

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
КОСТНОГО МОЗГА**

**BONE MARROW
TRANSPLANTATION**

**Исход аллогенной трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток
при острых миелоидных лейкозах
с гипердиплоидным кариотипом**

**Outcome of Allogeneic
Hematopoietic Stem Cell Transplantation
in Acute Myeloid Leukemias
with Hyperdiploid Karyotype**

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

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

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

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

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить прогностическое значение различных цитогенетических характеристик, включая модальное число хромосом, количество хромосомных нарушений в сложном кариотипе и прогностически неблагоприятные хромосомные аномалии (НХА): $-7/7q-$, $-5/5q-$, $-17/17p-$, $t(6;9)(p22;q34)$, а также их влияние на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при вариантах острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) с гипердиплоидным кариотипом (ГВ-ОМЛ).

Aim. To evaluate the prognostic impact of the different cytogenetic characteristics, including the modal number, the number of chromosomal aberrations in a complex karyotype, and adverse chromosomal abnormalities (ACA) ($-7/7q-$, $-5/5q-$, $-17/17p-$, $t(6;9)(p22;q34)$) on the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with hyperdiploid acute myeloid leukemia (H-AML).

Методы. Обследовано 47 больных с ГВ-ОМЛ (21 женщина и 26 мужчин в возрасте 1–58 лет, медиана 23,9 года). Проведен анализ предикторов общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) после аллоТГСК у больных с различными клиническими, трансплантационными и цитогенетическими характеристиками.

Methods. Forty seven H-AML patients (21 women and 26 men, aged from 1 to 58 years, median — 23.9 years) were examined. The analysis of overall (OS) and event-free survival (EFS) predictors after allo-HSCT in patients with different clinical, transplant and cytogenetic characteristics was performed.

Результаты. Наиболее частым в кариотипе было модальное число хромосом (МЧХ) 47–48, которое наблюдали у 31 (66 %) больного. Высокая гипердиплоидия с числом хромосом 49–65 была выявлена у 13 (28 %) больных, а у 3 (6 %) — число хромосом приближалось к три- и тетраплоидному набору. Количественные аномалии хромосом оказались неслучайными. Самыми частыми были трисомии хромосом 8 (50 %), 21 (32 %), 13 (16 %) и 22 (16 %). Структурные хромосомные нарушения выявлены у 22 (47 %) больных, причем у 7 (19 %) — НХА (маркеры неблагоприятного прогноза). Однофакторный анализ выявил, что показатели ОВ и БСВ после аллоТГСК различались у больных с разным клиническим статусом на момент трансплантации (ремиссия vs вне ремиссии; $p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно) и с разными хромосомными аномалиями в гипердиплоидном кариотипе (НХА– vs НХА+; $p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно). Дополнительный анализ в специально отобранной группе

Results. The modal number of chromosomes (MN) of 47–48 was the most common one in the karyotype which was observed in 31 (66 %) patients. High hyperdiploidy with the modal number of 49–65 was identified in 13 (28 %) patients, near-triploid and near-tetraploid karyotypes were found in 3 (6 %) patients. Quantitative chromosomal abnormalities were nonrandom. Chromosome 8 (50 %), 21 (32 %), 13 (16 %) and 22 (16 %) trisomy was the most common one. Structural chromosomal abnormalities were detected in 22 (47 %) patients, at that, ACA were found in 7 (19 %) patients. In univariate analysis, the OS and EFS after allo-HSCT differed in patients with different clinical status (remission vs. active disease; $p = 0.003$ and $p = 0.002$, respectively), different chromosomal abnormalities in hyperdiploid karyotype (ACA– vs. ACA+; $p = 0.001$ and $p = 0.03$, respectively). An additional analysis of selected patients group with a structurally complex karyotype ($n = 19$) showed, that patients without ACA had a higher OS than patients with ACA ($p = 0.03$). In multivariate analysis, the disease status (relapse) at allo-HSCT was an independent predictor of decreased OS and EFS ($p = 0.004$ и $p = 0.006$, respectively), as well as the presence of the ACA ($p = 0.002$ only for OS).

больных со сложным кариотипом ($n = 19$) показал, что ОВ у пациентов без НХА была лучше, чем с НХА ($p = 0,03$). При многофакторном анализе независимыми предикторами ухудшения ОВ и БСВ оказались статус заболевания (рецидив) на момент аллоТГСК ($p = 0,004$ и $p = 0,006$ соответственно) и наличие НХА ($p = 0,002$ только для ОВ).

Заключение. Факторами высокого риска у больных ГВ-ОМЛ, которым выполнялись аллоТГСК, являются НХА. Пациенты с формальными критериями сложного кариотипа (≥ 3 аномалий хромосом) не должны автоматически включаться в цитогенетическую группу неблагоприятного риска.

Ключевые слова: гипердиплоидный и сложный кариотипы, острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, прогноз.

Получено: 17 апреля 2016 г.

Принято в печать: 5 мая 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., Николаева Е.С. и др. Исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах с гипердиплоидным кариотипом. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):383–90.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-383-390

Conclusion. ACA were high-risk factors in H-AML patients received allo-HSCT. Therefore, the patients with formal criteria of a complex karyotype should not be automatically included in the cytogenetic unfavorable risk group.

Keywords: hyperdiploid and complex karyotypes, acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, prognosis.

Received: April 17, 2016

Accepted: May 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, Nikolaeva ES, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemias with Hyperdiploid Karyotype. Clinical oncohematology. 2016;9(4):383–90 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-383-390

ВВЕДЕНИЕ

Гипердиплоидный кариотип (ГК) с числом хромосом более 46, а также сложный кариотип (СК) с числом хромосомных аномалий 3 и более у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) не являются редкостью, причем они могут сочетаться у одного больного [1–3]. Согласно общепризнанному определению, под СК понимают наличие в клетке лейкозного клона трех (четырёх) и более нарушений хромосом при отсутствии инверсий и транслокаций, связанных с выделенными ВОЗ определенными вариантами ОМЛ [4, 5]. По сравнению с нормальным кариотипом наличие у больных ОМЛ ГК и, тем более, СК является прогностически неблагоприятным фактором [3]. Кроме того, в группе с СК могут быть выделены больные с 3 и ≥ 4 нарушений хромосом с более неблагоприятным прогнозом у последних [3–5]. С другой стороны, неудивительно, что на прогнозе ОМЛ отражается также характер формирующих СК неблагоприятных структурных хромосомных нарушений, связанных с высоким риском [1].

С целью проверить все эти не до конца ясные положения мы провели исследование прогностического значения ГК и структурно-измененного ГК в общей когорте больных с гипердиплоидным вариантом ОМЛ (ГВ-ОМЛ) и отдельно в группах с различным модальным числом хромосом¹ (МЧХ). Исследование дополнили оценкой прогностической роли таких формирующих СК неблагоприятных хромосомных аномалий (НХА), как моносомия 7/7q–, моносомия 5/5q–, моносомия 17/17p– и транслокация t(6;9)(p22;q34).

¹ Модальное число хромосом — это основное (доминирующее) число хромосом в опухолевой популяции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 больных ОМЛ с ГК, которым аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) выполнялась в нашем университете в период с 2008 по 2015 г. Цитогенетические исследования с использованием GTG-окрашивания хромосом проводили стандартным методом [6]. Интерпретацию выявленных хромосомных нарушений осуществляли согласно Международной классификации цитогенетических нарушений у человека [7].

Как отмечено выше, сложным считали кариотип с тремя и более хромосомными нарушениями, а под структурным сложным кариотипом понимали СК с наличием хотя бы одной структурной хромосомной перестройки. Следует отметить, что при подсчете хромосомных нарушений реципрокную транслокацию², моносомию, трисомию рассматривали как одну хромосомную аномалию; несбалансированную транслокацию³ — как две аномалии (частичная моносомия одной хромосомы и частичная трисомия другой хромосомы), а изохромосому — как две аномалии (частичная моносомия одного плеча и частичная трисомия другого плеча хромосомы). В исследование не включались пациенты с t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q22;q12) и MLL (KMT2A).

Анализ общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) был проведен у больных с различными клиниче-

² Реципрокные транслокации — сбалансированные хромосомные перестройки, при которых не происходит потери генетического материала.

³ Несбалансированные транслокации — транслокации, приводящие к изменению количества генетического материала.

скими и трансплантационными характеристиками, включая пол, возраст, статус заболевания на момент аллоТГСК, тип донора, режим кондиционирования, источник и число трансплантированных стволовых клеток. Далее специально изучено прогностическое значение «чистого» ГК и ГК со структурными перестройками, а также кариотипов с 3 и ≥ 4 нарушений хромосом на клетку. Исследование проводили как в общей группе ГК, так и отдельно в группах с МЧХ 47–48 и МЧХ 49–65. Кроме того, было проанализировано прогностическое влияние формирующих ГК структурных НХА, связанных с неблагоприятным прогнозом. К ним относили моносомии или делеции хромосом 5, 7 и 17, а также транслокацию t(6;9)(p22;q34).

Для расчета ОВ определяли время, прошедшее от момента аллоТГСК до смерти больного (по любой причине) или до даты последнего обращения, а БСВ — 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 проводили с использованием статистического пакета программы R версии 3.1.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия, 2012).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных острым миелоидным лейкозом с гипердиплоидным кариотипом

| Показатель | | Число больных, n (%) |
|--|-----------------------------|----------------------|
| Общее число больных | | 47 (100) |
| ОМЛ | <i>De novo</i> | 33 (70) |
| | Вторичный | 14 (30) |
| Пол | Женщины | 21 (45) |
| | Мужчины | 26 (55) |
| Возраст | < 18 лет | 19 (40) |
| | ≥ 18 лет | 28 (60) |
| Медиана (диапазон) возраста на момент аллоТГСК, лет | | 23,9 (1–58) |
| Результаты цитогенетического исследования | | |
| Модальное число хромосом | 47–48 | 31 (66) |
| | 49–65 | 13 (28) |
| | > 65 | 3 (6) |
| «Чистый» гипердиплоидный кариотип | | 25 (43) |
| Гипердиплоидия со структурными нарушениями | | 22 (47) |
| Медиана (диапазон) наблюдения после ТГСК, дни | | 447 (8–2418) |
| Статус на момент аллоТГСК | 1 ремиссия | 13 (28) |
| | ≥ 2 ремиссий | 7 (15) |
| | Вне ремиссии | 27 (57) |
| Источник стволовых клеток | Костный мозг | 23 (49) |
| | ПК | 21 (45) |
| | Костный мозг + ПК | 3 (6) |
| Режим кондиционирования | Миелоаблативный | 16 (34) |
| | Немиелоаблативный | 31 (66) |
| Тип донора | Родственный совместимый | 9 (19) |
| | Неродственный совместимый | 32 (68) |
| | Гаплоидентичный родственный | 6 (13) |
| | | |
| Медиана (диапазон) клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$ | | 5,8 (1,2–15,8) |

ПК — периферическая кровь.

Кривые выживаемости были построены методом Каплана—Мейера. Сравнение выживаемости выполняли с помощью лог-рангового теста. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Многофакторный анализ осуществляли методом регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных больных были 21 женщина и 26 мужчин в возрасте 1–58 лет (медиана 23,9 года). Как видно из данных, представленных в табл. 1, у 13 (28 %) больных ТГСК была выполнена в первой ремиссии, у 7 (15 %) — во второй, а у 27 (57 %) — в активной фазе заболевания. Источником стволовых клеток у 23 (49 %) пациентов был костный мозг, у 21 (45 %) — периферическая кровь, у 3 (6 %) — и то и другое. Немиелоаблативный режим кондиционирования с использованием флударабина, бусульфана и/или циклофосфида имел место у 31 (66 %) пациента. У 16 (34 %) больных для кондиционирования применяли миелоаблативный режим. У 9 (19 %) больных HLA-совместимыми донорами были родственники, в то время как у 32 (68 %) — HLA-совместимые неродственные доноры. В 6 (13 %) наблюдениях, когда ни в семье, ни в регистрах HLA-совместимого донора не было, единственным шансом для радикального лечения стала родственная гаплоидентичная ТГСК.

Цитогенетическая характеристика гипердиплоидного ОМЛ

Среди пациентов с ГВ-ОМЛ наиболее частым в кариотипе было МЧХ 47–48, которое наблюдалось у 31 (66 %) больного. Высокая гипердиплоидия с МЧХ 49–65 была отмечена у 13 (28 %) больных, а у 3 (6 %) — число хромосом приближалось к три- и тетраплоидному набору (рис. 1). Следует отметить, что при наличии в кариотипе нескольких клонов МЧХ определяли по наибольшему из представленных.

В целом структурные нарушения хромосом в ГК имели место у 22 (47 %) больных, в то же время «чистые», т. е. без

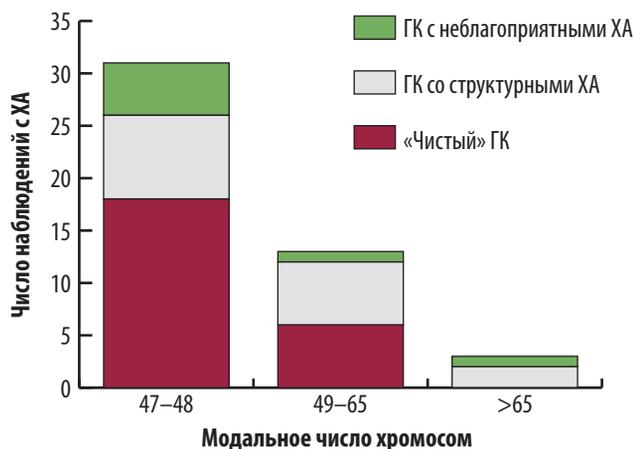


Рис. 1. Структура хромосомных анеуплоидий в группах гипердиплоидного острого миелоидного лейкоза с различным модальным числом хромосом. ГК — гипердиплоидный кариотип; ХА — хромосомные аномалии.

Fig. 1. The structure of chromosomal aneuploidies in groups of hyperdiploid acute myeloid leukemia with various modal numbers. ГК — hyperdiploid karyotype; ХА — chromosomal abnormalities.

структурных перестроек хромосом, ГК наблюдались у 25 (43 %) пациентов. СК со структурными нарушениями хромосом были выявлены у 19 (40 %) больных, а отмеченные выше прогностически неблагоприятные хромосомные нарушения — у 7 (19 %). Следует подчеркнуть, что у 14 (74 %) из 19 больных с СК число хромосомных нарушений было 4 и более. В связи с наличием у 3 больных три- и тетраплоидии (№ 45–47), а у 1 (№ 37) — маркерных хромосом распределение числовых нарушений хромосом в зависимости от конкретной хромосомы было оценено только у 43 пациентов. Они оказались неслучайными, что наглядно показано на рис. 2.

Детальная характеристика классифицированных нами хромосомных нарушений представлена в табл. 2. Иллюстрацией сказанному может служить кариограмма клетки костного мозга больного № 45 с гипердиплоидным СК, включающим 5q– и другие аномалии хромосом (рис. 3).

По нашим данным, самым частым количественным нарушением у пациентов с ГВ-ОМЛ оказалась трисомия хромосомы 8, которая имела место у 22 (50 %) больных и входила в состав кариотипов с различным МЧХ. У 7 (32 %) больных она была представлена как одиночная аномалия, а у 15 (68 %) — сочеталась с другими количественными нарушениями или со структурными изменениями хромосом. У 2 больных (№ 26 и 32) с трисомией 8 имела место транслокация t(6;8)(p23;q34), а у 1 (№ 8) — моносомия 7, что давало все основания относить их к группе с НХА.

Второе место по частоте обнаружения занимали наблюдения с трисомией хромосомы 21, которые имели место у 14 (32 %) больных. Данная аномалия была выявлена в кариотипах с различным МЧХ, причем у 7 (50 %) пациентов она была единственным хромосомным нарушением, а у других 7 (50 %) — сочеталась с дополнительными хромосомными нарушениями, включая тетрасомию 21 у одного из пациентов (№ 14).

Третье место по частоте среди трисомий разделили наблюдения с трисомией хромосом 13 и 22, которые были представлены у 7 (16 %) больных каждая. Как одиночная абберация трисомия 22 была обнаружена у 2 (29 %) больных, а в комбинации с другими хромосомными нарушениями — у 5 (71 %). Кроме того, в 1 наблюдении (№ 28) трисомия 22 сочеталась с наличием в клетках

трисомии 21 и частичной утратой по короткому плечу хромосомы 11. Что касается трисомии 13, она была представлена только в комплексе с другими нарушениями хромосом.

Общая и бессобытийная выживаемость после аллотГСК

Согласно однофакторному анализу (табл. 3), ОВ и БСВ после аллотГСК существенно отличались у пациентов с различным клиническим статусом на момент трансплантации ($p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно) и с наличием НХА в кариотипе ($p = 0,001$ и $p = 0,03$) (рис. 4). Статистически значимые различия в ОВ и БСВ были получены также у пациентов с аллотГСК в первую и последующие ремиссии ($p = 0,04$ и $p = 0,04$ соответственно).

Дополнительный анализ в специально отобранной группе больных со структурным СК ($n = 19$) показал, что ОВ была хуже ($p = 0,03$) у больных с наличием в кариотипе НХА ($-7/7q-$, $5q-$, $17p-$, $t(6;9)$) по сравнению с группой без НХА (рис. 5). В то же время не было выявлено различий в результатах аллотГСК у больных с 3 и ≥ 4 хромосомных аномалий. Кроме того, в группе больных с МЧХ 47–48 ($n = 31$) мы обнаружили статистически значимую разницу в БСВ больных с «чистым» ГК и ГК со структурными перестройками (42 vs 7 %; $p = 0,03$).

По нашим данным, на результаты аллотГСК не оказывали влияния такие характеристики, как вариант ОМЛ, пол пациента, тип донора, режим кондиционирования, источник стволовых клеток, количество трансплантированных клеток CD34+, МЧХ, наличие в ГК структурных перестроек хромосом и сложных нарушений кариотипа.

Результаты многофакторного анализа подтвердили (табл. 4), что независимыми предикторами ухудшения показателей ОВ и БСВ у больных ГВ-ОМЛ являются: а) статус заболевания (рецидив) на момент аллотГСК ($p = 0,004$ и $p = 0,006$ соответственно) и б) наличие НХА в кариотипе ($p = 0,002$ только для ОВ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ доступной нам литературы показал, что прогностическое значение хромосомных нарушений у больных ОМЛ с ГК, которым выполнена аллотГСК, пока не оценивали. По нашим данным, ОВ и БСВ у этих

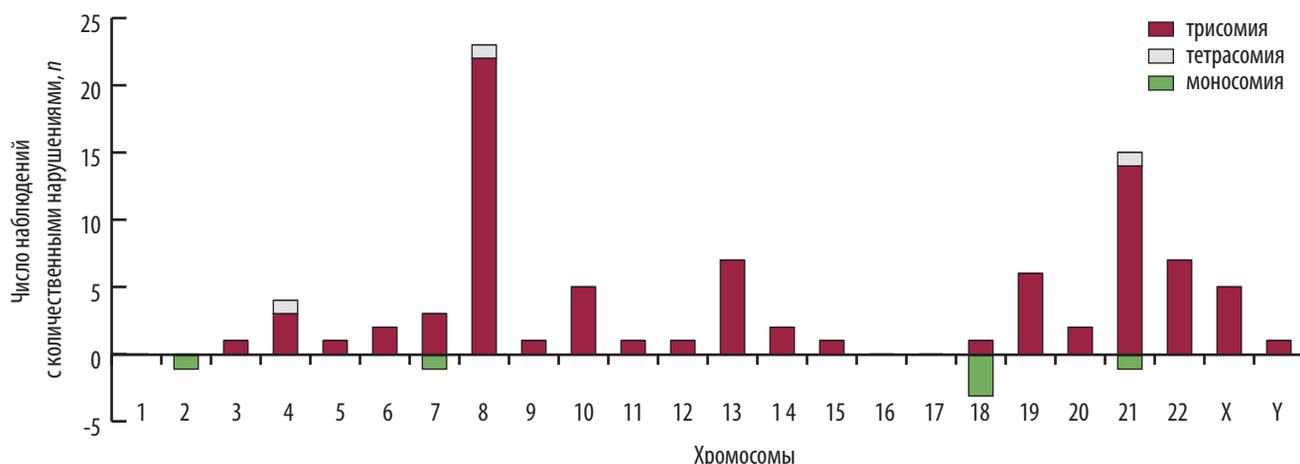


Рис. 2. Частота различных хромосомных анеуплоидий при остром миелоидном лейкозе с гипердиплоидным кариотипом

Fig. 2. The incidence of various chromosomal aneuploidies in acute myeloid leukemia with hyperdiploid karyotype

Таблица 2. Кариограммы больных с гипердиплоидным острым миелоидным лейкозом

| № | Пол, возраст (лет) | ФАВ-вариант ОМЛ | Кариотип | Количество структурных ХА/ неблагоприятных ХА |
|--|--------------------|-----------------|---|---|
| «Чистый» гипердиплоидный кариотип | | | | |
| 1 | Ж, 7 | M4 | 47,XX, +8[10]/46,XX[10] | -/- |
| 2 | М, 12 | Из МДС | 47,XY, +8[7]/46,XY[13] | -/- |
| 3 | М, 18 | M0 | 47,XY, +8[14]/46,XY[6] | -/- |
| 4 | М, 27 | M5 | 47,XY, +8[4]/46,XY[16] | -/- |
| 5 | Ж, 28 | M5 | 47,XX, +8[17]/46,XX[3] | -/- |
| 6 | Ж, 33 | M0 вторичный | 47,XX, +8[16]/46,XX[4] | -/- |
| 7 | М, 51 | M5 | 47,XY, +8[8]/46,XY[10] | -/- |
| 8 | Ж, 56 | M1 из МДС | 45,XX, -7[5]/47,XX, +4, +8, -18[2]/46,XX[1] | -/+ |
| 9 | Ж, 2 | M1 | 47,XX, +21[18]/46,XX[2] | -/- |
| 10 | М, 2 | M5 | 47,XY, +21[14]/46,XY[6] | -/- |
| 11 | М, 37 | M1 | 47,XX, +21[18]/46,XX[2] | -/- |
| 12 | Ж, 52 | M1 | 47,XX, +21[5]/46,XX[15] | -/- |
| 13 | Ж, 52 | Из МДС | 47,XX, +21[5]/46,XX[15] | -/- |
| 14 | Ж, 58 | M1 | 47,XX, +21[4]/48,XX, +21x2[5]/46,XX[11] | -/- |
| 15 | М, 26 | M0 | 47,XX, +22[7]/46,XX[13] | -/- |
| 16 | Ж, 32 | M2 вторичный | 47,XX, +22[2]/46,XX[18] | -/- |
| 17 | Ж, 30 | M0 | 47,XX, +11[14]/46,XX[6] | -/- |
| 18 | М, 9 | Из МДС | 47,XY, +X[5]/46,XY[15] | -/- |
| 19 | Ж, 20 | M0 | 47,XY, +4[10]/48,XX, +4, +13[10] | -/- |
| 20 | Ж, 39 | M0 | 49,XX, +4, +4, +8[14]/46,XX[6] | ≤ 3/- |
| 21 | Ж, 37 | M1 из МДС | 50,XX, +X, +8, +13, +20[6]/46,XX[14] | ≥ 4/- |
| 22 | Ж, 1,5 | M6 | 50,XX, +7, +8, +10, -18, +20, +21[16]/46,XX[4] | ≥ 4/- |
| 23 | М, 28 | M2 | 50,XY, +4, +8, +10, +22[13]/47,XY, +8[8]/46,XY[2] | ≥ 4/- |
| 24 | М, 11 | M5 | 52,XY, +8, +10, +13, +19, +21, +22[12] | ≥ 4/- |
| 25 | М, 32 | M4 | 54,XY, +5, +6, +7, +8, +13, +14, +19, +21[15] | ≥ 4/- |
| Гипердиплоидный кариотип со структурными нарушениями | | | | |
| 26 | Ж, 7 | Из МДС | 47,XX, t(6;9)(p23;q34), +8[1]/46,XX[19] | ≤ 3/+ |
| 27 | М, 10 | M1 | 47,XY, del(7)(q32), der(17)t(13;17)(q14;q25), +21[8]/46,XY[14] | ≥ 4/+ |
| 28 | Ж, 3 | M0 | 47,XX, del(11)(p12p15), +22[6]/47,XX, del(11)(p12p15), +21[2]/48,XX, +21, +mar[2] | ≥ 4/- |
| 29 | М, 26 | M5 | 47,XY, add(4)(q31), -18, -21, +add(22)(q13)x3[20] | ≥ 4/- |
| 30 | Ж, 31 | Из МДС | 47,X, t(X;3)(p11;p2?5), i(1)(q10), +6, der(6)t(6;8)(p2?4;q24)x2, del(7)(q11), der(8)t(6;8)(p2?4;q24)[7]/46,XX[13] | ≥ 4/+ |
| 31 | Ж, 2 | M1 | 47,XX, +15, t(16;21)(q24;q22)[20] | ≤ 3/- |
| 32 | М, 3 | M5 | 48,XY, t(6;9)(p23;q34), +8, +13[20] | ≤ 3/+ |
| 33 | М, 39 | M2 | 48,XY, +9, del(11)(p13), +21[2]/46,XX[28] | ≤ 3/- |
| 34 | М, 4 | M4 | 48,XY, add(1)(p36), -2, add(3)(q2?), add(4)(q32), +14, +22, +mar[20] | ≥ 4/- |
| 35 | М, 35 | M4 | 48,XY, t(1;12)(p13;q13), del(3)(q21q25), +8, +13[13]/46,XY[7] | ≥ 4/- |
| 36 | М, 26 | M2 вторичный | 48,XY, +7, del(11)(q23), add(17)(q25), +19[19]/46,XY[1] | ≥ 4/- |
| 37 | М, 49 | M4 | 48,XY, +mar1, +mar2[8]/46,XY[12] | ≤ 3/- |
| 38 | М, 42 | M0 вторичный | 46,XY, i(17)(q10)[6]/49,XY, +12, +13, i(17q), +19[9]/46,XY[5] | ≥ 4/+ |
| 39 | М, 11 | M4 вторичный | 49,XY, +X, +Y, +8, add(8)(q24)[20] | ≥ 4/- |
| 40 | Ж, 3 | M7 из МДС | 49,XX, t(3;16)(p21;q22), +8, +10, der(13)t(2;13)(q21;p11), +19[11]/46,XX[9] | ≥ 4/- |
| 41 | Ж, 1 | M7 | 49,XX, +X, +3, t(16;17)(q24;q11)[13]/49,идем, +21[7] | ≥ 4/- |
| 42 | М, 28 | M4 | 49,XX, +8, +8, +mar[15] | ≤ 3/- |
| 43 | М, 2 | Из МДС | 50,XY, +X, add(X)(q28), del(1)(q42), t(7;9)(p15;q34), +8, +10, -14, +19, +21[3]/46,XY[27] | ≥ 4/- |
| 44 | М, 42 | M5 | 53,XY, +Y, +8, +10, t(12;13)(q14;p11), +13, add(13)(q14), +18, +19, +20[12]/46,XY[8] | ≥ 4/- |
| 45 | М, 3 | M7 | 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, del(8)(q11q23), -9, +13, der(13)t(1;13)(q21;q34)x2, +15, -17, +19, +20, +21, +22[13]/46,XY[7] | ≥ 4/+ |
| 46 | М, 36 | M0 | 85-88, <4n>, XXXX, +2, +3, +4, -6, +8, -13, -15, -15, -16, -18, -22, +mar[7]/46,XX[13] | ≥ 4/- |
| 47 | М, 21 | M4 | 88-90, <4n>, XXY, -Y, del(2)(q24)x2, -10, -12, -12, add(12)(p13)x2[12]/46,XY[8] | ≥ 4/- |

Курсивом выделены неблагоприятные хромосомные нарушения, полужирным шрифтом — дополнительные хромосомы. МДС — миелодиспластический синдром; ХА — хромосомные аномалии.

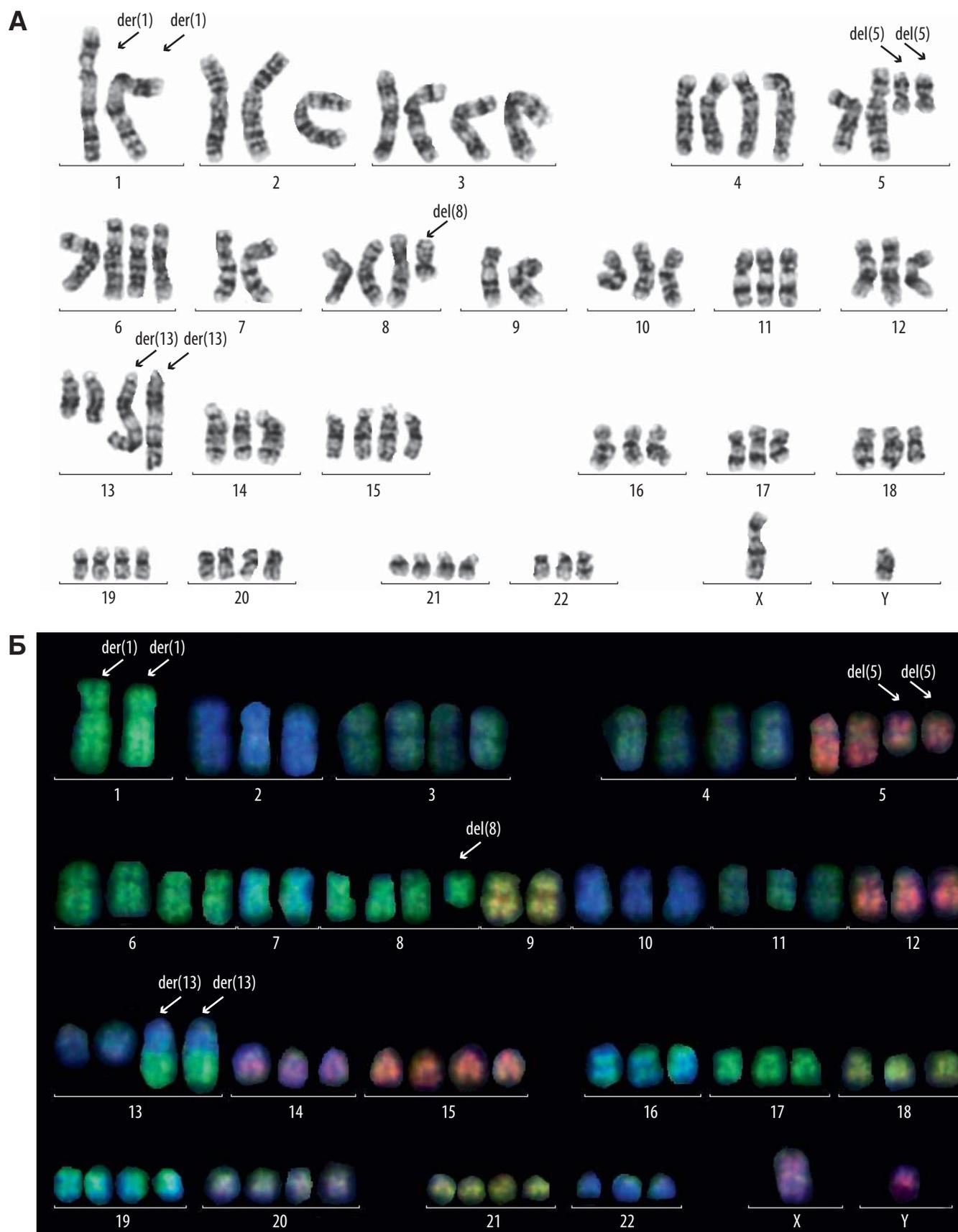


Рис. 3. Кариограмма клетки костного мозга больного острым миелоидным лейкозом с гипердиплоидным кариотипом и неблагоприятной хромосомной перестройкой 5q-:
 А — GTG-бэндинг; Б — многоцветная FISH

Fig. 3. A bone marrow cell karyogram of a patient with acute myeloid leukemia with hyperdiploid karyotype and adverse chromosomal rearrangement 5q-:
 A — GTG-banding; Б — multicolor FISH

Таблица 3. Показатели 3-летней общей и бессобытийной выживаемости у больных ОМЛ с различными клинико-гематологическими и цитогенетическими характеристиками на момент аллоТГСК

| Показатель | Число больных, n (%) | 3-летняя ОВ, % | p, лог-ранговый критерий | 3-летняя БСВ, % | p, лог-ранговый критерий |
|---|----------------------|----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| Тип ОМЛ | | | | | |
| De novo | 33 (70) | 39 | 0,070 | 32 | 0,140 |
| Вторичный | 14 (30) | 19 | | 19 | |
| Пол | | | | | |
| Женщины | 21 (45) | 41 | 0,330 | 38 | 0,250 |
| Мужчины | 26 (55) | 27 | | 19 | |
| Возраст | | | | | |
| < 18 лет | 19 (40) | 29 | 0,220 | 21 | 0,180 |
| ≥ 18 лет | 28 (60) | 42 | | 32 | |
| Статус на момент аллоТГСК | | | | | |
| Ремиссия | 20 (43) | 50 | 0,003 | 41 | 0,002 |
| Вне ремиссии | 27 (57) | 19 | | 17 | |
| Тип донора | | | | | |
| Совместимый родственный | 9 (19) | 53 | 0,160 | 37 | 0,460 |
| Совместимый неродственный | 32 (68) | 36 | | 36 | |
| Гаплоидентичный родственный | 6 (13) | 0 | | 0 | |
| Источник стволовых клеток | | | | | |
| Костный мозг | 23 (49) | 39 | 0,910 | 34 | 0,740 |
| Другие источники | 24 (51) | 35 | | 10 | |
| Режим кондиционирования | | | | | |
| Миелоаблативный | 16 (34) | 39 | 0,180 | 37 | 0,310 |
| Немиелоаблативный | 31 (66) | 30 | | 21 | |
| Количество трансплантированных клеток CD34+ | | | | | |
| ≥ 6 × 10 ⁶ /кг (медиана) | 16 (34) | 38 | 0,530 | 28 | 0,520 |
| < 6 × 10 ⁶ /кг (медиана) | 29 (66) | 39 | | 33 | |
| Модальное число хромосом | | | | | |
| 47–48 | 31 (66) | 30 | 0,560 | 25 | 0,450 |
| 49–65 | 13 (28) | 33 | | 29 | |
| > 65 | 3 (6) | 67 | | 67 | |
| Структурные нарушения | | | | | |
| Отсутствие | 27 (57) | 39 | 0,370 | 31 | 0,690 |
| Наличие | 20 (43) | 34 | | 28 | |
| НХА (–7/7q–, –5/5q–, 17p–, t(6;9)) | | | | | |
| Отсутствие | 40 (85) | 35 | 0,001 | 35 | 0,030 |
| Наличие | 7 (15) | 0 | | 0 | |
| Структурный сложный кариотип | | | | | |
| Отсутствие НХА | 14 (74) | 42 | 0,030 | 42 | 0,150 |
| Наличие НХА | 5 (26) | 0 | | 0 | |

НХА — неблагоприятные хромосомные аномалии.

Таблица 4. Показатели 3-летней общей и бессобытийной выживаемости по результатам многофакторного анализа

| Предиктор | 3-летняя ОВ | | | 3-летняя БСВ | | |
|--|-------------|-----------|-------|--------------|-----------|-------|
| | ОР | 95% ДИ | p | ОР | 95% ДИ | p |
| Клинический статус на момент аллоТГСК (вне ремиссии) | 3,23 | 1,42–7,30 | 0,004 | 2,96 | 1,35–6,51 | 0,006 |
| Неблагоприятные хромосомные нарушения (наличие) | 3,81 | 1,58–9,17 | 0,002 | 2,13 | 0,90–5,01 | 0,083 |

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

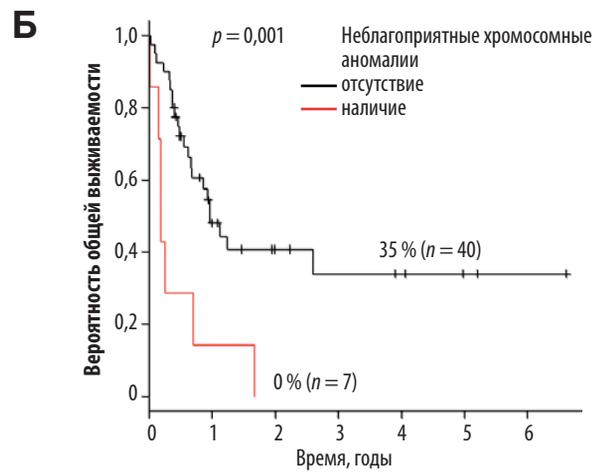
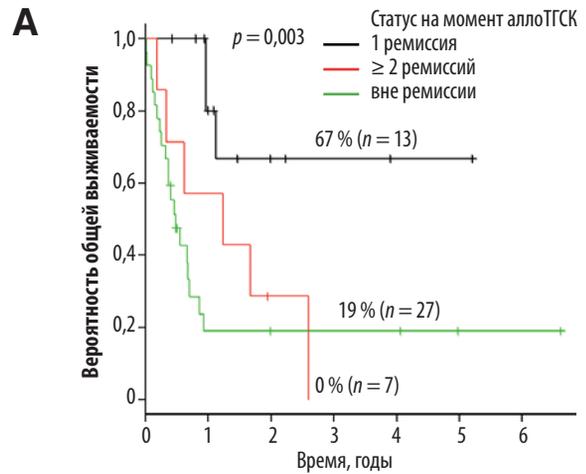


Рис. 4. Общая выживаемость больных ОМЛ с гипердиплоидным кариотипом в группах с (А) различным клиническим статусом на момент аллоТГСК и (Б) наличием или отсутствием неблагоприятных хромосомных аномалий (–7/7q–, 5q–, 17p–, t(6;9))

Fig. 4. The overall survival rates of AML patients with hyperdiploid karyotype in groups with (A) different clinical statuses at allo-HSCT and (B) the presence or absence of adverse chromosomal aberrations (–7/7q–, 5q–, 17p–, t(6;9))

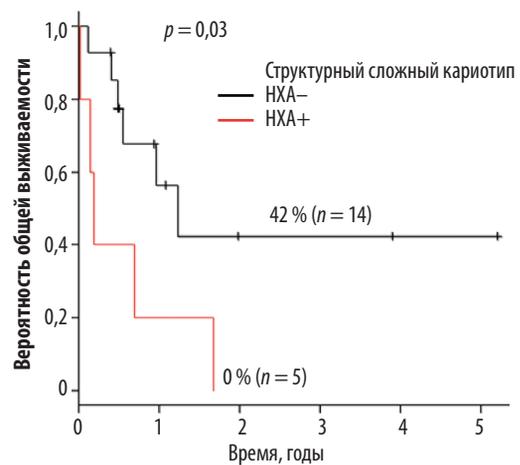


Рис. 5. Общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами со структурным сложным гипердиплоидным кариотипом у больных с наличием или отсутствием неблагоприятных хромосомных аномалий (НХА) (–7/7q–, 5q–, 17p–, t(6;9))

Fig. 5. The overall survival rates of patients with acute myeloid leukemias with a structurally complex hyperdiploid karyotype with or without adverse chromosomal aberrations (HXA) (–7/7q–, 5q–, 17p–, t(6;9))

больных существенно зависели от времени проведения аллоТГСК в период ремиссии или вне ремиссии при развитии рецидива ($p = 0,003$; $p = 0,002$). В общей когорте больных с ГВ-ОМЛ никаких различий в выживаемости с «чистым» ГК или ГК со структурными перестройками не обнаружено, хотя у пациентов, которым аллоТГСК не выполнялась, эта разница была отчетлива [3]. Следует отметить, что в нашем исследовании эту разницу удалось установить только в группе больных с МЧХ 47–48 ($p = 0,03$). Главная находка касается отрицательной прогностической значимости ГК, содержащих в своем составе такие заведомо известные НХА, как моносомии и делеции q-плеча хромосом 7 и 5, моносомии хромосомы 17 или делеции ее короткого плеча, а также транслокация t(6;9)(p23;q34).

Впервые подобный подход при анализе сложного кариотипа (СК) был использован в работе L. Chilton и соавт. [1]. Для проведения исследования они разделили больных с СК на три группы. В первую группу вошли больные с гипердиплоидным кариотипом (ГК), содержащим только количественные нарушения хромосом. Вторую группу составили пациенты, имеющие в СК структурные хромосомные перестройки промежуточной прогностической значимости. Наконец, третья группа включала больных ($n = 97$), у которых в состав СК входили прогностически неблагоприятные хромосомные нарушения. Как и в нашей работе, к последним были отнесены моносомии или делеции q-плеча хромосом 7 и 5, транслокация t(9;22)(q34;q11), вовлечение в перестройки гена *MLL* (с исключением транслокаций t(9;11) и t(11;19)), а также изменения длинного плеча хромосомы 3 (3q) и короткого плеча хромосомы 17 (17p). Единственным отличием этих больных от групп сравнения был относительно более молодой возраст включенных пациентов (41 vs 57 лет соответственно). Сравнительный анализ кривых выживаемости показал отсутствие различий у больных с «чистым» ГК и с ГК со структурными изменениями хромосом промежуточной прогностической значимости. В то же время худшие показатели выживаемости, как и в нашей работе, были зарегистрированы у больных с СК, в состав которых входили перечисленные выше неблагоприятные в прогностическом отношении хромосомные нарушения. Отсутствие прямых параллелей в прогностических показателях у больных, получавших только химиотерапию, и пациентов, которым выполнена аллоТГСК, неудивительно. С одной стороны, это может быть связано с малым числом наблюдений, а с другой — обусловлено некоторым «сглаживающим» влиянием на хромосомные изменения самой трансплантации. Косвенным подтверждением сказанному может служить наличие существенных различий в прогностических показателях у больных, получавших только стандартную химиотерапию, и у пациентов с аллоТГСК [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, группа больных с гипердиплоидным кариотипом в цитогенетическом и прогностическом отношении неоднородна. В ее состав входят пациенты со сложным кариотипом, имеющими, с одной стороны, структурные перестройки хромосом с промежуточным

прогнозом, с другой — маркеры неблагоприятного прогностического значения. Поскольку вклад этих изменений в исход заболевания у пациентов, получавших только химиотерапию, и пациентов, которым выполнена аллоТГСК, значительный, не обращать внимания на данное обстоятельство невозможно. Для достижения удовлетворительного эффекта у больных с высоким риском используемая терапия должна быть модифицирована. Каков будет окончательный арсенал предложенных для лечения средств и трансплантационных подходов, покажут дальнейшие исследования.

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, С.В. Разумова, О.В. Пирогова.

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. Chilton L, Hills RK, Harrison CJ, et al. Hyperdiploidy with 49-65 chromosomes represents a heterogeneous cytogenetic subgroup of acute myeloid leukemia with differential outcome. *Leukemia*. 2013;28(2):321–8. doi: 10.1038/leu.2013.198.
2. Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, et al. Ploidy and clinical characteristics of childhood acute myeloid leukemia: a NOPHO-AML study. *Genes Chromos Cancer*. 2014;53(8):667–75. doi: 10.1002/gcc.22177.
3. Stolzel F, Mohr B, Kramer M, et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2016;6:e386. doi: 10.1038/bcj.2015.114.
4. 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.
5. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354–65. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441.
6. 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, Barkhatov IM, et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;8:61–6. (In Russ)]
7. Schaffer L, McGowan-Jordan J, Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger; 2013. pp. 140. doi: 10.1002/ajmg.a.35995.
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.