

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом с t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 и дополнительными цитогенетическими аномалиями

Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко, Е.С. Николаева, О.А. Слесарчук, А.С. Боровкова, О.В. Паина, С.В. Разумова, А.Л. Алянский, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

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

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

TL Gindina, NN Mamaev, SN Bondarenko, ES Nikolaeva, OA Slesarchuk, AS Borovkova, OV Paina, SV Razumova, AL Alyanskii, LS Zubarovskaya, BV Afanas'ev

R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить влияние дополнительных хромосомных аномалий на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с транслокацией t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1.

Методы. Обследовано 25 больных ОМЛ с t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 (10 женщин и 15 мужчин в возрасте 2–58 лет, медиана 20,2 года). Проведен анализ факторов прогноза общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) после аллоТГСК у больных с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками.

Результаты. До трансплантации дополнительные хромосомные аномалии были выявлены у 13 (52 %) больных, причем у 9 (69 %) имел место сложный кариотип с 3 хромосомными нарушениями и более. Однофакторный анализ показал, что ОВ и БСВ после аллоТГСК статистически различались у больных в зависимости от возраста ($p = 0,03$; $p = 0,0006$), клинического статуса на момент трансплантации ($p = 0,0002$; $p = 0,006$), типа донора ($p = 0,0003$; $p = 0,002$), временного интервала от даты постановки диагноза ОМЛ до трансплантации ($p = 0,008$ только для ОВ), наличия или отсутствия дополнительных цитогенетических нарушений в кариотипе ($p = 0,03$; $p = 0,009$) и от сложного кариотипа ($p = 0,004$; $p = 0,0003$). При многофакторном анализе было установлено, что независимыми факторами прогноза для ОВ оказались тип донора ($p = 0,01$), временной интервал от диагностики лейкоза до аллоТГСК

ABSTRACT

Aim. To evaluate the impact of additional chromosomal aberrations on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with acute myeloid leukemia (AML) with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 translocation.

Methods. Twenty-five AML patients with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 translocation (10 women and 15 men, aged from 2 to 58 years; median 20.2) were examined. Analysis of overall (OS) and event-free survival (EFS) predictors after allo-HSCT in patients with different clinical, transplant and cytogenetic characteristics was performed.

Results. The additional cytogenetic abnormalities were found in 13 (52 %) patients before the transplantation, at that, complex karyotype with three or more chromosomal abnormalities were registered in 9 (69 %) patients. The univariate analysis showed that OS and EFS after allo-HSCT differed in patients with different characteristics such as age ($p = 0.03$; $p = 0.0006$), clinical status at transplantation ($p = 0.0002$; $p = 0.006$), donor type ($p = 0.0003$; $p = 0.002$), the interval from diagnosis of leukemia to allo-HSCT ($p = 0.008$, for OS only), additional cytogenetic abnormalities ($p = 0.03$; $p = 0.009$) and complex karyotype ($p = 0.004$; $p = 0.0003$), respectively. In multivariate analysis, independent predictors of OS were donor type ($p = 0.01$), the interval from diagnosis of leukemia to allo-HSCT ($p = 0.01$), and additional cytogenetic abnormalities in karyotype ($p = 0.04$), as well as donor type ($p = 0.04$) and patient's age ($p = 0.004$) for EFS.

($p = 0,01$), дополнительные хромосомные аномалии в кариотипе ($p = 0,04$), а для БСВ — тип донора ($p = 0,04$) и возраст пациентов ($p = 0,004$).

Заключение. ОМЛ с транслокацией t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 является гетерогенным заболеванием. Прогноз у больных с дополнительными цитогенетическими аномалиями, особенно со сложным кариотипом, хуже как в группе получавших ранее только стандартную химиотерапию, т. е. до аллотГСК, так и после ее выполнения.

Ключевые слова: ОМЛ с транслокацией t(8;21), аллотГСК, цитогенетические аномалии.

Получено: 6 февраля 2016 г.

Принято в печать: 15 февраля 2016 г.

Для переписки: Татьяна Леонидовна Гиндина, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

Для цитирования: 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 дополнительными цитогенетическими аномалиями. Клиническая онкогематология. 2016;9(2):148–54.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154

Conclusion. AML with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 translocation is a heterogeneous disease. The prognosis in patients with the additional cytogenetic abnormalities, especially in those with the complex karyotype, is worse both after the standard chemotherapy (i.e. before allo-HSCT), and after allo-HSCT.

Keywords: AML with t(8;21) translocation, allo-HSCT, cytogenetic abnormalities.

Received: February 6, 2016

Accepted: February 15, 2016

For correspondence: Tat'yana Leonidovna Gindina, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

For citation: 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 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация t(8;21)(q22;q22) с реаранжировкой генов *RUNX1* и *RUNX1T1* относится к частым повреждениям генома у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Она встречается приблизительно у 7–8 % взрослых больных ОМЛ и у 12–14 % детей [1–3]. Согласно последней международной классификации ВОЗ 2008 г., этот вариант ОМЛ относится к категории лейкозов с повторяющимися генетическими аномалиями и относительно благоприятным прогнозом. Поскольку эти больные хорошо отвечают на повторные курсы цитарабина в высоких дозах (HiDAC) [4], они не рассматриваются в качестве кандидатов для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) в первой ремиссии. Между тем доля рецидивов после стандартной химиотерапии достигает 40–50 % [3, 5], а результаты аллотГСК не столь удовлетворительны [6–9].

Исследования показали, что по своим цитогенетическим и молекулярно-биологическим характеристикам этот вариант ОМЛ неоднороден. К настоящему времени к прогностически неблагоприятным факторам относятся наличие дополнительных хромосомных нарушений, прежде всего делеции del(9)(q22), трисомии некоторых хромосом, а также сложные нарушения кариотипа [2, 3, 10–14]. Что же касается молекулярных маркеров, то прогностически неблагоприятными являются мутации генов *ASXL*, *BAALC*, *c-KIT*, *FLT3* [3, 13]. Одним из оптимальных способов ранней диагностики рецидивов лейкозов может быть серийное определение уровня экспрессии гена *WT1* [3, 9].

В частности, в нашей недавней работе, посвященной анализу результатов аллотГСК у 7 больных разного возраста с рецидивами ОМЛ и t(8;21)(q22;q22), с одной стороны, показан небольшой успех аллотГСК, с другой — эффективность при мониторинге в посттрансплантаци-

онный период с помощью серийных измерений уровня экспрессии гена *WT1*. Среди причин неудач отмечалось выполнение аллотГСК в активной фазе заболевания, а не в период ремиссии. Кроме того, у части больных обнаружены дополнительные к t(8;21)(q22;q22) изменения хромосом, в т. ч. делеция 9q, сложный кариотип, а также гиперэкспрессия гена *EVII* и прогностически неблагоприятные мутации *FLT3* и *c-KIT*. Поскольку число обследованных больных было недостаточным, полноценный статистический анализ этих маркеров не проводился.

В настоящей работе когорты обследованных больных ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1* увеличилась до 25, причем у 13 из них были обнаружены дополнительные хромосомные нарушения на предтрансплантационном этапе. Анализ этих данных выявил отчетливое влияние дополнительных цитогенетических нарушений на показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) больных с аллотГСК, что, по нашим данным, представляется впервые.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 25 больных ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*, которым была выполнена аллотГСК в нашем университете в период с 2008 по 2015 г. Цитогенетические исследования с использованием GTG-окрашивания хромосом проводились стандартным методом [15]. Интерпретацию выявленных хромосомных нарушений осуществляли согласно международной классификации цитогенетических нарушений у человека [16]. В ходе исследования была подвергнута анализу ОВ и БСВ у больных с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками. Учитывались пол, возраст, клинический статус на момент аллотГСК, тип донора, режим кондиционирования, источник стволовых клеток,

число трансплантированных стволовых клеток, дополнительные хромосомные нарушения и наличие/отсутствие сложного кариотипа.

Для построения кривой ОВ оценивалось время, прошедшее от момента аллотГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего наблюдения. Для построения кривой БСВ оценивалось время, прошедшее от момента аллотГСК до неблагоприятного события (недостижение ремиссии после аллотГСК, рецидив или смерть по любой причине) или до даты последнего наблюдения за больным.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета программы R, версия 3.1.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012). Кривые выживаемости были построены с применением метода Каплана—Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью лог-рангового критерия, считая статистически значимыми различия при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводили методом регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 25 больных, среди них было 10 лиц женского пола и 15 — мужского в возрасте 2–58 лет (медиана 20,2 года). Как видно из данных, представленных в табл. 1, у 12 (48 %) больных ТГСК

Таблица 1. Клиническая характеристика больных острым миелоидным лейкозом с $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$

Показатель	Больные, n (%)
Общее число больных	25 (100)
Женщины	10 (40)
Мужчины	15 (60)
Возраст	
< 18 лет	12 (48)
≥ 18 лет	13 (52)
Медиана (диапазон) возраста на момент аллотГСК, лет	20,2 (2–58)
Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза до аллотГСК	
< 1 года	14 (56)
≥ 1 года	11 (44)
Результаты хромосомного анализа	
$t(8;21)$ без дополнительных ХА	12 (48)
$t(8;21)$ с дополнительными ХА	13 (52)
Отсутствие СК	16 (64)
Наличие СК	9 (36)
Статус на момент аллотГСК	
1 ремиссия	8 (32)
≥ 2 ремиссий	5 (20)
Вне ремиссии	12 (48)
Источник стволовых клеток	
Костный мозг	13 (52)
Периферическая кровь	11 (44)
Костный мозг + периферическая кровь	1 (4)
Режим кондиционирования	
Миелоаблативный	12 (48)
Немиелоаблативный	13 (52)
Тип донора	
Родственный совместимый	7 (28)
Неродственный совместимый	12 (48)
Гаплоидентичный родственный	6 (24)
Медиана (диапазон) клеток CD34+, ×10 ⁶ /кг	6,3 (0,3–16,6)

СК — сложный кариотип; ХА — хромосомные аномалии.

была выполнена в активной фазе заболевания, т. е. вне ремиссии. Источником стволовых клеток у 13 (52 %) больных был костный мозг, у 11 (44 %) — клетки периферической крови, а у 1 (4 %) — и то, и другое. У 12 (48 %) пациентов для кондиционирования использовали миелоаблативный режим, у 13 (52 %) — немиелоаблативный. Последний, как правило, включал флударабин, бусульфан и/или циклофосфамид. У 7 (28 %) больных НЛA-совместимыми донорами были родственники, в то время как у 12 (48 %) — НЛA-совместимые неродственные доноры. Из-за отсутствия в семье и регистрах НЛA-совместимого донора у 6 (24 %) пациентов была выполнена родственная гаплоидентичная ТГСК.

Цитогенетическая характеристика

Как единственная аномалия кариотипа транслокация $t(8;21)(q22;q22)$, была отмечена у 12 (48 %) пациентов. Результаты цитогенетического исследования 13 (52 %) пациентов, сгруппированных по наличию в кариотипе дополнительных нарушений хромосом, представлены в табл. 2. Обращает внимание, что сложный кариотип с наличием трех и более хромосомных нарушений наблюдался у 9 (69 %) пациентов. В качестве примера на рис. 1 представлена кариограмма с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$, делецией длинного плеча хромосомы 7 и двумя маркерными хромосомами.

Количественные хромосомные аномалии касались прежде всего половых хромосом. Они были отмечены у 9 (69,2 %) пациентов, причем у 7 (53,8 %) из них имела место потеря второй половой хромосомы, в то время как появление третьей дополнительной половой хромосомы было зафиксировано у 2 (15,4 %) человек. Трисомия хромосомы 15 была отмечена у 2 (15,4 %) больных (№ 1

Таблица 2. Кариограммы больных с острым миелоидным лейкозом с $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ и дополнительными хромосомными аномалиями

Пациент №	Пол, возраст (лет)	Кариотип	Сложный кариотип
1	Ж, 2	47,XX, $t(8;21)(q22;q22)$, +15	Нет
2	М, 5	46,XY, $t(8;21)(q22;q22)$, $del(7)(q32q36)$, +mar1, +mar2	Есть
3	М, 7	45,X, -Y, $t(8;21)(q22;q22)$	Нет
4	М, 9	47, $del(X)(q22)Y$, +Y, $t(8;21)(q22;q22)$, $del(9)(q22q34)$, $add(9)(q34)$, $add(19)(q13)$	Есть
5	Ж, 13	45,X, -X, $der(2)t(2;17)(q37;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)/45,X, -X, der(14)t(14;17)(p13;q21)$, $t(8;21)/45,X, -X, der(1)t(1;17)(p36;q21)$, $t(8;21)/45,X, -X, der(13)t(13;17)(p13;q21)$, $t(8;21)/45,X, -X, der(15)t(15;17)(p13;q21)$, $t(8;21)$	Есть
6	Ж, 14	45,X, -X, $add(1)(p36)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $del(9)(q22q34)$	Есть
7	Ж, 14	49,XX, +X, $inv(2)(p21;q21)$, +4, $t(8;21)(q22;q22)$, +15, $der(17)del(17)(p11p13)add(17)(q25)$	Есть
8	Ж, 18	45,X, -X, $t(8;21)(q22;q22)$, $del(9)(q22q34)$	Есть
9	Ж, 19	44,X, -X, $t(8;21)(q22;q22)$, $der(13;14)(q10;q10)$	Есть
10	М, 20	45,X, -Y, $t(8;21)(q22;q22)$	Нет
11	М, 22	45,X, -Y, $t(8;21)(q22;q22)$, $del(11)(q23)$	Есть
12	М, 30	46,XY, $add(1)(p36)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $add(17)(q25)$	Есть
13	М, 58	46,XY, $t(8;21)(q22;q22)$, $add(2)(q35)$	Нет

ПРИМЕЧАНИЕ. Красным цветом выделены дополнительные хромосомные аномалии в кариотипе.

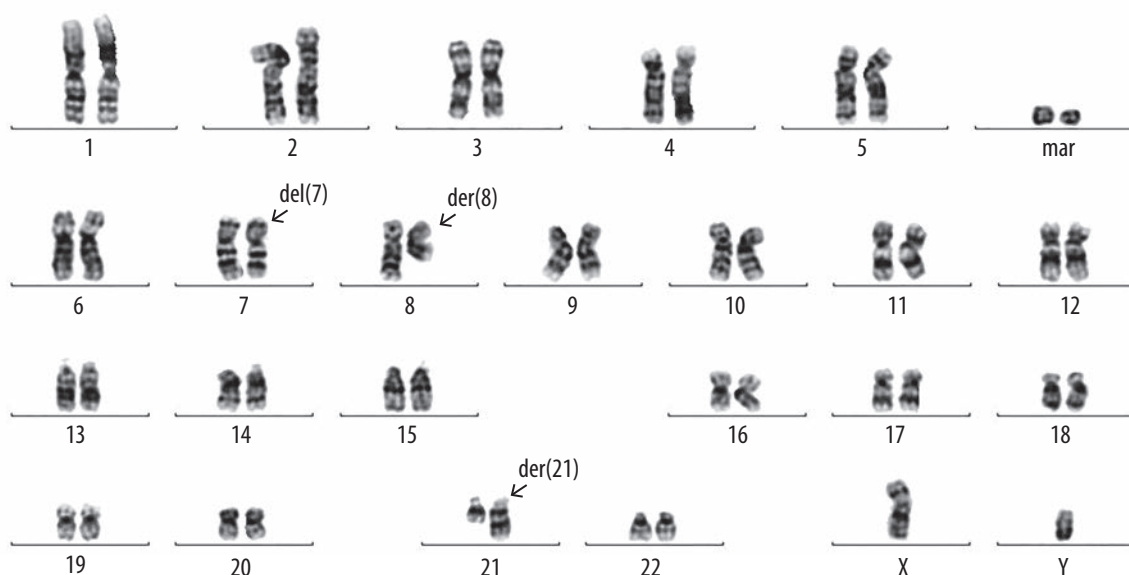


Рис. 1. Кариограмма больного острым миелоидным лейкозом с транслокацией t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 и дополнительными хромосомными нарушениями: делецией 7q и двумя маркерными хромосомами (GTG-бэндинг)

Fig. 1. Karyogram of a patient with acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 translocation and additional chromosomal aberrations: 7q deletion and two marker chromosomes (GTG-banding)

и 7), а трисомия хромосомы 4 — у 1 (7,7 %) пациента (№ 7).

Среди структурных хромосомных перестроек, доля которых достигала 76,9 %, наиболее частыми были интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 9, которая встретилась у 3 (23,1 %) больных (№ 4, 6 и 8), и делеция длинного плеча хромосом X, 7, 11 (по 1 случаю каждая — № 2, 4 и 11). Несбалансированные транслокации с участием хромосом 1, 2, 9, 13, 14, 17 и 19 были отмечены у 8 (61,5 %) больных, причем у 3 (23,1 %) из них структурно измененной оказалась хромосома 17 (№ 5, 7 и 12). Следует обратить внимание, что в наблюдении № 5, описанном нами ранее [17, 18], «прыгающая» транслокация сегмента 17q происходила на хромосомы 1, 2, 13, 14 и 15, что было подтверждено многоцветной флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH).

Общая и бессобытийная выживаемость после аллотГСК

Проведение однофакторного анализа (табл. 3) показало наличие статистически значимых различий в показателях ОВ и БСВ после аллотГСК у пациентов с различным клиническим статусом на момент трансплантации, возрастом, типом донора, временным интервалом от диагностики лейкоза до трансплантации, а также в группах с дополнительными цитогенетическими аномалиями, сложным кариотипом и без таковых. По нашим данным, эффективность трансплантаций, выполненных на этапе ремиссии заболевания (до 1 года от установления диагноза), была выше при наличии у больных полностью совместимого родственного или неродственного донора, в старшей возрастной группе, при отсутствии в кариотипе дополнительных хромосомных аномалий, и особенно сложных хромосомных нарушений (рис. 2 и 3).

В то же время мы не выявили статистически значимых различий в показателях ОВ ($p = 0,86$) и БСВ ($p = 0,29$) у пациентов с аллотГСК, выполненной в первой или второй ремиссии. На результаты аллотГСК также не влияли пол пациента, источник стволовых клеток, режим кондиционирования и количество трансплантированных клеток CD34+.

Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов общей и бессобытийной выживаемости

Фактор	Больные, n (%)	4-летняя ОВ, %	д. лог-ранговый критерий	4-летняя БСВ, %	д. лог-ранговый критерий
Пол					
Женщины	10 (40)	25	0,146	15	0,056
Мужчины	15 (60)	37		32	
Возраст					
< 18 лет	12 (48)	25	0,031	0	0,0006
≥ 18 лет	13 (52)	45		45	
Статус на момент аллотГСК					
Ремиссия	13 (52)	60	0,0002	46	0,006
Вне ремиссии	12 (48)	0		0	
Тип донора					
Совместимый родственный	7 (28)	55	0,0003	55	0,002
Совместимый неродственный	12 (48)	37		20	
Гаплоидентичный родственный	6 (24)	0		0	
Источник стволовых клеток					
Костный мозг	13 (52)	60	0,184	44	0,713
Периферическая кровь	11 (44)	10		10	
Костный мозг и периферическая кровь	1 (4)	0		0	
Режим кондиционирования					
Миелоаблативный	12 (48)	38	0,658	31	0,874
Немиелоаблативный	13 (52)	30		21	
Количество (медиана) трансплантированных клеток CD34+					
≥ 6 × 10 ⁶ /кг	7 (28)	20	0,159	20	0,159
< 6 × 10 ⁶ /кг	18 (72)	37		26	
Время от диагноза до аллотГСК					
< 1 года	14 (56)	59	0,008	45	0,086
≥ 1 года	11 (44)	9		9	
Дополнительные хромосомные аномалии					
Наличие	13 (52)	0	0,029	0	0,009
Отсутствие	12 (48)	51		42	
Сложный кариотип (≥ 3 хромосомных аномалий)					
Наличие	9 (36)	0	0,004	0	0,0003
Отсутствие	16 (64)	47		41	

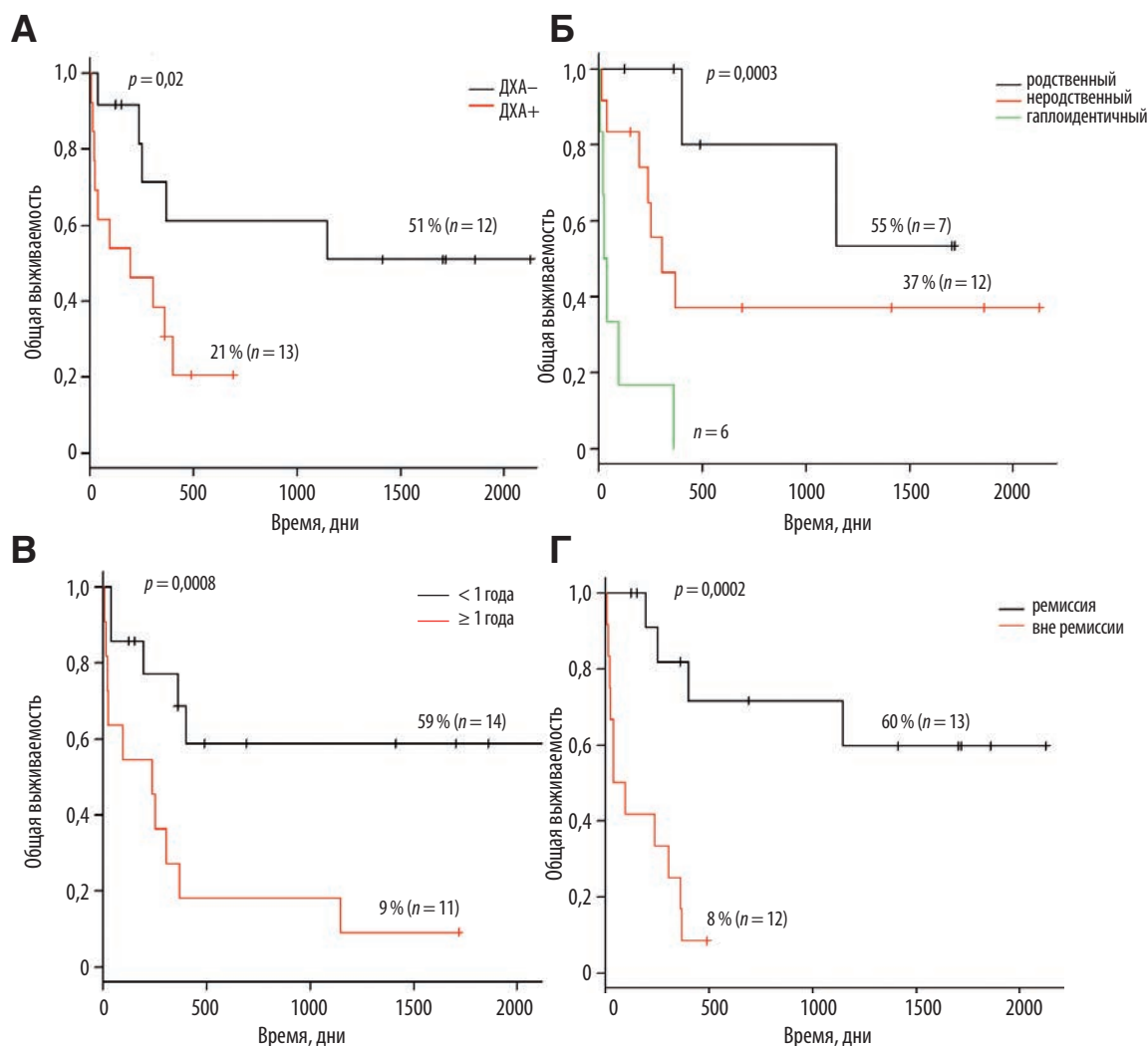


Рис. 2. Общая 4-летняя выживаемость после аллотГСК больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ в зависимости от: (А) наличия в кариотипе дополнительных хромосомных аббераций (ДХА); (Б) типа донора; (В) временного интервала от диагностики ОМЛ до аллотГСК; (Г) клинического статуса на момент аллотГСК

Fig. 2. 4-year overall survival rate after allo-HSCT in AML patients with $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ translocation depending on (А) additional chromosomal aberrations (ДХА), (Б) donor type, (В) the interval from diagnosis of AML to allo-HSCT, and (Г) clinical status at allo-HSCT

Результаты многофакторного анализа (табл. 4) показали, что независимыми предикторами ОВ у больных ОМЛ с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ были тип донора, временной интервал от диагностики лейкоза до трансплантации, а также дополнительные хромосомные аномалии в кариотипе. Что же касается БСВ, прогностическое значение имели тип донора и возраст перенесших трансплантацию пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

История ОМЛ с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ прошла извилистый путь. До недавнего времени из-за возможности получить полные и продолжительные ремиссии на фоне стандартной химиотерапии этот вариант ОМЛ занимал место в группе низкого цитогенетического риска. Несколько позже эта концепция претерпела существенные изменения. Во-первых, было показано, что рецидивы этого лейкоза развиваются чаще при наличии ко времени установления диагноза ОМЛ (до лечения) в кариотипе клеток ряда дополнительных изменений хромосом, в частности делеции длинного плеча хромосомы 9 — $del(9)(q22)$ [19], сложного кариотипа [9] и других изменений [2, 3, 11, 12]. Во-вторых, стало

ясно, что у этой категории больных прогностически неблагоприятным является наличие в геноме мутаций генов *KITD816* и *ASXL1* [3]. В итоге было даже сформулировано предположение об особом неблагоприятном подварианте ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$, при котором обнаруживаются не только отмеченные выше мутации генов, но и дополнительные хромосомные нарушения. Косвенным подтверждением правильности концепции о гетерогенности этой группы больных могут быть немногочисленные пока данные о результатах лечения с использованием аллотГСК [6–9, 11]. С одной стороны, они указывают на худший в плане выживаемости прогноз у больных ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$, чем с инверсией $inv(16)$ [6]. С другой стороны, ухудшение выживаемости после аллотГСК отмечалось у больных с дополнительными нарушениями хромосом [11], а также с потерей половых хромосом [7, 8].

В свете этих данных обнаруженная нами прогностическая значимость дополнительных хромосомных нарушений у перенесших аллотГСК больных с $t(8;21)(q22;q22)$ не представляется неожиданной. Хотя число наблюдений в нашем исследовании относительно небольшое, но в отличие от ранее опубликованных данных оно более однородное. В качестве иллюстрации

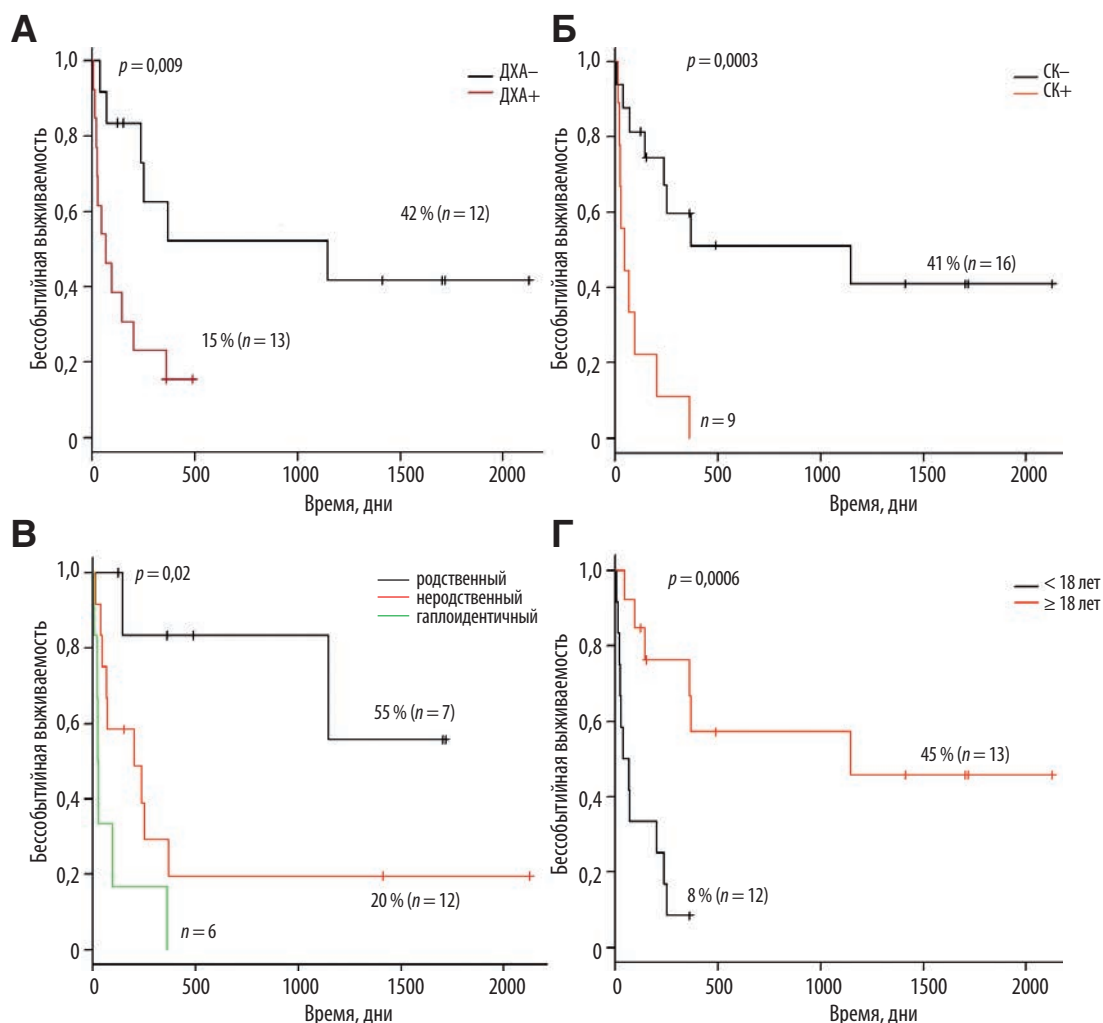


Рис. 3. Бессобытийная 4-летняя выживаемость после аллотГСК больных ОМЛ с транслокацией t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 в зависимости от: (А) наличия в кариотипе дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА); (Б) наличия сложного кариотипа (СК); (В) типа донора; (Г) возраста больного

Fig. 3. 4-year event-free survival rate after allo-HSCT in AML patients with t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 translocation depending on (А) additional chromosomal aberrations (ДХА), (Б) complex karyotype (СК), (В) donor type, and (Г) patient's age

сказанного здесь может быть приведена недавно опубликованная работа J.H. Уоп и соавт. [11]. В ней отрицательное влияние на ОВ больных ОМЛ с t(8;21) и 2 дополнительными хромосомными аномалиями или более было продемонстрировано на смешанной группе, состоявшей из 206 взрослых пациентов с транслокацией t(8;21)(q22;q22) и инверсией inv(16). Кроме того, часть этих больных получала только химиотерапию, в то время как у имевших донора пациентов ремиссию «закрепляли» разными видами трансплантации. В итоге проведенная в первой ремиссии аутологичная ТГСК оказалась предпочтительнее и химиотерапии, и аллотГСК. По данным однофакторного анализа, прогноз у больных ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) и дополнительными цитогенетическими нарушениями был хуже, но, в отличие от наших данных, в многофакторном анализе это не подтверждено. Молекулярный мониторинг посттрансплантационного течения лейкоза с помощью серийного измерения экспрессии гена *WT1* обнаружил его более высокую чувствительность, чем у специфического химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*, как для установления минимальной остаточной болезни, так и для своевременного распознавания следовавшего за ним рецидива.

В отличие от ранее опубликованных исследований уровень дополнительных изменений хромосом в нашей

Таблица 4. Многофакторный анализ показателей прогноза общей и бессобытийной выживаемости

Фактор	ОВ			БСВ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Дополнительные хромосомные аномалии	13,5	1,04–174,8	0,04	5,93	0,65–53,85	0,110
Сложный кариотип	0,09	0,00–1,55	0,09	0,54	0,05–5,67	0,610
Возраст	0,33	0,09–1,16	0,08	0,11	0,02–0,51	0,004
Клинический статус на момент аллотГСК	1,99	0,33–11,8	0,44	1,4	0,31–6,47	0,660
Тип донора	6,86	1,50–31,25	0,01	4,16	1,04–16,60	0,040
Время от диагноза до аллотГСК 1 год	6,80	1,39–33,27	0,01	2,52	0,66–9,55	0,170

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

когорте пациентов (52 %) не был выше, однако большая доля этих нарушений приходилась на сложный кариотип (69 %). Среди наших больных был высокий удельный вес количественных нарушений половых хромосом, а также делеции длинного плеча хромосомы 9, что согласуется с данными литературы [2, 3, 7, 8, 12]. С чем связаны эти изменения генома, пока сказать трудно. По-видимому, не по-

следную роль в этом процессе играют используемые при лечении больных цитостатические препараты. В любом случае гетерогенность ОМЛ с t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 не вызывает сомнений у исследователей, что ставит гематологов перед необходимостью учета данного обстоятельства при выборе лечебной тактики.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.Л. Гиндина.

Сбор и обработка данных: Т.Л. Гиндина, Е.С. Николаева.

Предоставление материалов исследования: Т.Л. Гиндина, О.А. Слесарчук, А.Л. Алянский, А.С. Боровкова, О.В. Паина, С.В. Разумова.

Анализ и интерпретация данных: Т.Л. Гиндина, Е.С. Николаева.

Подготовка рукописи: Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев.

Окончательное одобрение рукописи: Б.В. Афанасьев, С.Н. Бондаренко.

Административная поддержка: Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mrozek K, Bloomfield CD. Chromosomal abnormalities in acute leukemia and their clinical importance. In: Rowley JD, et al, eds. Chromosomal translocations and genome rearrangements in cancer. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. pp. 275–306. doi: 10.1007/978-3-319-19983-2_13.
- Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, et al. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: results from an international retrospective study by the international Berlin-Frankfurt-Munster study group. *J Clin Oncol.* 2015;33(36):4247. doi: 10.1200/jco.2015.61.1947.
- 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.
- 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;17:3767–75.
- Numata A, Fujimaki K, Aoshima T, et al. Retrospective analysis of treatment outcomes in 70 patients with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;53(7):698–704.

- Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, et al. Hematopoietic 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/
- Shlenk 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 of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3741–50. doi: 10.1200/JCO.2004.03.012.
- Shlenk RF, Pasquini MC, Perez WS, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplant versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):187–96. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.006.
- Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе с транслокацией t(8;21)(q22;q22). *Клиническая онкогематология.* 2013;6(4):439–50. [Mamaev NN, Gorbunova AV, Gindina TL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in AML patients with t(8;21) (q22;q22) translocation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013;6(4):439–50. (In Russ)]
- Appelbaum FR, Kopeccky KJ, 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.
- 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.
- Marcucci 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.
- Qin YZ, Zhu HH, Jiang Q, et al. Prevalence and prognostic significance of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a comprehensive large-scale study from a single Chinese center. *Leuk Res.* 2016;38(12):1435–40. doi: 10.1016/j.leukres.2014.09.017.
- 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.
- Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив.* 2012;8:61–6. [Gindina TL, Mamaev NN, Barhatov IM, et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;8:61–6. (In Russ)]
- Schaffer L, McGovan-Jordan J, Schmid M. *ISCN. An international System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Basel: S. Karger; 2013.
- Gindina T, Mamaev N, Nikolaeva E, et al. Jumping translocations in a 13-year-old child with RUNX1/RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia. 10th European Cytogenetics Conference 2015. *Chromosome Res.* 2015;23(Suppl 1):88. doi: 10.1007/s10577-015-9476-6.
- Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Бархатов И.М. и др. Молекулярный мониторинг течения острых миелоидных лейкозов по уровню экспрессии гена WT1 после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(3):309–20. [Mamaev NN, Gorbunova AV, Barkhatov IM, et al. Molecular Monitoring of WT1 Gene Expression Degree in Acute Myeloid Leukemias after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2015;8(3):309–20. (In Russ)]
- 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. doi: 10.1016/0165-4608(85)90060-3.