

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах: прогностическое значение сложного кариотипа, включающего аномалии del(5q), -7, del(7q)

*Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко,
Е.С. Николаева, И.А. Петрова, О.А. Слесарчук,
А.С. Боровкова, 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

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemias: Prognostic Significance of Complex Karyotype Including del(5q), -7, del(7q) Abnormalities

*TL Gindina, NN Mamaev, SN Bondarenko,
ES Nikolaeva, IA Petrova, OA Slesarchuk,
AS Borovkova, 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 прогностическое значение сложного кариотипа, включающего аномалии del(5q), -7, del(7q) при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК).

Материалы и методы. Обследовано 44 больных ОМЛ с аномалиями хромосомы 5 и/или 7 (22 женского и 22 мужского пола в возрасте от 1,2 до 67 лет, медиана 31,2 года). Проведен анализ предикторов общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) после аллотГСК у больных с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками.

Результаты. До аллотГСК сложный кариотип (≥ 3 хромосомных нарушений) был выявлен у 19 (43 %) больных, моносомный кариотип — у 8 (18 %). По данным однофакторного анализа, показатели ОВ и БСВ после аллотГСК отличались у больных различных возрастных групп (≥ 18 vs < 18 лет; $p = 0,01$ и $p = 0,05$ соответственно), с различным клиническим статусом болезни на момент трансплантации (1 ремиссия vs другой статус; $p = 0,1$ и $p = 0,008$ соответственно), со сложным кариотипом и без такового (СК– vs СК+; $p = 0,05$ и $p = 0,002$ соответственно), с моносомным кариотипом и без такового (МК+ vs МК–; $p = 0,009$ только для БСВ) и в зависимости от источника стволовых клеток (костный мозг vs другие источники; $p = 0,03$ только для ОВ). Многофакторный анализ подтвердил, что независимыми предикторами ухудшения ОВ и БСВ были возраст 18 лет и старше ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно), активная стадия заболевания на момент аллотГСК ($p = 0,04$ и $p = 0,005$ соответственно), СК ($p = 0,04$ и $p = 0,0008$ соответственно) и когда источником

ABSTRACT

Aim. To evaluate the prognostic significance of the complex karyotype including del(5q), -7, del(7q) abnormalities in acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials & Methods. Forty-four AML patients with chromosome 5 and/or 7 abnormalities (22 women and 22 men, aged from 1.2 to 67 years, median 31.2 years) 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. Prior to allo-HSCT, the complex karyotype (with three or more chromosomal abnormalities) was observed in 19 (43 %) patients, the monosomal karyotype was in 8 (18 %) patients. Univariate analysis demonstrated that OS and EFS differed in patients from different age groups (≥ 18 vs. < 18 years; $p = 0.01$ and $p = 0.05$, respectively), with different disease status at transplantation (1 remission vs. other clinical status; $p = 0.1$ and $p = 0.008$, respectively), with and without complex karyotype (CK– vs. CK+; $p = 0.05$ and $p = 0.002$, respectively), with and without monosomal karyotype (MK– vs. MK+; $p = 0.009$, only for EFS), and with different stem cells source (bone marrow vs. other source; $p = 0.03$ only for OS). Multivariate analysis confirmed that age of 18 years and more ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively), active disease at allo-HSCT ($p = 0.04$ and $p = 0.005$, respectively), complex karyotype ($p = 0.04$ and $p = 0.0008$, respectively) and stem cell source other than bone marrow ($p = 0.02$ only for OS) were independent predictors of OS and EFS deterioration.

Conclusion. The study demonstrates that chromosome 5 and/or 7 abnormalities as a part of the complex karyotype is

стволовых клеток служит не костный мозг ($p = 0,02$ только для ОВ).

Заключение. В исследовании показано, что аномалии хромосомы 5 и/или 7 в составе СК, но не МК являются фактором высокого риска у больных ОМЛ после аллотГСК, что требует особого терапевтического подхода.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, сложный кариотип, аномалии хромосом 5 и 7, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, прогноз.

Получено: 5 марта 2016 г.

Принято в печать: 5 апреля 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. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах: прогностическое значение сложного кариотипа, включающего аномалии del(5q), -7, del(7q). Клиническая онкогематология. 2016;9(3):271–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-271-278

high-risk factor in AML patients undergoing allo-HSCT (unlike the monosomal karyotype), that requires the special therapeutic approach.

Keywords: acute myeloid leukemias, complex karyotype, chromosome 5 and 7 abnormalities, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, prognosis.

Received: March 5, 2016

Accepted: April 5, 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. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemias: Prognostic Significance of Complex Karyotype Including del(5q), -7, del(7q) Abnormalities. Clinical oncohematology. 2016;9(3):271–8 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-271-278

ВВЕДЕНИЕ

Моносомии и делеции длинного плеча хромосом 5 и/или 7 пар относятся к параметрам неблагоприятного цитогенетического риска у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). В качестве изолированных изменений в лейкозных клетках эти особенности кариотипа достаточно хорошо охарактеризованы.

Вместе с тем у многих больных они связаны с дополнительными хромосомными aberrациями, а при трех хромосомных нарушениях и более включаются в сложный кариотип (СК). Пациенты с утратами хромосомы 5 и/или 7 и делециями длинного плеча этих хромосом, а также с СК входят в группу высокого цитогенетического риска и являются кандидатами для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) в первой ремиссии [1]. В 2008 г. D.A. Vreems и соавт. выделили особую группу ОМЛ с моносомным кариотипом (МК), характеризующуюся крайне неблагоприятным прогнозом. Это группа ОМЛ отличается наличием двух аутосомных моносомий или одной аутосомной моносомии в сочетании как минимум с одной структурной хромосомной аномалией [2]. При этом было показано, что МК с 4-летней общей выживаемостью (ОВ) больных в пределах 4–9 % является более мощным предиктором продолжительности жизни, чем цитогенетическая группа риска или СК [2–7]. Вместе с тем прогностическое значение СК и МК при аллотГСК у больных ОМЛ пока неясно. С одной стороны, было показано, что аллотГСК может полностью нивелировать отрицательный вклад этих неблагоприятных цитогенетических факторов в ОВ [8] и улучшать исход заболевания [4, 9]. С другой стороны, предложена классификационная схема с выделением МК как более чувствительного прогностического параметра для больных ОМЛ после трансплантации [10].

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ результатов аллотГСК у отобранной группы больных ОМЛ, у которых обнаружены моносомии 7 и/или делеции длинного плеча хромосомы 5 и/или 7, а также изучено прогностическое значение различных цитогенетических (СК и МК), клинических и трансплантационных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 44 больных ОМЛ с моносомиями хромосомы 7 и/или делециями длинного плеча хромосомы 5 и/или 7, которым аллотГСК была проведена в нашем университете в период с 2008 по 2015 г. Цитогенетические исследования с использованием GTG-окрашивания хромосом были выполнены стандартным методом [11]. Интерпретацию выявленных хромосомных нарушений осуществляли согласно международной классификации цитогенетических нарушений у человека [12]. СК считали кариотип с тремя хромосомными нарушениями и более. К МК относили кариотипы с наличием по меньшей мере двух аутосомных моносомий или одной аутосомной моносомии в сочетании как минимум с одной структурной хромосомной аномалией, не включающей моносомии половых хромосом. Здесь следует отметить, что все МК были подтверждены многоцветной флуоресцентной гибридизацией *in situ* (mFISH) или FISH с целью-хромосомными ДНК-зондами, проводимыми по протоколам производителя (MetaSystems, Altusheim, Германия), что является обязательным условием для выделения данной категории кариотипа в составе сложных хромосомных нарушений [13].

В ходе исследования оценивалась ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) больных с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими

характеристиками (пол, возраст, клинический статус на момент аллотГСК, тип донора, режим кондиционирования, источник стволовых клеток, число трансплантированных стволовых клеток, цитогенетический вариант нарушения, а также СК и МК).

Для построения кривой продолжительности жизни ОВ рассчитывали от времени выполнения аллотГСК до смерти больного по любой причине или до даты последнего обращения. Для анализа БСВ продолжительность жизни оценивали как время от момента аллотГСК до неблагоприятного события (недостижение ремиссии после аллотГСК, рецидив или смерть по любой причине) или до даты последнего обращения.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 44 больных. Среди них было поровну лиц женского и мужского пола в возрасте 1,2–67 лет (медиана 31,2 года). У 13 (30 %) больных ТГСК выполнена в первой ремиссии, у 7 (16 %) — во второй, а у 24 (54 %) — в активной фазе заболевания (табл. 1). Источником стволовых клеток у 24 (55 %) пациентов был костный мозг, у 15 (34 %) — клетки периферической крови, у 5 (11 %) — и то и другое. Немиелоаблативный режим кондиционирования, включающий флударабин, бусульфан и/или циклофосфамид, был использован у 34 (77 %) больных. У 10 (23 %) больных применяли миелоаблативный режим кондиционирования. У 13 (30 %) больных HLA-совместимыми донорами были родственники, в то время как у 20 (45 %) пациентов — HLA-совместимые неродственные доноры. Из-за отсутствия в семье и регистрах HLA-совместимого донора у 11 (25 %) больных была выполнена родственная гаплоидентичная ТГСК.

Цитогенетическая характеристика

Результаты цитогенетического исследования пациентов представлены в табл. 2.

Моносомия хромосомы 7 в несложном кариотипе (СК–) была выявлена у 9 (20 %) пациентов, причем у 6 (67 %) она была представлена как одиночная аномалия, а у 2 (23 %) — в сочетании со структурными перестройками: делецией 11q (№ 1) и делецией 12p (№ 5), что позволило отнести этих больных в группу МК без сложных хромосомных нарушений (МК+, СК–). У 1 пациента (№ 7) моносомия 7 была в комбинации с трисомией хромосомы 21.

Случаи с делецией 7q/частичной моносомией хромосомы 7 наблюдались у 5 (11 %) больных, причем у 2 (№ 10 и 11) имели место терминальная и интерстициальная делеции 7q, а у 3 (№ 12–14) частичная моносомия 7 возникла в результате несбалансированных транслокаций t(1;7), t(7;12).

Интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 5 в СК– была обнаружена у 11 (25 %) больных.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных острыми миелоидными лейкозами с моносомией 7, делециями 7q и 5q

Показатель	Больные, n (%)
Общее число больных	44 (100)
ОМЛ	
De novo	27 (61)
Вторичный	17 (39)
Пол	
Женский	22 (50)
Мужской	22 (50)
Возраст	
< 18 лет	15 (34)
≥ 18 лет	29 (66)
Медиана (диапазон) возраста на момент аллотГСК, лет	31,2 (1,2–67)
Цитогенетика	
5q–	15 (34)
Моносомия 7/7q–	24 (55)
Моносомия 7/7q– вместе с 5q–	5 (11)
СК–	25 (57)
СК+	19 (43)
МК–	36 (82)
МК+	8 (18)
Статус на момент аллотГСК	
1 ремиссия	13 (30)
≥ 2 ремиссий	7 (16)
Вне ремиссии	24 (54)
Источник стволовых клеток	
Костный мозг	24 (55)
Периферическая кровь	15 (34)
Костный мозг + периферическая кровь	5 (11)
Режим кондиционирования	
Миелоаблативный	10 (23)
Немиелоаблативный	34 (77)
Тип донора	
Родственный совместимый	13 (30)
Неродственный совместимый	20 (45)
Родственный гаплоидентичный	11 (25)
Медиана (диапазон) клеток CD34+, ×10 ⁶ /кг	6,3 (1,6–17,9)

МК — моносомный кариотип; СК — сложный кариотип.

Как одиночная аномалия она имела место в 9 (82 %) наблюдениях, а у 2 (8 %) пациентов сочеталась со структурной перестройкой.

СК с наличием трех и более хромосомных нарушений имел место у 19 (43 %) больных. Аномалии хромосомы 7 в СК+ наблюдали у 10 (53 %) больных, делеции 5q — у 4 (21 %), а у 5 (26 %) пациентов нарушение хромосом 5 и 7 было представлено одновременно.

МК был установлен у 6 (32 %) больных с СК (МК+СК+). Для точной идентификации хромосомных аномалий и выявления «маскированных» перестроек были использованы молекулярно-цитогенетические подходы: многоцветная FISH или FISH с целью-хромосомными ДНК-зондами. При этом у 5 больных аутосомная моносомия была представлена моносомией хромосомы 7, которая сочеталась со структурными перестройками (№ 29, 32, 42 и 43) и аутосомными моносомиями других хромосом (№ 34, 42, 43 и 44). Количество хромосом в МК варьировало от 43 до 45. Иллюстрацией сказанному является кариограмма клетки больной № 29 с кариотипом МК+СК+ (рис. 1).

Таблица 2. Кариотипы больных острыми миелоидными лейкозами с аномалиями хромосом 5 и 7

Пациент №	Пол, возраст (лет)	Кариотип	СК	МК
1	М, 1,2	45,XY, -7[18]/45,idem, del(11)(q23)[2]	-	+
2	М, 3	45,XY, -7[20]	-	-
3	М, 5	45,XY, -7[20]	-	-
4	М, 6	45,XY, -7[20]	-	-
5	М, 10	45,XY, -7[14]/45,idem, del(12)(p11)[4]/46,XY[2]	-	+
6	Ж, 18	45,XX, -7[20]	-	-
7	Ж, 19	45,XX, -7[11]/46,XX, -7, +21[3]/46,XX[6]	-	-
8	М, 42	45,XY, -7[12]/46,XY[8]	-	-
9	Ж, 47	45,XX, -7[15]	-	-
10	Ж, 23	46,XX, del(7)(q11)[11]/46,XX[9]	-	-
11	Ж, 38	46,XX, del(7)(q11q32)[18]/46,XX[2]	-	-
12	М, 9	46,XY, der(1;7)(q10;p10)[20]	-	-
13	М, 54	46,XY, der(1;7)(q10;p10)[20]	-	-
14	Ж, 44	45,XX, der(7)t(7;12)(q22;q13), -12[24]/46,XX[6]	-	-
15	М, 3	46,XY, del(5)(q31q33)[10]/46,XY[10]	-	-
16	М, 14	46,XY, t(7;21)(p22;q22)[15]/46,idem, del(5)(q13q31)[3]/46,XY[2]	-	-
17	М, 21	46,XY, del(5)(q13q33)[16]/46,XY[4]	-	-
18	Ж, 33	46,XX, del(5)(q13q33)[18]/46,XY[2]	-	-
19	М, 43	46,XY, del(5)(q15q33)[12]/46,XY[8]	-	-
20	Ж, 46	46,XX, del(5)(q13q33)[13]/46,XX[7]	-	-
21	Ж, 51	46,XX, del(5)(q15;q33), add(19)(q13)[6]/46,XX[14]	-	-
22	Ж, 58	46,XX, del(5)(q13q15)[4]/46,XX[16]	-	-
23	Ж, 58	46,XX, del(5)(q13q33)[14]/46,XX[6]	-	-
24	М, 58	46,XY, del(5)(q31q35)[14]/92,XXYY,idem[3]/46,XY[3]	-	-
25	Ж, 58	46,XX, del(5)(q13q33)[3]/46,XX[2]	-	-
26	Ж, 7	46,XX, der(1)t(1;17)(p36;q21), del(7)(q11), +del(9)(q13), -17[5]/46,XX[15]	+	-
27	М, 10	47,XY, del(7)(q32), der(17)t(13;17)(q14;q25), +21[8]/46,XY[14]	+	-
28	М, 17	46,XY, del(7)(q22), del(9)(q13q34), del(16)(p11)[10]	+	-
29	Ж, 28	45,XX, -7[3]/45,XX, add(2)(q11), -7, t(11;19)(p11;p13)[3]/45,XX, t(1;13)(q23;q14), der(1)t(1;5)(q21;p?), der(3)t(3;5)(?;?), inv(3)(p21q25), t(4;15)(p12;q22), der(5)t(16;5)(q?;p?), -7, t(8;17)(q22;q25), der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;1)(q22;q21) ins(9;12)(?;??), del(13)(q14), del(16)(q22)[6]/46,XX[8]*	+	+
30	Ж, 31	47,X, t(X;3)(p11;p2?5), i(1)(q10), der(6)t(6;8)(p2?4;q24)x2, del(7)(q11), der(8)t(6;8)(p2?4;q24)[8]*	+	-
31	М, 33	46,XY, del(7)(q11), del(9)(q22q34), t(11;17)(q23;q21)[2]/46,XY[18]	+	-
32	М, 37	46,XY, t(3;12)(q26;p13)[10]/45,XY,idem, -7[3]/46,XY,idem, del(7)(q11)[7]*	+	+
33	М, 44	46,XY, inv(3)(q21;q26), der(1;7)(q10;p10), del(17)(p11)[15]/46,XY[7]	+	-
34	Ж, 56	45,XX, -7[5]/47,XX, +4, +8, -18[2]/46,XX[13]	+	+
35	М, 67	45,X, -Y, der(5)t(5;12)(q31;q2?4), -7, +8, der(12)t(5;12)(q?;q2?4)ins(7;12)(q2?2;q2?4), der(13;19)(p11;p13)del(13)(q?), der(13)t(13;16)(p?;?), del(18)(p11), del(19)(p13), +21, der(21)t(20;21)(p11;p12)[4]/46,XX[16]*	+	-
36	М, 3	75<3n>, XY, -X, -1, der(1)ins(1;1)(q21;p32p36)del(1)(p32)x2, +3, +4, +5, del(5)(q13)x2, +6, -7, +8, -9, +13, der(13)t(1;13)(q21;q34)x2, +15, -17, +19, +20, +21, +22[4]/46,XY[16]*	+	-
37	М, 7	46,XY, del(2)(q3?3), del(5)(q2?2), add(19)(q13)[2]/46,idem, add(X)(p22), del(5)(q31), add(6)(q25), add(9)(p24)[3]/46,XX[15]	+	-
38	Ж, 31	45,XX, del(5)(q31q33), del(6)(q21q23), der(11)t(11;13)(p11;q1?2), -13, del(15)(q21)[14]/46,XY[6]	+	-
39	Ж, 14	46,XX, add(1)(p32), del(5)(q31), del(7)(q22), add(11)(p12), add(12)(p13)[6]/46,XX[14]*	+	-
40	М, 23	46,XY, add(3)(p2?6), del(5)(q31), add(7)(q1?1), add(7)(q2?1), del(9)(q22), add(11)(p15)[6]/46,XY[14]	+	-
41	Ж, 44	46,XX, del(5)(q13q33), inv(6)(p12q27), del(7)(q32)[20]	+	-
42	Ж, 50	46,XX, del(5)(q22q35)[17]/46,idem, i(17)(q10)[2]/46,XX, del(5)(q22q35), t(7;12)(p15;p13)[2]/43,X, -X, del(5)(q22q35), -7, +9, dic(12;14)(p13;p11), -16, +20, der(20)t(1;20)(p22;q13), dic(9;21)(q12;p11)[6]/46,XX[8]*	+	+
43	Ж, 54	44,XX, del(1)(p22), del(3)(p21p23), add(4)(q3?5), del(5)(q13q33), add(6)(q23), -7, add(12)(q13), -18, -19, der(20)t(1;20)(q21;q13), +21[16]/46,XX[4]*	+	+
44	Ж, 56	44,X, -X, del(1)(p31), del(5)(q31), add(6)(p25), del(7)(q21), del(10)(q2?4), -13[2]/46,XX[14]*	+	+

Красным цветом выделены хромосомные аномалии хромосом 5 и 7.

* Кариотипы, для которых проводилась многоцветная FISH или FISH с цельно-хромосомными ДНК-зондами к отсутствующим хромосомам.

«+» — наличие; «-» — отсутствие; МК — моносомный кариотип; СК — сложный кариотип.

В итоге данной работы мы выделили четыре цитогенетические подгруппы:

- 1) МК-СК- ($n = 23$);
- 2) МК-СК+ ($n = 13$);
- 3) МК+СК- ($n = 2$);
- 4) МК+СК+ ($n = 6$).

Общая и бессобытийная выживаемость после аллотГСК

Согласно однофакторному анализу (табл. 3), ОБ и БСВ после аллотГСК существенно отличались у пациентов с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками. По нашим данным, эффективность трансплантаций была выше

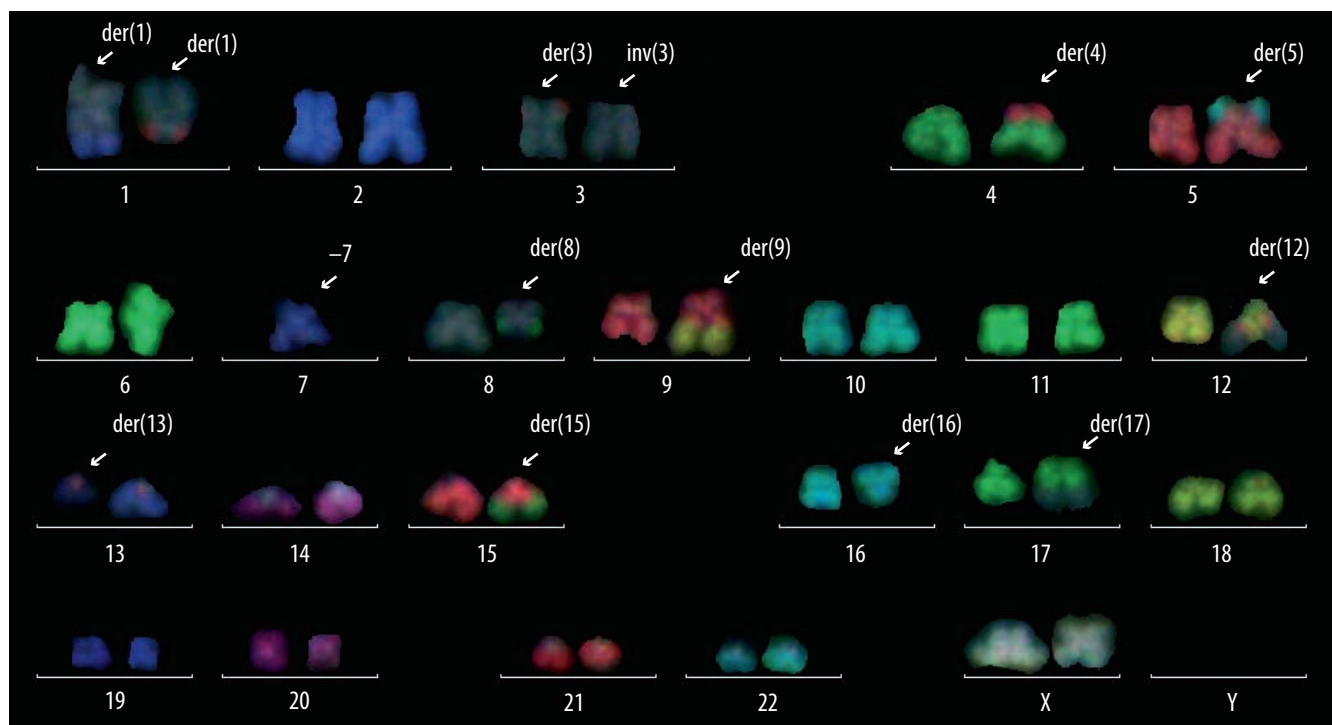


Рис. 1. Кариограмма клетки костного мозга больной острым миелоидным лейкозом со сложным моносомным кариотипом (МК+СК+): 45,XX, t(1;13)(q23;q14), der(1)t(1;5)(q21;p?), der(3)t(3;5)(?;?), inv(3)(p21q25), t(4;15)(p12;q22), der(5)t(16;5)(q?;p?), -7, t(8;17)(q22;q25), der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??), del(13)(q14), del(16)(q22)

Fig. 1. A karyogram of an AML patient's stem cell with a complex monosomal karyotype (MK+CK+): 45,XX, t(1;13)(q23;q14), der(1)t(1;5)(q21;p?), der(3)t(3;5)(?;?), inv(3)(p21q25), t(4;15)(p12;q22), der(5)t(16;5)(q?;p?), -7, t(8;17)(q22;q25), der(9)t(9;12)(q22;q13), der(12)t(12;1)(q22;q21)ins(9;12)(?;??), del(13)(q14), del(16)(q22)

при выполнении их в первой ремиссии заболевания, в младшей возрастной группе (< 18 лет) и при отсутствии в кариотипе комплексных хромосомных аномалий, МК, при использовании в качестве источника стволовых клеток костного мозга (рис. 2 и 3). Статистически значимые различия в ОБ и БСВ были получены также у пациентов, которым трансплантация выполнена в первую или вторую ремиссию ($p = 0,03$ и $p = 0,001$ соответственно).

В то же время на результаты аллоТГСК не оказывал влияния вариант ОМЛ, пол пациента, тип донора, режим кондиционирования, количество трансплантированных клеток CD34+ и вариант хромосомных нарушений (5q-/7q-/-7) при несложном кариотипе.

Дополнительный анализ показал, что медианы ОБ выделенных нами цитогенетических групп в зависимости от наличия или отсутствия СК и МК статистически значимо не различались ($p = 0,2$). По нашим данным, этот показатель (2186 дней) был самым высоким в группе больных с МК-СК-. Самая низкая медиана ОБ была отмечена в группах МК+СК- и МК+СК+ (237 и 151 день соответственно), в то время как у больных с МК-СК+ она составила 575 дней (промежуточные значения; рис. 4, А).

Следует отметить, что медианы БСВ у больных упомянутых выше цитогенетических групп были статистически значимыми ($p = 0,0001$). Медиана БСВ была самой высокой (444 дня) в группе МК-СК-, самой низкой в группах МК+СК+ и МК+СК- (70,5 и 56 дней соответственно) и промежуточной (225 дней) в группе МК-СК+ (рис. 4, Б).

Анализ группы СК показал отсутствие статистически значимых различий в ОБ у больных с МК- и МК+

($p = 0,35$), в то время как показатели БСВ были статистически значимо хуже у больных с МК+СК+ ($p = 0,005$).

Многофакторный анализ подтвердил (табл. 4), что независимыми неблагоприятными предикторами ОБ и БСВ у больных ОМЛ с нарушениями хромосомы 5 и/или 7 являются: а) возраст 18 лет и старше ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно); б) активная стадия заболевания на момент аллоТГСК ($p = 0,04$ и $p = 0,005$ соответственно); в) сложный кариотип ($p = 0,04$ и $p = 0,0008$ соответственно); г) иные источники стволовых клеток, не костный мозг ($p = 0,02$ только для ОБ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют, что в нашей когорте больных ОМЛ с утратами хромосомы 7 или делециями длинного плеча хромосомы 5 и/или 7 эти аномалии с высокой частотой наблюдались в СК и МК (43 и 18 % соответственно). При этом ОБ больных с МК статистически значимо не отличается от таковой у больных без МК. Несомненно, ухудшает прогноз больных после аллоТГСК наличие сложных хромосомных перестроек, что согласуется с полученными недавно данными [14]. Дополнительный анализ выделенных нами четырех цитогенетических подгрупп показал, что БСВ различалась статистически значимо. Показатели БСВ были лучше в подгруппе СК-МК- в сравнении с СК+МК+. При этом выживаемость пациентов с МК была значительно ниже, если этот кариотип был еще и сложным. Аналогичные данные ранее уже публиковались [4]. По данным Р. Hemmati и соавт [10], прогностическое влияние неблагоприятного МК отчетливо проявлялось только в группе

Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) в группах больных острыми миелоидными лейкозами с аномалиями хромосомы 5 и/или 7 с различным клиническим статусом на момент аллотрансплантации (А), разного возраста (Б), с различными источниками стволовых клеток (В) и наличием или отсутствием сложного кариотипа (СК) (Г)

Fig. 2. Overall survival (OS) in AML patients with chromosome 5 and/or 7 abnormalities with different clinical statuses at allo-HSCT (A), at different ages (B), with different sources of stem cells (B) and with or without a complex karyotype (CK) (G)

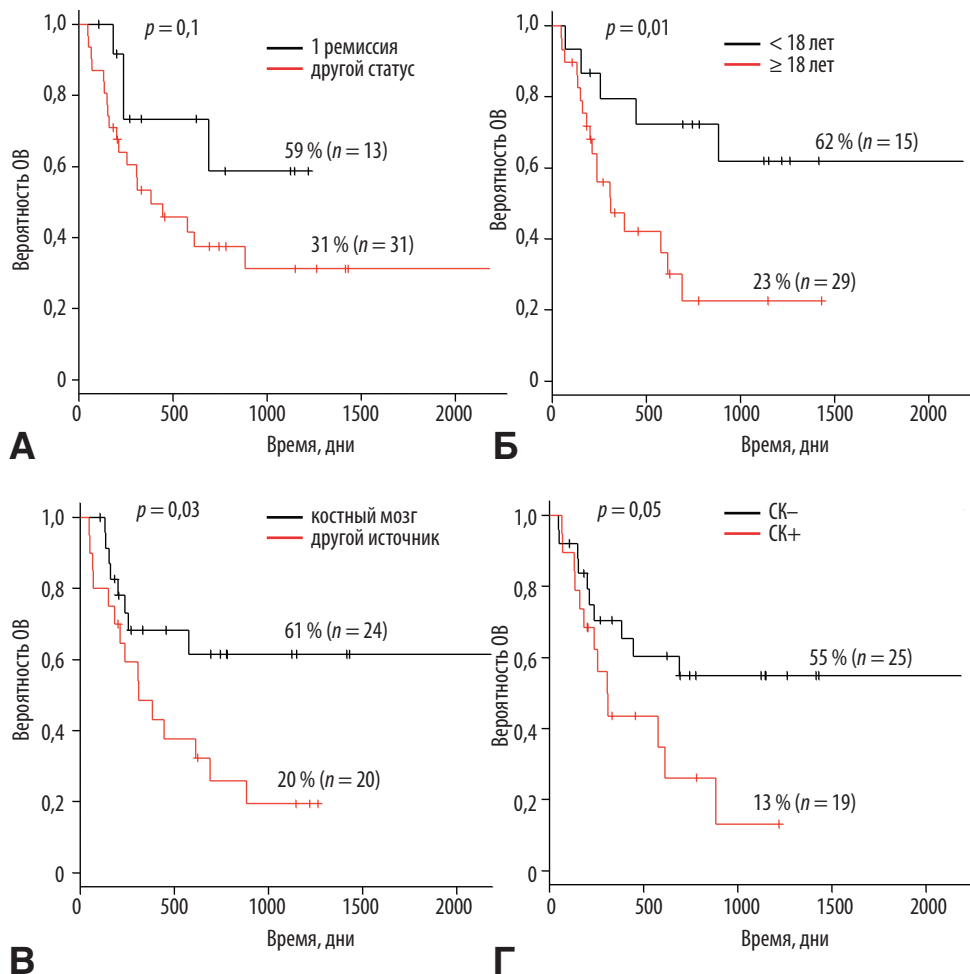
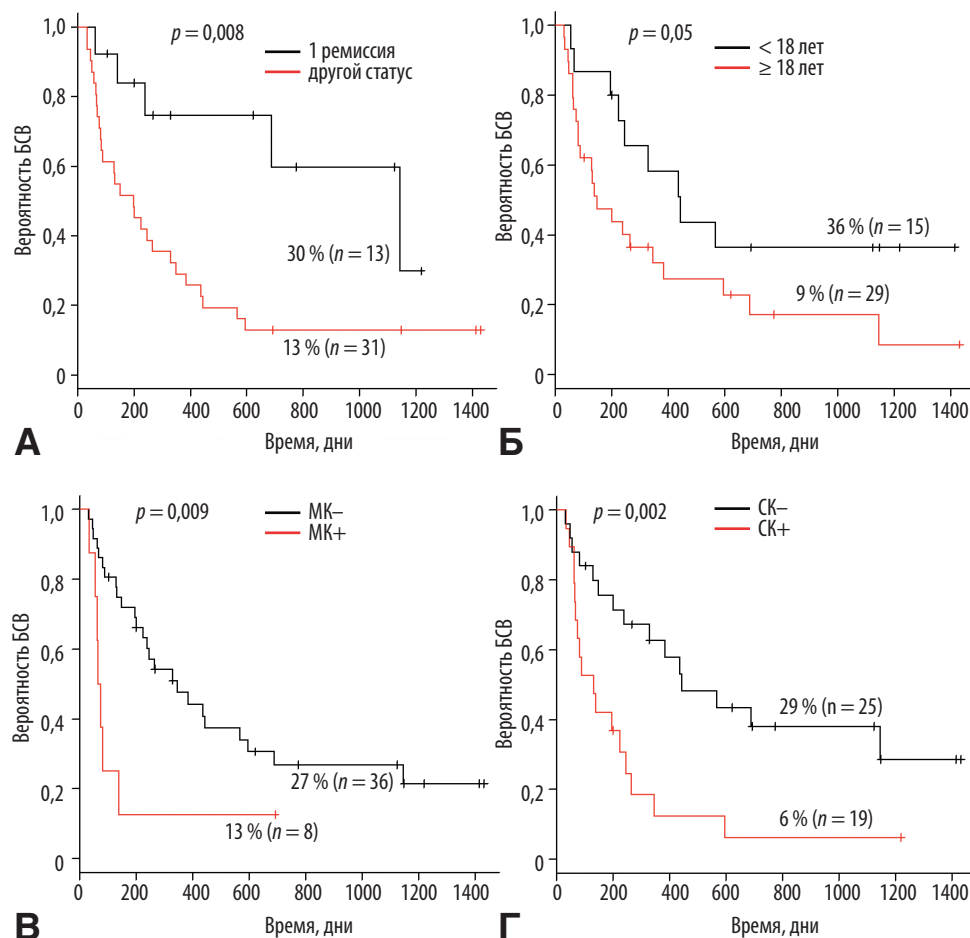


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в группах больных острыми миелоидными лейкозами с аномалиями хромосомы 5 и/или 7 с различным клиническим статусом на момент аллотрансплантации (А), разного возраста (Б), с наличием моносомного (В) и сложного кариотипов (Г) МК — моносомный кариотип; СК — сложный кариотип.

Fig. 3. Event-free survival (EFS) in AML patients with chromosome 5 and/or 7 abnormalities with different clinical statuses at allo-HSCT (A), at different ages (B), with a monosomal (B) and complex karyotype (G) МК — monosomal karyotype; СК — complex karyotype.



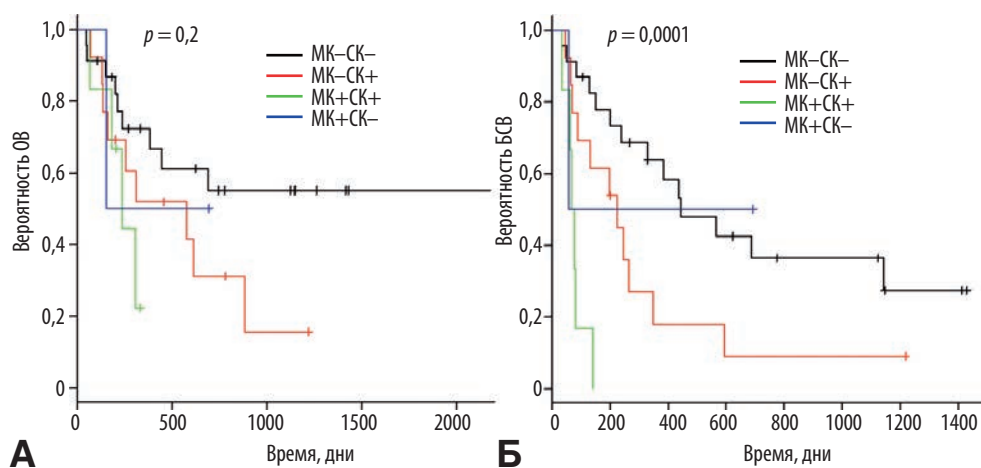


Рис. 4. (А) Общая (ОВ) и (Б) бессобытийная выживаемость (БСВ) в различных прогностических подгруппах больных острыми миелоидными лейкозами с аномалиями хромосомы 5 и/или 7: МК–СК– ($n = 23$), МК–СК+ ($n = 13$), МК+СК+ ($n = 6$), МК+СК– ($n = 2$) МК — моносомный кариотип; СК — сложный кариотип.

Fig. 4. (A) Overall (OB) and (B) event-free survival (БСВ) in different prognostic subgroups of AML patients with chromosome 5 and/or 7 abnormalities: МК–СК– ($n = 23$), МК–СК+ ($n = 13$), МК+СК+ ($n = 6$), МК+СК– ($n = 2$) МК — monosomal karyotype; СК — complex karyotype.

Таблица 3. Однофакторный анализ показателей общей и бессобытийной выживаемости

Фактор	Число больных, n (%)	3-летняя ОВ, %	p , лог-ранговый критерий	3-летняя БСВ, %	p , лог-ранговый критерий
ОМЛ					
De novo	27 (61)	22	0,76	21	0,37
Вторичный	17 (39)	52		13	
Пол					
Женский	22 (50)	22	0,19	8	0,26
Мужской	22 (50)	52		30	
Возраст					
< 18 лет	15 (34)	62	0,01	36	0,05
≥ 18 лет	29 (66)	23		9	
Статус на момент аллотГСК					
1 полная клинико-гематологическая ремиссия	13 (30)	59	0,11	30	0,008
Другой	31 (70)	31		13	
Тип донора					
Совместимый родственный	13 (30)	53	0,82	0	0,06
Совместимый неродственный	20 (45)	36		25	
Гаплоидентичный родственный	11 (25)	41		27	
Источник стволовых клеток					
Костный мозг	24 (55)	61	0,03	34	0,54
Другой	20 (45)	20		10	
Режим кондиционирования					
Миелоаблативный	10 (23)	30	0,29	20	0,38
Немиелоаблативный	34 (77)	40		17	
Количество трансплантированных клеток CD34+					
> 6×10^6 /кг (медиана)	16 (36)	39	0,67	18	0,47
≤ 6×10^6 /кг (медиана)	28 (64)	41		23	
Сложный кариотип (≥ 3 хромосомных аномалий)					
Наличие	19 (43)	13	0,05	6	0,002
Отсутствие	25 (57)	55		29	
Моносомный кариотип					
Наличие	8 (18)	31	0,21	13	0,009
Отсутствие	36 (82)	47		27	

Таблица 4. Многофакторный анализ предикторов общей и бессобытийной выживаемости

Фактор	3-летняя ОВ			3-летняя БСВ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст (≥ 18 лет)	3,68	1,28–10,58	0,016	2,76	1,24–6,16	0,013
Источник стволовых клеток (не костный мозг)	3,04	1,21–7,64	0,018	НД	НД	НД
Клинический статус на момент аллотГСК (вне ремиссии)	2,64	1,06–6,58	0,037	2,90	1,37–6,17	0,005
Сложный кариотип (наличие)	2,48	1,05–5,86	0,038	3,63	1,70–7,72	0,0008

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

больных с миелоаблативными режимами кондиционирования и отсутствовало в случае использования режимов кондиционирования со сниженной токсичностью. Поскольку в настоящей работе у 77 % пациентов использовались немиелоаблативные режимы кондиционирования, мы исходим из допущения, что именно это обстоятельство обусловило недостаточное прогностическое значение МК у данного контингента больных.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Конфликты интересов отсутствуют.

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, И.А. Петрова.

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

1. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
2. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791–7. doi: 10.1200/jco.2008.16.0259.
3. Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2012;116(13):2224–8. doi: 10.1182/blood-2010-02-270330.
4. Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(6):1490–4. doi: 10.1182/blood-2011-02-339721.
5. Lazarus HM, Litzow MR. AML cytogenetics: the complex just got simpler. *Blood*. 2012;120(12):2357–8. doi: 10.1182/blood-2012-08-448555.
6. Kayzer S, Zucknick M, Dohner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 2011;119(2):551–8. doi: 10.1182/blood-2011-07-367508.

7. Voutiadou G, Papaioannou G, Gaitatzi M, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia defines a distinct subgroup within the adverse cytogenetic risk category. *Cancer Genet*. 2013;206(1–2):32–6. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.10.003.

8. Guo RJ, Atenafu EG, Craddock K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation may alleviate the negative prognostic impact of monosomal and complex karyotypes on patients with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):690–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.027.

9. Cornelissen JJ, Breems D, Putten WLJ, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2140–6. doi: 10.1200/jco.2011.39.6499.

10. Hemmati P, Schuzle-Luckow A, Terwey T, et al. Cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotype classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission. *Eur J Haematol*. 2013;92(2):102–10. doi: 10.1111/ejh.12216.

11. 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;84(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;84(8):61–6. (In Russ)]

12. Schaffer L, McGovan-Jordan J, Schmid M. *ISCN. An international System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger; 2013. pp. 140.

13. Wawrzyniak E, Wierzbowska A, Kotkowska A, et al. Different prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype with total or partial monosomies determined by FISH: Retrospective PALG study. *Leuk Res*. 2013;37(3):293–9. doi: 10.1016/j.leukres.2012.10.022.

14. Yoon JH, Kim HJ, Shin SH, et al. Stratification of de novo adult acute myelogenous leukemia with adverse-risk karyotype: can we overcome the worse prognosis of adverse-risk group acute myelogenous leukemia with hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):80–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.015.