Hematopoietic stem cell transplantation in AML patients with t(8;21)(q22;q22) translocation

N.N. Mamayev, A.V. Gorbunova, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, S.N. Bondarenko, M.Yu. Averyanova, O.V. Pirogova, O.V. Goloshchapov, Ye.V. Kondakova, and B.V. Afanasyev

ABSTRACT

The outcomes of bone marrow transplantation for treatment of relapses in 7 AML patients with t(8;21)(q22;q22) translocation are presented and analyzed. Two of them were transplanted in the 1st remission, and 5 patients received HSCT during resistance to the therapy. Three patients underwent unrelated allo-HSCT with various sources of HSC. Three others were treated with related allo-, auto-, or haplo-HSCT, respectively. In the last patient, auto-HSCT followed by related haplo-HSCT was performed. The course of disease was monitored using the serial levels of both *AML1-ETO* and *WT1* gene expression. The high *AML1-ETO* levels and t(8;21) translocation were detected in all studied patients, whereas no *FLT3* gene mutations were found in any patients, and a classic V617F *JAK2* mutation was present in 1 patient. The levels of *AML1-ETO* and *WT1* gene expression decreased in parallel with the relapse reduction in 2 patients, but remained elevated in 3 other patients despite the normalization of bone marrow morphologic picture, including 2 cases of development of extramedullary AML relapses. Relapses were accompanied by the high levels of the above gene expression. The study led to the conclusion that bone marrow transplantation is indicated for some AML patients with t(8;21) translocation. The treatment efficacy can be monitored using serial measurements of *WT1* gene expression levels.

Keywords: AML with t(8;21) translocation, bone marrow transplantation, *AML1-ETO* and *WT1* gene expression monitoring, molecular monitoring during treatment of leukemia.

R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, I.P. Pavlov State Medical University
197022, ul. Lva Tolstogo, d. 6/8, St. Peterburg, Russian Federation

N.N. Mamayev, DSci, professor, Professor, Department of hematology, transfusiology, and transplantalogy
nikmamaev524@gmail.com

A.V. Gorbunova, Biologist, Laboratory of transplantalogy and molecular hematology

T.L. Gindina, PhD, Head of Laboratory of cytogenetics and genetic disorders

I.M. Barkhatov, PhD, Head of Laboratory of transplantology and molecular hematology

S.N. Bondarenko, PhD, Head of Department of bone marrow transplantation

M.Yu. Averyanova, Hematologist, Department of bone marrow transplantation in adolescents

O.V. Pirogova, Hematologist, Department of bone marrow transplantation in adult

O.V. Goloshchapov, Head of Intensive care unit

Ye.V. Kondakova, PhD, Medical officer

B.V. Afanasyev, DSci, professor, Director of R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology

Correspondence should be sent to N.N. Mamayev
197022, ul. Lva Tolstogo, d. 6/8, St. Peterburg, Russian Federation
Tel.: +7 (812) 2331243

Корреспондентский адрес:
Н.Н. Мамаев
197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Тел.: +7 (812) 2331243

Принято в печать: 6 октября 2013 г.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе с транслокацией t(8;21)(q22;q22)

Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, С.Н. Бондаренко, М.Ю. Аверьянова, О.В. Пирогова, О.В. Голощапов, Е.В. Кондакова, Б.В. Афанасьев

РЕФЕРАТ

Представлены результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при рецидивах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у 7 больных с прогностически благоприятной транслокацией t(8;21)(q22;q22). Трансплантация 2 больным выполнена в первой ремиссии, а 5 — в период резистентного течения ОМЛ. У 3 больных были проведены аллогенные неродственные ТГСК с использованием различных источников гемопоэтических стволовых клеток; у других 3 — аллогенная родственная, аутологичная и гаплоидентичная, по одной каждого вида ТГСК. У 7-го пациента последовательно выполнены ауто- и гаплоТГСК от родственного донора. Мониторинг течения заболевания осуществляли с помощью серийного определения уровня экспрессии генов *AML/ETO* и *WT1*. Высокий уровень экспрессии гена *AML1-ETO*, так же как и транслокация t(8;21), имел место у всех пациентов, в то время как мутации гена *FLT3* не были зарегистрированы ни у одного пациента. В то же время у 1 больного была обнаружена типичная мутация гена *JAK2* — V617F. По мере устранения рецидива заболевания у 2 больных уровень экспрессии генов *AML1-ETO,* также как и *WT1,* снижался, а у других 3 — оставался повышенным, несмотря на нормализацию морфологической картины костного мозга, что у 2 из них совпало с развитием экстрамедуллярных рецидивов ОМЛ. Уровень экспрессии этих генов при рецидивах был высоким. При ОМЛ с транслокацией t(8;21) определенной части больных показана трансплантация костного мозга. Для оценки эффективности лечения могут быть использованы серийные определения в крови или костном мозге уровня экспрессии гена *WT1.*

Ключевые слова:
острый миелоидный лейкоз с транслокацией t(8;21), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мониторинг экспрессии генов *AML1/ETO* и *WT1*, молекулярный контроль лечения лейкозов.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринято, что больные острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с транслокацией t(8;21)(q22;q22) и вовлечением в перестройки генов *AML1* и *ETO* отличаются благоприятным прогнозом заболевания и не являются кандидатами на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [1]. Вместе с тем частота рецидивов при ОМЛ с t(8;21), по данным разных авторов, может варьировать от 30 до 47 % [2]. В настоящее время у отдельных пациентов при ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22) во время рецидивов или перед их морфологической манифестацией обнаруживают:

Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация

- тандемную дупликацию в опухолевых элементах гена *FLT3* [3];
- развитие гранулоцитарной саркомы [4];
- наличие в кариотипе дополнительных к t(8;21) изменений хромосом, в частности del(9q) [5];
- наличие в опухолевых клетках повышенной экспрессии гена *EVI1* [6].

Под нашим наблюдением находилось 7 больных ОМЛ с t(8;21)(q22;q22), которым по разным показаниям была выполнена трансплантация костного мозга. Приживление или отторжение трансплантата, а также установление факта достижения ремиссии или, наоборот, рецидива заболевания контролировались серийными цитогенетическими и/или молекулярно-биологическими исследованиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Среди обследованных больных было 5 лиц мужского пола и 2 — женского, в возрасте 6–51 года (средний возраст 26,2 ± 6,8 года). У 2 пациентов трансплантация костного мозга выполнена в первой ремиссии ОМЛ, у 5 — при развитии резистентности к проводимой терапии. Неродственные аллоТГСК выполнены 3 больным (№ 2, 5 и 7). У других 3 пациентов проведена аллогенная родственная (№ 4), аутологичная (№ 6) и гаплоидентичная (№ 1) ТГСК. У 7-й пациентки (№ 3) вскоре после неэффективной аутоТГСК по жизненным показаниям осуществлена родственная гаплоТГСК.

При цитогенетическом исследовании проводили анализ не менее 20 GTG-окрашенных метафазных пластинок после краткосрочного культивирования клеток костного мозга и приготовления препаратов хромосом по стандартной методике. В случае необходимости использовали метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Молекулярное исследование уровня экспрессии генов *AML1-ETO*, *WT1*, *EVI1, FLT3* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, сопоставляя данные с уровнем экспрессии в клетках гена *ABL*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, высокий уровень экспрессии гена *AML1-ETO*, так же как транслокация t(8;21), имел место у всех 7 обследованных пациентов. В то же время мутация гена *FLT3* не была зарегистрирована ни у одного больного. В одном наблюдении (№ 6) имела место гиперэкспрессия гена *EVI1*, в другом (№ 5) — стандартная мутация в гене *JAK2* (V617F).

В процессе эффективной терапии рецидива заболевания у 2 больных (№ 3 и 5) уровень экспрессии генов *AML1-ETO*, так же как и *WT1*, снижался. У других 3 пациентов (№ 2, 4 и 6) эти показатели были повышенными, несмотря на нормализацию состава костного мозга — при отсутствии повышенного числа бластных клеток. У одного из этих больных (№ 4) в этот период развился экстрамедуллярный рецидив заболевания с поражением позвоночника и нервной ткани. Уровень экспрессии генов *AML1-ETO* и *WT1* при рецидивах ОМЛ был высоким. У больного № 2 (см. табл. 1) высокий уровень экспрессии генов *WT1* и *AML1-ETO* был выявлен за месяц (05.12.2012 г.) до цитологического подтверждения посттрансплантационного рецидива. Следует отметить, что высокая экспрессия гена *WT1* на фоне нормализации кариотипа и снижение содержания бластных клеток в костном мозге имели место и ранее (05.07.2012 г.).

Примеры из клинической практики

Больной № 2, 30 лет. Изменения в крови (анемия, тромбоцитопения) с марта 2012 г. В костном мозге обнаружено 22 % бластных клеток. Проведено 2 курса химиотерапии по схеме «7+3» без эффекта. Дальнейшее лечение промежуточными и высокими дозами цитарабина (программа HAM) позволило получить костномозговую (цитологическую) и цитогенетическую ремиссии. В то же время, несмотря на содержание бластных клеток в костном мозге менее 5 % и их отсутствие в крови, у больного повторно (05.07.2012, 12.11.2012 и 26.11.12; см. табл. 1) был зарегистрирован высокий уровень экспрессии генов *AML1-ETO* и/или *WT1* (рис. 1), что и послужило основанием для проведения аллоТГСК. ТГСК была выполнена 13.10.2011 г. с применением режима кондиционирования сниженной интенсивности (флударабин 30 мг/м^2 с –7-го по –2-й день и бусульфан 8 мг/кг в –6-й и –5-й дни). С целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали такролимус, метотрексат и антитимоцитарный глобулин. Источником трансплантата служили гемопоэтические стволовые клетки крови. Общее количество перелитых клеток CD34+ достигало 6,8 × 10^6/кг массы тела пациента. Восстановление основных показателей крови было зафиксировано на +18-й день. Посттрансплантационные осложнения раннего периода включали анальную трещину, мукозит I степени и фебрильную нейтропению.

Ранний костномозговой рецидив заболевания был диагностирован 05.12.2012 г., когда содержание бластных клеток в пунктате костного мозга и в крови составило 23 и 12 % соответственно, а уровень экспрессии генов *AML1-ETO* и *WT1* по отношению к экспрессии гена *ABL* достиг величин 139 и 1832,8 соответственно. Для лечения рецидива ОМЛ больному были осуществлены инфузии донорских лимфоцитов в дозе 7 × 10^6/кг массы тела (20.12.2012 г.) и проведен курс химиотерапии по программе FLAG. Терапия осложнилась тяжелой легочной инфекцией с дыхательной недостаточностью, потребовавшей временного перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В дальнейшем при контрольном исследовании пунктата костного мозга (09.01.2013 г.) на фоне сниженной клеточности и единичных бластных клеток было отмечено оживление как в эритроидном, так и в гранулоцитарном и моноцитарном ростках кроветворения.

Второй посттрансплантационный рецидив ОМЛ был диагностирован 1.03.2013 г., когда содержание бластных клеток в костном мозге и крови достигло 28–33 % (см. табл. 1). Больному дважды вводились донорские лимфоциты и назначалась терапия азацитидином (Вайдаза) без эффекта.

В дальнейшем после терапии цитарабином в дозе 1 мг/м^2 развилась тяжелая аплазия костного мозга, на фоне которой гистологически подтверждено грибковое поражение придаточных пазух носа (нокардиоз). Проводилась интенсивная терапия амоксициллином (Амоксиклав) и триметопримом/сульфаметоксазолом (Бисептол) в максимальных дозах. Кроме того, течение заболевания осложнилось холестазом и кишечным кровотечением

Таблица 1. Клинические данные и результаты лабораторного мониторинга у больных острым миелоидным лейкозом с транслокацией t(8;21)(q22;q22), включенных в настоящее исследование

Больной		ТГСК			Молекулярные маркеры				Бласты КМ/крови, %	Дата смерти
№	Инициалы, возраст, пол	Клинический статус	Вид	Дата	Дата анализа	*AML1-ETO*	*EVI1*	*WT1*		
1	Б.В., 13, ж				23.03.11	305	0,0	56 883,6	28,4/25	27.06.11
					27.04.11	133	НО	НО	13,6/0	
		РцЭ	Гапло, ж	12.05.11	3.05.11	300	НО	НО	50/6	
					1.06.11	НО	НО	НО	38/–	
					15.06.11	НО	НО	НО	89/43	
2	С.К., 30, м	Рез.	Алло, н/р, м	13.10.11	30.05.12	НО	НО	НО	26,8/–	25.04.13
					5.07.12	НО	2,3	725,0	3,4/0	
					16.08.12	НО	НО	НО	2,6/0	
					19.09.12	НО	НО	НО	3,8/0	
					12.11.12*	НО	0,47	284,1	2,4/0	
					26.11.12*	139	0,5	1832,8	4,8/0	
					5.12.12*	169	0,6	2362,7	23/12	
					13.12.12*	180	0,3	3106,7	22/0	
					20.12.12*	НО	НО	НО	НО	
					14.01.13	2	НО	19,2	1/0	
					31.01.13	40	НО	НО	1,2/–	
					4.02.13	НО	НО	НО	НО	
					1.03.13	НО	НО	НО	28,6/6	
					21.03.13	НО	НО	НО	64/33	
					28.03.13	НО	НО	НО	–/11	
3	С.Е., 17, ж				3.06.09	1,84	НО	НО	–/0	17.08.10
					19.08.09	0	НО	НО	–/0	
					24.09.09	0	НО	НО	3,6/0	
					19.11.09	0	НО	НО	3,8/0	
					12.01.10	НО	НО	НО	1,6/0	
		Рез.	Ауто	8.12.09	8.02.10*	0	НО	НО	НО	
					27.05.10*	НО	НО	НО	8/0	
		Рез.	Гапло, р, ж	27.07.10	16.06.10*	11,5	0,7	1670,7	6/0	
					12.08.10*	0	НО	НО	1,6/0	
4	А.А., 20, м	Рем.	Алло, р, ж	14.07.11	4.07.11	0	НО	НО	НО	14.08.12
					7.12.11*	635	НО	НО	НО	
					11.01.12*	3	6,7	1563,0	2,2/0	
					9.02.12*	1,25	НО	549,6	2,4/0	
					15.03.12*	6,37	НО	185,9	–/0	
5	Ш.К., 51, м				20.09.10	488,8	0,0	919,0	59/59	30.10.12
					26.10.10	–	НО	НО	31/–	
					25.01.11	0,06	НО	НО	1,6/0	
					11.03.11	0	НО	НО	2,4/0	
					26.09.11	0	НО	НО	2,6/–	
					20.10.11	51	НО	НО	3,6/0	
					17.11.11	0,09	НО	НО	1,6/0	
					26.11.11	0,06	НО	НО	НО	
		Рем.	Алло, н/р, м	28.10.11	11.01.12*	0	НО	НО	–/0	
					6.02.12*	0,6	НО	НО	НО	
					29.03.12	9,7	НО	НО	НО	
					19.04.12	6,6	НО	НО	НО	
					16.10.12	0,4	НО	НО	НО	
6	И.О., 21, м	Рез.	Ауто	3.06.09	3.04.09	24,7	10,4	1321,8	1,0/0	9.10.09
7	Б.Д., 6, м	Рез.	Алло, н/р, м	24.11.10	9.10.10	101,4	0,1	1704,2	7,4/0	3.01.11

м — мужской пол; ж — женский пол; КМ — костный мозг; РцЭ — рецидив экстрамедуллярный; Рез. — резистентность к терапии; Рем. — ремиссия; н/р и р — неродственная и родственная ТГСК; НО — не определяли; «–» — данные неизвестны.

* Анализировали кровь.

(21.04.2013 г.). Смерть наступила 25.04.2013 г. Непосредственной причиной летального исхода послужила острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Больная № 3, 17 лет. ОМЛ диагностирован в апреле 2008 г. при уровне лейкоцитов 817 × 10^9/л и числе бластных клеток в крови 42 %. Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования на этапе первичной диагностики не проводились. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута после первого курса по схеме «7+3». Высокая экспрессия гена *AML1-ETO* (1,84 на 100 экспрессий гена *ABL*) была впервые обнаружена в ИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период, когда при

Таблица 2. Кариотип клеток костного мозга у больных острым миелоидным лейкозом с транслокацией t(8;21), включенных в настоящее исследование

Больной №	Дата исследования	Кариотип	Время исследования (до/после ТГСК)
1	23.03.11	45,X, –X, t(8;21)(q22;q22) [20]/**add(1)(p32)** [4], add(2)(q37) [7]/add(13)(p13) [2], [ср20]	До
	3.05.11	45,X, –X, t(8;21)(q22;q22) [10]/45, idem, **add(1)(p32)** [2]/46,XX [8]	До
2	26.11.12	46,XY, **add(1)(p36)**, t(8;21)(q22;q22), add(17)(q25) [3]/46,XY [17]	После
	14.01.13	46,XY [20]	После
3	3.06.10	46,XX [20]	После
	16.06.10	45,X, –X, t(8;21)(q22;q22), **del(9)(q22)** [3]/46,XX [17]	После
4	14.07.11	46,XY [20]	До
	13.10.11	46,XX [20]	После
	9.12.11	45,X, –Y, t(8;21)(q22;q22) [20]	птРец
	11.01.12	46,XX [20]	После
	15.03.12	46,XX [20]	После
5	20.09.10	46,XY, t(8;21)(q22;q22) [11]/46, idem, **del(9)(q22)** [6]/46, XY [3]	До
	11.03.11	46,XY [20]	До
	9.10.11	46,XY [20]	До
	20.10.11	46,XY, t(8;21)(q22;q22) [3]/46,XY [17]	До
6	5.08.09	82–83, X, –Y, <4n>, del(1)(p22), –3, –3, –5, der(8)t(8;21)(q22;q22)x2, –9, –10, –11, –13, add(13)(q34), –14, –16, –18, der(21)t(8;21)x2, +mar1, +mar2, +mar3 [10]/46,XY [10]	После
7	16.11.10	46,XY, t(8;21)(q22;q22) [3]/46,XY [17]	До

птРец — посттрансплантационный рецидив.

цитогенетическом исследовании нарушений кариотипа не выявлялось, а содержание бластных клеток в пунктате костного мозга не превышало 5 %. Молекулярно-биологическая ремиссия была достигнута после 4 курсов высокодозной химиотерапии. АутоТГСК выполнена в период ремиссии. Введено 1,8 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела. Восстановление нейтрофилов (0,5 × 10^9/л) было зарегистрировано только на +42-й день. В то же время сохранялась трехростковая цитопения (тромбоцитопения, анемия и гранулоцитопения), требовавшая заместительных гемотрансфузий, введения колониестимулирующих факторов и эритропоэтинов. Рецидив заболевания диагностирован 27.05.2010 г., когда в пунктате костного мозга было обнаружено 8 % бластных клеток, что через месяц нашло подтверждение при цитогенетическом и молекулярном исследованиях (данные от 16.06.2010 г., см. табл. 1 и 2).

Таким образом, наличие у больной доказанного рецидива заболевания послужило основанием для проведения неотложной гаплоидентичной ТГСК от матери. Восстановление лейкоцитов в крови более 1 × 10^9/л и тромбоцитов более 50 × 10^9/л произошло быстрее — на +10-й и +17-й дни соответственно после ТГСК. Осложнения посттрансплантационного периода: острая РТПХ IV степени с поражением кожи (III степени), печени (IV степени) и кишечника (I степени). Кроме того, диагностированы инвазивный аспергиллез легких, вено-окклюзионная и сывороточная болезни, судорожный синдром с потерей сознания, потребовавший перевода на ИВЛ, электролитные нарушения с фибрилляцией желудочков, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура с гемолитико-уремическим синдромом и связанным с ним желудочным кровотечением. Проводимая терапия оказалась неэффективной. Больная скончалась 17.08.2010 г. при явлениях полиорганной недостаточности. Экспрессии гена *AML1-ETO* не отмечено.

Больной № 4, 20 лет. Заболел в июне 2010 г., когда стала нарастать слабость, повысилась температура тела до фебрильных цифр. При обследовании в костном мозге 78 % бластных клеток. Кроме того, обнаружены бластные клетки в спинномозговой жидкости до 11 %. Лечение по схеме «7+3» позволило получить клинико-гематологиче-

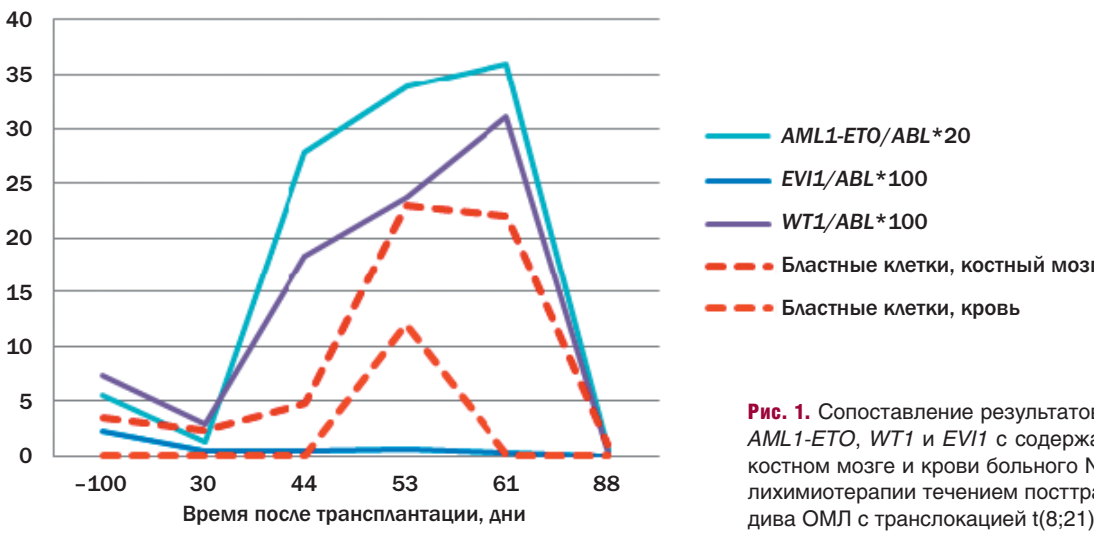

Рис. 1. Сопоставление результатов серийного определения *AML1-ETO*, *WT1* и *EVI1* с содержанием бластных клеток в костном мозге и крови больного № 2 с резистентным к полихимиотерапии течением посттрансплантационного рецидива ОМЛ с транслокацией t(8;21)

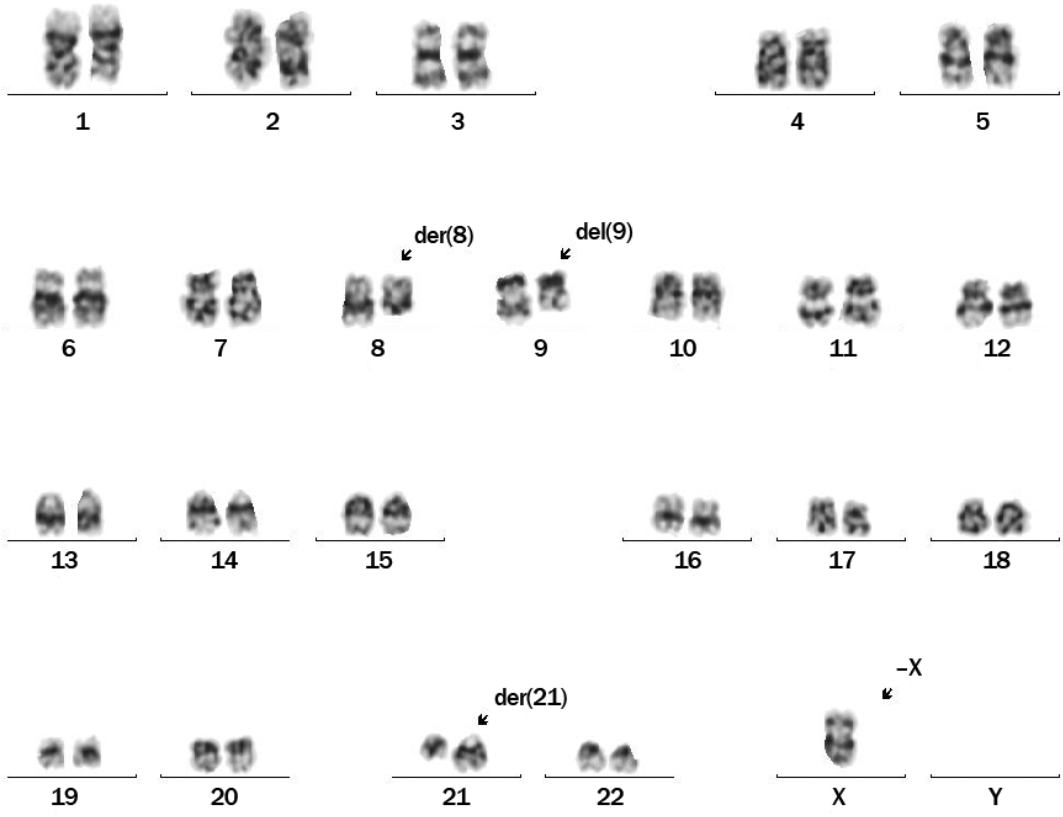

Рис. 2. Кариотип бластных клеток костного мозга больной № 3 с типичной транслокацией t(8;21)(q22;q22) в комбинации с делецией части длинного плеча 9 хромосомы — del(9)(q22) и потерей одной из Х-хромосом — 45,X, –X, t(8;21)(q22;q22), del(9)(q22)

скую ремиссию с числом бластных клеток в костном мозге менее 5 % (05.04.2012 г.). С целью консолидации ремиссии назначалась высокодозная химиотерапия. Вопрос об аллоТГСК поставлен в связи с молодым возрастом пациента и наличием в семье двух полностью HLA-совместимых сиблингов. АллоТГСК была выполнена 14.07.2011 г. Введено 3,7 × 10^6 CD34+ клеток/кг массы тела. Рецидив заболевания был диагностирован уже через 3 нед. после аллоТГСК (4.08.2011 г.), когда 89,6 % клеток костного мозга оказались бластными. Цитогенетическое исследование костного мозга (см. табл. 2), проведенное при рецидиве, выявило транслокацию t(8;21) и потерю Y-хромосомы во всех 20 проанализированных метафазных пластинках. Наряду с этим была обнаружена относительная экспрессия гена *AML1-ETO* в высоком титре (635). У больного развился нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов. Полихимиотерапия по схеме FLAG и интратекальное введение метотрексата, цитарабина и дексаметазона, а также назначение реаферона и инфузия донорских лимфоцитов позволили достичь клинико-гематологическую и цитогенетическую ремиссии с числом бластных клеток в пунктате костного мозга 2,2 %. В то же время относительный титр генов *AML1-ETO* и *WT1* составил 3 и 1563 соответственно, что могло быть связано с наличием большого количества опухолевых клеток в экстрамедуллярных очагах поражения. Ввиду опухолевого процесса в оболочках спинного мозга больному было проведено микрохирургическое паллиативное удаление этих новообразований. Кроме того, была выполнена ламинэктомия на уровне Th_X–Th_{XII} и удалена эпидуральная опухоль на уровне позвонков Th_X–L_I. Далее лечение больного продолжалось по месту жительства. В мае 2012 г. больной скончался. Патологоанатомическое исследование не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный в работе анализ результатов ТГСК у 7 больных с рецидивами прогностически благоприятного варианта ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22) и слиянием генов *AML1* и *ETO* — небольшой и разноплановый. Применялись различные источники гемопоэтических стволовых клеток и виды трансплантации. Продолжительность жизни в этой группе больных после ТГСК была короткой и фактически ни в одном наблюдении не превышала 12 мес. С другой стороны, в гематологическом сообществе существует мнение, что получить вторую «полноценную» ремиссию при ОМЛ у взрослых не удается [7], а аллоТГСК выполняются, по-видимому, с опозданием. В какой-то мере это может относиться к больным с относительно благоприятными в прогностическом отношении цитогенетическими и молекулярно-биологическими подвариантами ОМЛ.

В силу сложившихся причин обстоятельного анализа результатов ТГСК при ОМЛ с t(8;21), inv(16) и другими прогностически благоприятными перестройками хромосом проведено мало. В одной из таких работ [2] речь шла о 26 больных ОМЛ в возрасте 17–76 лет с транслокацией t(8;21). На момент ТГСК в первой ремиссии было 5 больных, во второй — 12, а вне ремиссии — 9. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила 61 и 45 % соответственно [2]. Исследователям не удалось сформировать собственное мнение о необходимости и сроке проведения аллоТГСК в первой, второй и последующих ремиссиях. В другом исследовании [8] речь шла уже о 388 больных ОМЛ с t(8;21) или inv(16), которым выполнена ТГСК. Общая 3-летняя выживаемость у больных с t(8;21) и inv(16) составила

50 и 72 % соответственно (p = 0,002). При включении в анализ только больных с ТГСК в первой ремиссии различия выживаемости в цитогенетических группах (84 *vs* 74 %) нивелировалась. Вызывает интерес, что различий в выживаемости больных двух групп не было, когда аллоТГСК или аутоТГСК проводились в первой ремиссии (84 *vs* 77 % и 74 *vs* 59 %; p = 0,49 и p = 0,86). Наконец, показатели общей выживаемости у больных с inv(16), которым аллоТГСК выполнялась вне ремиссии, были лучше, чем в группе сравнения (70 *vs* 18 %; p = 0,03). На этом основании исследователи делают вывод о возможности отсроченного проведения трансплантации на этапе первой ремиссии у больных с inv(16). Что же касается больных с транслокацией t(8;21), вопрос о предпочтении в первой ремиссии аутоТГСК, аллоТГСК или химиотерапии должен быть решен в дополнительных проспективных рандомизированных исследованиях.

Одним из показаний для проведения аллоТГСК в первой ремиссии могла бы быть гиперэкспрессия в опухолевых клетках гена *EVI-1*, которая недавно впервые была документирована нами у 2 больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) [6]. Другими показаниями к проведению ранней аллоТГСК могут быть: а) тандемная дупликация гена *FLT3* [3]; б) развитие гранулоцитарной саркомы [4]; в) наличие в кариотипе дополнительных к t(8;21) изменений хромосом, в частности 9q−. У больных № 3 и 5 обнаружена аномалия 9q−, которая до эры ТГСК свидетельствовала о более тяжелом течении этого вида лейкоза [5]. Наконец, следует обратить внимание, что у 2 из обследованных нами больных (№ 1 и 2) наряду с транслокацией t(8;21) были отмечены повреждения в коротком плече хромосомы 1. Поскольку аналогичных наблюдений в доступной нам литературе пока не встретилось, их прогностическая роль, так же как и упомянутой выше делеции 9q, требует дальнейшего изучения.

Проведенный нами молекулярный мониторинг течения заболевания с помощью серийного определения уровня экспрессии генов *AML1-ETO* и *WT1* показал, что он был повышен у ряда пациентов с достигнутыми клинико-гематологическими и цитогенетическими ремиссиями. У 2 больных это могло быть непосредственно связано с развитием гранулоцитарных сарком. Следует отметить, что чувствительность маркера *WT1* была выше, чем более специфичного для этого типа лейкоза *AML1-ETO*, что недавно было показано и в других исследованиях [9]. На этом основании можно согласиться с точкой зрения ряда исследователей [10–12] о том, что мониторирование ОМЛ в процессе лечения с помощью серийного определения экспрессии гена *WT1* у больных с высоким исходным его уровнем может быть использовано для: а) раннего распознавания рецидива заболевания; б) определения минимальной остаточной болезни; в) определения глубины ремиссии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Zander A.R., Bacher U., Finke J.* Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia establishment of indications on the basis of individual risk stratification. Arztebl. Int. 2008; 105(39): 663–9.

2. *Numata A., Fujimaki K., Aoshima T. et al.* Retrospective analysis of treatment outcomes in 70 patients with t(8;21) acute myeloid leukemia. Rinsho Ketsueki 2012; 53(7): 698–704.

3. *Kawamura M., Kaku H., Ito T. et al.* FLT3-internal tandem duplication in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 2010; 203(2): 292–6.

4. *Chen Y.M., Liu T.F., Ruan M. et al.* Prognosis and chromosomal abnormalities in 79 children with t(8;21) acute myeloid leukemia. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2009; 31(5): 542–6.

5. *Mamaev N., Mamaeva S.* Two cases of acute myeloblastic leukemia (M2 type) with karyotypes 45X,-X,t(6;8)(q27;q22),inv(9) and 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22). Cancer Genet. Cytogenet. 1985; 18(2): 105–11.

6. *Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др.* Лейкозы и миелодиспластические синдромы с высокой экспрессией гена EVI1: теоретические и клинические аспекты. Клин. онкогематол. 2012; 5(4): 361–4.

Mamayev N.N., Gorbunova A.V., Gindina T.L. i dr. Leykozy i miyelodisplasticheskiye sindromy s vysokoy ekspressiyey gena EVI1: teoreticheskiye i klinicheskiye aspekty [Leukemias and myelodisplastic syndromes with high EVI1 gene expression: theoretical and clinical aspects. In: Clin. oncohematol.]. Klin. onkogematol. 2012; 5(4): 361–4.

7. *Forman S.J., Rowe J.M.* The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood 2013; 121(7): 1077–82.

8. *Kuwatsuka Y., 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: 2096–103.

9. *Zhao X.S., Jin S., Zhu H.H. et al.* Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(4): 499–507.

10. *Candoni A., Toffoletti E., Gallina R. et al.* Monitoring of minimal residual disease by quantitative WT1 gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Clin. Transplant. 2011; 25: 308–16.

11. *Lange T., Hubmann M., Burkhardt R. et al.* Monitoring of WT1 expression in PB and CD34+ donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Leukemia 2011; 25: 498–505.

12. *Kwon M., Martinez-Laperche C., Infante M. et al.* Evaluation of minimal residual disease by real-time quantitative PCR of Wilms' Tumor 1 expression in patients with acute myelogenous leukemia after allogeneic stem cell transplantation: Correlation with flow cytometry and chimerism. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1235–42.