

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Перестройки хромосомного района 11q23 при острых миелоидных лейкозах у детей

Е.В. Флейшман¹, О.И. Сокова¹, А.В. Попа¹, Г.А. Цаур^{2,3,4}, Л.Н. Константинова¹, О.М. Плеханова², М.В. Стригалева², Е.С. Нохрина², В.С. Немировченко¹, О.Р. Аракаев^{2,3}

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», ул. С. Дерябиной, д. 32, Екатеринбург, Российская Федерация, 620149

³ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ул. Карла Маркса, д. 22а, Екатеринбург, Российская Федерация, 620026

⁴ ФГАОУ ВПО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, д. 19, Екатеринбург, Российская Федерация, 620002

Rearrangement of 11q23 Chromosome Region in Acute Myeloid Leukemias in Children

EV Fleishman¹, OI Sokova¹, AV Popa¹, GA Tsaurov^{2,3,4}, LN Konstantinova¹, OM Plekhanova², MV Strigaleva², ES Nokhrina², VS Nemirovchenko¹, OR Arakaev^{2,3}

¹ NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² District Children's Hospital No. 1, 32 S. Deryabinoy str., Yekaterinburg, Russia, 620149

³ Research Institute of Medical Cell Technologies, 22a Karla Marksa str., Yekaterinburg, Russia, 620026

⁴ The First President of Russia BN Yeltsin Ural Federal University, 19 Mira str., Yekaterinburg, Russia, 620002

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить особенности кариотипа с участием района 11q23, возрастные различия в частоте обнаружения этих хромосомных маркеров при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) у детей, а также определить их прогностическое значение при использовании протоколов лечения, принятых в ведущих детских гематологических клиниках России.

Методы. Хромосомный анализ клеток костного мозга и периферической крови выполнен до начала лечения у 395 детей в возрасте от 0 до 16 лет с первичным ОМЛ. Лечение проводилось в детских гематологических клиниках г. Москвы и Московской области, а также в Областной детской клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга. Для оценки прогностического значения различных аномалий хромосомного района 11q23 (ген *MLL*) было отобрано 300 пациентов, лечившихся по сходным современным программам. Для определения частоты перестроек 11q23/*MLL* при ОМЛ у пациентов разного возраста были обследованы не только дети, но и взрослые пациенты ($n = 212$).

Результаты. При ОМЛ частота изменений хромосомного района 11q23 превышала 40 % у детей 0–2 лет и снижалась с возрастом, составляя у пациентов старше 40 лет всего 2 %. Отмечена выраженная гетерогенность изменений кариотипа с перестройками 11q23/*MLL*. Обнаружены как многочисленные транслокации с различными участками других хромосом, так и делеции 11q23. Кроме того, наблюдались разнообразные числовые и структурные дополнительные аномалии кариотипа. Показатели 10-летней безрецидивной ($30,4 \pm 6,7$ %) и общей ($35,1 \pm 7,0$ %) выживаемости при ОМЛ с изменениями района 11q23 ($n = 61$) были значительно хуже, чем у пациентов груп-

ABSTRACT

Aim. To study characteristics of 11q23 involvement, age-specific differences in the incidence of these chromosomal markers in acute myeloid leukemias (AML) in children, and to determine their prognostic significance in patients treated according to the protocols applied in leading Russian pediatric hematological clinics.

Methods. The chromosomal analysis of bone marrow and peripheral blood cells has been performed prior to initiation of treatment in 395 children with primary AML aged from 0 to 16 years. The patients were treated in pediatric hematological clinics of Moscow and Moscow Region and in Yekaterinburg District Children's Hospital No. 1. Clinical outcomes of 300 followed-up pediatric patients treated with similar modern therapy protocols were analyzed to evaluate the prognostic impact of 11q23/*MLL* abnormalities. To determine the incidence of 11q23/*MLL* rearrangements in AML of different age groups, we examined not only children, but also adult patients ($n = 212$).

Results. In AML, the frequency of changes in the 11q23 region exceeded 40 % in children aged from 0 to 2 years. The frequency decrease with age and in patients over 40 years it was only 2 %. Significant heterogeneity of changes in karyotypes with 11q23/*MLL* rearrangements was observed: both various translocations with different regions of other chromosomes, and 11q23 deletions were detected. In addition, a great variability of numerical and structural additional chromosomal abnormalities was observed. The 10-year relapse-free survival rates (30.4 ± 6.7 %) and overall survival rates (35.1 ± 7.0 %) in AML with changes in the 11q23 region ($n = 61$) were significantly lower than those in patients from the intermediate risk group ($n = 103$): 48.9 ± 5.8 % and 43.8 ± 7.5 %, respectively ($p = 0.035$). The data are close to those in the high-risk

пы промежуточного риска ($n = 103$) — $48,9 \pm 5,8$ и $43,8 \pm 7,5$ % соответственно ($p = 0,035$). Они близки к показателям группы высокого риска ($n = 44$) — $35,9 \pm 8,1$ и $38,3 \pm 7,6$ % соответственно. Не удалось подтвердить данные литературы о том, что $t(9;11)$ является более благоприятной, а $t(6;11)$ и $t(10;11)$ менее благоприятными прогностическими маркерами, чем все другие транслокации района 11q23. Наши результаты не подтверждают и негативное влияние на прогноз хромосомных маркеров, дополнительных к транслокациям района 11q23.

Заключение. Детей с ОМЛ, у которых обнаружены аномалии хромосомного района 11q23, следует включать в группу высокого риска при лечении по протоколам, применяемым в ведущих гематологических центрах России.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы у детей, перестройки хромосомного района 11q23/*MLL*, группы риска.

Получено: 12 мая 2016 г.

Принято в печать: 15 июня 2016 г.

Для переписки: Елена Вольфовна Флейшман, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)323-57-22; e-mail: flesok@yandex.ru

Для цитирования: Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В. и др. Перестройки хромосомного района 11q23 при острых миелоидных лейкозах у детей. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):446–55. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-446-455

group ($n = 44$): 35.9 ± 8.1 % and 38.3 ± 7.6 %, respectively. The study failed to confirm the published data that $t(9;11)$ is a more favorable prognostic factor, and that $t(6;11)$ and $t(10;11)$ are less favorable ones than all other 11q23 translocations. Our results did not confirm a negative prognostic effect of additional chromosome abnormalities associated with 11q23 rearrangements.

Conclusion. Pediatric AML patients with 11q23 abnormalities should be included in a high-risk group if therapy is performed according to protocols applied in leading hematological centers of Russia.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemias, 11q23/*MLL* rearrangements, risk groups.

Received: May 12, 2016

Accepted: June 15, 2016

For correspondence: Elena Vol'fovna Fleishman, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)323-57-22; e-mail: flesok@yandex.ru

For citation: Fleishman EV, Sokova OI, Popa AV, et al. Rearrangement of 11q23 Chromosome Region in Acute Myeloid Leukemias in Children. Clinical oncohematology. 2016;9(4):446–55 (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-446-455

ВВЕДЕНИЕ

Перестройки хромосомного района 11q23 относятся к маркерам, характерным для острых лейкозов, как лимфобластных, так и миелоидных [1–4]. В подавляющем большинстве случаев эти перестройки представляют собой транслокации, причем почти в каждой из них принимает участие ген *MLL*, локализованный в районе 11q23. К настоящему времени известно более 120 транслокаций между районом 11q23 и участком какой-либо другой хромосомы [5].

Структура и функции гена *MLL*, а также его роль в развитии лейкозов активно изучаются [5, 6]. Выявлены важные молекулярные события с участием этого гена, приводящие к малигнизации гемопоэтических клеток, однако в этом сложном вопросе пока еще нет полной ясности [6, 7].

Аномалии района 11q23/*MLL* значительно чаще наблюдаются при острых лейкозах у детей, чем взрослых пациентов. Так, при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) их частота составляет 15–20 и 4–6 % соответственно [2, 3, 8].

Прогностическое значение изменений этого хромосомного участка (гена *MLL*) при ОМЛ пока остается дискуссионным: одни исследователи относят их к маркерам неблагоприятного прогноза, другие — промежуточного [9, 10]. В классификациях последних лет рекомендуется относить перестройки района 11q23 в группу промежуточного или неблагоприятного прогноза в зависимости от второго партнера — участника транслокации или от особенностей дополнительных аномалий кариотипа в лейкозных клетках [6, 8, 10]. В частности, многие исследователи считают транслокацию $t(9;11)$ наиболее благо-

приятной в прогностическом отношении перестройкой среди всех аномалий с участием района 11q23 [11, 12], однако сочетание ее с дополнительными хромосомными маркерами значительно ухудшает прогноз [6, 10].

В последние годы опубликованы данные, свидетельствующие о благоприятном прогностическом значении транслокации $t(1;11)(q21;q23)$: показатели выживаемости больных с этой редкой аномалией приближаются к показателям у пациентов из группы низкого риска [8, 13].

Транслокации $t(6;11)(q27;q23)$ и $t(10;11)(p13;q23)$ относят к аномалиям самого высокого риска среди всех изменений района 11q23 [8, 9, 10, 14, 15].

Опубликованы данные о том, что дополнительная к перестройкам 11q23 хромосома 8 предвещает лучший ответ на лечение, чем дополнительная хромосома 19 [6, 16].

В настоящей статье представлены наши и литературные данные о клиническом значении перестроек 11q23 при ОМЛ у детей. На собственном материале изучены характер аномалий кариотипа с участием 11q23 и возрастные различия в частоте обнаружения этих хромосомных маркеров. Кроме того, предпринята попытка определить, в какую группу риска (промежуточного или высокого) следует относить конкретные перестройки этого хромосомного района при использовании протоколов лечения, принятых при ОМЛ у детей в детских гематологических клиниках Москвы и Екатеринбурга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Хромосомный анализ клеток костного мозга и периферической крови выполнен у 395 детей с первичными ОМЛ в возрасте от 0 до 16 лет.

Лечение ОМЛ проводилось в различных гематологических клиниках г. Москвы и Московской области, а также в Областной детской клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга. Для оценки прогностического значения различных аномалий хромосомного района 11q23/*MLL* было отобрано 300 прослеженных пациентов, лечившихся по сходным современным программам, применяемым в ведущих онкогематологических центрах России.

Для определения частоты перестроек 11q23 при ОМЛ у пациентов разного возраста были обследованы не только дети, но и взрослые пациенты (212 наблюдений) из нашей собственной базы данных.

Во все исследуемые группы не включались больные острым промиелоцитарным лейкозом, поскольку его лечение коренным образом отличается от других вариантов ОМЛ, пациенты, у которых первый хромосомный анализ проведен на фоне лечения или во время рецидива, а также дети с синдромом Дауна.

Костный мозг и периферическую кровь для стандартного хромосомного анализа брали до начала терапии и культивировали 24–48 ч. Кариотипирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой [17].

У 34 пациентов для уточнения характера обнаруженных перестроек 11q23 дополнительно проведены молекулярно-генетические исследования: ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), длинная инвертированная ПЦР (ДИ-ПЦР), которые выполнялись по ранее описанным методикам [18, 19], а также флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

При разделении больных на группы риска использовали рекомендации D. Grimwade и соавт. [10]. Однако для оценки прогностического значения аномалий района 11q23 мы выделили их в самостоятельную группу, исключив из групп высокого и промежуточного риска.

Таким образом, группа низкого риска (благоприятного прогноза) осталась такой же, как у D. Grimwade и соавт. [10]. В нее включены пациенты с хромосомной транслокацией t(8;21) и инверсией inv(16) или транслокацией t(16;16) независимо от количества аномалий в клетках лейкозного клона. В группу высокого риска (неблагоприятного прогноза) были включены пациенты с перестройками длинного плеча хромосомы 3, утратами хромосомы 5 или 7, а также делециями длинных плеч этих хромосом (5q– или 7q–), транслокацией t(6;9), аномалиями коротких плеч хромосом 12 и 17, пациенты со сложным (комплексным) кариотипом и моносомным кариотипом. Группа промежуточного риска (промежуточного прогноза) включала пациентов с нормальным кариотипом и аномалиями, не вошедшими в две предыдущие группы.

Кариотип считали сложным при наличии в клетках лейкозного клона трех или более хромосомных нарушений (структурных и/или числовых). Если у больного было обнаружено более 1 клона с различными цитогенетическими нарушениями, но клетки каждого клона содержали не более двух аномалий, то этот случай не включали в группу пациентов со сложным кариотипом независимо от суммарного числа хромосомных нарушений в клетках разных клонов.

Кариотип считали моносомным, если он включал утрату двух аутосом или не менее одной моносомии в сочетании с одной или более структурными перестройками.

Каждую сбалансированную транслокацию расценивали как одно изменение.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS-16.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Выживаемость больных оценивали путем построения кривых по методу Каплана—Мейера [20]. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от начала лечения до возникновения рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения, общую выживаемость (ОВ) — от начала лечения до даты построения кривых (декабрь 2015 г.) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по лог-ранговому тесту. Во всех случаях разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные особенности ОМЛ с аномалиями хромосомного района 11q23

Частота перестроек района 11q23 в разных возрастных группах при первичном ОМЛ представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что у детей частота этих аномалий почти в 4 раза выше, чем у взрослых: 70 (17,7 %) из 395 и 10 (4,7 %) из 212 соответственно ($p < 0,001$).

Самая высокая частота наблюдалась у детей в возрасте от 0 до 24 мес., снижаясь по мере увеличения возраста. Различия между группами 0–24 мес. и 2–5 лет, а также между группами 2–5 и 6–16 лет статистически значимы при $p = 0,002$ и $p = 0,03$ соответственно.

Представленные результаты подтверждают данные литературы о более высокой частоте этих аномалий у детей, чем у взрослых, и показывают, что частота перестроек 11q23/*MLL* при ОМЛ закономерно понижается с возрастом, составляя, по нашим данным, 42 % у детей до 2 лет и всего 2 % у пациентов после 40 лет. Нам не удалось показать статистически значимое снижение частоты этих аномалий у взрослых пациентов в самых старших возрастных группах, возможно, из-за малого числа наблюдений.

Возрастные различия обнаружены также между вариантами ОМЛ, маркированными разными транслокациями района 11q23. Так, дети с транслокацией t(6;11)(q27;q23) были, как правило, старше остальных

Таблица 1. Частота аномалий 11q23 в разных возрастных группах детей и взрослых с ОМЛ ($n = 607$)

Возраст	Число больных	Из них с аномалиями 11q23	
		абс.	%
Дети			
0–24 мес.	70	30	42,8
2–5 лет	88	17	19,3
6–16 лет	237	23	9,7
Всего	395	70	17,7
Взрослые			
17–40 лет	106	8	7,5
41–80 лет	106	2	1,9
Всего	212	10	4,7

Таблица 2. Перестройки 11q23: дополнительные аномалии и сложный кариотип

Аномалии 11q23	Общее число аномалий	Без дополнительных аномалий	Дополнительные аномалии					Сложный кариотип
			Повторяющиеся				Неповторяющиеся	
			+8	+6, +9	+19	+21		
t(9;11)(p22;q23)	21	9	7	3*	3	3	5	6
t(10;11)(p13;q23)	9	4	1	—	1	—	2	2
t(6;11)(q27;q23)	8	8	—	—	—	—	—	—
t(11;19)(q23;p13)	8	7	1	—	—	—	—	—
del(11)(q23)	6	4	—	—	—	—	2	1
t(4;11)(q21;q23)	3	2	1	—	1	1	—	1
t(1;11)(p32;q23)	2	1	1	—	—	—	—	—
t(1;11)(q21;q23)	2	1	1	—	—	—	—	—
t(11;17)(q23;q25)	1	1	—	—	—	—	—	—
Другие	10	3	1	—	—	—	6	7
Всего	70	40	13	3	5	4	15	17

* Все в сложном кариотипе.

Таблица 3. Примеры уточнения перестроек гена *MLL* методами ПЦР

Пациент №	Возраст	FAB-вариант	Кариотип клеток лейкозного клона	Выявленный химерный ген или химерный транскрипт	Метод выявления
1	16 лет	M5	46,XX, t(2;11)(p22;q23)	<i>MLL-MLLT10*</i>	ОТ-ПЦР, ДИ-ПЦР
2	2 мес.	M2	46,XY, der(1)add(1)(p32)del(1)(q12), add(4)(p16), der(11)add(11)(p13)add(11)(q23)	<i>MLL-MYO1F</i>	ДИ-ПЦР
3	3 мес.	M2	46,XY, t(11;19)(q23;p13)	<i>MLL-MYO1F</i>	ДИ-ПЦР

* Химерный транскрипт *MLL-MLLT10* указывает на присутствие в лейкозных клетках еще одной (криптической) транслокации t(10;11)(p12;q23).

пациентов с аномалиями района 11q23. Из 8 пациентов с транслокацией t(6;11)(q27;q23) 7 (87,5 %) были в возрасте 10 лет и старше, тогда как среди остальных 62 больных с аномалиями 11q23 было всего 11 (17,7 %) детей такого возраста ($p < 0,001$). В то же время в группе с транслокацией t(9;11)(p22;q23) только 1 из 21 пациента был в возрасте менее 1 года, тогда как среди остальных случаев с перестройками 11q23 их было 15 из 49 ($p = 0,04$).

Цитогенетическая характеристика ОМЛ с аномалиями хромосомного района 11q23

В нашем материале, так же как и в работах других исследователей, очевидна большая цитогенетическая гетерогенность этой группы лейкозов. Мы обнаружили как делеции участка 11q23, так и 15 разнообразных транслокаций. Более чем в половине случаев (40 из 70, 57,1 %) перестройки района 11q23 были единственным изменением в кариотипе лейкозных клеток. У остальных 30 (42,9 %) пациентов наблюдались дополнительные хромосомные нарушения, количество которых колебалось от 1 до 13.

Среди перестроек хромосомного района 11q23 (табл. 2) самой частой была транслокация t(9;11)(p22;q23) — 21 (30 %) наблюдение. Другие аномалии встречались значительно реже: t(10;11)(p12;q23) — у 9 (12,8 %) больных; t(6;11)(q27;q23) — у 8 (11,4 %); t(11;19)(q23;p13) — у 8 (11,4 %); del(11)(q23) — у 6 (8,6 %); t(4;11)(q21;q23) — у 3 (4,3 %). Транслокации t(1;11)(p32;q23) и t(1;11)(q21;q23) были обнаружены у 2 пациентов каждая (по 2,8 %), транслокации t(2;11)(p22;q23), t(X;2;11)(q24;p11;q23), t(2;11)(q21;q23), t(3;11)(p13;q23), t(5;11)(q21;q23), t(7;11)(p15;q23), t(11;17)(q23;q25) и t(X;11)(q26;q13q23) — по 1 случаю. В 3 наблюдениях партнеры в транслокациях с 11q23 не идентифицированы.

Транслокации t(9;11) и t(10;11) у одних пациентов встречались в клетках лейкозного клона как единственная аномалия, у других — в сочетании с одним или несколькими дополнительными хромосомными маркерами. Транслокация t(6;11) обычно не сочеталась с дополнительными хромосомными изменениями.

Сложный кариотип (≥ 3 аномалий) был выявлен у 16 (22,8 %) пациентов. Моносомный кариотип с перестройками 11q23 мы не обнаружили.

В кариотипе с двумя аномалиями среди дополнительных изменений преобладали числовые, чаще всего — трисомии 8. Структурные дополнительные изменения обнаружены лишь у 4 (28,6 %) из 14 пациентов.

В сложном кариотипе дополнительные к аномалиям 11q23 структурные перестройки выявлены у подавляющего числа пациентов — у 13 (81,25 %) из 16.

С помощью молекулярно-генетических исследований у 34 пациентов удалось не только подтвердить результаты стандартного цитогенетического анализа, но и выявить скрытые (криптические) варианты транслокации 11q23 (табл. 3, пациент № 1), а также верифицировать редкие гены-партнеры, в частности локализованные в коротком плече хромосомы 19. К настоящему времени известно, что в регионе 19p13 располагается 5 генов-партнеров *MLL*, включая *ELL* (19p13.1), *MLLT1* (19p13.3), *SH3GL1* (19p13.3), *ACER1* (19p13.3) и *MYO1F* (19p13.3–p13.2). Последний был выявлен нами в 2 случаях (см. табл. 3, № 2 и 3).

Примером уточнения изменений кариотипа с помощью метода FISH служат результаты комплексного исследования у пациента 4 лет с ОМЛ М5а. Использовались два двухцветных ДНК-зонда для выявления перестроек генов *MLL* и *CBFB*: Vysis LSI *MLL* Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe Kit и Vysis LSI *CBFB* Break Apart FISH Probe Kit (оба Abbott Molecular, США), а также цельнохромосомный зонд к 11-й хромосоме XCP 11 Texas

Red (Metasystems, Германия). В результате обнаружена сложная перестройка хромосомы 11, которая привела к образованию двух несбалансированных транслокаций. Одна из них представляет собой дериват хромосомы 11 с дупликацией 5'-конца и делецией 3'-конца гена *MLL* на измененной хромосоме. При стандартном цитогенетическом анализе этот маркер выглядел как $t(10;11)(q11;q?)$. Другая является дериватом хромосомы 16 со вставкой гена *MLL* в измененную хромосому (рис. 1).

На верхнем левом рисунке видны интактная хромосома 11 «11(N)», дериват хромосомы 16 «der(16)», на который перенесен ген *MLL*, что свидетельствует о наличии $t(11;16)$. На деривате второй хромосомы 11 «der(11)» видна дупликация 5'-конца зонда, окрашенного Spectrum Green, и делеция 3'-конца, меченного Spectrum Orange.

На нижнем левом рисунке представлены результаты использования цельнохромосомного зонда ХСР 11 Texas Red, окрасившего хромосому 11 в красный цвет, на фоне которого виден зеленый сигнал от 5'-конца *MLL*. Кроме того, присутствуют две хромосомы 16, верифицируемые

по локализации на них зонда к гену *CBFB*: верхняя 16-я — интактная, нижняя — дериват 16-й, к которой присоединился фрагмент хромосомы 11 красного цвета.

Исходя из данных стандартного цитогенетического исследования (правый рисунок) и результатов FISH, в данном случае обнаружена сложная перестройка хромосомы 11, которая привела к разрывам в районах 10q11, 11q23/*MLL* и 16p13/*CBFB*.

Кроме хромосомных перестроек при ОМЛ наблюдаются частичные тандемные повторы в гене *MLL* (*MLL*-PTD), в которые вовлекаются фрагменты гена *MLL*, обладающие высокой степенью гомологии: наиболее часто интроны 2–9, реже — 2–10, 2–11, 4–9, 4–11 и 3–8 [21]. Биологическая природа *MLL*-PTD и перестроек 11q23/*MLL* различна [22]. Частота обнаружения *MLL*-PTD у детей с ОМЛ варьирует от 0,9 до 2,5 % [23, 24]. Известно, что наличие *MLL*-PTD исключает присутствие хромосомных перестроек 11q23/*MLL*. *MLL*-PTD обнаруживают у пациентов с нормальным кариотипом [23–25] или трисомией хромосомы 11 [26, 27]. У детей *MLL*-PTD чаще связаны с морфологически незрелыми

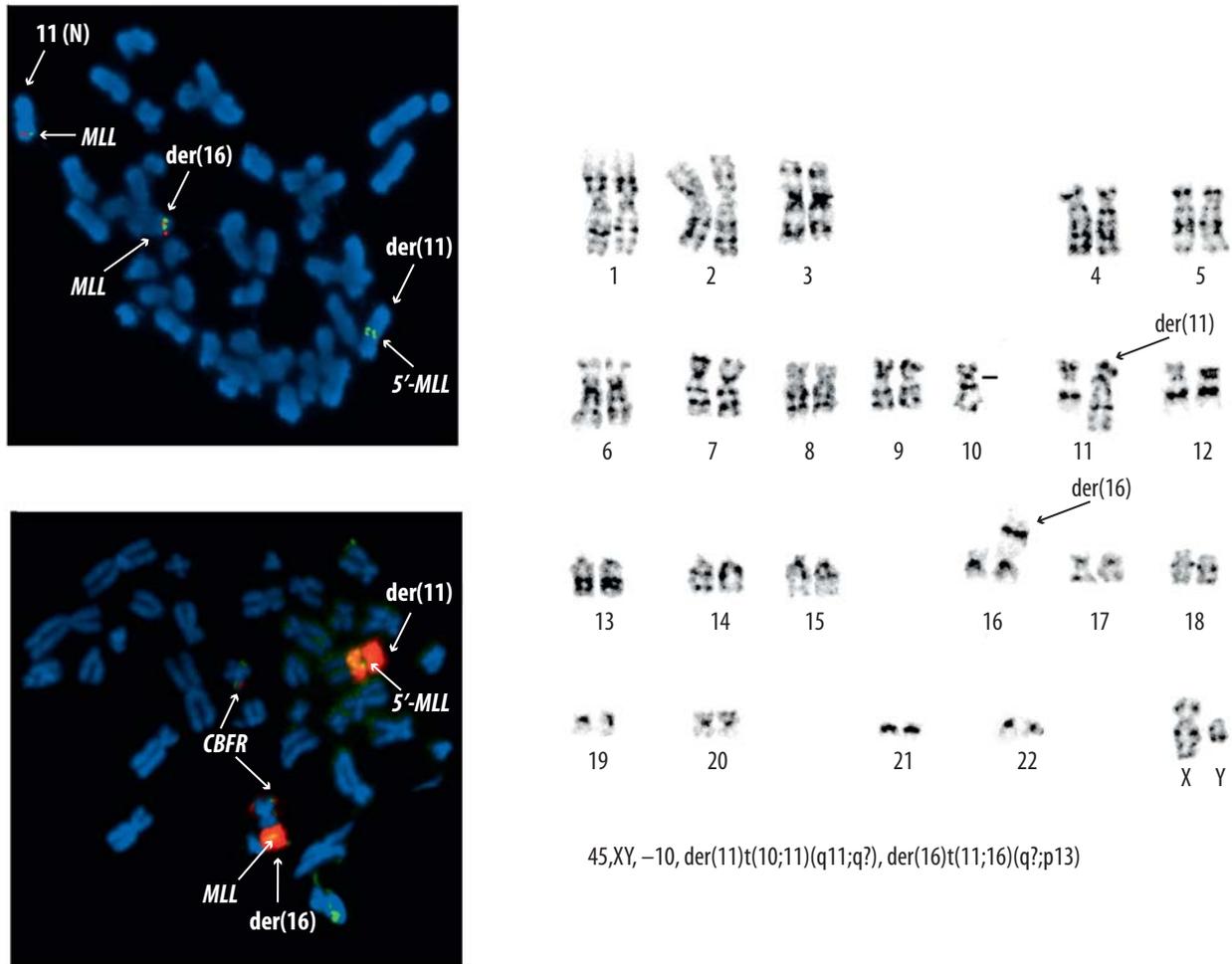


Рис. 1. Пример использования метода FISH для уточнения характера перестройки 11q23/*MLL*. Двухцветный зонд на точку разрыва в гене *MLL* состоит из двух частей: центромерная (5') часть зонда окрашена зеленым флуоресцентным красителем Spectrum Green; теломерная (3') часть зонда — красным флуоресцентным красителем Spectrum Orange с небольшой зоной перекрытия в экзоне 7 *MLL*. Двухцветный зонд на точку разрыва в гене *CBFB* также состоит из двух частей: центромерная окрашена Spectrum Orange, теломерная — Spectrum Green

Fig. 1. An example of application of FISH technique in order to specify the nature of the 11q23/*MLL* rearrangement. The two-color probe applied on the break point in the *MLL* gene consists of two parts: the centromeric (5') part of the probe is tinted with a green fluorescent dye Spectrum Green and the telomeric part of the probe (3') with a red fluorescent dye Spectrum Orange with a small overlapping area in exon 7 of the *MLL*. The two-color probe applied on the break point in the *CBFB* gene consists of two parts: the centromeric part of the probe is tinted with Spectrum Orange and the telomeric part of the probe with Spectrum Green

формами ОМЛ (M0, M1), которые относительно редко встречаются при перестройках гена *MLL* [23, 24]. В исследованной нами группе пациентов *MLL*-PTD не выявлены.

Морфологическая характеристика ОМЛ с аномалиями хромосомного района 11q23

В табл. 4 представлена частота морфологических вариантов ОМЛ по FAB-классификации в двух сравниваемых группах, различающихся по цитогенетической характеристике. В одну группу входили пациенты с перестройками 11q23 ($n = 70$), в другую — пациенты без этих аномалий кариотипа ($n = 325$). В обеих группах представлены почти все морфологические варианты ОМЛ, однако в их частоте обнаружены значительные различия. Так, M5-вариант в первой группе встречался значительно чаще, чем во второй: 35 (50 %) из 70 и 26 (8 %) из 325 соответственно. Вариант M2, наоборот, значительно реже встречался в группе с перестройками 11q23, чем у пациентов без этих изменений: 9 (13 %) из 70 и 156 (48 %) из 325 соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, мы подтвердили данные литературы о том, что перестройки хромосомного района 11q23 могут наблюдаться при самых разнообразных морфологических вариантах ОМЛ, но чаще всего связаны с M5-вариантом [28].

Лейкоцитоз до начала лечения

Количество лейкоцитов в крови до начала лечения у пациентов с перестройками 11q23 колебалось в очень широких пределах — от 0,7 до $250 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз выше $50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 14 (25 %) из 56 больных. У 9 из этих пациентов уровень лейкоцитов превышал $100 \times 10^9/\text{л}$.

Сравнение частоты высокого лейкоцитоза (> 50 и $> 100 \times 10^9/\text{л}$) в двух группах пациентов (с изменениями района 11q23 и без них) не выявило существенных различий. Статистически значимыми оказались различия в частоте случаев с лейкоцитозом выше $50 \times 10^9/\text{л}$ между ОМЛ с перестройками 11q23 и ОМЛ с $t(8;21)$. В первой из этих групп частота таких случаев составила 25 % (14 из 56), во второй — 8,5 % (5 из 59) ($p = 0,03$).

Прогностическое значение перестроек хромосомного района 11q23 при ОМЛ у детей

Как уже отмечалось, вопрос о прогностическом значении перестроек 11q23/*MLL* при ОМЛ у детей все еще остается дискуссионным. Так, ученые из Великобритании [29] считают, что ОМЛ с аномалиями 11q23 относятся к группе промежуточного риска. Сходные результаты получены итальянскими исследователями из группы AIEOP [30]. В то же время данные германской группы BFM [13] свидетельствуют о том, что ОМЛ с изменениями гена *MLL* имеют наихудший прогноз. Дать однозначное объяснение таким противоречивым результатам сложно. Отчасти это может быть связано с различной стратификацией пациентов по группам риска, особенностями химиотерапии и разной долей пациентов, которым проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для оценки эффективности лечения ОМЛ с перестройками района 11q23 мы сопоставили показатели 10-летней безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости в группе больных, у которых обнаружены разно-

Таблица 4. Морфоцитохимические особенности ОМЛ у детей с перестройками 11q23 и без них

FAB-вариант	Сравниваемые группы				p
	ОМЛ с перестройками 11q23 (n = 70)		ОМЛ без перестроек 11q23 (n = 325)		
	абс.	%	абс.	%	
M0	3	4,3	10	3,1	
M1	7	10,0	35	10,8	
M2	9	12,8	156	48,0	0,000
M4	11	15,8	42	12,9	
M4 зоз.	0	0,0	13	4,0	
M5	35	50,0	26	8,0	0,000
M6	0	0,0	14	4,3	
M7	1	1,4	22	6,8	
Не идентифицирован	4	5,7	7	2,1	

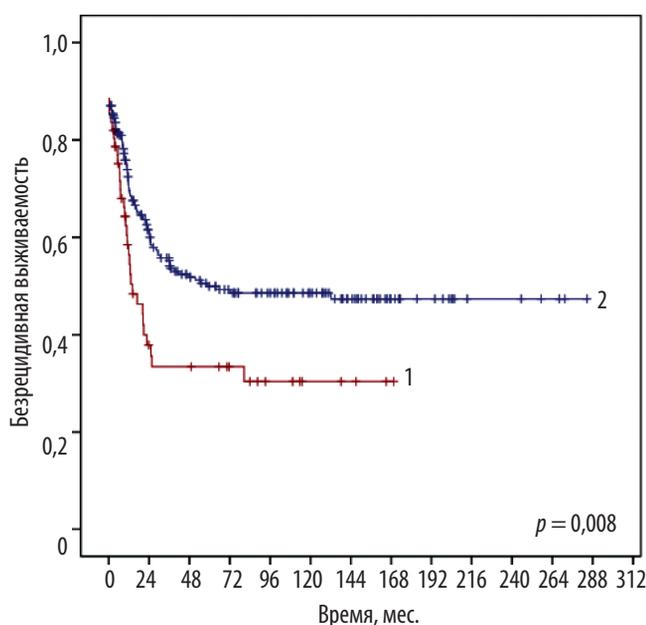


Рис. 2. Безрецидивная 10-летняя выживаемость (БРВ) при острых миелоидных лейкозах у детей:

1 — пациенты с аномалиями 11q23 ($n = 61$), БРВ $30,4 \pm 6,7$ %; 2 — пациенты без аномалий 11q23 ($n = 239$), БРВ $47,3 \pm 3,7$ %

Fig. 2. The 10-year relapse-free survival (RFS) rates of acute myeloid leukemias in children:

1 — patients with 11q23 abnormalities ($n = 61$), RFS $30,4 \pm 6,7$ %; 2 — patients without 11q23 abnormalities ($n = 239$), RFS $47,3 \pm 3,7$ %

образные перестройки района 11q23 (1-я группа, $n = 61$), с показателями всех остальных прослеженных нами детей с ОМЛ (2-я группа, $n = 239$). Это сравнение показало, что результаты лечения больных 1-й группы значительно хуже: 10-летняя БРВ составила $30,4 \pm 6,7$ % по сравнению с $47,3 \pm 3,7$ % ($p = 0,008$) (рис. 2). Показатели ОВ у больных с аномалиями 11q23 также были ниже, чем у всех остальных детей с ОМЛ, однако эти различия оказались статистически незначимыми (рис. 3).

Данные литературы, свидетельствующие о зависимости эффективности лечения ОМЛ с перестройками 11q23 от второго партнера — участника транслокации, побудили нас провести ряд сопоставлений. Были выбраны транслокации $t(9;11)$, $t(10;11)$, $t(6;11)$ как наиболее частые и прогностическое значение которых

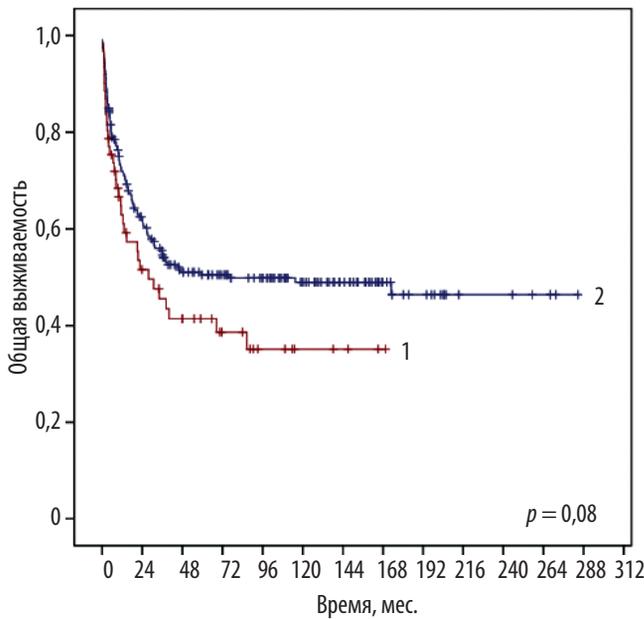


Рис. 3. Общая 10-летняя выживаемость (ОВ) при острых миелоидных лейкозах у детей:

1 — пациенты с аномалиями 11q23 ($n = 61$), ОВ $35,1 \pm 7,0$ %; 2 — пациенты без аномалий 11q23 ($n = 239$), ОВ $46,4 \pm 4,1$ %

Fig. 3. The 10-year overall survival (OS) rates of acute myeloid leukemias in children:

1 — patients with 11q23 abnormalities ($n = 61$), OS 35.1 ± 7.0 %; 2 — patients without 11q23 abnormalities ($n = 239$), OS 46.4 ± 4.1 %

Таблица 5. Показатели 5-летней выживаемости при ОМЛ у детей с наиболее частыми транслокациями района 11q23

Сравниваемые транслокации	Остальные аномалии с участием 11q23	p	
Безрецидивная выживаемость			
t(9;11)	$34,2 \pm 11,2$ %, $n = 19$	$28,3 \pm 8,3$ %, $n = 42$	0,90
t(10;11)	$36,5 \pm 27,1$ %, $n = 8$	$29,2 \pm 6,9$ %, $n = 53$	0,51
t(6;11)	$17,1 \pm 15,6$ %, $n = 7$	$31,8 \pm 7,3$ %, $n = 54$	0,32
Общая выживаемость			
t(9;11)	$44,6 \pm 11,9$ %, $n = 19$	$31,4 \pm 8,3$ %, $n = 42$	0,72
t(10;11)	$26,2 \pm 21,2$ %, $n = 8$	$35,6 \pm 7,5$ %, $n = 53$	0,90
t(6;11)	$14,3 \pm 13,2$ %, $n = 7$	$39,0 \pm 7,7$ %, $n = 54$	0,26

широко обсуждается. Результаты представлены в табл. 5, где БРВ и ОВ групп ОМЛ с каждой из этих транслокаций сравнивали с показателями выживаемости остальных прослеженных больных с перестройками 11q23. Несмотря на то, что выживаемость больных с t(9;11) была выше, чем у остальных детей с перестройками района 11q23, различия оказались статистически незначимыми. Статистически незначимыми были и различия в выживаемости пациентов с t(6;11) и t(10;11), которые, по данным большинства исследователей, считаются прогностически неблагоприятными.

Относительно благоприятное прогностическое значение t(9;11) в последние годы оспаривается во многих работах [8, 30–32].

Статистически незначимые различия между выживаемостью пациентов с t(6;11) и t(10;11) и остальных больных, у которых обнаружены аномалии 11q23, скорее всего, объясняются немногочисленностью и выраженной гетерогенностью сравниваемых групп, что подтверждается большими ошибками средних.

Транслокация t(1;11)(q21;q23), которую в недавних работах [6] оценивают как аномалию, свидетельствующую об очень хорошем прогнозе, мы обнаружили всего у 2 больных. Наш скромный опыт не дает нам права делать выводы о прогностическом значении этой редкой аномалии. К сожалению, один из пациентов оказался первично-резистентным и умер в самом начале лечения, а во втором случае через 2,5 года от начала ремиссии развился рецидив, который удалось купировать проведением гаплоидентичной трансплантации. Пациентка находится во второй ремиссии, продолжительность жизни составляет пока 34 мес.

Таким образом, нам не удалось подтвердить данные литературы о значительных различиях в ответе на лечение у детей с ОМЛ, маркированными разными вариантами транслокаций района 11q23.

Мы не обнаружили существенных различий и в показателях выживаемости группы пациентов ($n = 35$) с изолированными разнообразными транслокациями района 11q23 и группой ($n = 26$), в которой эти транслокации сочетались с различными дополнительными хромосомными маркерами.

Для того чтобы понять, в какую из прогностических групп, сформированных по цитогенетическим данным, — промежуточного или высокого риска следует относить ОМЛ с аномалиями 11q23, мы исключили из дальнейшего анализа всех прослеженных пациентов группы благоприятного прогноза (низкого риска), затем отделили пациентов с 11q23, а все остальные наблюдения разделили по хромосомным маркерам на две подгруппы: высокого и промежуточного риска. Сравнение показателей 10-летней выживаемости в трех получившихся подгруппах (рис. 4 и 5) позволило установить, что как БРВ ($30,4 \pm 6,7$ %), так и ОВ ($35,1 \pm 7,0$ %) при ОМЛ с изменениями района 11q23 ($n = 61$) значительно хуже, чем у пациентов группы промежуточного риска ($n = 103$), — $48,9 \pm 5,8$ и $43,8 \pm 7,5$ % соответственно ($p = 0,035$) и близки к показателям группы высокого риска ($n = 44$) — $35,9 \pm 8,1$ и $38,3 \pm 7,6$ % соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что детей с ОМЛ, у которых обнаружены аномалии хромосомного района 11q23, следует включать в группу высокого риска при лечении по протоколам, применяемым в ведущих гематологических центрах России.

Поскольку известно, что ген *MLL* играет важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов, важных для созревания кроветворных клеток, мы попытались ответить на вопрос, не повышается ли эффективность лечения ОМЛ, маркированного перестройками района 11q23/*MLL*, при добавлении эпигенетических факторов клеточной дифференцировки к комплексу химиотерапевтических препаратов. Для ответа на этот вопрос мы разделили группу пациентов с изменениями 11q23 на две подгруппы. В первую включено 16 пациентов, которым лечение проводилось по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007, включавшему кроме химиотерапевтических препаратов эпигенетические агенты: полностью транс-ретиноевую кислоту (АТРА) и вальпроевую кислоту. Во вторую подгруппу вошло 45 пациентов, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2002, включавшему только химиотерапию без эпигенетических препаратов. Однозначного ответа на поставленный вопрос мы пока не получили. Результаты нашего анализа показали, что выживаемость (БРВ и ОВ) у пациентов, получавших эпигенетические агенты, была существенно выше, чем у детей, леченных только

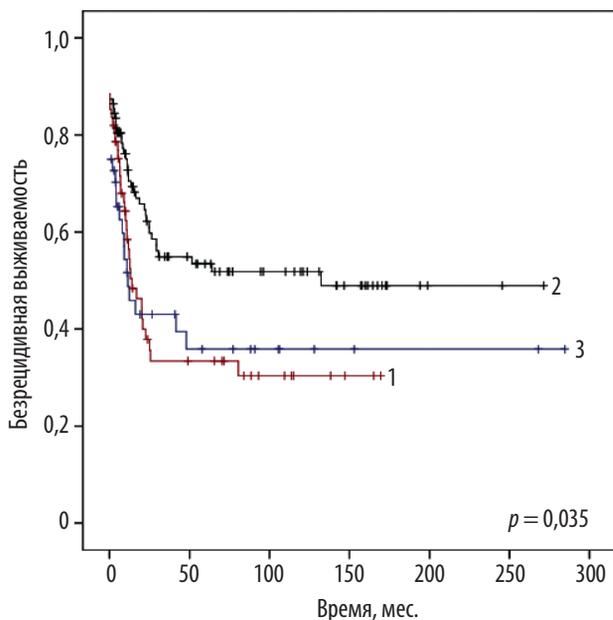


Рис. 4. Безрецидивная 10-летняя выживаемость (БРВ) в трех группах детей с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ): 1 — ОМЛ с аномалиями 11q23 ($n = 61$), БРВ $30,4 \pm 6,7\%$; 2 — группа промежуточного риска ($n = 103$; пациенты с 11q23 исключены), БРВ $48,9 \pm 5,8\%$; 3 — группа высокого риска ($n = 44$; пациенты с 11q23 исключены), БРВ $35,9 \pm 8,1\%$

Fig. 4. The 10-year relapse-free survival (RFS) rates in three groups of children with acute myeloid leukemias (AML): 1 — AML with 11q23 abnormalities ($n = 61$), RFS $30.4 \pm 6.7\%$; 2 — intermediate risk group ($n = 103$; patients with 11q23 were excluded), RFS $48.9 \pm 5.8\%$; 3 — high risk group ($n = 44$; patients with 11q23 were excluded), RFS $35.9 \pm 8.1\%$

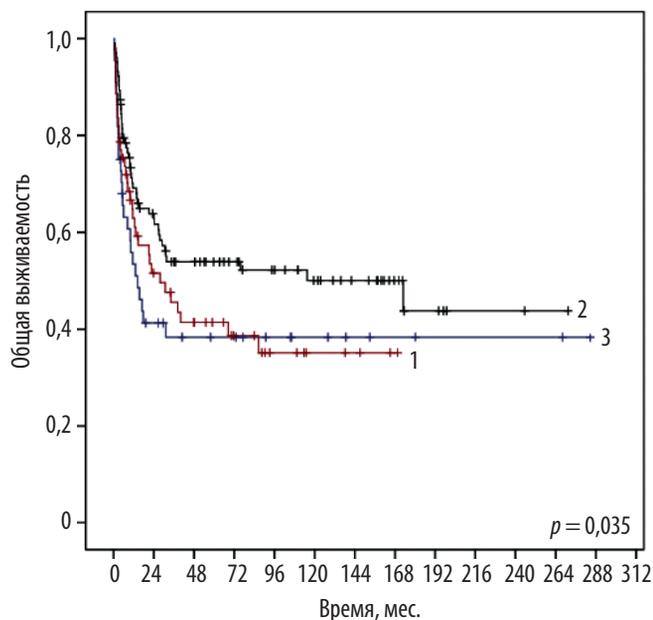


Рис. 5. Общая 10-летняя выживаемость (ОВ) в трех группах детей с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ): 1 — ОМЛ с аномалиями 11q23 ($n = 61$), ОВ $35,1 \pm 7,0\%$; 2 — группа промежуточного риска ($n = 103$; пациенты с 11q23 исключены), ОВ $43,8 \pm 7,5\%$; 3 — группа высокого риска ($n = 44$; пациенты с 11q23 исключены), ОВ $38,3 \pm 7,6\%$

Fig. 5. The 10-year overall survival (OS) rates in three groups of children with acute myeloid leukemias (AML): 1 — AML with 11q23 abnormalities ($n = 61$), OS $35.1 \pm 7.0\%$; 2 — intermediate risk group ($n = 103$; patients with 11q23 were excluded), OS $43.8 \pm 7.5\%$; 3 — high risk group ($n = 44$; patients with 11q23 were excluded), OS $38.3 \pm 7.6\%$

комплексом химиотерапевтических препаратов. Однако различия между группами не были статистически значимы (рис. 6 и 7). Эти результаты не отрицают возможность в будущем повысить эффективность лечения ОМЛ, связанного с перестройками 11q23/*MLL*, за счет включения в терапевтический комплекс эпигенетических регуляторов дифференцировки. Работы в этом направлении необходимо продолжать, подбирая как лекарственные средства и их сочетания, так и режимы их введения.

При разработке программ лечения ОМЛ с перестройками 11q23/*MLL* и оценке результатов терапии необходимо учитывать опубликованные данные о молекулярно-генетических изменениях, нередко связанных с этим вариантом лейкоза и оказывающих выраженное влияние на чувствительность к терапии. Среди таких изменений выявлены как факторы, положительно влияющие на прогноз (в частности, повышение экспрессии гена *BRE*) [33], так и молекулярные изменения, имеющие отрицательное прогностическое значение (например, повышение экспрессии гена *EVII*) [34, 35]. Показано, что повышение экспрессии этого гена очень часто наблюдается в лейкозных клетках с перестройками гена *MLL*. Частота выявления этих молекулярных маркеров при ОМЛ у детей невысока. В клинической практике эти факторы трудно учесть без проведения детального современного обследования пациентов с целью выявить молекулярные нарушения, которые могут быть прогностическими маркерами — факторами риска. Без учета потенциальных факторов риска невозможно создать эффективные терапевтические комплексные протоколы.

Еще одним перспективным направлением для терапии ОМЛ с перестройками 11q23/*MLL* является использование ингибиторов DOT1L [36]. Известно, что большинство образующихся химерных генов с участием *MLL* связано с высоким уровнем метилирования лизина в положении 79 гистонового белка H3 (H3K79). DOT1L — это единственный фермент, который катализирует метилирование H3K79 [37]. Кроме того, считается, что DOT1L играет роль в экспрессии гена *HOXA* [36], через который во многих случаях реализуется эффект химерных генов с вовлечением *MLL*. Известно также, что гиперэкспрессия *HOXA* является одним из маркеров *MLL*-позитивного ОМЛ. Соответственно, применение малых ингибиторов DOT1L должно быть патогенетически оправдано при таких вариантах ОМЛ [36]. Использование подобного рода препаратов, например EPZ-5676, показывает обнадеживающие результаты [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариант ОМЛ с перестройками 11q23 характеризуется значительной гетерогенностью клинических и биологических показателей. Прежде всего это цитогенетическая гетерогенность. У пациентов были обнаружены как транслокации с различными хромосомами, так и утраты части района 11q23. Кроме того, наблюдалось разнообразие числовых и структурных дополнительных изменений кариотипа.

Прогностическое значение изменений этого хромосомного участка при ОМЛ пока остается дискуссионным. Нет единого мнения о том, в какую группу — промежуточ-

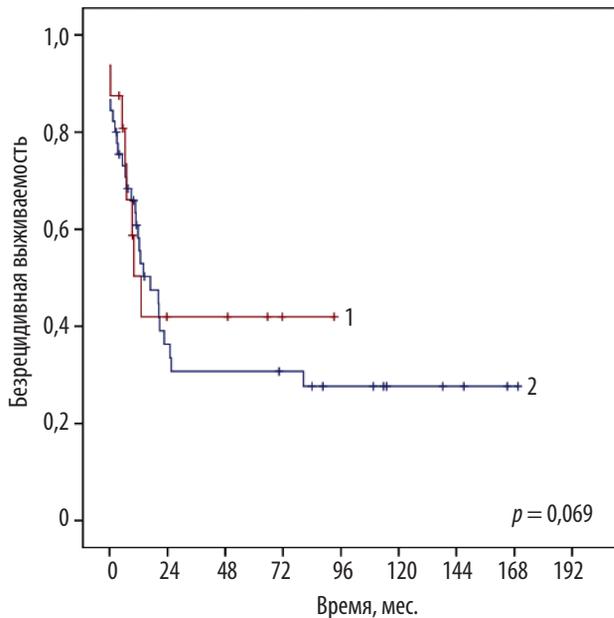


Рис. 6. Безрецидивная 5-летняя выживаемость (БРВ) больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с аномалиями 11q23 в зависимости от особенностей лечения:

1 — группа детей с ОМЛ, которым проводилось комбинированное лечение, включавшее эпигенетические факторы дифференцировки ($n = 16$), БРВ $42,0 \pm 13,7\%$; 2 — группа детей с ОМЛ, которым проводилось комбинированное лечение без эпигенетических факторов дифференцировки ($n = 45$), БРВ $27,6 \pm 7,3\%$

Fig. 6. The 5-year relapse-free survival (RFS) rates of patients with acute myeloid leukemias (AML) with 11q23 abnormalities depending on the treatment features:

1 — a group of children with AML who received a combined treatment including epigenetic differentiating factors ($n = 16$), RFS $42.0 \pm 13.7\%$; 2 — a group of children with AML who received a combined treatment without epigenetic differentiating factors ($n = 45$), RFS $27.6 \pm 7.3\%$

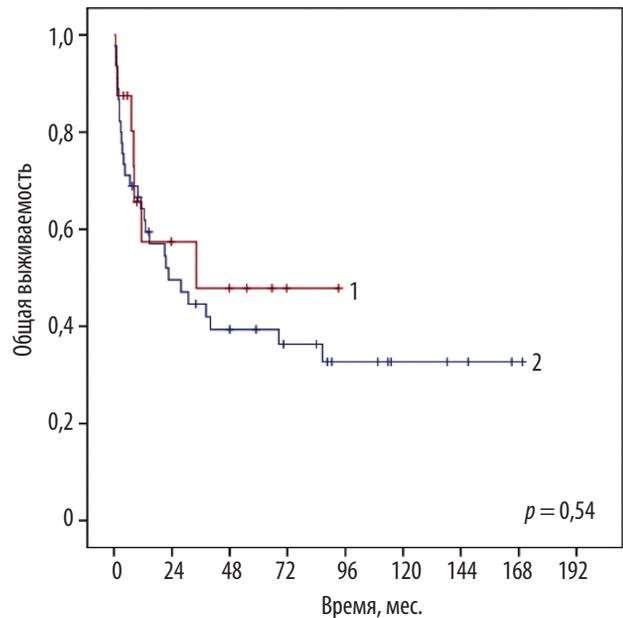


Рис. 7. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с аномалиями 11q23 в зависимости от особенностей лечения:

1 — группа детей с ОМЛ, которым проводилось комбинированное лечение, включавшее эпигенетические факторы дифференцировки ($n = 16$), ОВ $47,9 \pm 14,2\%$; 2 — группа детей с ОМЛ, которым проводилось комбинированное лечение без эпигенетических факторов дифференцировки ($n = 45$), ОВ $32,7 \pm 7,6\%$

Fig. 7. The 5-year overall survival (OS) rates of patients with acute myeloid leukemias (AML) with 11q23 abnormalities depending on the treatment features:

1 — a group of children with AML who received a combined treatment including epigenetic differentiating factors ($n = 16$), OS $47.9 \pm 14.2\%$; 2 — a group of children with AML who received a combined treatment without epigenetic differentiating factors ($n = 45$), OS $32.7 \pm 7.6\%$

ного или высокого риска — следует относить пациентов с аномалиями 11q23/MLL.

Показатели 10-летней БРВ и ОВ у обследованных нами пациентов с аномалиями 11q23 оказались значительно хуже, чем у пациентов из группы промежуточного риска и практически равны показателям группы высокого риска.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что детей с ОМЛ, у которых обнаружены аномалии хромосомного района 11q23, следует включать в группу высокого риска при лечении по протоколам, применяемым в ведущих онкогематологических центрах России.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.В. Флейшман и А.В. Попа, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимали участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана постановлением № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.A03.21.0006.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур.

Сбор и обработка данных: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур, Л.Н. Константинова, О.М. Плеханова, М.В. Стригалева, Е.С. Нохрина, В.С. Немировченко.

Предоставление материалов исследования: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур, Л.Н. Константинова, О.М. Плеханова, М.В. Стригалева, Е.С. Нохрина, В.С. Немировченко.

Анализ и интерпретация данных: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур.

Подготовка рукописи: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур.

Окончательное одобрение рукописи: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, Г.А. Цаур, Л.Н. Константинова, О.М. Плеханова, М.В. Стригалева, Е.С. Нохрина, В.С. Немировченко, О.Р. Аракаев.

Административная поддержка: А.В. Попа, Г.А. Цаур, О.Р. Аракаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitelman F. Catalog of chromosome aberrations in cancer. 5th edition. Wiley-Liss; 1995.

2. Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 2nd edition. Wiley-Liss; 1995.
3. Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics. Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*. 3rd edition. Wiley-Blackwell; 2009.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Marshalek R. MLL leukemia and future treatment strategies. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2015;348(4):1–8. doi: 10.1002/ardp.201400449.
6. Balgobind BV, Zwaan CM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(8):1239–48. doi: 10.1038/leu.2011.90.
7. Meyer C, Hoffmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*. 2013;27(11):2165–76. doi: 10.1038/leu.2013.135.
8. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL – rearranged acute myeloid leukemia: results of an International retrospective study. *Blood*. 2009;114(12):2489–96. doi: 10.1182/blood-2009-04-215152.
9. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*. 1998;92(7):2322–33.
10. 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.
11. Mrozek K, Heinonen K, Lawrence D, et al. Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9;11)(p22;q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: a Cancer and Leukemia Group Study. *Blood*. 1997;90(11):4532–8.
12. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X, et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2302–9. doi: 10.1200/jco.2002.08.400.
13. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2682–8. doi: 10.1200/jco.2009.25.6321.
14. Blum W, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23). *Cancer*. 2004;101(6):1420–7. doi: 10.1002/cncr.20489.
15. Karol SE, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukemia and excellent response to remission induction therapy. *Br J Haematol*. 2015;168(1):94–101. doi: 10.1111/bjh.13107.
16. Coenen EA, Raimondi SC, Harbott J, et al. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 de novo pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study. *Blood*. 2011;117(26):7102–11. doi: 10.1182/blood-2010-12-328302.
17. Schaffer L, McGovan-Jordan J, Schmid M. *ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger; 2013. pp. 140. doi: 10.1002/ajmg.a.35995.
18. Цаур Г.А., Наседкина Т.В., Попов А.М. и др. Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематология*. 2010;2:46–54. [Tsauro GA, Nasedkina TV, Popov AM, et al. Time required to achieve molecular remission as a prognostic factor in children of the first year of life with acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya*. 2010;2:46–54. (In Russ)]
19. Meyer C, Schneider B, Reichel M, et al. Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(2):449–54. doi: 10.1073/pnas.0406994102.
20. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81. doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.
21. Meyer C, Kowarz E, Hofmann J, et al. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2009;23(8):1490–9. doi: 10.1038/leu.2009.33.
22. Ross M, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2004;104(12):3679–87. doi: 10.1182/blood-2004-03-1154.
23. Shih L, Liang D, Fu J, et al. Characterization of fusion partner genes in 114 patients with de novo acute myeloid leukemia and MLL rearrangement. *Leukemia*. 2006;20:218–23. doi: 10.1038/sj.leu.2404024.
24. Balgobind B, Hollink I, Reinhardt D, et al. Low frequency of MLL-partial tandem duplications in paediatric acute myeloid leukaemia using MLPA as a novel DNA screenings technique. *Eur J Cancer*. 2010;46(10):1892–9. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.019.
25. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, et al. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):264–9. doi: 10.1002/psc.21318.
26. Steudel C, Wermke M, Schaich M, et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Gene Chromosom Cancer*. 2003;37(3):237–51. doi: 10.1002/gcc.10219.
27. Rege-Cambrin G, Giugliano E, Michaux L, et al. Trisomy 11 in myeloid malignancies is associated with internal tandem duplication of both MLL and FLT3 genes. *Haematologica*. 2005;90(2):262–4.
28. Swansbury GJ, Slater R, Bain BJ, et al. Hematological malignancies with t(9;11)(p21;q23) – laboratory and clinical study of 125 cases. *European 11q23 Workshop participants*. *Leukemia*. 1998;12(5):792–800. doi: 10.1038/sj.leu.2401014.
29. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML10 and 12. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2674–81. doi: 10.1200/jco.2009.24.8997.
30. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the ALEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(2):170–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-491621.
31. Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosome, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*. 2003;102(7):2395–402. doi: 10.1182/blood-2003-02-0434.
32. Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H, et al. Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: A co-operative multicenter study. *Int J Hematol*. 2008;87(2):193–200. doi: 10.1007/s12185-008-0034-2.
33. Balgobind BV, Zwaan CM, Reinhardt D, et al. High BCR expression in pediatric MLL-rearranged AML is associated with favorable outcome. *Leukemia*. 2010;24(12):2048–55. doi: 10.1038/leu.2010.211.
34. Balgobind BV, Lugthart S, Hollink IH, et al. EVI1 overexpression in distinct subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010;24(5):942–9. doi: 10.1038/leu.2010.47.
35. Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. High EVI1 expression is associated with MLL rearrangements and predicts decreased survival. *Br J Haematol*. 2013;62(5):670–7. doi: 10.1111/bjh.12444.
36. Chen C, Armstrong S. Targeting DOT1L and HOX gene expression in MLL-rearranged leukemia and beyond. *Exp Hematol*. 2015;43(8):673–84. doi: 10.1016/j.exphem.2015.05.012.
37. Nguyen AT, Taranova O, He J, Zhang Y. DOT1L, the H3K79 methyltransferase, is required for MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Blood*. 2011;117(25):6912–22. doi: 10.1182/blood-2011-02-334359.
38. Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, et al. The DOT1L Inhibitor EPZ-5676: safety and activity in relapsed/refractory patients with MLL-rearranged leukemia. [Internet] Available from: <http://www.epizyme.com/wp-content/uploads/2014/12/ASH-EPZ-5676-Presentation-Final.pdf>. (accessed 10.05.2016).

