

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

BAALC-экспрессирующие лейкозные гемопоэтические стволовые клетки и их место в изучении CBF-позитивных острых миелоидных лейкозов у взрослых и детей

BAALC-Expressing Leukemia Hematopoietic Stem Cells and Their Place in the Study of CBF-Positive Acute Myeloid Leukemias in Children and Adults

М.М. Канунников, Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, А.И. Шакирова, А.М. Садыков, С.В. Разумова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская

MM Kanunnikov, NN Mamaev, TL Gindina, AI Shakirova, AM Sadykov, SV Razumova, SN Bondarenko, LS Zubarovskaya

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. В связи с изменением представлений о патогенезе, факторах риска и принципах терапии прогностически благоприятных CBF-позитивных острых миелоидных лейкозов* (ОМЛ) мониторинг уровня экспрессии химерных генов *RUNX1/RUNX1T1* или *CBFB/MYH11* как дополнительное исследование для оценки результатов лечения представляется недостаточным. Это диктует необходимость усовершенствования мониторинга течения CBF+ ОМЛ путем параллельного измерения уровня экспрессии гена *BAALC*, который приблизительно коррелирует с массой *BAALC*-экспрессирующих лейкозных гемопоэтических стволовых клеток (*BAALC*-э ЛГСК).

Background. Due to changing views on pathogenesis, risk factors and therapy strategies in prognostically favorable CBF-positive acute myeloid leukemias* (AML), the expression monitoring of *RUNX1/RUNX1T1* or *CBFB/MYH11* fusion genes, as an additional evaluation of treatment outcomes, appears to be insufficient. This indicates the need to improve the monitoring of the CBF+ AML course by means of parallel measurements of *BAALC* expression levels which roughly correlate with the mass of *BAALC*-expressing leukemia hematopoietic stem cells (*BAALC*-e LHSC).

Цель. Улучшить качество оценки результатов терапии с учетом уровней экспрессии химерных генов *RUNX1/RUNX1T1* или *CBFB/MYH11*, а также массы *BAALC*-э ЛГСК и создать на этой основе условия для разработки индивидуализированного лечения пациентов с CBF+ ОМЛ.

Aim. To improve the quality of assessing treatment outcomes with due account for expression levels of *RUNX1/RUNX1T1* or *CBFB/MYH11* fusion genes and the mass of *BAALC*-e LHSC and on this basis to pave the way for personalized CBF+ AML treatment.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 39 взрослых пациентов в возрасте 20–81 год (медиана 32 года) и 8 детей в возрасте 2–18 лет (медиана 12 лет). Среди них было 20 лиц женского пола и 27 — мужского. У 19 больных имел место вариант с *inv(16)(p13;q22)/t(16;16)*, у 28 — с *t(8;21)(q22;q22)*. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *RUNX1/RUNX1T1*, *CBFB/MYH11* определяли методом количественной ПЦР в реальном

Materials & Methods. This study enrolled 39 adult patients aged 20–81 years (median 32 years) and 8 children aged 2–18 years (median 12 years). Among them there were 20 females and 27 males. AML with *inv(16)(p13;q22)/t(16;16)* was identified in 19 patients, *t(8;21)(q22;q22)* was detected in 28 patients. *BAALC*, *WT1*, *RUNX1/RUNX1T1*, *CBFB/MYH11* expression levels were measured by quantitative real-time PCR and related to the expression of the *ABL1* expert gene. **Results.** In 23 patients, *inv(16)* and *t(8;21)* appeared to be isolated. Additional multidirectional chromosomal changes

* CBF-позитивные острые миелоидные лейкозы характеризуются наличием в бластных клетках *inv(16)(p13;q22)/t(16;16)* либо *t(8;21)(q22;q22)*, встречаются с частотой 12–15 % и отличаются благоприятным прогнозом. — Примеч. науч. редактора.

* NOTE. CBF-positive acute myeloid leukemias are characterized by the presence of *inv(16)(p13;q22)/t(16;16)* or *t(8;21)(q22;q22)* in blast cells, incidence of 12–15 %, and favorable prognosis. (Scientific editor.)

времени и соотносили с уровнем экспрессии экспертно-го гена *ABL1*.

Результаты. У 23 включенных больных *inv(16)* и *t(8;21)* были изолированными. Дополнительные разнонаправленные изменения хромосом имели место у 24 больных с *inv(16)* и у 18 — с *t(8;21)*. Экспрессия *BAALC* была повышенной у всех включенных в исследование пациентов. В процессе терапии она снижалась до порогового значения у 16/18 (89 %) пациентов. При оценке средних уровней экспрессии *BAALC* в объединенных группах детей и взрослых с изолированными находками *inv(16)* либо *t(8;21)* оказалось, что уменьшение массы *BAALC*-э ЛГСК отмечалось только у детей ($p = 0,049$). Сравнение средних уровней экспрессии гена *WT1* в объединенных группах взрослых и детей с изолированными и дополнительными нарушениями хромосом позволило выявить статистически значимое их снижение у больных с осложненными вариантами ($p = 0,023$).

Заключение. Представленные в работе клинические наблюдения демонстрируют, что молекулярный мониторинг, заключающийся в серийном измерении уровней экспрессии химерных генов и гена *BAALC*, у пациентов с CBF+ ОМЛ может обеспечить реальные возможности для дальнейшего совершенствования принципов персонализированной терапии у этой категории больных. Есть все основания полагать, что параллельное изменение экспрессии указанных генов позволит создать основу для принятия наиболее оптимальных решений с точки зрения как объема лечения, так и своевременного подключения трансплантации ГСК.

Ключевые слова: CBF+ ОМЛ, гены *BAALC*, *WT1*, *RUNX1/RUNX1T1* и *CBFB/MYH11*, молекулярный мониторинг, химиотерапия, ТГСК.

Получено: 15 марта 2023 г.

Принято в печать: 7 сентября 2023 г.

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Канунников М.М., Мамаев Н.Н., Гиндина Т.Л. и др. *BAALC*-экспрессирующие лейкозные гемопоэтические стволовые клетки и их место в изучении CBF-позитивных острых миелоидных лейкозов у взрослых и детей. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):387–98.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-387-398

were observed in 24 patients with *inv(16)* and in 18 patients with *t(8;21)*. All enrolled patients showed increased *BAALC* expression. In the course of therapy, it was decreasing to the threshold value in 16/18 (89 %) patients. The evaluation of the mean *BAALC* expression levels in the pooled groups of children and adults with isolated findings of either *inv(16)* or *t(8;21)* showed the decrease of the *BAALC*-e LHSC mass only in children ($p = 0.049$). The comparison of the mean *WT1* expression levels in the pooled groups of children and adults with isolated and additional chromosomal abnormalities revealed their significant decrease in patients with complicated variants ($p = 0.023$).

Conclusion. The case reports provided in this paper show that the molecular monitoring with serial measurements of fusion genes and *BAALC* gene expression levels in CBF+ AML patients can lay the basis for further improvement of personalized treatment strategies for these patients. In all likelihood, parallel measurements of the above gene expression levels will allow to establish the framework for decision-making concerning treatment extent and timely HSC transplantation.

Keywords: CBF+ AML, *BAALC*, *WT1*, *RUNX1/RUNX1T1*, and *CBFB/MYH11* genes, molecular monitoring, chemotherapy, HSCT.

Received: March 15, 2023

Accepted: September 7, 2023

For correspondence: Prof. Nikolai Nikolaevich Mamaev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

For citation: Kanunnikov MM, Mamaev NN, Gindina TL, et al. *BAALC*-Expressing Leukemia Hematopoietic Stem Cells and Their Place in the Study of CBF-Positive Acute Myeloid Leukemias in Children and Adults. Clinical oncohematology. 2023;16(4):387–98. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-387-398

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени объединение больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с различными перестройками гена *CBF* в одну прогностически благоприятную группу [1], а также использование для их лечения протоколов с цитарабином в высоких дозах считались аксиомой [2–4]. Между тем исследования последних лет поставили правомерность этих положений под сомнение. Во-первых, эти варианты ОМЛ имеют различия не только в молекулярных механизмах повреждения генов, кодирующих связы-

вающий с ядром фактор (core-binding factor, CBF) [5–9] (рис. 1), но и в дополнительных (к основным) молекулярных [9–23] и хромосомных [10, 24–28] нарушениях.

Во-вторых, для лечения этой категории пациентов стали чаще использовать режимы химиотерапии, включающие промежуточные и малые дозы цитарабина [29–31]. При этом нельзя упускать из внимания тот факт, что у $1/3$ больных течение CBF+ ОМЛ отличается большей агрессивностью [32, 33]. Похоже, что эти обстоятельства стали отражаться как на сроках выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), так и на выборе ее вида [13, 34–43]. В частности, у больных с *inv(16)* или *t(16;16)* вновь стало набирать

силу представление о целесообразности проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [37, 39–41], причем даже не в первой, а во второй ремиссии [41]. В то же время «золотым» стандартом у больных ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ остается аллоТГСК [36, 38, 42, 43]. Что касается прогностически неблагоприятных факторов, то их у больных с CBF+ ОМЛ была обнаружена целая дюжина [12, 13, 15, 17, 18, 22–28, 44–51]. Следует отметить, что, по данным недавно выполненных экспертных исследований [52, 53], прогностическое значение большинства из них не подтверждено.

Исходя из этих представлений, интерес работающих в этой области исследователей был частично перенаправлен на глубокое изучение минимальной остаточной болезни (МОБ), оцениваемой по уровню экспрессии химерных генов *RUNX1/RUNX1T1* или *CBFB/MYH11* [38, 54–64]. При этом оказалось, что у части этих пациентов достаточно высокий уровень МОБ имел место на фоне длительно протекающих морфологических ремиссий [65, 66]. Объяснение такого необычного феномена, по-видимому, было связано с самой природой образования химерных генов, которые у части пациентов формируются в пренатальный период [67]. Таким образом, при разработке индивидуализированной терапии у больных с CBF+ ОМЛ лабораторная оценка ее эффективности должна стать более совершенной во избежание, с одной стороны, недостаточного лечения этой прогностически благоприятной когорты пациентов, а с другой — избыточного. На наш взгляд, эта цель может быть достигнута лучше при использовании параллельного с МОБ измерения среди клеток костного мозга содержания BAALC-экспрессирующих лейкозных гемопоэтических стволовых клеток (BAALC-э ЛГСК).

Первая такая попытка количественной оценки результатов лечения больных с CBF+ ОМЛ в условиях серийного измерения уровней экспрессии гена *BAALC* была предпринята группой южнокорейских исследователей [32, 67]. Авторы показали, что на этапе постановки диагноза CBF+ ОМЛ уровень экспрессии гена *BAALC* в клетках костного мозга по сравнению с другими вариантами ОМЛ может быть выше. Это прямо указывает на увеличение массы BAALC-э ЛГСК, которые чувствительны не только к цитарабину, но и к его комбинациям с рядом таргетных препаратов. Неудивительно и то, что у больных с CBF+ ОМЛ более высокий уровень экспрессии гена *BAALC* был тесно связан с более низкими показателями общей выживаемости (ОВ; $p = 0,031$), безрецидивной выживаемости (БРВ; $p = 0,011$), а также с повышением кумулятивной частоты рецидивов (КЧР; $p = 0,002$). Следует отметить, что сохранение повышенных уровней экспрессии гена *BAALC* после аллоТГСК коррелировало с дальнейшим ухудшением показателей ОВ, БРВ и КЧР ($p = 0,005$, $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно). Раздельный анализ этих показателей у больных с $t(8;21)(q22;q22)$ и $inv(16)$ продемонстрировал более высокие их значения после аллоТГСК у пациентов первой группы, что опять совпадало с ухудшением ОВ ($p = 0,018$) и нарастанием КЧР ($p = 0,019$).

Второе, наиболее объемное исследование этой группы было проведено в когорте из 264 взрослых

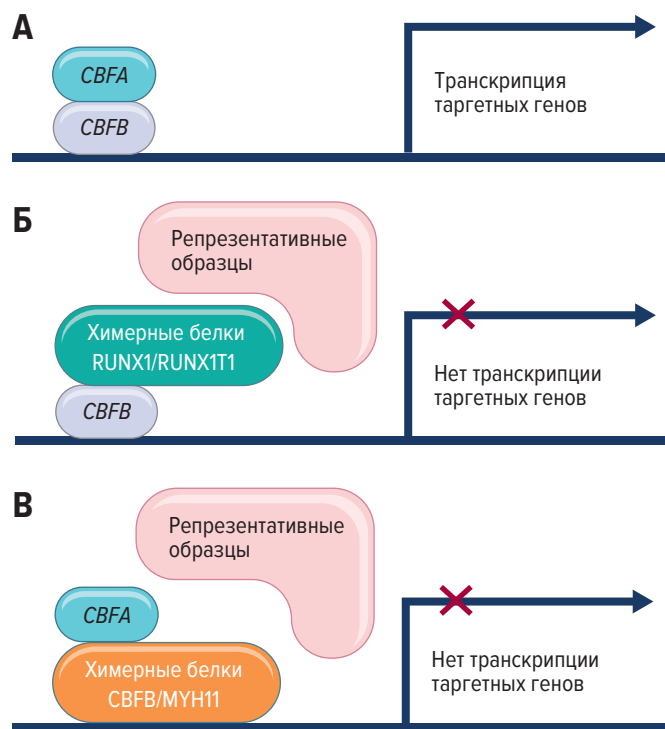


Рис. 1. (А) Схематическое изображение структуры неизмененного CBF. Различия в механизмах молекулярных перестроек генов *CBFA*, *CBFB*, *RUNX1* у больных с CBF-положительными острыми миелоидными лейкозами вариантов (Б) *RUNX1/RUNX1T1* и (В) *CBFB/MYH11* (цит. по [10])

Fig. 1. (A) A schematic diagram of intact CBF structure. Differences in molecular rearrangement mechanisms of *CBFA*, *CBFB*, *RUNX1* genes in patients with (Б) *RUNX1/RUNX1T1* and (В) *CBFB/MYH11* variants of CBF-positive acute myeloid leukemias (quoted from [10])

больных в возрасте 18–89 лет (медиана 39 лет). Среди них было 193 больных с $t(8;21)(q22;q22.3)$ и 71 — с $inv(16)(q13.1;q22)$ или с $t(16;16)(p13.1;q22)$. У всех пациентов диагноз поставлен по наличию химерных генов *RUNX1/RUNX1T1* и *CBFB/MYH11*, идентифицированных с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Эти пациенты были распределены по группам в зависимости от дополнительных хромосомных и молекулярных изменений. У большей части включенных в исследование больных лечение проводилось по схеме «7+3». Далее с целью консолидации ремиссии 144 больным выполнены разного вида аллоТГСК, 71 — аутоТГСК, а 19 пациентов продолжали получать поддерживающую химиотерапию. В итоге лучшие показатели ОВ, БРВ и КЧР отмечались у больных второй группы, что, скорее всего, было обусловлено более редким развитием у них таких, не связанных с лейкозом, осложнений, как неприживление или отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и ассоциированные со вторичными панцитопениями и иммунодефицитом тяжелые инфекции.

Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт ведения больных с CBF-положительными ОМЛ достаточный. Техника оценки терапии при CBF+ ОМЛ стала существенно пересматриваться. Полученные нами недавно данные [68, 69] свидетельствуют о реальной возможности количественного определения

массы *BAALC*-э ЛГСК в условиях серийного измерения в клетках костного мозга уровня экспрессии гена *BAALC*. Оценка этих данных при ведении больных с *CBF+* ОМЛ представляется важной как в клиническом, так и теоретическом аспекте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 39 взрослых пациентов в возрасте 20–81 год (медиана 32 года) и 8 детей в возрасте 2–18 лет (медиана 12 лет). У 41 пациента окончательный диагноз поставлен с учетом цитогенетических и молекулярных данных, а у 6 — только с помощью интерфазной флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При этом группы с *inv(16)/t(16;16)* и с *t(8;21)(q22;q22)* были представлены 19 и 28 пациентами соответственно. Среди них было 20 лиц женского пола и 27 — мужского. Содержание лейкоцитов ко времени постановки диагноза ОМЛ варьировало от 2,1 до $235 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $33 \times 10^9/\text{л}$). В то же время количество бластных клеток в аспиратах костного мозга было в пределах 20,8–96,0 % (медиана 57 %).

Для цитогенетического исследования использовались клетки аспирата костного мозга. Для доставки в лабораторию материал помещали в вакутейнеры, которые содержали солевой раствор с гепарином. Культивирование клеток осуществляли в среде RPMI 1640, содержащей эмбриональную телячью сыворотку.

Цитогенетический анализ хромосомных изменений проводили с помощью люминесцентного микроскопа Axiolmager M1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного программным обеспечением Ikaros (MetaSystems, Германия). Интерпретацию хромосомных нарушений и запись кариотипа выполняли согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2020 [70]. FISH осуществляли по протоколам производителей коммерческих ДНК-зондов. Для съемки и анализа флуоресцентных сигналов использовали программное обеспечение ISIS (MetaSystems, Германия).

Определение уровня экспрессии гена *BAALC*, который косвенно соответствует массе *BAALC*-э ЛГСК [69], выполнялось в лаборатории молекулярной гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с использованием стандартной количественной ПЦР [71]. При этом порог для разграничения больных с высоким и низким уровнями экспрессии гена *BAALC* был равен 31 %. Аналогичным образом был определен уровень экспрессии гена *WT1* и установлен разграничивающий высокие и низкие уровни экспрессии порог в 250 копий/ 10^4 копий гена *ABL1* [72]. Поскольку анализы уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* были выполнены у всех пациентов, в то время как данные об основных и дополнительных хромосомных нарушениях получены лишь у 42 больных, изучение возможного влияния этих изменений на массу *BAALC*-э ЛГСК ограничивалось только этой группой. Оценка этого показателя по результатам терапии осуществлена в группе из 18 пациентов.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовали критерий Манна—Уитни

и кривые выживаемости, построенные согласно рекомендациям Каплана—Мейера. Статистически значимыми считались различия со значением $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные 18 больных (2 детей и 16 взрослых) с *inv(16)* и 24 (6 детей и 18 взрослых) — с *t(8;21)(q22;q22)*. При этом дополнительные изменения хромосом в первой группе отсутствовали у 12 (67 %) из 18 пациентов, в то время как в группе сравнения — только у 6 (25 %) из 24. Дополнительные изменения хромосом носили разнообразный характер. Из повторяющихся в обеих группах следует отметить частичные или полные моносомии хромосом 7, 5 и половых хромосом, причем последние были свойственны только больным с *t(8;21)(q22;q22)*.

По нашим данным, наивысший уровень экспрессии гена *BAALC* был зарегистрирован на этапе диагностики лейкоза у молодой женщины (№ 1), кариотип которой был представлен изолированной *inv(16)*. Напротив, минимальным уровень экспрессии этого гена (33 %) оказался у самого юного пациента (№ 42) с *t(8;21)(q22;q22)*, который был осложнен повреждениями хромосом 1, 5, 12 и 13 (рис. 2). Этому соответствовал относительно высокий для данной группы (9454 копии) уровень экспрессии гена *WT1*.

Углубленный анализ материала показал следующее. Во-первых, различия между уровнями экспрессии гена *BAALC* в группах больных, обследованных на этапе постановки диагноза и при развитии рецидива, выявить не удалось ($p = 0,65$), что позволило объединить материал для анализа. Во-вторых, сравнительный анализ уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* у детей и взрослых из объединенной группы пациентов показал меньший уровень экспрессии гена *BAALC* у детей ($p = 0,049$), что нехарактерно для *WT1* ($p = 0,730$) (рис. 3).

В-третьих, сравнительный анализ уровня экспрессии гена *WT1* в объединенной группе больных с изолированными перестройками *inv(16)* и *t(8;21)* и в группе с дополнительными изменениями хромосом позволил обнаружить статистически значимое снижение этого показателя в популяции с осложненным кариотипом (рис. 4), что представляется важным с теоретической точки зрения ($p = 0,023$).

В-четвертых, реакция лейкозных клеток на терапию по схеме «7+3» или ее модификациям, направленную на снижение пролиферативного потенциала бластных клеток, оценена как чрезвычайно хорошая у всех включенных в исследование пациентов (рис. 5). Причем она практически не зависела ни от исходного уровня экспрессии гена *BAALC*, ни от цитогенетического варианта лейкоза.

На наш взгляд, кажущееся несоответствие между высоким уровнем экспрессии гена *BAALC* и очень хорошей реакцией лейкозных клеток больных с *CBF+* ОМЛ на стандартную химиотерапию по схеме «7+3» гипотетически может объясняться повышенным пролиферативным потенциалом *BAALC*-э ЛГСК (рис. 6) [69].

Таблица 1. Результаты цитогенетического исследования, а также уровни экспрессии генов *BAALC* и *WT1* у больных с CBF+ ОМЛ ко времени постановки диагноза и при рецидиве

Пациент №	Возраст (лет), пол	Кариотип	Клинический статус	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии
Инверсия inv(16)					
1	45, Ж	46,XY, inv(16)(p13;q22)[10]	Диагноз	656	6810
2	34, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[9]/46,XX[10]	Рецидив	549	10 819
3	40, М	46,XY, inv(16)(p13;q22)[11]/46,XY[1]	Диагноз	385	28 974
4	32, М	46,XY, inv(16)(p13;q22)[13]/46,XY[7]	Рецидив	343	4054
5	7, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[15]	Диагноз	300	4390
6	50, М	46,XX, inv(16)(p13;q22)[15]	Диагноз	233	7886
7	56, М	46,XX, inv(16)(p13;q22)[20]	Диагноз	189	6574
8	27, М	46,XY, inv(16)(p13;q22)[14]/46,XY[1]	Диагноз	174	5996
9	64, Ж	46,XX, inv(16)(p12;q22)[20]	Рецидив	163	10 753
10	32, М	46,XY, inv(16)(p13;q22)[15]	Диагноз	104	5833
11	36, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[20]	Диагноз	71	7793
12	62, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[2]/46,XX[18]	Рецидив	44	1215
Инверсия inv(16) с дополнительными нарушениями хромосом					
13	49, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[15]/46, idem, del(7)(q32)[10]	Диагноз	346	4054
14	33, Ж	46,XX, t(3;4)(q26;q28), t(16;16)(p13;q22)[10]/46, idem, t(11;12)(q23;q22)[9]/46,XX[1]	Рецидив	251	191
15	29, Ж	46,XX, del(9)(q32)[5]/45,XX, -20[4]/46,XX[20], inv16*	Рецидив	225	3889
16	36, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[5]/46, idem, t(2;17)(p21;q11)[14]/46,XX[7]	Диагноз	163	12 004
17	12, Ж	46,XX, inv(16)(p13;q22)[15]/46, idem, -7, +mar[5]	Рецидив	143	5996
18	43, Ж	46,XX, del(7)(q22;q36), inv(16)(p13;q22)[9]/46,XX[6]	Диагноз	79	6569
Транслокация t(8;21)(q22;q22)					
19	39, М	46,XY, t(8;21)(q22;q22)[20]	Диагноз	710	1824
20	20, Ж	46,XY, t(8;21)(q22;q22)[15]	Диагноз	614	434
21	25, М	46,XY, t(8;21)(q22;q22)[9]	Диагноз	423	1800
22	21, Ж	46,XX, t(8;21)(q22;q22) [17]	Рецидив	189	2122
23	81, Ж	46,XX, t(8;21)(q22;q22)[12]	Диагноз	160	930
24	18, Ж	46,XX, t(8;21)(q22;q22)[15]	Диагноз	70	2622
Транслокация t(8;21) с дополнительными нарушениями хромосом					
25	58, М	46,XY, add(2)(q35), t(8;21)(q22;q22)[19]/46,XY[1]	Рецидив	366	26 100
26	45, Ж	45,X, -X, t(8;21)(q22;q22)[7]	Диагноз	351	46
27	21, М	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22)[20]	Рецидив	329	7858
28	30, М	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22), del(9)(q22), -15, -20, +mar1, +mar2[20]	Диагноз	257	1279
29	23, М	45,X, -Y, t(8;21)(q21;q22)[18]/46,XY[2]	Диагноз	247	163
30	21, Ж	92,XXXX[4]/92, idem, add(3)(q11)x2, -7x2, t(8;21)(q22;q22)x2, del(9)(q22)x2, +mar1, +mar2[4]/46,XX[12]	Диагноз	227	1814
31	13, М	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22)[12]/45, idem, del(6)(q21;q23)[5]	Рецидив	213	2609
32	56, М	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22)[15]	Диагноз	188	1447
33	18, М	46,XY, t(8;21)(q22;q22)[20]	Диагноз	182	513
34	33, М	45,X, -Y, t(1;3)(p36;q27), del(2)(q12), del(5)(q13), add(6)(p21), t(8;21)(q22;q22), add(9)(q34), add(11)(q24)[8]/45, idem, del(6)(p11)[7]	Рецидив	173	31
35	20, М	46,XY, del(4)(q31), del(5)(q13q31), t(8;21)(q22;q22), ?ins(12;?)(q13;?)[9]/46,XY, t(1;12)(q32;q24), t(8;21)(q22;q22)[4]/46,XY[9]	Рецидив	153	230
36	30, М	46,XY, add(1)(p36), t(8;21)(q22;q22), add(17)(q25)[3]/46,XY[17]	Рецидив	153	2363
37	39, М	45,X, -Y, t(2;13)(q21;q12), t(8;21)(q22;q22)[3]/45, idem, add(19)(q13)[10]/45, idem, del(10)(q24q26)	Диагноз	161	481
38	5, М	46,XY, del(7)(p32q36), t(8;21)(q22;q22) [20]	Диагноз	95	999
39	15, Ж	49,XX, +X, +4, t(8;21)(q22;q22), +15[20]	Диагноз	89	37
40	28, М	46,XY, t(8;21)(q22;q22)[11]/46, idem, t(2;7)(q31;q32), t(6;12)(q23;q13)[3]/46,XY[1]	Рецидив	55	130
41	27, М	47,XY, +8, t(8;21)(q22;q22)[15]	Диагноз	35	1855
42	2, М	46,XY, t(1;12)(q25;p11), t(5;13)(p13;p13), t(8;21)(q22;q22)[19]/46,XY[1]	Рецидив	33	9454

* Инверсия inv(16) выявлена методом FISH в другом лечебном учреждении.

Рассмотренные выше изменения в экспрессии генов *BAALC* и *WT1* становятся более наглядными при анализе серийных измерений у пациентов с CBF+ ОМЛ, получавших различное лечение (табл. 2–5).

Клиническое наблюдение 1

Большая (№ 5, см. табл. 1), 7 лет, диагноз CBF+ ОМЛ поставлен 07.10.2019 г. Содержание бластных клеток в костном мозге достигало 82 %, а уровни экспрессии

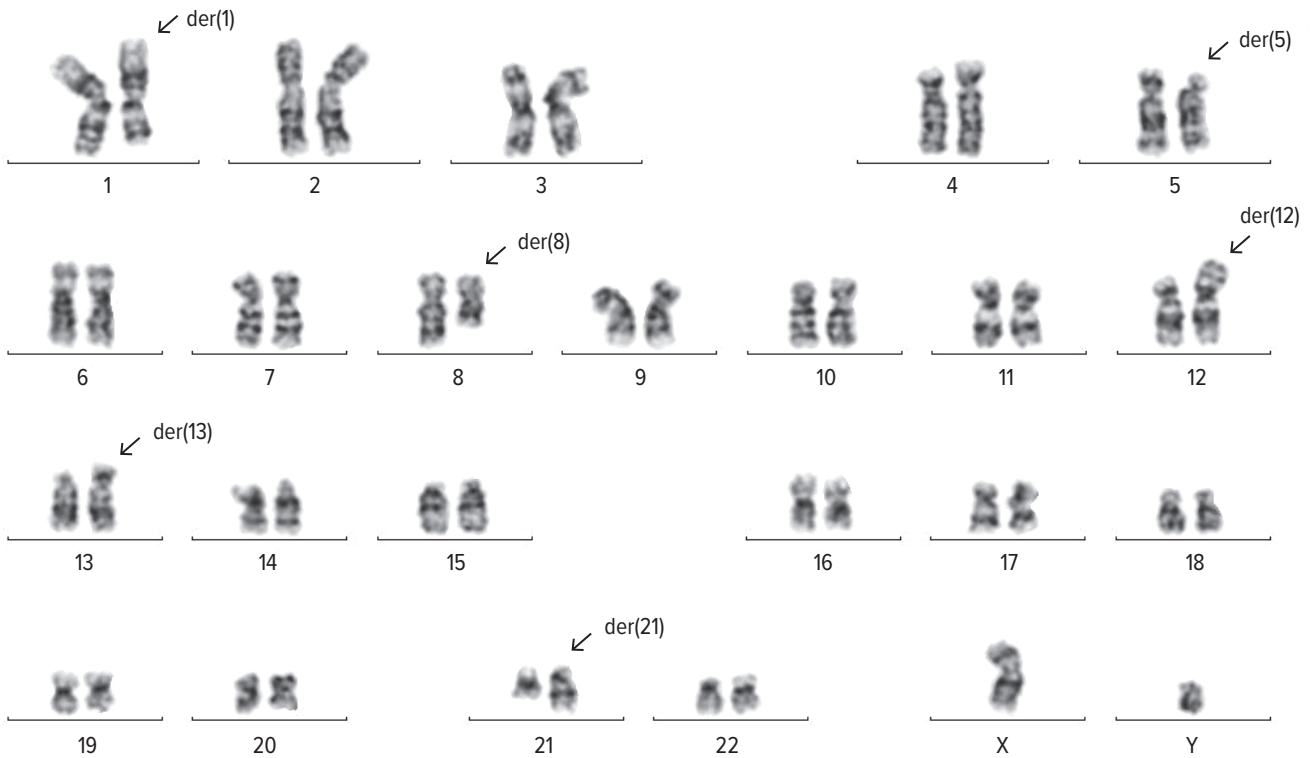


Рис. 2. Кариотип клетки костного мозга больного 2 лет (№ 42), который был обследован при рецидиве ОМЛ. Ребенок имел в кариотипе стандартную транслокацию $t(8;21)(q22;q22)$, дополненную двумя сбалансированными транслокациями $t(1;12)(q25;p11)$ и $t(5;13)(p13;p13)$, что сопровождалось самым низким уровнем экспрессии гена *BAALC* (33 %) и относительно высоким для группы (9454 копии) уровнем экспрессии гена *WT1*

Fig. 2. A bone marrow cell karyotype of a 2-year-old patient (No. 42) examined for relapsed AML. The child's karyotype was characterized by standard $t(8;21)(q22;q22)$ translocation with two balanced translocations $t(1;12)(q25;p11)$ and $t(5;13)(p13;p13)$, accompanied by the lowest *BAALC* expression (33 %) and *WT1* expression of 9454 copies which is relatively high for this group

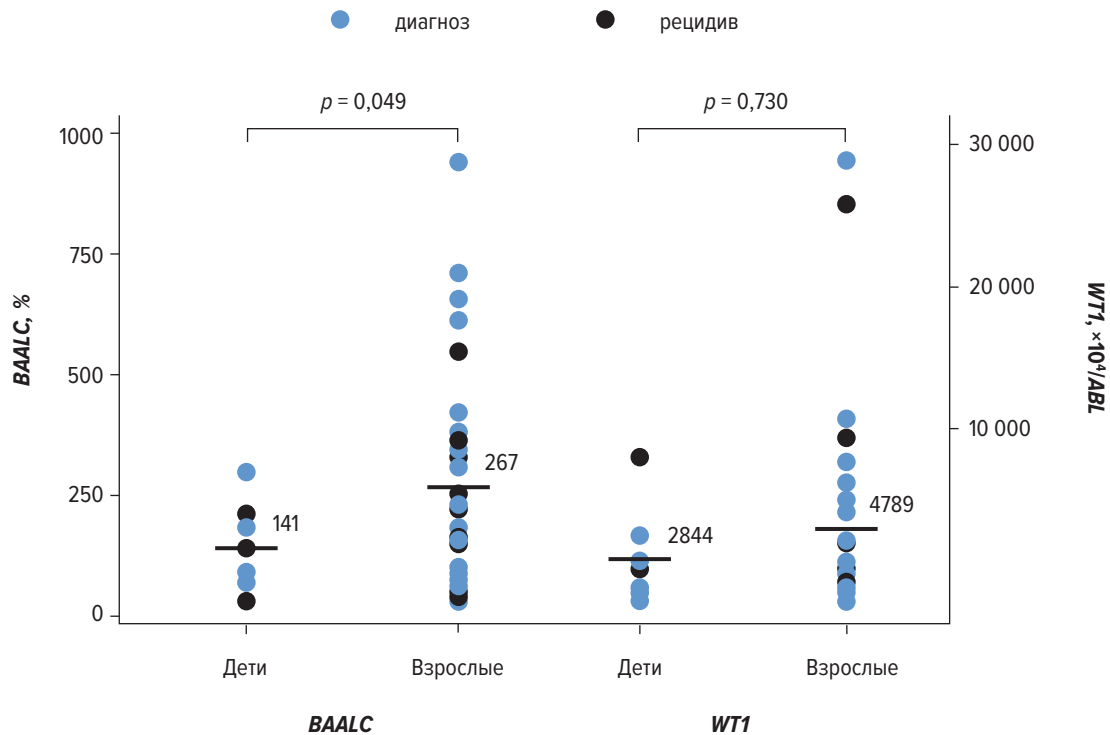


Рис. 3. Сравнение уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* в костном мозге у детей и взрослых с объединенными цитогенетическими вариантами CBF+ ОМЛ: меньшие массы *BAALC*-э ЛГСК в детском возрасте

Fig. 3. A comparison of *BAALC* and *WT1* expression levels in the bone marrow of pediatric and adult patients with combined cytogenetic variants of CBF+ AML showing lower masses of *BAALC*-e LHSC at an early age

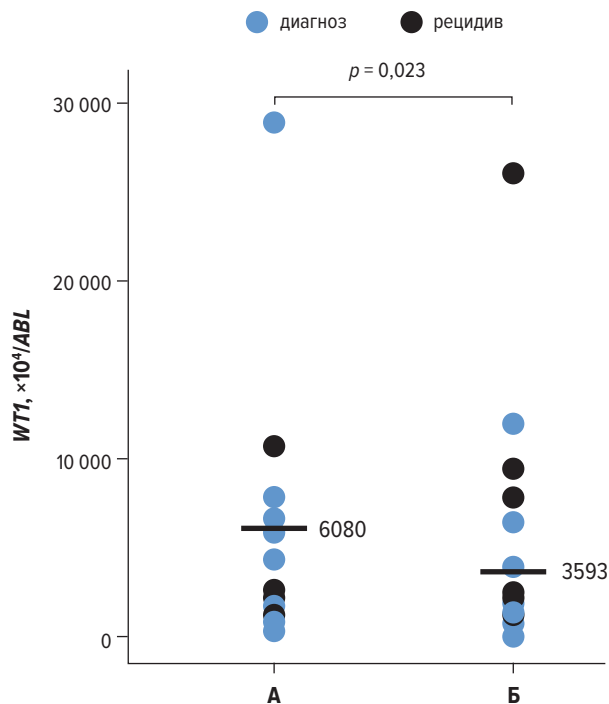


Рис. 4. Разница в уровнях экспрессии гена *WT1* в объединенных группах больных с наличием в кариотипе (А) изолированных повреждений *inv(16)*, *t(8;21)* и (Б) дополнительных хромосомных нарушений

Fig. 4. A difference in *WT1* expression levels in the pooled groups of patients with (A) isolated *inv(16)*, *t(8;21)* and (B) additional chromosomal abnormalities of karyotype

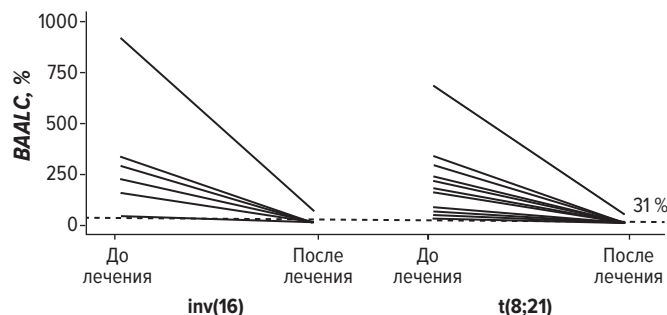


Рис. 5. Реакция BAALC-э ЛГСК на химиотерапию по схеме «7+3» у больных CBF+ ОМЛ с *inv(16)* и/или *t(8;21)*, различающихся исходным уровнем экспрессии гена *BAALC* и разной степенью изменения кариотипов

Fig. 5. BAALC-e LHSC response to “7+3” chemotherapy in *inv(16)* and/or *t(8;21)* CBF+ AML patients with different baseline *BAALC* expression levels and different degree of karyotype changes

генов *BAALC*, *WT1* и *CBFB/MYH11* были повышены до 300 %, 4390 и 17,6 копии/10⁴ копий гена *ABL1* соответственно (табл. 2).

После 2 курсов полихимиотерапии по схемам ADE и AI у больной отмечена панцитопения с агранулоцитозом, продолжавшиеся 2 мес. Все это привело к развитию сепсиса, инфекционно-токсического шока, двусторонней смешанной бактериально-грибковой пневмонии. Кроме того, диагностирован острый аппендицит с перитонитом, что потребовало выполнения аппендэктомии с последующим наблюдением

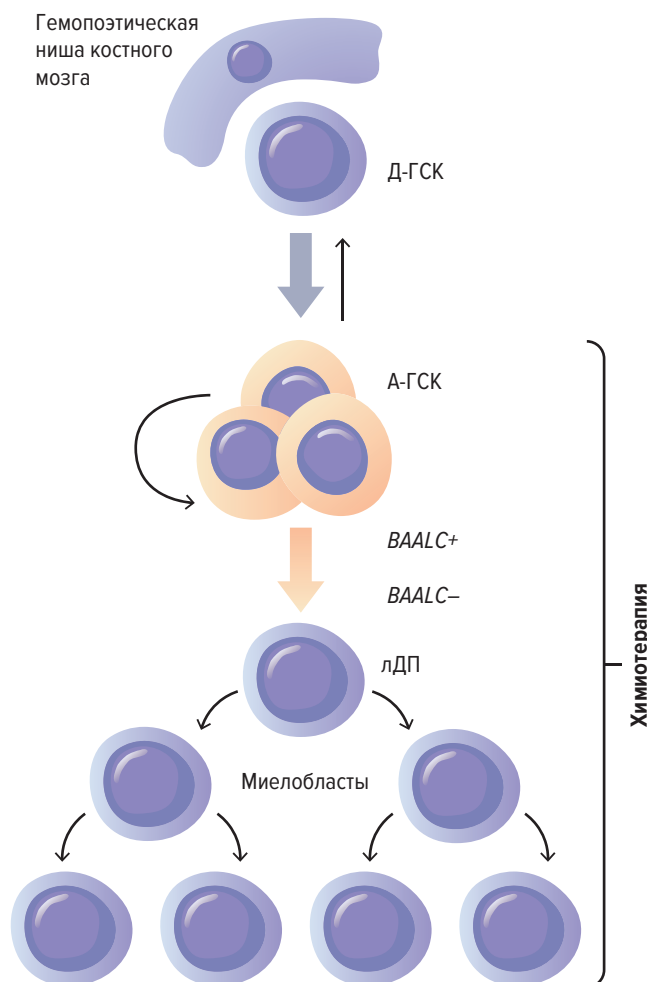


Рис. 6. Гипотетическое объяснение взаимоотношений между фракциями дремлющих (Д-ГСК)/активных гемопоэтических стволовых клеток (А-ГСК) и линейно детерминированных предшественников (лДП) в системе гемопоэза у больных с CBF+ ОМЛ, что подчеркивает повышенную пролиферативную активность (желтый цвет) на уровне BAALC-э ЛГСК (цит. по [69])

Fig. 6. A hypothetical explanation of the relationships between dormant (Д-ГСК)/active hematopoietic stem cells (А-ГСК) on the one hand and linearly determined precursors (лДП) on the other hand in the hematopoiesis of CBF+ AML patients. It emphasizes increased proliferative activity (yellow color) on the level of BAALC-e LHSC (quoted from [69])

в отделении реанимации. Учитывая тяжелые инфекционные осложнения, в дальнейшем пациентка получила 3 курса цитарабина в малых дозах. При этом уровень экспрессии генов *BAALC* и *WT1* стал ниже пороговых значений, в то время как умеренно повышенная экспрессия химерного гена *CBFB/MYH11* сохранялась довольно длительный период. Попытка перевода больной на поддерживающую терапию по схеме «5+5» с последующим назначением 6-меркаптопурина оказалась безуспешной. На этом фоне в сентябре 2020 г. был диагностирован ранний рецидив ОМЛ с характерным для него повышенным уровнем экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *CBFB/MYH11* до 410 %, 34 868 и 364/10⁴ копий гена *ABL1* соответственно.

Очередная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута после проведения курса терапии по схеме ADE, которую пытались закрепить трансплантацией ГСК периферической крови от матери, заготовленных

Таблица 2. Результаты серийного измерения уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *CBFB/MYH11* и содержания бластных клеток в костном мозге у больной 7 лет (№ 5) с изолированной *inv(16)*, длительной панцитопенией, агранулоцитозом и присоединением тяжелых инфекционных осложнений после химиотерапии по схемам ADE и AI

Диагноз <i>CBF+</i> ОМЛ от 07.10.19					Молекулярные маркеры					
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %	Терапия	Дата забора материала	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %	
300	4390	17,67	82	ADE	14.11.19	7	—	7,16	2,2	
46,XX, <i>inv(16)(p13;q22)[15]</i> (09.2020)					AI	30.12.19	2	158	1,82	1,6
					Н/т	23.01.20	9	5	0,19	2,0
					LDAC, 2 курса	20.04.20	9	137	3,09	4,2
					LDAC	27.05.20	2	6	0,39	1,6
					«5+5»	02.07.20	4	178	0,54	1,8
					6МП	30.09.20	410	34 868	364,36	62,8
					AI	21.10.20	—	—	—	4,8
					ГаплоТГСК	02.12.20	13	137	0,24	2,6
					Н/т	28.12.20	3	58	0,007	4,0
Продолжительность жизни 521 день										

«5+5» — цитарабин, 6-меркаптопурин; 6МП — 6-меркаптопурин; ADE — цитарабин, даунорубин, этопозид; AI — цитарабин, идарубин; LDAC — цитарабин в малых дозах; гаплоТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; н/т — неспецифическая терапия; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; «—» — исследование не выполнялось.

в объеме $5,9 \times 10^6$ клеток CD34+. Приживление трансплантата наступило на Д+21, что сопровождалось формированием полного донорского химеризма. К этому времени уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *CBFB/MYH11* (0,007 копии) стал ниже порогового значения. Учитывая высокий риск развития повторного рецидива, было принято непростое решение о ранней (Д45+) отмене иммуносупрессивной терапии и о трансфузии донорских лимфоцитов в дозе 1×10^6 клеток CD3+/кг. На этом фоне (20.01.20) появился частый жидкий стул, что в сочетании с гиперемией ладоней и мелкоочечными высыпаниями на коже туловища потребовало исключить РТПХ. С этой целью была выполнена фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки толстой кишки. Обнаружены признаки острой РТПХ, а также поражение кишечника цитомегаловирусом. Для лечения РТПХ использовались глюкокортикостероиды, сиролimus, такролимус и ритуксимаб. На фоне лечения у пациентки диагностирована перфорация кишечника, осложнившаяся развитием разлитого калового перитонита. Проведенное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, адгезиолизиса и энтеростомии эффекта не дало. Больная скончалась в отделении интенсивной терапии 11.03.2021 г. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза составила 521 день.

Таким образом, достаточно интенсивное лечение ребенка 7 лет с прогностически благоприятным вариантом *CBF+* ОМЛ с изолированной инверсией *inv(16)* осложнилось развитием продолжительной тяжелой панцитопенией, агранулоцитозом, что сопровождалось присоединением тяжелых инфекционных и хирургических осложнений, которые и привели к летальному исходу.

Клиническое наблюдение 2

Больная (№ 24, см. табл. 1), 18 лет, с *CBF+* ОМЛ с изолированной *t(8;21)(q22;q22)*. В костном мозге ко времени постановки диагноза число бластных

клеток составляло 58 %, а уровни экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *CBFB/MYH11* достигали 70 %, 2622 и 740 копий/ 10^4 копий гена *ABL1* соответственно.

На фоне химиотерапии по схемам ADE, HAM и AI, включавшим цитарабин в промежуточных и высоких дозах, достигнута стойкая нормализация основных лабораторных показателей (табл. 3). Однако из-за наличия признаков МОБ (по данным измерения уровня экспрессии гена *CBFB/MYH11*) достигнутую клинико-лабораторную ремиссию пытались закрепить с помощью гаплоидентичной ТГСК (гаплоТГСК) от отца, которая из-за быстрого отторжения трансплантата оказалась unsuccessful. В такой ситуации в качестве терапии «спасения» назначена повторная гаплоТГСК (донор — мать). Посттрансплантационный период осложнился развитием острого флегмонозного аппендицита и геморрагического цистита, с которыми удалось справиться. Продолжительность жизни ко времени оформления работы составила 50 дней, больная остается под наблюдением.

Клиническое наблюдение 3

Больная (№ 16, см. табл. 1), 36 лет, с вариантом ОМЛ *CBFB/MYH11* и *inv(16)*, связанной с дополнительными изменениями хромосом (табл. 4). Ко времени постановки диагноза содержание бластных клеток в костном мозге было повышено до 64 %. При этом уровни экспрессии генов *BAALC* и *WT1* соответствовали 163 % и 12 004 копиям/ 10^4 копий гена *ABL1* соответственно. После химиотерапии по схемам «7+3» и IDA с промежуточными дозами цитарабина достигнута нормализация состава костного мозга и отмечено снижение экспрессии генов *BAALC* и *WT1* ниже порогового уровня. В то же время по уровню экспрессии химерного гена *CBFB/MYH11* оставались признаки МОБ. По этой причине больной выполнена аллоТГСК от полностью совместимого родственного донора. Больная остается под наблюдением, продолжительность жизни достигла 300 дней.

Таблица 3. Результаты серийного измерения уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *RUNX1/RUNX1T1* и содержания бластных клеток в костном мозге у больной 18 лет (№ 24) с изолированной t(8;21)(q22;q22.1), в лечении которой использовался цитарабин в высоких дозах и выполнены 2 гаплогТГСК

Диагноз ОМЛ от 04.2022				Молекулярные маркеры					
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %	Терапия	Дата забора материала	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %
70	2622	740,2	58,4	ADE	05.22	2	228	535,75	2,0
46,XX, t(8;21)(q22;q22)[15] (04.2022)				НАМ	06.22	16	22	6,64	3,2
46,XX, t(8;21)(q22;q22)[2]/45,idem, -X[3]/46,XX[11] (05.2022)				AI	07.22	3	5	3,02	1,0
				ГаплогТГСК	09.22	9	55	0,85	1,0
				Н/т	10.22	6	—	1,3	3,2
				ГаплогТГСК	11.22	2	—	1,01	0,4
Продолжительность жизни 250+ дней									

ADE — цитарабин, даунорубин, эпопозид; AI — цитарабин, идарубин; НАМ — цитарабин в высоких дозах, митоксантрон; гаплогТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; н/т — неспецифическая терапия; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; «—» — исследование не выполнялось.

Таблица 4. Результаты серийного измерения уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *CBFB/MYH11* и содержания бластных клеток в костном мозге у больной 36 лет (№ 16) с inv(16), связанной с дополнительными нарушениями хромосом

Диагноз CBF+ ОМЛ от 02.2022				Молекулярные маркеры					
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %	Терапия	Дата забора материала	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %
163	12004	107,8	64,4	«7+3», IDAC	05.22	5	13	1,47	1,7
46,XX, inv(16)(p13;q22)[5]/46,idem, t(2;17)(p21;q11)[14]				IDAC, 2 курса	07.22	3	2	1,18	0,6
				АллоТГСК*	08.22	12	51	0,71	0,6
				Н/т	09.22	13	38	0,84	1,0
				Н/т	09.22	13	11	1,19	0,8
				Н/т	10.22	6	2	0,19	0,8
				Н/т	12.22	6	11	—	1,4
Продолжительность жизни 300+ дней									

«7+3» — цитарабин, идарубин; IDAC — цитарабин в промежуточных дозах; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; н/т — неспецифическая терапия; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; «—» — исследование не выполнялось.

* АллоТГСК от полностью совместимого донора.

Клиническое наблюдение 4

Больная (№ 12, см. табл. 1), 62 года, с CBF+ ОМЛ и изолированной inv(16). Содержание бластных клеток в костном мозге на этапе постановки диагноза составляло 48,5 %, молекулярные маркеры не исследовались. Лечение по схемам «7+3» и «5+5» позволило достичь полноценной клинической ремиссии. Первый рецидив лейкоза с увеличением количества бластных клеток в костном мозге до 10,4 % был зафиксирован в сентябре 2019 г. Тогда же впервые отмечено повышение уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *CBFB/MYH11* до 44 %, 1215 и 83 копии/10⁴ копий гена *ABL1* соответственно (табл. 5).

Очередное улучшение лабораторных показателей достигнуто при использовании комбинации цитарабина в промежуточных дозах и гемтузумаба озогамидина. С целью закрепить полученный эффект использовались повторные курсы цитарабина в малых дозах, а затем выполнены 2 мини-гаплогТГСК (донор — дочь). Несмотря на пожилой возраст, пациентка перенесла терапию удовлетворительно и активно наблюдается гематологами по месту жительства. Продолжительность жизни ко времени оформления статьи составила 1347 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Глубокий анализ собственных результатов молекулярных и клинических исследований при CBF+ ОМЛ позволил нам буквально недавно прийти к выводу о возможности наличия у этой категории пациентов усиленной пролиферации на уровне самих *BAALC*-э ЛГСК [69]. Не исключено, что из-за участия в перестройках генов *RUNX* последнее могло бы сочетаться с их нарушенной способностью к трансформации во фракцию депонируемых в нишах дремлющих ГСК. На данном этапе наших знаний о гемопоэзе такая гипотеза позволяет в определенной степени объяснить и повышенную чувствительность этих классов клеток к противоопухолевой терапии, особенно к цитарабину, и относительно низкую частоту у таких пациентов посттрансплантационных рецидивов. Вместе с тем, признавая хорошо доказанный ранее факт успешного применения высокодозной химиотерапии, включающей цитарабин, так же как и его сочетания с гемтузумабом озогамидином [73], нельзя упускать из внимания важный момент о том, что из-за токсических проявлений не все больные

Таблица 5. Результаты серийного измерения уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *CBFB/MYH11* и содержания бластных клеток в костном мозге у больной 62 лет (№ 12) с изолированной *inv(16)*, у которой эффект достигнут при использовании цитарабина в промежуточных и малых дозах с добавлением гемтузумаба озогамидина и закреплен 2 мини-гаплогТГСК

Диагноз ОМЛ от 06.2018				Молекулярные маркеры					
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %	Терапия	Дата забора материала	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>CBFB/MYH11</i> , копии	Бластные клетки в КМ, %
—	—	—	48,5	«7+3»	07.18	—	—	—	1,9
	46,XX, <i>inv(16)(p13;q22)</i>			«7+3», 2 курса	09.18	—	—	—	3,3
				«5+5», 4 курса; LDAC, 2 курса	06.19	—	—	—	3,2
					09.19	—	—	—	10,4
				«7+3»	12.19	—	—	—	3,7
				LDAC, 4 курса	11.20	—	—	—	18,0
					12.20	44	1215	83,26	6,2
				GO-IDAC	01.21	15	141	0	1,4
				LDAC, IDAC, 3 курса	08.21	3	85	0,4811	2,6
				Мини-гаплогТГСК	09.21	7	51	0	4,6
				Мини-гаплогТГСК	10.21	2	64	0,0098	0,8
Продолжительность жизни 1347+ дней									

«5+5» — цитарабин, 6-меркаптопурин; «7+3» — цитарабин, идарубин; GO — гемтузумаб озогамидин; IDAC — цитарабин в промежуточных дозах; LDAC — цитарабин в малых дозах; гаплогТГСК — гаплогидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; «—» — исследование не выполнялось.

переносят ее удовлетворительно [74, 75]. На это также указывает клиническое наблюдение № 1, представленное в настоящей работе. По-видимому, данное обстоятельство диктует гематологам необходимость использовать при лечении CBF+ ОМЛ промежуточные [29, 30] и даже малые [31] дозы цитарабина, индивидуальный подход при назначении таких более токсичных препаратов, как антрациклиновые антибиотики [76], а также тщательно взвешивать варианты ТГСК, планируемые для закрепления достигнутых ремиссий. Естественно, что результаты такой видоизмененной терапии нуждаются в тщательном контроле в условиях хорошо организованного молекулярного мониторинга. По-видимому, не последнее место в оценке эффективности терапии должны занимать результаты измерения содержания *BAALC*-э ЛГСК в костном мозге.

Как показала настоящая работа, в одном из наших наблюдений успешное лечение посттрансплантационного рецидива у больной 62 лет (№ 12) реализовано с использованием цитарабина в малых дозах. Из другого же клинического наблюдения (№ 24) следует, что раннее включение в протоколы лечения гаплогТГСК у больных с достигнутым при режиме с использованием высокодозного цитарабина положительным эффектом может оказаться не только рискованным, но и излишним. Заслуживает несомненного внимания и установленный нами факт сниженного уровня экспрессии гена *WT1* в группе больных с дополнительными к *t(8;21)* или *inv(16)* изменениями кариотипа. Это может быть непосредственно связано с ингибирующим влиянием дополнительных повреждений генома на биологию *BAALC*-э ЛГСК в плане их трансформации в класс линейно детерминированных предшественников. В целом CBF+ ОМЛ предстают перед нами как настоящие исследовательские полигоны для успешного изучения различных проблем патогенеза острых

лейкозов, в т. ч. на уровне *BAALC*-э ЛГСК [69]. Биология этих клеток может быть тесно связана с возникающими в лейкозных клетках хромосомными и генными перестройками. Данное обстоятельство не только объясняет различные реакции этих клеток на проводимую химиотерапию и ТГСК, но и настраивает на разработку и активное использование в клинике новых, более эффективных препаратов [77–79], клиническая оценка которых может быть также реализована в рамках изложенного в настоящем исследовании молекулярного подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают результаты настоящей работы, тактика ведения больных с CBF+ ОМЛ в клинике начинает изменяться на наших глазах. Это касается: а) отказа от высоких доз цитарабина; б) взвешенного отношения к выбору сроков проведения и вида ТГСК; в) осторожной трактовки результатов определения МОБ по уровню экспрессии химерных генов; г) переосмысления многих выделенных ранее прогностически неблагоприятных факторов, включая цитогенетические, молекулярно-биологические, общелабораторные и общеклинические. На наш взгляд, это может быть обусловлено самой биологией этих лейкозов, для которых характерны большие массы чувствительных к цитарабину *BAALC*-э ЛГСК, а также свойственными им легко достигаемыми и длительно продолжающимися ремиссиями. В то же время токсический эффект терапии и ТГСК у этой категории больных достаточно высокий. Эти обстоятельства диктуют необходимость проводить лечение в условиях хорошо организованного молекулярного мониторинга по химерным генам *RUNX1/RUNX1T1* или *CBFB/MYH11*, дополненного параллельным определением массы *BAALC*-э ЛГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников.

Сбор и обработка данных: М.М. Канунников, А.И. Шакирова, А.М. Садыков, С.В. Разумова, Т.Л. Гиндина.

Предоставление материалов исследования: М.М. Канунников, А.И. Шакирова, А.М. Садыков, С.В. Разумова, Т.Л. Гиндина.

Анализ и интерпретация данных: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников, А.И. Шакирова, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская.

Подготовка рукописи: М.М. Канунников, Н.Н. Мамаев, А.И. Шакирова.

Окончательное одобрение рукописи: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская.

Административная поддержка: С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sangle NA, Perkins S. Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia. *Arch Pathol. Lab Med.* 2011;135(11):1504–9. doi: 10.5868/arpa.2010-0482-RS.
- Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. 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 Clin Oncol.* 1999;17(12):3767–75. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3767.
- Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13;q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1087–94. doi: 10.1200/JCO.2004.07.012.
- Begna KH, Xu X, Gangatet N, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Long-term outcome of 70 patients uniformly treated with “7+3”. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):55. doi: 10.1038/s41408-022-00654-0.
- Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual Patient Data-Based Meta Analysis of Patients aged 16 to 60 Years with Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Survey the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3741–50. doi: 10.1200/JCO.2004.03.012.
- Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, et al. Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: Clinical consequences and biological implications. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:104631. doi: 10.1155/2011/104631.
- Goyama S, Mulloy JC. Molecular pathogenesis of core binding factor leukemia: current knowledge and future prospects. *Int J Hematol.* 2011;94(2):126–33. doi: 10.1007/s12185-011-0858-z.
- Lam K, Zhang D-E. RUNX1 and RUNX1-ETO: roles in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front Biosci.* 2012;17(3):1120–39. doi: 10.2741/3977.
- Han C, Gao X, Li Y, et al. Characteristics of Cohesin Mutation in Acute Myeloid Leukemia and Its Clinical Significance. *Front Oncol.* 2021;11:579881. doi: 10.3389/fonc.2021.579881.
- Solh M, Yohe S, Weisdorf D, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy. *Am J Hematol.* 2014;89(12):1121–9. doi: 10.1002/ajh.23821.
- Paschka P, Du X, Schlenk RF, et al. Secondary Genetic Lesions in Acute Myeloid Leukemia with Inv(16) or t(16;16): A study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). *Blood.* 2013;121(1):170–7. doi: 10.1182/blood-2012-05-431486.
- Krauth MT, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia.* 2014;28(7):1449–58. doi: 10.1038/leu.2014.4.
- Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бондаренко С.Н. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом с t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 и дополни-

тельными цитогенетическими аномалиями. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(2):148–54. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154.

[Gindina TL, Mamaev NN, Bondarenko SN, et al. Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 and Additional Cytogenetic Abnormalities. *Clinical oncohematology.* 2016;9(2):148–54. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154. (In Russ)]

14. Christen F, Hoyer K, Yoshida K, et al. Genomic landscape and clonal evolution of acute myeloid leukemia with t(8;21): an international study on 331 patients. *Blood.* 2019;133(10):1140–51. doi: 10.1182/blood-2018-05-852822.

15. Allen C, Hills RK, Lamb R, et al. The importance of Relative Mutant Level for Evaluation Impact on Outcome of KIT, FLT3 and CBL Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia.* 2013;27(9):1891–901. doi: 10.1038/leu.2013.186.

16. Sood R, Hansen NF, Donovan FX, et al. Somatic mutational landscape of AML with inv(16) or t(8;21) identifies patterns of clonal evolution in relapse leukemia. *Leukemia.* 2016;30(2):501–4. doi: 10.1038/leu.2015.141.

17. Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al. Prospective Evaluation of Prognostic Impact of Kit Mutations on Acute Myeloid Leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBF-MYH11. *Blood Adv.* 2020;4(1):66–75. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000709.

18. Jahn N, Terzer T, Strang Str E, et al. Genomic Heterogeneity in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia and its Clinical Implications. *Blood Adv.* 2020;4(21):6342–52. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002673.

19. Opatz S, Bamopoulos SA, Metzeler KH, et al. The Clinical Mutatome of Core Binding Factor Leukemia. *Leukemia.* 2020;34(6):1553–62. doi: 10.1038/s41375-019-0697-0.

20. Zhen T, Cao Y, Ren G, et al. RUNX1 and CBFβ-SMMHC transactive target genes together in abnormal myeloid progenitors for leukemia development. *Blood.* 2020;136(21):2373–85. doi: 10.1182/blood.2020007747.

21. Al-Harbi S, Aljurf M, Mothy M, et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. *Blood Adv.* 2020;4(1):229–38. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000168.

22. Mao X, Yin R, Liu L, et al. Clinical impact of c-KIT and CEBPA mutations in 33 patients with corebinding factor (Non-M3) acute myeloid leukemia. *Pediatr Neonatol.* 2022;64(4):435–41. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.05.020.

23. Kayser S, Kramer M, Martinez-Cuadron D, et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and FLT3-ITD: results from an international collaborative study. *Haematologica.* 2022;107(4):836–43. doi: 10.3324/haematol.2021.278645.

24. Rege K, Swansbury GJ, Atra AA, et al. Disease features in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). Influence of age, secondary karyotype abnormalities, CD19 status, and extramedullary leukemia on survival. *Leuk Lymphoma.* 2000;40(1–2):67–77. doi: 10.3109/10428190009054882.

25. Maruccci G, Mrozek K, Ruppert AS, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5705–17. doi: 10.1200/JCO.2005.15.610.

26. Mosna F, Papayannidis C, Martinelli G, et al. 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. *Am J Hematol.* 2015;90(6):515–23. doi: 10.1002/ajh.24000.

27. Ustun C, Morgan EA, Ritz EM, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia with inv(16): Older age and high white blood cell count are risk factors for treatment failure. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(1):e19–e25. doi: 10.1111/ijlh.13338.

28. Marcault C, Boissel N, Haferlach C, et al. Prognostic of Core Binding Factor (CBF) Acute myeloid Leukemia with Complex Karyotype. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;22(3):e199–e205. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.007.

29. Wei H, Wang Y, Gale RB, et al. Randomized Trial of Intermediate-dose Cytarabine in Induction and Consolidation Therapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3154–61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3433.

30. Chen G, Yang J, Cao F, et al. The prognostic benefit from intermediate-dose cytarabine as consolidation therapy varies by cytogenetic subtype in t(8;21) acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2022;10(16):858. doi: 10.21037/atm-22-2965.

31. Shen Y, Zhang Y, Chang J, et al. CAG (cytarabine, aclarubicin and granulocytic colony-stimulating factor) regimen for core binding acute myeloid leukemia with measurable residual disease. *Res Square.* 2022;Preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-2234776/v1.

32. Yoon JH, Kim HJ, Kim JW, et al. Identification of Molecular and Cytogenetic Risk Factors for Unfavorable Core-Binding-Factor-Positive Adult AML with Post-Remission Treatment Outcome Analysis Including Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1466–74. doi: 10.1038/bmt.2014.180.

33. Xiaosu Z, Leqing C, Yazhen Q, et al. Classifying AML Patients with inv(16) into high-risk and low-risk relapsed patients based on peritransplantation minimal residual disease determined by CBFβ/MYH11 gene expression. *Ann Hematol.* 2019;98(1):73–81. doi: 10.1007/s00277-018-3480-9.

34. Kuwatsuka S, Miyamura K, Suzuki R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood.* 2009;113(9):2096–103. doi: 10.1182/blood-2008-03-145862.

35. Mizutani M, Hara M, Fujita H, et al. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(5):645–53. doi: 10.1038/bmt.2015.349.

36. Byun JM, Shin D-Y, Koh Y, et al. Survival disparities in patients with relapsed core-binding factor acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(12):23285–93.
37. Beyar-Katz O, Lavi N, Ringelstein-Harlev S, et al. Superior outcome of patients with favorable-risk acute myeloid leukemia using consolidation with autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(10):2449–56. doi: 10.1080/10428194.2019.1594214.
38. Hu GH, Cheng YE, Lu AD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD-guided treatment. *BMC Cancer*. 2020;20(1):553. doi: 10.1186/s12885-020-07043-5.
39. Choi EJ, Lee JH, Kim H, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose cytarabine consolidation for core-binding factor acute myeloid leukemia in first complete remission: a phase 2 prospective trial. *Int J Hematol*. 2021;113(6):851–60. doi: 10.1007/s12185-021-03099-6.
40. Capria S, Trisolini SM, Diverio D, et al. Autologous stem cell transplantation in favorable-risk acute myeloid leukemia: single-center experience and current challenges. *Int J Hematol*. 2022;116(4):586–93. doi: 10.1007/s12185-022-03370-4.
41. Sula M, Bacher U, Leibundgut EO, et al. Excellent outcome after consolidation with autologous transplantation in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1690–3. doi: 10.1038/s41409-019-0762-3.
42. Halaburda K, Labopin M, Mailhol A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in second complete remission for core binding factor acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(6):1723–30. doi: 10.3324/haematol.2019.222810.
43. Wang T, Chen S, Chen J, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Improved Survival for Adult Core Binding Factor Acute Myelogenous Leukemia Patients with Intermediate- and Adverse-Risk Genetics in the 2017 European LeukemiaNet. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(2):173.e1–173.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2020.10.010.
44. Ustun C, Morgan E, Moodie EEM, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21): Risk factors and a novel scoring system (I-CBfit). *Cancer Med*. 2018;7(9):4447–55. doi: 10.1002/cam4.1733.
45. Martin G, Barragan E, Bolufer P, et al. Relevance of Presenting White Blood Cells Count and Kinetic of Molecular Remission in the Prognosis of Acute Myeloid Leukemia with CBFbeta/MYH11 Rearrangements. *Haematologica*. 2000;85(7):699–703.
46. Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) Acute Myeloid Leukemia (AML): A Survey of 110 Cases from the French AML Intergroup. *Blood*. 2003;102(2):462–9. doi: 10.1182/blood-2002-11-3527.
47. Appelbaum FR, Kopecky KI, Tallman MS, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol*. 2006;135(2):165–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06276.x
48. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(12):2213–23. doi: 10.1182/blood-2012-10-462879.
49. Hoyos M, Nomdedeu JF, Esteve J, et al. Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: The impact of Age, Leukocyte Count, Molecular Findings and Minimal Residual Disease. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):209–18. doi: 10.1111/ejh.12130.
50. Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, et al. Population-Based Disparities in Survival Among Patients with Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A SEEP Database Analyze. *Leuk Res*. 2014;38(7):773–80. doi: 10.1016/j.leukres.2014.04.001.
51. Jung HAE, Maeng CH, Park S, et al. Prognostic Factor Analysis in Core-Binding Factor-positive Acute Myeloid Leukemia. *Anticancer Res*. 2014;34(2):1037–45.
52. Duployez N, Willekens C, Marceau-Renout A, et al. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Exp Rev Hematol*. 2015;8(1):43–56. doi: 10.1586/17474086.2014.976551.
53. Talami A, Bettelli F, Pioli V, et al. How to improve Prognostification in Acute Myeloid Leukemia with CBFβ-MYH11 Fusion Transcript: Focus on the Role of Molecular Measurable Residual Disease (MRD) Monitoring. *Biomedicines*. 2021;9(8):958. doi: 10.3390/biomedicines9089953.
54. Tobal K, Newton J, Macheta M, et al. Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse. *Blood*. 2000;95(3):815–9.
55. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, et al. Prognostic impact of minimal residual disease in CBF-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3724–9. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6468.
56. Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. In adults with t(8;21)AML posttransplant RUNX1/RUNX1T1-based MRD monitoring, rather than c-KIT mutations, allows further risk stratification. *Blood*. 2014;124(12):1880–6. doi: 10.1182/blood-2014-03-563403.
57. Wang T, Zhou B, Zhang J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation could improve survival for pure CBF-AML patients with minimal residual disease positive after the second consolidation. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(4):995–8. doi: 10.1080/10428194.2020.1846736.
58. Konuma T, Kondo T, Masuko M, et al. Prognostic value of measurable residual disease at allogeneic transplantation for adults with core binding factor acute myeloid leukemia in complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2779–87. doi: 10.1038/s41409-021-01409-4.
59. Duan W, Liu X, Jia J, et al. The loss of absence of minimal residual disease of < 0.1% at any time after two cycles of consolidation chemotherapy in CBFβ-MYH11-positive acute myeloid leukemia indicates poor prognosis. *Br J Haematol*. 2021;192(2):265–71. doi: 10.1111/bjh.16745.
60. Duan W, Liu X, Zhao X, et al. Both the Subtypes of KIT Mutation and Minimal Residual Disease Are Associated with Prognosis in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Clinical Cohort Study in Single Center. *Ann Hematol*. 2021;100(5):1203–12. doi: 10.1007/s00277-021-04432-z.
61. Kurosawa S, Miyawaki S, Yamaguchi T, et al. Prognosis of patients with core and minimal residual disease. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):209–18. doi: 10.1111/ejh.12130.
62. Rucker F, Agrawal M, Corbacioglu A, et al. Measurable Residual Disease Monitoring in Acute Myeloid Leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): Results of the AML Study Group. *Blood*. 2019;134(19):1608–18. doi: 10.1182/blood.2019001425.
63. Yalniz FE, Patel KP, Bashir Q, et al. Significance of Minimal Residual Disease Monitoring by Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia for Transplantation Outcomes. *Cancer*. 2020;126(10):2183–92. doi: 10.1002/cncr.32769.
64. Rotchanapanya W, Hokland P, Tunjung P, et al. Clinical Outcomes Based on Measurable Residual Disease Status in Patients with Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2020;10(4):250. doi: 10.3390/jpm10040250.
65. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. In utero origin of t(8;21) AML-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(10):3801–5. doi: 10.1182/blood.v99.10.3801.
66. Nicifora G, Larson RA, Rowley JD. Persistence of the 8;21 translocation in patients with acute myeloid leukemia type M2 in long-term remission. *Blood*. 1993;82(3):712–5.
67. Yoon J-H, Kim H-J, Shin S-H, et al. BAALC and WT1 expressions from diagnosis to hematopoietic stem cell transplantation: consecutive monitoring in adult patients with core-binding-factor-positive AML. *Eur J Haematol*. 2013;91(2):112–21. doi: 10.1111/ejh.12142.
68. Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM, et al. Crucial role of BAALC-expressing leukemic precursors in origin and development of posttransplant relapses in patients with acute myeloid leukemias. *Hematol Transfus Int J*. 2020;8(6):127–31. doi: 10.15406/htij.2020.08.00240.
69. Mamaev NN, Shakirova AI, Kanunnikov MM. BAALC-expressing Cells in Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Present and Future. *Genetis Publishing*; 2022. 98 p.
70. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S, eds. *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020)*. Basel; 2020. 170 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.
71. Shakirova AI, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Clinical significance of BAALC overexpression for prediction post-transplant relapses in acute myeloid leukemia. *Cell Ther Transplant*. 2019;8(2):45–57. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-02019-8-2-45-57.
72. Гудожникова Я.В., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Результаты молекулярного мониторинга в посттрансплантационный период с помощью серийного исследования уровня экспрессии гена WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):241–51. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-241-251.
- [Gudozhnikova YaV, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Results of Molecular Monitoring in Posttransplant Period by Means of Series Investigation of WT1 Gene Expression in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):241–51. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-241-251. (In Russ)]
73. Gottardi M, Mosna F, De Angeli S, et al. Clinical and Experimental Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Rep*. 2017;9(3):87–90. doi: 10.4081/hr.2017.7028.
74. Mansoor N, Jabbar N, Arshed U, et al. Outcome of Core Binding Factor Acute Leukemia in Children: A Single-Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e423–e427. doi: 10.1097/MPH.0000000000001853.
75. Baul SN, Baveja A, Kumar P, et al. A glimpse into translocation (8;21) in acute myeloid leukemia: Profile and therapeutic outcomes from a tertiary care hematology center from East India. *J Hematol Allied Sci*. 2022;2(3):85–90. doi: 10.25259/JHAS_1_2022.
76. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer*. 2021;11(6):114. doi: 10.1038/s31408-021-00503-06.
77. Surapally S, Tanen DG, Pullkan AA. Emerging therapies for inv(16) AML. *Blood*. 2021;137(9):2579–84. doi: 10.1182/blood.2020008971.
78. Fan S, Shen MZ, Zhang XH, et al. Preemptive Immunotherapy for Minimal Residual Disease in Patients With t(8;21) Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Oncol*. 2022;11(10):773394. doi: 10.3389/fonc.2021.773394.
79. Cooperrider JH, Shukla N, Nawas MT, Patel AA. The Cup Runneth Over: Treatment Strategies for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(2):74–85. doi: 10.1200/OP.22.00342.