришли к выводу, что такая стволовая клетка способна дифференцироваться как в лимфоидном, так и миелоидном направлении, и в некоторых случаях регистрируется гибридная или бифенотипическая лейкоэмия. Молекулярно-биологические исследования показали, что в Xp11 картированы гены, которые берут участие в лейкозогенезе. Так, в 11q23 локализованы гены *c-ets1* [15], *AF4* [16], *AF9* [17], *MLL* [18], *PLZF* — в случае М3-ГМЛ [19], в 11q14 — *CALM* [18], в 11p15 — гены *NUP98* [20]. Изменения протоонкогена *c-ets1* могут прояснить частоту участия 11q23 в структурных перестройках не только при М4-, М5-ОМЛ, но и при других гемобластозах [21].

Аномалии по дискам 11p15 и 11q23 описаны и при вторичных лейкозиеях, которые возникали после лечения первичных гематологических неоплазий вместе с моносомиями хромосом 5 и 7, делециями длинного плеча хромосом 5 и 7, аномалиями 3q, 12p и 17p [22, 23]. При этом изменения в кариотипе — сложные и часто не могут быть полностью идентифицированы. Партнерами в таких перестройках выступают хромосомные диски 9p22, 19p13.3, 19p13.1, 4q21, 6q23, 1p32, 16p13.1, 10p13, 17q23, а также делеции 11q [24]. Считается, что появление таких аномалий связано не с алкилирующими агентами химиотерапии, а с препаратами, которые включают антрациклины, эпиподофилотоксины, а также актиномицин Д. Если пациент не получал химио-, радиотерапии, можно подозревать влияние агентов-мутagens из окружающей среды [8].

Материалы и методы. Исследования проводили в отделении проблем гематологии детского возраста Института гематологии и трансфузиологии АМН Украины на протяжении 1993—1996 и 2003—2005 гг. Кариотип анализировали в лейкоэмических клетках гепаринизированного костного мозга до начала программной химиотерапии или во время рецидива. Пациенты проходили лечение на клинической базе Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга УДСБ «ОХМАТДИТ» и в детском онкогематологическом отделении областного онкодиспансера Киевской области.

В результате цитогенетического анализа установлены перестройки хромосомы 11 у 15 пациентов с разными иммунными подтипами ОЛЛ (1-я группа), у 12 пациентов с ОМЛ (2-я группа), у пациентов с МДС, тип рефрактерная анемия и ювенильная хроническая миелолейкемия (юХМЛ) (3-я группа). Пациенты с аномалиями Xp11 составили 14,0 % всех случаев ОЛЛ, которые мы результативно проанализировали, 18,7 % — случаев ОМЛ и 16,7 % — случаев МДС. Среди обследованных в 1-й группе было 8 девочек и 7 мальчиков, во 2-й — 4 девочки и 8 мальчиков, в 3-й — 2 девочки и 4 мальчика. Возраст пациентов составил в среднем для 1-й группы — 7,9 лет (от 3 мес до 18 лет), для 2-й группы — 9,5 лет (от 1 до 18 лет), для 3-й группы — 13,0 лет (от 3,2 до 17,8 лет).

Для цитогенетических исследований проводили культивирование суспензии лейкоэмических клеток костного мозга или периферической крови в течение 24 или 48 ч в питательной среде RPMI 1640 с добавлением 20 % эмбриональной телячьей сыворотки, пенициллина и стрептомицина. Препараты метафазных хромосом готовили по общепринятой методике [8] и окрашивали на G-диски. Выявленные хромосомные аномалии описывали в соответствии с ISCN 1995 [25]. Наличие хромосомных аномалий в лейкоэмическом клоне подтверждали при условии, если две или более метафазных пластинок имели идентичные аномалии или дополнительные хромосомы, а также когда три или более метафазных хромосом имели идентичные моносомии. Нормальным считали клон, когда не менее чем в 20 проанализированных и в 10 кариотипированных клетках не было выявлено хромосомных аномалий.

Карิโอ типы лейкоэмических клеток костного мозга при различных гематологических неоплазиях

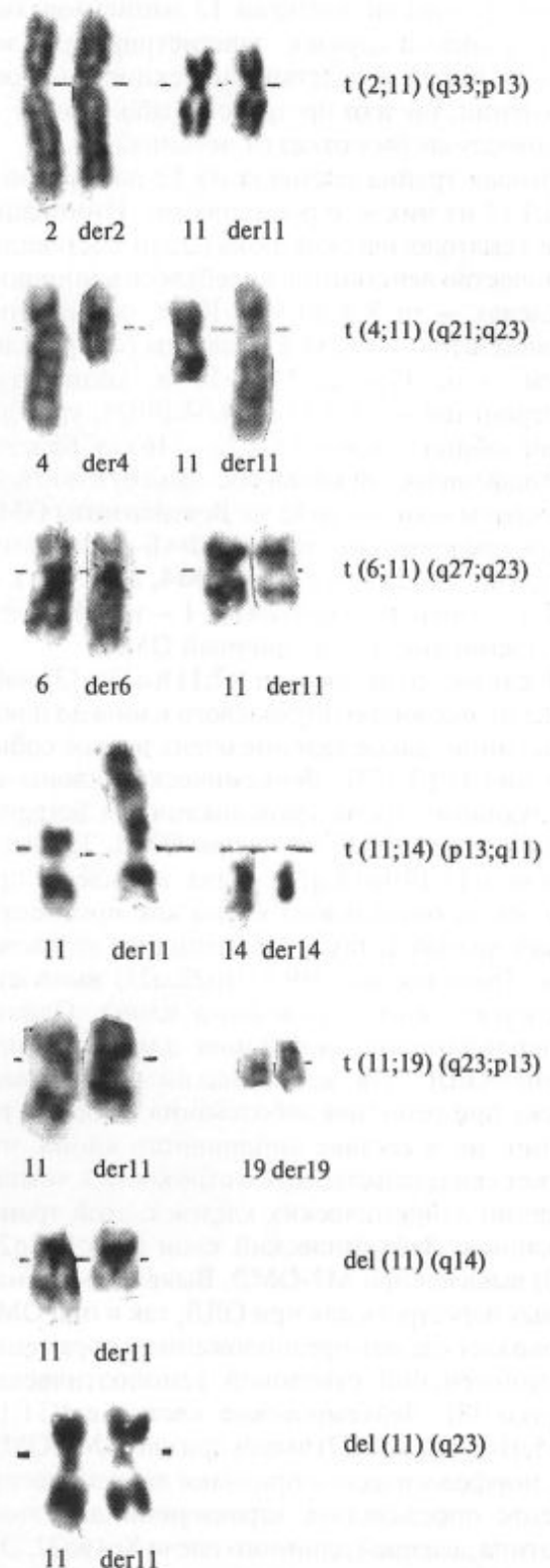
Вариант заболевания	Возраст/пол	Карิโอ тип	Результат лечения
ОЛЛ			
ProB	0,5/м	46,XY,t(4;11)(q21;q23)/46,XY	Погиб
T	5,5/ж	46,XX,del(9)(q22),t(11;14)(p13;q11)	Ремиссия
PreB	12,7/ж	46,XX,t(6;11)(q27;q23)	Ремиссия
T	15,0/м	46,XY,i(9)(q10)/45,XY,del(6)(q24),i(9)(q10),-17/45,XY, del(6)(q24),i(9)(q10),t(11;19)(q23;p13),-17	Ремиссия
Comm	15,0/ж	46,XX,del(9)(q22),t(10;11)(p13;q14),inv(16)(p13q22),+mar	Ремиссия
PreB	10,0/ж	46,XX,t(11;14)(q23;q32)/4n±	Погибла
L1/L2	14,0/м	46,XY,t(6;11)(q27;q23),del(9)(p22)/4n±/46,XY	Погиб
L1	1,5/м	46,XY,t(11;19)(q23;p13)/4n±	Погиб
L1/L2	3,6/м	46,XY,del(11)(q23),del(16)(q22)	Погиб
ProB	18,0/ж	47,XX,+5,del(9)(q12q22),del(11)(q21),-18,+21/4n±	Погибла
ProB	0,3/ж	46,XX,t(9;11)(p22;q23)/46,XX	Погибла
Comm	2,6/м	56,XY,+X/56,XY,+X,del(11)(q23)/46,XY	Погиб
Comm	3,6/ж	50,XX,+9,+10,+10,+19[8]/46,XX,inv(11)(p13q23)[3]/46,XX[10]	ХТ прервана
Comm res	11,0/м	52-54,XY,+X,+X,+3,+10,+11,+14,+15,+del(22)(q12),t(4;11)(q21;q23)(cp8)	Погиб
Comm res	4,0/ж	46-50,XX,del(11)(q21q23)(cp4)/46,XX	Погибла
ОМЛ			
M2	6,7/м	46,XY,t(6;11)(q27;q23)	Погиб
M5	17,9/м	46,XY,del(12)(p12),i(17)(q10)/3n±/46,XY	Ремиссия
M5 res		51,XY,t(11;14)(p13;q11),+5,-7,+8,+12,+16,+17,+20/52,XY,+3,+5,+8,+12,+16,+17/3n±/46,XY	Погиб
M5	11,7/м	46,XY,t(2;11)(q33;p13)/46,XY,t(2;11)(q33;p13),del(16)(q22)/4n±	Ремиссия
M2	11,8/м	47,XY,+9/47,XY,+9,del(11)(q21q23)/46,XY	Ремиссия
M5a	6,3/м	46,XY,t(11;12)(p15;q13)	Нет ремиссии
M5a res		46,XY,der(11p15>11q23::12q13>12qter;12pter>12q13::11p15>11pter)/4n±	Погиб
ОМЛ vt	7,4/м	46,XY,del(11)(q23)/46,XY,-6,inv(11)(q21q23),+mar/ 46,XY/4n±	Погиб
M2	15,5/м	47,XY,+11	Отказ от терапии
M2	8,6,ж	46,XX,del(21)(q21)[2]/46,XX,t(11;14)(q13;q11)[2]/46,XX,del(1)(q25),t(11;14)(q13;q11)[13]/4n+ [6]	Погибла
M7	12,0/ж	48-54,XX,+2,+4,+5,+6,+8,+10,t(9;11)(p22;q23),+18,+19,+21,+mar[cp9]/4n±	Ремиссия
M7 res		46,XX,t(9;11)(p22;q23)	Погибла
M3	1,3/ж	47,XX,+11,t(15;17)(q22;q11)	Ремиссия
M4	1,1/м	46,XY,t(11;13)(p15;q14),del(16)(q22)	Ремиссия
ОМЛ из НК предшественников res	13,3/ж	46,XX,inv(11)(p14q21)/46,XX/4n±	Погибла
МДС			
РА	8,2/м	46,XY,del(11)(q14)	Выбыл из-под наблюдения
РА	15,8/м	46,XY,del(16)(q22)[2]/46,XY,del(17)(q25)[2]/46,XY,del(11)(p14p15)[4]/46,XY[15]	Выбыл из-под наблюдения
РА	17,8/м	46,XY,del(11)(q23)[6]/46,XY[22]/ 4n± [2]	Выбыл из-под наблюдения
РА	17,7/м	46,XY,del(12)(p12)[3]/46,XY[14]/46,XY,del(12)(p12),del(11)(q23)[2]	Выбыл из-под наблюдения
РА	15,2/ж	46,XX,del(11)(q23)[3]/46,XX[15]/ 4n± [2]	Выбыл из-под наблюдения
юХМЛ	3,3/ж	46,XX,del(11)(q23)	Выбыл из-под наблюдения

Результаты исследований и их обсуждение. В 1-ю группу были включены 15 пациентов, у которых установлен диагноз ОЛЛ. В инициальных показателях количество лейкоцитов в периферической крови варьировало в широких пределах — от 2,0 до $165,0 \cdot 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина — от 36 до 103 г/л и эритроцитов — от 1,76 до $3,58 \cdot 10^{12}/\text{л}$, содержание тромбоцитов — в пределах $40,0 - 141,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Относительное количество бластных клеток в периферической крови колебалось от 12 до 90 %, в костном мозге — от 45 до 100 %. Экстрамедулярные лейкемические поражения печени и селезенки выявлены у одного пациента.

У пяти пациентов (2 — с рецидивом) был установлен *Comm*-иммунофенотип опухолевых клеток, у трех — *proB*, у двух — *preB*, у двух — *T-ГЛЛ* и у трех не проводили иммунофенотипирование, *ФАБ*-подтипы *L1/L2* и *L1* (таблица и рисунок). Проведенные цитогенетические исследования выявили транслокацию $t(4;11)(q21;q23)$ в составе мозаичного кариотипа у двух пациентов: *proB*- и рецидив *Comm*- ОЛЛ; $t(11;14)(p13;q11)$ в случае *T*-ОЛЛ и $t(11;14)(q23;q32)$ в случае *preB*-ОЛЛ, $t(6;11)(q27;q23)$ — при *preB*-ОЛЛ. Другие транслокации $t(9;11)(p13;q23)$, $t(11;19)(q23;p13)$ и $t(10;11)(p13;q14)$, согласно данным литературы, встречаются как при ОЛЛ, так и при ОМЛ [8, 18]. Потерю генетического материала в виде делеций отмечали в трех случаях: $del(11)(q23)$ — 2 случая (*proB*- и *L1/L2*), $del(11)(q21)$ — 1 случай (*Comm*). Перицентрическую инверсию *Xp11 inv(11)(p13q23)* наблюдали впервые. Таким образом, аномалии хромосомы 11 встречались наиболее часто в виде транслокаций (11 случаев), как делеции — 3 случая, инверсия — 1 случай, в составе мозаичного кариотипа — в 11 случаях, в результате эволюции опухолевого клона — в 1 случае. В перестройки хромосомы 11 вовлекались диски *11p13* (2 случая), *11q14* (1 случай), *11q21* (2 случая), *11q23* (12 случаев), т.е. диск *11q23* наиболее часто вовлекался в перестройки.

Анализируя представленные результаты, мы не выявили связи с возрастом и полом пациентов, а также с инициальными показателями костного мозга и периферической крови, подтипом лейкемических клеток ОЛЛ.

Из 13 пациентов, для которых проводили цитогенетическое исследование до начала ле-



Фрагменты кариотипов лейкемических клеток костного мозга при различных неоплазиях гемопоэза

чения, ремиссии достигли 12 пациентов, однако в восьми случаях зарегистрирована летальность как вследствие инфекционных осложнений, так и от прогрессии заболевания. В одном случае был отказ от лечения.

Вторая группа состояла из 12 пациентов с ОМЛ (3 из них — с рецидивами). Инициальные гематологические показатели составили: количество лейкоцитов колебалось в широких пределах — от 8,8 до $92,0 \cdot 10^9/\text{л}$, содержание тромбоцитов — также с большим распределением — от 17,0 до $140,0 \cdot 10^9/\text{л}$, количество эритроцитов — от 2,53 до $4,04 \cdot 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина — в пределах 70—116 г/л. Бластоз в периферической крови составил от 6 до 76 %, в костном мозге — до 85 %. Все диагнозы ОМЛ были представлены такими ФАБ-подтипами: 4 случая — М2, 1 — М3, 1 — М4, 2 — М5, 1 — М7, 1 — гибридная лейкемия, 1 — из НК-предшественников, 1 — вторичный ОМЛ.

В случае транслокации $t(2;11)(q33;p13)$ наблюдали эволюцию опухолевого клона до начала терапии. Такое явление очень редкое событие при ОЛЛ [25]. Лейкемические клоны со следующими тремя транслокациями встречаются как при ОЛЛ, так и при ОМЛ. Транслокация $t(11;14)(p13;q11)$ была выявлена при эволюции опухолевого клона как при постановке диагноза, так и при рецидиве заболевания. Транслокация $t(9;11)(p22;q23)$ выявлена в составе гипердиплоидного клона. Однако гипердиплоидия характерна для ргеВ- или ComB-ОЛЛ. Эта же аномалия наблюдалась также при рецидиве заболевания во время терапии, но в составе диплоидного клона, что может свидетельствовать о стойкости к химиотерапии лейкемических клеток с этой транслокацией. Лейкемический клон с $t(6;11)(q27;q23)$ выявлен при М2-ОМЛ. Выявление одинаковых перестроек как при ОЛЛ, так и при ОМЛ позволяет сделать предположение о поражении полипотентной стволовой гемопоэтической клетки [8]. Лейкемические клетки с $t(11;13)(p15;q14)$, $del(16)(q22)$ имели признаки М4-ОМЛ, т.е. морфологические признаки лейкемических клеток определялись характерной для этого подтипа делецией длинного плеча $Xp16q22$. Это еще раз подчеркивает важность цитогенетических исследований для понимания неоднозначной природы лейкемических клеток.

Трисомия $Xp11$ выявлена в двух случаях: в одном — как самостоятельная аномалия, в другом — как дополнение к $t(15;17)(q22;q11)$, которая является маркерной для М3-ОМЛ. Согласно данным литературы у пациентов с ОМЛ пожилого возраста прогностическое значение такой трисомии очень неблагоприятное [26]. Клиническое наблюдение в нашем случае подтвердило это и для нашего пациента детского возраста. В другом случае прогностическое значение определялось влиянием благоприятной прогностической $t(15;17)$.

Транслокация $t(11;12)(p15;q13)$ впервые была описана в 2002 г. [20], и в этом случае был зарегистрирован летальный исход. У нашего пациента на фоне химиотерапии произошла трансформация этой транслокации: $der(11 p15 \rightarrow 11 q23::12q13 \rightarrow 12qter; 12pter \rightarrow 12q13::11p15 \rightarrow 11pter)$. Потеря генетического материала в виде делеций $Xp11$ наблюдали при эволюции опухолевого клона, а также при вторичном ОМЛ. В трех случаях интерстициальной делеции $11q21q23$, а также в двух случаях инверсий — перичентрической $inv(11)(p14q21)$ и парацентрической $inv(11)(q21q23)$ — в перестройке принимал участие диск $11q21$.

В перестройках $Xp11$ принимали участие диски $11p13$ (2 случая), $11p14$ (1 случай), $11p15$ (2 случая), $11q21$ (2 случая), $11q13$ (1 случай) и $11q23$ (4 случая). Чаше в перестройки также вовлекался диск $11q23$, но и короткое плечо более активно принимало участие в перестройках — 5 случаев вовлечения короткого плеча и 7 случаев — длинного плеча. У пациентов с ОМЛ аномалии $Xp11$ встречались в виде количественных и структурных изменений. Чаще это были транслокации (7 случаев), менее часто — инверсии (2 случая), делеция (1 случай), трисомии (2 случая).

В результате интенсивной программной химиотерапии ремиссия не была достигнута у одного пациента, рецидивы наблюдали в 3 случаях, летальные исходы на фоне ХТ зарегистрированы в 7 случаях, отказ от ХТ — в одном случае.

В группу пациентов с МДС (подтип рефрактерная анемия — РА) отнесено 5 пациентов. Гематологические показатели во время постановки диагноза составили: количество лейкоцитов — от 2,2 до $5,3 \cdot 10^9/\text{л}$, содержание тромбоцитов с широкими колебаниями — от 16,0

до $300,0 \cdot 10^9/\text{л}$, содержание эритроцитов — от $2,25$ до $3,18 \cdot 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина снижен в пределах $45-85$ г/л.

Цитогенетической особенностью этой группы была потеря генетического материала в виде делеций, которые отмечали как в коротком, так и длинном плечах, а именно: $\text{del}(11)(q23)$ — 3 случая (такая же аномалия наблюдалась при юХМЛ), $\text{del}(11)(q14)$ зарегистрирована в 1 случае и интерстициальная $\text{del}(11)(p14p15)$ — тоже в 1 случае.

Обобщая весь представленный материал, можно сделать выводы, что в наших исследованиях не выявлено корреляций аномалий хромосомы 11 с подтипами острых лейкозиев различной линейности (ОЛЛ/ОМЛ), рефрактерной анемией, ювенильным ХМЛ. При миелолипролиферативных неоплазиях было больше мальчиков, корреляций с возрастом пациентов не выявлено. В хромосомные перестройки вовлекались диски как в коротком ($11p13$, $11p14$, $11p15$), так и длинном ($11q13$, $11q14$, $11q21$, $11q23$) плечах. При ОЛЛ более активно в перестройке вовлекалось длинное плечо (2 события в коротком плече и 15 в длинном), при этом самым активным был диск $11q23$. В сравнении с этим при ОМЛ короткое плечо было более активно задействовано в перестройке, а именно 5 случаев перестроек в коротком плече и 7 в длинном, и так же, как при ОЛЛ, чаще в аномалиях принимал участие диск $11q23$. Аберрации хромосомы 11 носили разнообразный характер (более часто встречались реципрокные транслокации, реже — инверсии пери- и парацентрические, делеции интерстициальные и дистальные). При МДС аномалии носили однообразный характер — потеря генетического материала в виде делеций. При ОЛЛ в обмене генетическим материалом партнерами хромосомы 11 были диски $4q21$, $6q27$, $9p22$, $10p13$, $14q11$, $19p13$; при ОМЛ — $2q33$, $6q27$, $9p22$, $12q13$, $13q14$, $14q11$. Результаты, которые мы получили, совпадают с литературными сведениями о том, что перестройки в коротком и длинном плечах хромосомы 11 являются критическими в развитии неоплазий кроветворения, некоторые из них повреждают стволовую клетку на уровне полипотентной. Относительно прогностического значения перестроек хромосомы 11 до сих пор ведется научная дискуссия.

Полученные нами результаты свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении аберраций не только в $11q23$, $11q21$, но и в коротком плече по дискам $11p13$, $11p15$ при ОМЛ.

SUMMARY. The cases of chromosome 11 abnormalities in leukemic bone marrow cells have constituted 14,0 % in acute lymphoblastic leukemia (ALL), 18,7 % in acute myeloid leukemia (AML), and 16,7 % in refractory anemia (RA). The bands of the short arms $11p13$, $11p14$, $11p15$ and the long arms $11q14$, $11q21$, $11q23$ were involved in chromosome rearrangements. The rearrangements of the band $11q23$ were detected more often. Reciprocal translocations were found with the highest frequency, while para- and pericentric inversions, terminal and interstitial deletions occurred with the lower incidence. Deletions were found in RA cases only. Comparison with the clinical features showed no correlation with the age and the main haematological indexes including the amount of blast cells in the initial period. The results have showed the poor prognosis of the abnormalities not only of $11q21$, $11q23$ in acute leukemia (AL), but of $11p13$, $11p15$ in AML as well, while not enough data on this subject is available in the literature.

РЕЗЮМЕ. Серед цитогенетичних досліджень при неоплазіях гемопоєзу випадки з аномаліями хромосоми 11 в лейкоциічних клітинах кісткового мозку 14,0 % при гострих лімфобластичних лейкозіях (ГЛЛ), 18,7 % — гострих мієлоїдних лейкозіях (ГМЛ), 16,7 % — мієлодиспластичному синдромі (МДС). В хромосомні перебудови залучалися диски короткого ($11p13$, $11p14$, $11p15$) та довгого ($11q14$, $11q21$, $11q23$) плечей. Найчастіше в перебудовах брав участь диск $11q23$. Більш часто зустрічалися реципрокні транслокації, рідше — парацентричні інверсії, дистальні та інтерстиціальні делеції. При МДС зареєстровані тільки делеції. Співставлення з клінічними рисами не виявило взаємозв'язку з віком та основними гематологічними показниками, включаючи бластоз, в ініціальному періоді. Результати наших досліджень свідчать про несприятливе прогностичне значення аномалій не тільки в $11q21$, $11q23$ при гострій лейкозії (ГЛ), але і в $11p13$, $11p15$ при ГМЛ, про що в літературі даних недостатньо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennett J.M., Catovisk D., Daniel M.-Th., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H.R., Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Co-operative Group // Brit. J. Haematol. — 1976. — 33. — P. 451—458.
2. Mitrou P.S., Langer F. Atlas der hämatologie und hämatologischen oncologie. Chugai Pharma. AALEX Druck GmbH, 2001. — 215 p.
3. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // Science. — 1960. — 132. — P. 1197.

4. *Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. Report of the Workshop held in Leuven (Belgium, 22–23 April, 1985) // Cancer Genet. Cytogenet. — 1986. — 24, № 2. — P. 189–197.*
5. *Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven (Belgium, 15–17 September, 1988) // Brit. J. Haematol. — 1988. — 68, № 2. — P. 487–494.*
6. *Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J. World Health Organization of Tumors, Pathology and Genetics. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. — Lyon: IARC Press, 2001. — 108 p.*
7. *Bain B.J. The morphological, phenotypic, cytogenetic, molecular genetic (MIC-M) classification of acute leukemia // Exp. Oncol. — 2001. — 23, № 1. — P. 11–16.*
8. *Rooney D.E., Czepulkovsky B.H. Human Cytogenetics. A practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities. — Oxford, New York, Tokyo, 1995. — 293 p.*
9. *Pui Ch.-H., Schrappe M., Rubeiro R.C., Niemeyer C.M. Childhood and adolescence lymphoid and myeloid leukemia // Hematology. — 2004. — 1. — P. 118–146.*
10. *Berger R., Bernhelm A., Sigaux F., Daniel M.T., Valensi F., Flandrin G. Acute monocytic leukemia chromosome studies // Leuk. Res. — 1982. — 6. — P. 17–26.*
11. *Grimwade D., Moorman A., Hills R., Wheatly K., Walker H., Harrison G., Harrison Ch., Goldstone A. Impact of karyotype on treatment outcome in adult myeloid leukemia // Ann. Hematol. — 2004. — 83, suppl. 1. — P. 45–48.*
12. *Hern R.A., Tesch H., Stait P. et al. Significance of AC133 and CD34 expression on acute myeloid leukemia cell // Acute Leukemias VIII. Prognostic factors and treatment strategies. — New York etc: Springer, 2001. — 40. — P. 160–165.*
13. *Lowenberg B. What has genetics to offer to the management of AML? Educational book of the 8-th Congress of the European hematology association (Lyon, France, 12–15 June 2003) // Hematol. J. — 2003. — 4, suppl. 3. — P. 146–148.*
14. *Pui Ch.-H., Gaynon P.S., Boyett J.M. et al. Outcome of treatment in childhood leukemia with rearrangements of the 11q23 chromosome region // Lancet. — 2002. — 359, № 9321. — P. 1909–1915.*
15. *Kerim S., Rege-Cambrin G., Guerrasio A., Rosso Cl., Van Den Berghe H. Molecular cytogenetic analysis discloses complex genetic imbalance in a t(11;21) myelodysplastic syndrome // Cancer Genet Cytogenet. — 1990. — 46, № 2. — P. 243–250.*
16. *Hoelzer D., Goksuget N. New treatment options in adult ALL. Educational book of the 8-th Congress of the European Hematology association (Lyon, France 12–15 June 2003) // Hematol. J. — 2003. — 4, suppl. 3. — P. 128–136.*
17. *Schnittger S., Schoch C., Griesinger F., Buchner T., Löffler H., Haferlach T., Hiddeman W. RT-PCR in diagnostics and monitoring of acute myeloid leukemia // Acute leukemias VIII. Prognostic factors and treatment strategies. — New York etc: Springer, 2001. — 40. — P. 44–48.*
18. *Dreyling M.H., Schrader K., Muschinsky V., Fonatsch C., Schlegelberger B., Haase D., Schoch C., Ludwig W.-D., Hiddemann W., Bohlander S.K. Molecular characterization of the translocation (10;11)(p13;q14) MLL and CALM are fused to AF10 in morphologically different subset of acute leukemia // Acute leukemias VIII. Prognostic factors and treatment strategies. — New York etc: Springer, 2001. — 40. — P. 20–26.*
19. *Lin R.J., Evans R.M. Retinoic acid in myeloid differentiation and acute promyelocytic leukemia (APL) // Acute leukemias IX. Basic research, experimental approaches and novel therapies. — New York etc: Springer. — 2003. — 41. — P. 52–61.*
20. *Taketani T., Taki T., Shibuya N., Kikuchi A., Hanada R., Hayashi Y. Novel NUP 98-HOXC11 fusion gene resulted from a chromosomal break within exon 1 of HOXC11 in acute myeloid leukemia with t(11;12) (p15;q13) // Cancer Res. — 2002. — 62, № 16. — P. 4571–4574.*
21. *Rovigatti U., Watson D.K., Yunis J.J. Amplification and rearrangement of Hu-ets-1 in leukemia and lymphoma with involvement of 11q23 // Science. — 1986. — 232. — P. 398–400.*
22. *Ikeda T., Ukeda K., Sasaki K., Kawakami K., Takahara J. The inv (11)(p15q22) chromosome translocation of therapy-related myelodysplasia with NUP98-DDX10 and DDX10-NUP98 fusion transcript // Int. J. Hematol. — 1999. — 69, № 3. — P. 160–164.*
23. *Jang G.D., Kim S.W., Suh C.W., Kim E.K., Bahng H.S., Jeong Y.H., Park I.G., Kim W.K., Kim S.H., Suh E.J., Park C.J., Ji H.S., Lee J.S. A case of treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemotherapy with autologous stem transplantation for non-Hodgkin's lymphoma // J. Korean Med. Sci. — 2002. — 17, № 4. — P. 555–559.*
24. *Bloomfield C.D., Archer K.J., Mrozek K., Lillington D.M., Kaneko Y., Head D.R., Dal Cin P., Raimondi S.C. 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop // Gen. Chromosom. Cancer. — 2002. — 33, № 4. — P. 362–378.*
25. *Mitelman F. An International System for Human Cytogenetic // Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. — Karger, 1995. — 120 p.*
26. *Habort J., Reinisch-Becker I., Ritterbach J., Ludwig W.-D., Reiter A., Lampert F. Cytogenetics and clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Acute leukemias IV. — Springer, 1994. — P. 231–237.*

Поступила 29.03.06