

- Paietta E.M., et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(13):1249–59. doi: 10.1056/NEJMoa0904544.
- Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Sokolov A.N., Paramonova E.V., et al. Treating patients with acute myeloid leukemias (AML) according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: the Coordinating Center's results. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2014; 86(7):14–23. (in Russian)
 - Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.¹, Klyasova G.A., Isayev V.G., Sokolov A.N., Kulikov S.M., et al. Toxicity of different treatment protocols for acute myeloid leukemias in adults: the results of four Russian multicenter studies. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2010; 82(7): 5–11. (in Russian)
 - Sokolov A.N., Parovichnikova E.N., Kulikov S.M., Klyasova G.A., Troitskaya V.V., Kokhno A.V., et al. Long-term results of adult acute myeloid leukemia treatment in multicenter clinical trial AML 06.06. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(1): 30–8. (in Russian)
 - Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V., Ivanova V.L., Klyueva O.V., Lunin V.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2015; 87(7): 26–32. (in Russian)
 - Buchner T., Schlenk R.F., Schaich M., Dohner K., Krahl R., Krauter J., et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm-combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(29): 3604–10. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2907
 - Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F., Sierra J., Bornhäuser M., Juliusson G., et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(10): 579–90. doi:10.1038/nrclinonc.2012.150.
 - Juliusson G., Lazarevic V., Horstedt A.S., Hagberg O., Hoglund M.; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119(17): 3890–9. doi:10.1182/blood-2011-12-379008.
 - Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., Troitskaya V.V., et al. Russian experts clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2014; 86(7): 4–13. (in Russian)

Поступила 14.03.16

Принята к печати 10.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК УДК 616.155.392.8-036.11:575.224.23]-07

Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ С МОНОСОМНЫМ КАРИОТИПОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Моносомный кариотип – крайне неблагоприятный вариант хромосомных aberrаций у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и миелодиспластическими синдромами (МДС). Для обнаружения клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с моносомным кариотипом, проведен ретроспективный анализ данных 76 больных (43 больных ОМЛ и 33 больных МДС). Не выявлено показателей, характерных для случаев с моносомным кариотипом. Медиана общей выживаемости больных ОМЛ и МДС составила 6 и 8 мес соответственно. Вместе с тем у отдельных больных отмечено относительно благоприятное течение ОМЛ и МДС.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы; миелодиспластические синдромы; моносомный кариотип.

Для цитирования: Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М. Клинико-гематологическая гетерогенность острых миелоидных лейкозов и миелодиспластических синдромов с моносомным кариотипом. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 65-72. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-65-72

Kostroma I.I., Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tiranova S.A., Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M.

CLINICO-HAEMATOLOGICAL HETEROGENEITY OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES WITH MONOSOMAL KARYOTYPE

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.Petersburg, 193024, Russian Federation

Monosomal karyotype is the extremely poor variant of chromosomal aberrations in patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS). Retrospective analysis of 43 AML and 33 MDS patients was performed to determine typical clinical and hematological features of chromosomal karyotype. No characteristics typical for monosomal karyotype were found. Median of overall survival of AML and MDS patients was 6 and 8 months accordingly. At the same time some patients had relatively favorable course of their disease.

Keywords: acute myeloid leukemia; myelodysplastic syndromes; monosomal karyotype.

For citation: Kostroma I.I., Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tiranova S.A., Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M. Clinico-haematological heterogeneity of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes with monosomal karyotype. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(2): 65-72. (in Russian). DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-65-72

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest
Funding. The study had no sponsorship.

Received 25 May 2015
Accepted 10 May 2016

Кариотип – один из значимых прогностических факторов у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и миелодиспластическими синдромами (МДС) [1–3]. Обнаружение хромосомных aberrаций у основной части больных ОМЛ и МДС сделали цитогенетический метод исследования наиболее распространенным способом оценки биологических свойств лейкозных клеток. При этом основной целью изучения кариотипа является обнаружение поломок, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, т.е. с низкой эффективностью индукционных курсов, высокой частотой развития рецидивов и короткой выживаемостью.

Многообразие цитогенетических поломок у больных ОМЛ и МДС объясняет интерес к изучению прогностической ценности отдельных хромосомных aberrаций и их многочисленных комбинаций. Пример – существенное расширение списка хромосомных aberrаций и прогностических групп в новой редакции International Prognostic Scoring System (IPSS-Revised) [3]. Другой пример – выделенный в 2008 г. новый, так называемый моносомный вариант кариотипа. Согласно определению, моносомный кариотип представлен: 1) комбинацией не менее двух

аутосомных моносомий (**рис. 1**) или 2) комбинацией одной аутосомной моносомии (за исключением изолированной потери X или Y хромосомы) с одной и более структурными aberrациями (**рис. 2**) [4].

Повышенный интерес к случаям с моносомным кариотипом обусловлен низкой эффективностью лечения: 5-летняя выживаемость взрослых больных ОМЛ не превышает 5% [4–9].

Предполагается, что ухудшение результатов терапии следствие нестабильности генома лейкозных клеток из-за многочисленных хромосомных поломок, активации механизмов множественной лекарственной резистентности, повреждения гена *TP53*. Не менее важным фактором, усиливающего негативный эффект моносомного кариотипа, является возраст. Во многих исследованиях был продемонстрирован рост случаев моносомного кариотипа среди больных старше 60 лет [4, 5, 10–13].

Независимо от причин, обуславливающих неблагоприятное влияние моносомного кариотипа на эффективность лечения, следует признать, что выявление моносомного кариотипа должно быть основанием для кардинального изменения тактики лечения. Это не только ранние сроки проведения трансплантации

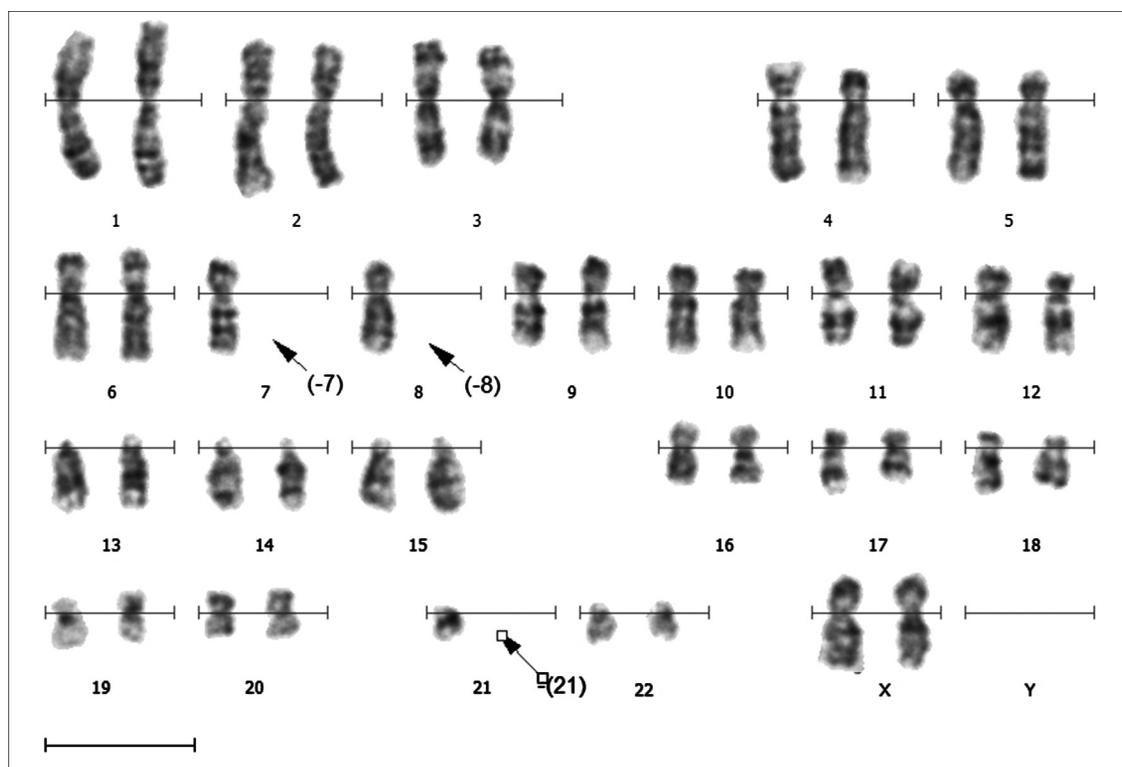


Рис. 1. Кариограмма: 43,XX,-7,-8,-21.

Для корреспонденции:

Кострома Иван Иванович, младший научный сотрудник клинического отдела «Гематология» ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: obex@rambler.ru.

For correspondence:

Kostroma Ivan I., junior researcher of the Department of Hematology of the Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St.Petersburg, 193024, Russian Federation. E-mail: obex@rambler.ru.

Information about authors:

Kostroma I.I., <http://orcid.org/0000-0003-3768-0831>; *Gritsaev S.V.*, <http://orcid.org/0000-0001-7586-4709>; *Martynkevich I.S.*, <http://orcid.org/0000-0001-5958-0490>; *Chubukina Zh.V.*, <http://orcid.org/0000-0002-3888-7407>; *Martynenko L.S.*, <http://orcid.org/0000-0003-1428-3059>; *Ivanova M.P.*, <http://orcid.org/0000-0001-5450-2944>; *Tiranova S.A.*, <http://orcid.org/0000-0002-2919-1459>; *Potichonova N.A.*, <http://orcid.org/0000-0002-9445-7452>; *Abdulkadyrov K.M.*, <http://orcid.org/0000-0002-3771-909X>.

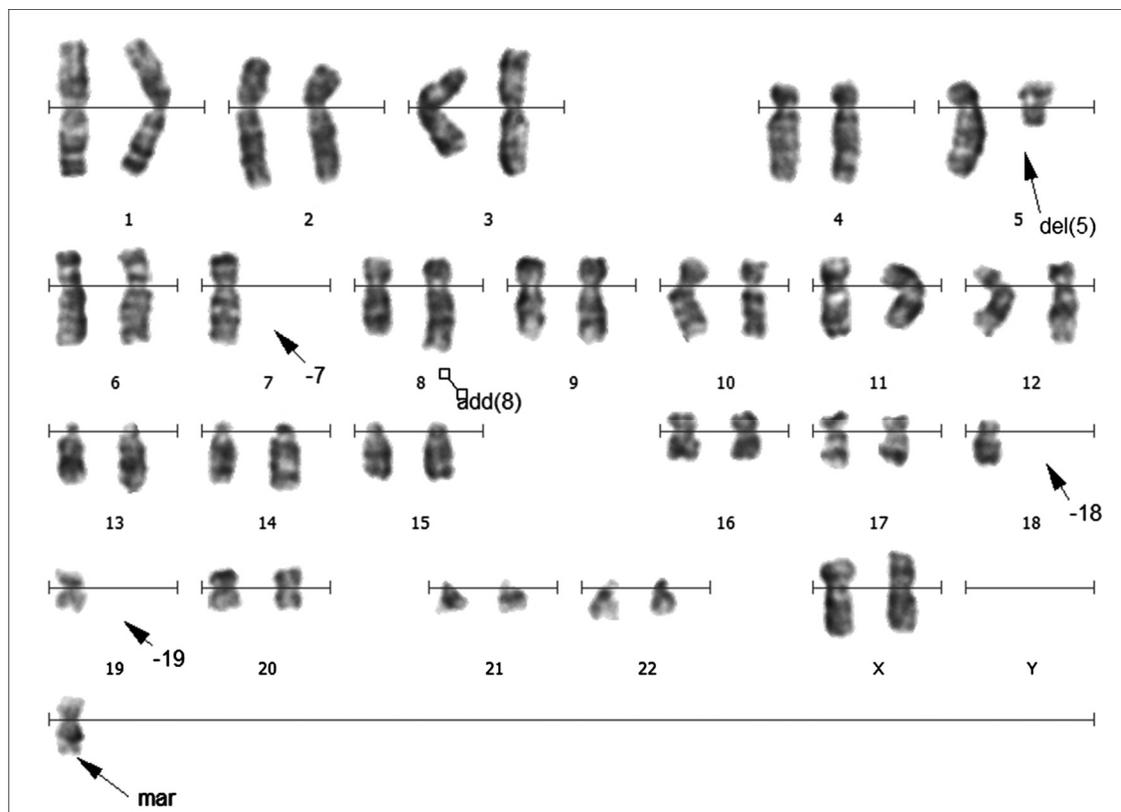


Рис. 2. Кариограмма: 44,XX,del(5)(q12q33),-7,add(8)(q24),-18,-19,+mar.

аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [14]. Необходимо применять и иные, нежели стандартные, индукционные схемы [15].

В связи с этим актуальным является поиск клинико-гематологических маркеров, обнаружение которых позволяло бы заподозрить наличие у больного моносомного кариотипа и инициировать лечение по резервным схемам еще до получения результатов цитогенетического исследования.

Цель данного исследования – обнаружение клинических и лабораторных показателей и/или их сочетаний, характерных для больных ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом, и обоснование целесообразности разработки отдельных протоколов для лечения больных ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование по данным, находящимся в историях болезни. Критерии включения: возраст 17 лет и старше; подписанное информированное согласие на обследование и лечение; наличие в истории болезни записи о возможной предшествующей цитостатической и/или лучевой терапии; заготовка костного мозга для цитогенетического исследования до начала лечения цитостатиками или гипометилирующими препаратами.

Критерием исключения были транслокации t(8;21) и t(15;17), а также инверсия 16 хромосомы.

Диагностику ОМЛ и МДС осуществляли по критериям классификации ВОЗ [16].

Имунофенотипирование бластных клеток костного мозга (КМ) проводили в пятицветном анализе на лазерном проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 ("Beckman Coulter", США) с использованием панели моноклональных антител ("Beckman Coulter", США), меченных разными

флюорохромами к поверхностным и внутриклеточным дифференцировочным антигенам миеломоноцитарного и лимфоидного ряда.

Кариотип изучали стандартным GTG-методом. Комплексный кариотип устанавливали при обнаружении 3 независимых хромосомных aberrаций и более.

Эффективность терапии оценивали по критериям Рабочей международной группы [17, 18].

Статистическую обработку данных проводили посредством программ Microsoft Excel и Statistica. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от момента диагностики заболевания до даты смерти или последнего контакта с больным. Для построения кривой Каплана–Майера использовали данные больных с периодом наблюдения не менее 6 мес.

Результаты

Согласно заданным критериям включения были отобраны истории болезни 76 больных, включая 43 больных ОМЛ (16 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 17 до 84 лет (медиана возраста 64 года) и 33 больных МДС (20 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 28 лет до 81 года (медиана возраста 63 года). В возрасте 60 лет и старше больных ОМЛ было 27 (62,8%), больных МДС – 22 (66,7%). Характеристика больных представлена в **таблице**.

Вторичный ОМЛ был верифицирован у 5 (11,6%) больных.

Распределение по морфологическим вариантам было следующим. Миелоидные варианты диагностированы у 25 больных, варианты с моноцитарной природой бластных клеток – у 10, острый эритроидный лейкоз – у 7, острый мегакариоцитарный лейкоз – у 1 больного.

Имунофенотип бластных клеток соответствовал конкретному морфологическому варианту ОМЛ.

Характеристика больных ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом

Показатель	ОМЛ	МДС
Число больных	43	33
Мужчины	16 (37,2%)	20 (60,6%)
Медиана возраста (разброс), годы	64 (17–84)	63 (28–81)
Больные в возрасте 60 лет и старше	27 (62,8%)	22 (66,7%)
Вторичный ОМЛ и МДС	5 (11,6%)	3 (9,1%)
Морфологические варианты ОМЛ:		
миелоидный	25	
монобластный	10	
эритроидный	7	
мегалобластный	1	
Морфологические варианты МДС:		
без избытка бластных клеток		3
с избытком бластных клеток		30
Комплексный кариотип	35 (81,4%)	29 (87,9%)
Моносомия 7	12 (27,9%)	5 (15,2%)
Моносомия 5	10 (23,2%)	10 (30,3%)
Моносомия 3	9 (20,9%)	
Моносомия 17	9 (20,9%)	
Моносомия 18	9 (20,9%)	7 (21,2%)

Коэкспрессии антигенов дифференцировки других клеточных линий, часто обнаруживаемых у основной части обследованных больных, не выявлено.

Число моносомий у одного больного варьировало от 1 до 7. При этом случаи с 3 моносомиями и более чаще обнаруживались у больных старше 60 лет (44,4%) против 18,8% среди больных моложе 60 лет ($p = 0,087$).

Наиболее часто выявляли моносомии 7 – у 12 (27,9%) и 5 – у 10 (23,2%) больных. Следующими по частоте были моносомии 3, 17 и 18, каждую обнаруживали у 9 (20,9%) больных. Важно отметить, что первые четыре из указанных моносомий были более частой находкой среди больных старше 60 лет.

У 35 (81,4%) больных были выявлены множественные хромосомные aberrации, соответствующие комплексному кариотипу.

Эффективность терапии и ОВ были оценены по данным наблюдения за 37 больными ОМЛ. Общая выживаемость составила 6 мес (рис. 3).

Принимая во внимание ретроспективный характер исследования, необходимо отметить факт назначения разной по интенсивности цитостатической терапии. 21 больному с медианой возраста 53 года лечение начинали с индукционных курсов «7 + 3». Большинство из них в дальнейшем получали курсы с высокодозным цитарабином (Ара-Ц). В этой группе полная ремиссия (ПР) была констатирована у 9 больных, из них у 4 развился ранний рецидив, т.е. резистентными к стандартной химиотерапии были 16 (76,2%) больных.

Другим 16 больным назначали один из вариантов терапии низкой интенсивности, включая малые дозы Ара-Ц и гипометилирующие препараты. Медиана возраста больных в этой группе составила 71 год. Ответа на терапию не было ни у одного из больных.

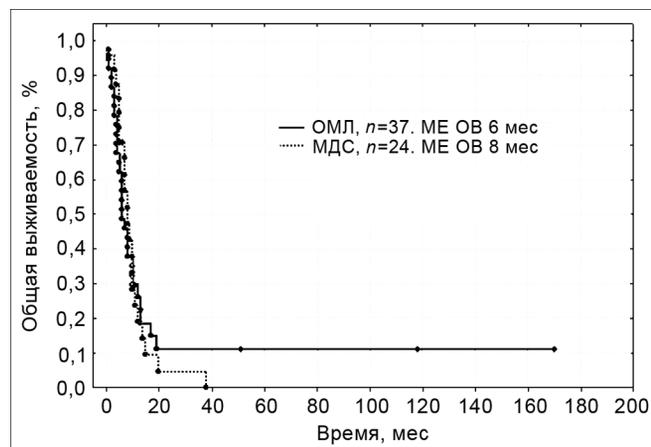


Рис. 3. Общая выживаемость больных ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом.

Относительно благоприятное течение ОМЛ с длительностью безрецидивного периода от 10 до 170 мес констатировано только у 6 (16,2%) из 37 больных. Эти больные получали стандартные индукционные и консолидирующие курсы, включая алло-ТГСК (1 больная). При этом число aberrаций варьировало от 2 до 9. Не выявлено неслучайных хромосомных поломок, т.е. повторяющихся от больного к больному, так же как ни в одном случае не обнаружено aberrации с вовлечением региона 17p13, являющегося местом локализации гена-супрессора опухоли *TP53*.

Анализ данных больных МДС

Назначение предшествующей диагностике МДС химиотерапии и/или лучевой терапии было у 3 (9,1%) больных.

Относительно благоприятные морфологические варианты, а именно рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, были диагностированы у 3 (9,1%) больных. У остальных 30 (90,9%) больных выявлены варианты с избыточным содержанием бластных клеток в костно-мозговом пунктате.

Число моносомий, находившееся в диапазоне от 1 до 4, не зависело от возраста больных. Наиболее частыми находками были моносомии 5 – у 10 (30,3%), 18 – у 7 (21,2%), 7 – у 5 (15,2%) больных. При этом тенденции к более частому обнаружению отдельных моносомий у больных определенных возрастных группах не отмечено. Комплексный кариотип был верифицирован у 29 (87,9%) больных.

Для вычисления ОВ были использованы данные наблюдения за 24 больными. Медиана ОВ составила 8 мес (рис. 3).

Больные МДС получали разные виды терапевтического пособия, выбор которого зависел от количества бластных клеток в миелограмме, тяжести цитопении, клеточности костного мозга, возраста и соматического статуса. Стандартная комбинация Ара-Ц с антрациклинами в качестве 1-й линии терапии была назначена 6 больным. Терапию низкой интенсивности, включая курсы децитабина, малых доз Ара-Ц и алкерана, получали 12 больных. Остальным 6 больным в качестве 1-й линии назначали иммуносупрессивные, эритропоэстимулирующие и антицитокиновые препараты.

Терапия была эффективной только у 2 больных. Морфологическая ПР у одного больного была достигнута после первого 5-дневного курса внутривенного введения децитабина [19], у другого – после индукционного курса «7 + 3», включающего митоксантрон. У обоих больных так же, как и среди больных ОМЛ с благоприятным течением (см. выше), не было делеции 17p13, но при этом имелась моносомия 17. Длительность ремиссии была кратковременной.

Более длительный период наблюдения отмечен у 2 больных (20 и 38 мес), у которых при диагностике МДС не было избытка костномозговых бластных клеток.

Обсуждение

Многообразие патобиологических механизмов, провоцирующих возникновение и развитие ОМЛ и МДС, проявляется вариабельностью морфологических, иммунофенотипических, молекулярно-генетических находок, а также разной чувствительностью лейкозных клеток к химиопрепаратам. Преодолению лекарственной резистентности способствует комбинация препаратов разного механизма действия и/или увеличение разовых и суммарных доз отдельных цитостатиков в индукционном и постремиссионном периодах до уровня, сопряженного с миелоаблативным эффектом.

В рутинной гематологической практике необходимость интенсифицировать терапию основывается на результатах стратификации. Прогнозирование низкой эффективности стандартных индукционных курсов или высокой вероятности возникновения раннего рецидива со всеми вытекающими последствиями обосновывает целесообразность проведения агрессивной терапии, несмотря на то что одновременно возрастает частота и тяжесть токсических осложнений.

Для выделения больных с неблагоприятным течением ОМЛ и МДС используют целый ряд лабораторных показателей, включая результаты цитогенетического исследования. Особенностью кариотипа как фактора риска является то, что он используется не только как составляющая часть прогностических систем, но в отличие от большинства других маркеров может быть самостоятельным фактором прогноза [1–3].

Согласно шкале IPSS-R [3], неблагоприятное течение МДС ассоциировано с моносомией 7, $inv(3)/t(3q)/del(3q)$, двойной аберрацией с $-7/7q-$, тремя независимыми хромосомными аберрациями. При возрастании числа аберраций до 4 и более прогноз ухудшается в большей степени и кариотип переходит в следующую группу очень плохого прогноза [3].

У больных ОМЛ неблагоприятные аберрации представлены $inv(3)(q21q26.2)$ или $t(3;3)(q21;q26.2)$, $t(6;9)(p23;q34)$, $t(v;11)(v;q23)$, моносомией или делецией длинного плеча 5-й хромосомы, моносомией 7, аберрацией короткого плеча 17-й хромосомы, комплексным кариотипом с 3 хромосомными аберрациями и более. В последнем случае не должно быть случайных аберраций, например $t(8;21)$, $t(15;17)$ или $inv(16)$ [2].

Несмотря на значительный список, поиск цитогенетических аномалий, сопряженных с ухудшением результатов лечения больных миелоидными неоплазиями, продолжается [20]. Наиболее яркой находкой последних лет является сообщение D. Vreems и соавт. [4]. Проанализировав кариотип 1975 больных в возрасте 15–60 лет с впервые диагностированным ОМЛ, авторам удалось выделить группу из 184 больных, 4-летняя ОВ которых составила 4%. Характерной особенностью кариотипа было наличие в его составе не менее одной аутосомной моносомии, что послужило основанием для определения данного варианта кариотипа как моносомный. В последующем M. Patnaik и соавт. [8], изучая данные 127 больных МДС с комплексным кариотипом, худшую выживаемость также выявили в случаях с моносомным кариотипом ($p = 0,01$). При этом наличие или отсутствие моносомии 7 и/или 5 не имело принципиального значения на снижение показателей ОВ.

Моносомный кариотип обнаруживается у 5–15% больных ОМЛ и МДС [5, 6, 8, 10, 21]. Моносомный кариотип – более частая находка у больных старше 50 лет [4, 5, 13, 22].

Случаи МДС с моносомным кариотипом характеризуются более низкими показателями гемоглобина и тромбоцитов, большим содержанием бластных клеток в костномозговом пунктате, преимущественной ассоциацией с неблагоприятными прогностическими вариантами [23]. Для больных ОМЛ с моносомным кариотипом типичным является низкая частота мутаций генов *FLT3* и *NPM1* и, напротив, высокая частота повреждений гена *TP53*, обнаруживаемого у 80% больных [11, 12].

В большинстве опубликованных работ наглядно продемонстрировано, что моносомный кариотип у больных ОМЛ является независимым негативным предиктором, сопряженным с худшей эффективностью лечения [4, 5, 7, 10, 22–28]. При этом отмечается низкая частота ПР после стандартных индукционных курсов и высокая частота рецидивов. По данным V. Medeiros и соавт. [5], частота ПР у больных ОМЛ с моносомным кариотипом в возрастных группах моложе 30 лет, 31–40, 41–50, 51–60 и старше 60 лет достигает уровня в 50; 27; 14; 24 и 13% соответственно. V. Oran и соавт. [27] сообщили о развитии рецидива у 62% больных ОМЛ с моносомным кариотипом, которым во время первой ПР была проведена алло-ТГСК. Показатели долгосрочной выживаемости варьируют и находятся в диапазоне от 4% в течение 2 лет у больных старше 60 лет до 5% в течение 10 лет. В данном случае возраст больных не указан.

Отдельными авторами [29] высказано предположение, что ухудшение эффективности терапии является следствием аномалий короткого плеча 17-й хромосомы или аберраций $-5/5q-$. Не исключено также, что негативное влияние моносомного кариотипа обусловлено в первую очередь не характером, а количеством аберраций. Тем не менее D. Vreems и соавт. [30] в одном из своих сообщений еще раз подчеркнули принципиальную роль непосредственно моносомного характера кариотипа в ухудшении результатов лечения больных ОМЛ.

Предполагается, что алло-ТГСК является лечебным пособием, которое существенно улучшает выживаемость больных ОМЛ с моносомным кариотипом. J. Cornelissen и соавт. [14] показали значимое улучшение 5-летней ОВ после алло-ТГСК по сравнению с курсами цитостатической терапии или трансплантации аутологических гемопоэтических стволовых клеток: 19% против 9% ($p = 0,02$). Вместе с тем, по мнению M. Yanada и соавт. [28], алло-ТГСК не предоставляет возможности полностью преодолеть негативное воздействие моносомного кариотипа. В качестве примера можно привести результаты, опубликованные S. Kayser и соавт. [7], – 4-летняя ОВ больных, которым не была проведена алло-ТГСК, составила 13% и достигла уровня 15% в группе больных, кому была выполнена алло-ТГСК (от момента ее проведения).

Моносомный кариотип сопряжен с ухудшением выживаемости и больных МДС [21, 31]. Значение моносомного кариотипа как самостоятельного фактора риска, независимого от влияния других показателей [21], дает основание предположить улучшение стратификации больных МДС в случае расширения числа хромосомных aberrаций в составе IPSS-R. Y. Yang и соавт. [31] продемонстрировали значимое ухудшение выживаемости ряда больных МДС после того, как в составе плохого и очень плохого IPSS-R варианта была выделена группа с моносомным кариотипом. С помощью моносомного кариотипа удается стратифицировать больных МДС высокого риска на отдельные подгруппы и по эффективности 5-азациитидина [32, 33]. Включение моносомного кариотипа в состав анализируемых факторов способствует выделению больных МДС с высоким риском рецидива и короткой выживаемостью после алло-ТГСК [34].

Вместе с тем в ряде исследований не удалось выявить негативного влияния моносомного кариотипа на выживаемость больных МДС и эффективность 5-азациитидина [35, 36]. По мнению J. Schanz и соавт. [23], моносомный кариотип не добавляет прогностической значимости случаям с выраженной нестабильностью генома лейкозных клеток, т.е. с множественными хромосомными aberrациями. Тем самым не исключено, что первостепенное значение в неблагоприятном течении случаев МДС с моносомным кариотипом обусловлено преимущественно числом хромосомных aberrаций.

Результаты собственного исследования свидетельствуют о вариабельности ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом. Различие больных по возрасту, характеру заболевания (*de novo* и вторичный), морфологическим находкам и цитогенетическим характеристикам (количество aberrаций, вид и число моносомий) в совокупности с отсутствием неслучайной aberrантной экспрессии антигенов дифференцировки на поверхности бластных клеток не дают оснований для объединения случаев с моносомным кариотипом в самостоятельную группу.

Тем самым спрогнозировать вероятность обнаружения у больных ОМЛ или МДС моносомного кариотипа до получения результатов цитогенетического исследования невозможно.

Данный вывод приобретает весомое значение, если принять во внимание тот факт, что основная часть больных ОМЛ и МДС, анализируемых в исследовании, не ответила на стандартные курсы цитостатической терапии.

Отсутствие ассоциации моносомного кариотипа с отдельными клиническими и лабораторными показателями и низкая частота ПР позволяют сделать следующий вывод: лечение больных ОМЛ и МДС высокого риска следует инициировать после получения результатов цитогенетического исследования. Иначе говоря, выбор протокола лечения больных ОМЛ и МДС с избыточным количеством бластных клеток должен осуществляться по результатам изучения кариотипа. Учитывая возможное негативное влияние на исход терапии удлинения интервала от момента верификации диагноза до начала введения химиопрепаратов [37, 38], авторы статьи рекомендуют придерживаться сформулированного ими положения только при условии доступности результатов цитогенетического исследования в течение 72 ч.

Инициация терапии по резервным схемам, обоснованная результатами исследования кариотипа, может способствовать преодолению негативного эффекта множественной лекарственной резистентности с повышением частоты ПР и снижением риска раннего рецидива. Возможной опцией рассматривается повышение разовой дозы даунорубицина. При медиане наблюдения до 80 мес M. Luskin и соавт. [39] показали значимое улучшение ОВ больных ОМЛ с неблагоприятным кариотипом (независимо от возраста), у которых в индукционном периоде разовая доза даунорубицина была 90 мг/м² ($p = 0,04$). В то же время в исследовании UK NCRI AML17 [40] увеличение разовой дозы даунорубицина с 60 до 90 мг/м² не сопровождалось значимым повышением эффективности.

Не менее перспективными могут оказаться и схемы, основу которых составляют средние и большие дозы Ара-Ц (FLAG-Ida, HAM) или стандартные дозы Ара-Ц с добавлением пуриновых аналогов («7 + 3 + кладрибин») [15, 41, 42]. Для больных, которые по соматическому статусу и коморбидности не являются кандидатами на интенсивную химиотерапию, терапией выбора могут быть схемы с введением 5-азациитидина [43, 44]. По результатам проведенного исследования в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России одобрено пилотное исследование по изучению клинической эффективности схемы «FLAG + Ida» как 1-й линии терапии больных ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа 76 историй болезни в совокупности с данными литературы дают основание заключить, что больные ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом представляют гетерогенную группу. На начальных этапах обследования больных с подозрением на ОМЛ и МДС не представляется возможным спрогнозировать вероятность обнаружения моносомного кариотипа. Течение ОМЛ и МДС с моносомным кариотипом неблагоприятное из-за низкой эффективности стандартной индукционной схемы «7 + 3». Частота

ПР может быть увеличена путем назначения резервных программ химиотерапии. Для обоснования назначения более агрессивных индукционных схем цитостатической терапии рекомендовано инициировать лечение больных ОМЛ и МДС после получения результатов цитогенетического обследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1: Прил. 2.
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Аксенова В.Б. и др. Возрастные особенности кариотипа больных острым миелоидным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2011; 1: 51–5.
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И., Аксенова В.Ю., Петрова Е.В., Сергеев А.Н. и др. Децитабин: уроки, извлеченные из опыта лечения больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2012; 3: 225–31.
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Зюзгин И.С., Карягина Е.В., Мартыненко Л.С., Петрова Е.В. и др. Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией t(8;21)(q22;q22). *Терапевтический архив*. 2014; 7: 45–52.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of acute myeloid leukemias. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2014; 1(Suppl. 2). (in Russian)
- Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Buchner T., Burnett A.K. 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.
- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Sole F., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–65.
- Breems D.A., van Putten W.L., de Greef G.E., van Zelder-Bhola S.L., Gerssen-Schoorl K.B., Mellink C.H., 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.
- Medeiros B.C., Othus M., Fang M., Roulston D., Appelbaum F.R. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2010; 116(13): 2224–8.
- Perrot A., Luquet I., Pigneux A., Mugneret F., Delaunay J., Harousseau J.L., et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2011; 118(3): 679–85.
- Kayser S., Zucknick M., Dohner K., Krauter J., Kohne C.H., Horst H.A., et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 2012; 119(2): 551–8.
- Patnaik M.M., Hanson C.A., Hodnefield J.M., Knudson R., van Dyke D.L., Tefferi A. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia*. 2012; 25(2): 266–70.
- Rogers H.J., Vardiman J.W., Anastasi J., Raca G., Savage N.M., Cherry A.M., et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014; 99(5): 821–9.
- Ahn H.K., Jang J.H., Kim K., Kim H.J., Kim S.H., Jung C.W., Kim D.H. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia predicts adverse treatment outcome and associates with high functional multidrug resistance activity. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(1): 37–41.
- Rucker F.G., Schlenk R.F., Bullinger L., Kayser S., Teleanu V., Kett H., et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114–21.
- Gaillard J.B., Chiesa J., Reboul D., Arnaud A., Brun S., Donadio D., et al. Monosomal karyotype routinely defines a poor prognosis subgroup in acute myeloid leukemia and is frequently associated with TP53 deletion. *Leuk. Lymphoma*. 2012; 53(2): 336–7.
- Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Abdulkadyrov K.M., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Akseanova V.B., et al. Age-related karyotype features of patients with acute myeloid leukemia. *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2011; 1: 51–5. (in Russian)
- Cornelissen J.J., Breems D., van Putten W.L.J., Gratwohl A.A., Passweg J.R., Pabst T., 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.
- Garcia J.S., Medeiros B.C., Appelbaum F.R. Blood consult: monosomal karyotype acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 119(24): 5659–60.
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51.
- Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecy K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9.
- Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., Lowenberg B., Wijermans P.W., Nimer S.D., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–25.
- Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I., Akseanova V.Yu., Petrova E.V., Sergeev A.N., et al. Decitabine: lessons of clinical practice to treat the patients with myeloid neoplasms. *Clinical Oncohematology. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2012; 3: 225–31]. (in Russian)
- Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Zyuzgin I.S., Karyagina E.V., Martynenko L.S., Petrova E.V., et al. Heterogeneity of acute myeloid leukemia with translocation t(8;21)(q22;q22). *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2014; 7: 45–52. (in Russian)
- Xing R., Li C., Gale R.P., Zhang Y., Xu Z., Qin T., et al. Monosomal karyotype is an independent predictor of survival in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *Am. J. Hematol.* 2014; 89(10): E163–8.
- Lazarevic V., Horstedt A.S., Johansson B., Antunovic P., Billstrom R., Derolf A., et al. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience. *Blood Cancer J.* 2014; 4: e188. doi: 10.1038/bcj.2014.10.
- Schanz J., Tuchler H., Sole F., Mallo M., Luno E., Cervera J., et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013; 27(10): 1988–95.
- Breems D.A., Lowenberg B. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum. *Haematologica*. 2011; 96(4): 491–3.
- Lowenberg B., Pabst T., Vellenga E., van Putten W., Schouten H.C., Graux C., et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(11): 1027–36.
- Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V., Walker H., Chatters S., Goldstone A.H., 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.
- Oran B., Dolan M., Cao Q., Brunstein C., Warlick E., Weisdorf D. Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(3): 356–64.
- Yanada M., Kurosawa S., Yamaguchi T., Yamashita T., Moriuchi Y., Ago H., et al. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring

- monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica*. 2012; 97(6): 915–8.
29. Middeke J.M., Beelen D., Stadler M., Gohring G., Schlegelberger B., Baumann H., et al. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of *abnl(17p)* and *-5/5q-*. *Blood*. 2012; 120(12): 2521–8.
 30. Breems D.A., van Putten W.L.J., Lowenberg B. The impact of *abn(17p)* and monosomy 25/*del(5q)* on the prognostic value of the monosomal karyotype in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121(15): 3056–7.
 31. Yang Y.T., Hou H.A., Liu C.Y., Lin C.C., Chou W.C., Lee F.Y., et al. IPSS-R in 555 Taiwanese patients with primary MDS: Integration of monosomal karyotype can better risk-stratify the patients. *Am. J. Hematol.* 2014; 89(9): E142–9.
 32. Cluzeau T., Mounier N., Karsenti J.M., Richez V., Legros L., Gastaud L., et al. Monosomal karyotype improves IPSS-R stratification in MDS and AML patients treated with azacitidine. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(9): 780–3.
 33. Pleyer L., Burgstaller S., Girschikofsky M., Linkesch W., Stauder R., Pfeilstocker M., et al. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann. Hematol.* 2014; 93(11): 1825–38.
 34. Della Porta M.G., Alessandrino E.P., Bacigalupo A., van Lint M.T., Malcovati L., Pascutto C., et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014; 123(15): 2333–42.
 35. Itzykson R., Thrept S., Eclache V., Quesnel B., Dreyfus F., Beyne-Rauzy O., et al. Prognostic significance of monosomal karyotype in higher risk myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. *Leukemia*. 2011; 25(7): 1207–9.
 36. Valcarcel D., Adema V., Soler F., Ortega M., Nomdedeu B., Sanz G., et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(7): 916–22.
 37. Sekeres M.A., Elson P., Kalaycio M.E., Advani A.S., Copelan E.A., Faderl S., et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009; 113(1): 28–36.
 38. Bertoli S., Berard E., Huguet F., Huynh A., Tavitian S., Vergez F., et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121(14): 2618–26.
 39. Luskin M.R., Lee J.W., Fernandez H.F., Lazarus H.M., Rowe J.M., Tallman M.S., et al. High dose daunorubicin improves survival in AML up to age 60, across all cytogenetic risk groups including patients with unfavorable cytogenetic risk, and *FLT3-ITD* mutant AML: updated analyses from Eastern Cooperative Oncology trial E1900. *Blood*. 2014; 124(21): Abstr. 373.
 40. Burnett A.K., Russell N., Hills R.K., Kell J., Cavenagh J., Kjeldsen L., et al. A randomised comparison of daunorubicin 90mg/m² vs 60mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2014; 124(21): Abstr. 7.
 41. Bhella S.D., Atenafu E.G., Schuh A.C., Minden M.D., Schimmer A.D., Gupta V., et al. FLAG-IDA has significant activity as frontline induction or salvage therapy for patients with high risk and/or relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014; 124(21): Abstr. 5285.
 42. Wrzesień-Kus A., Robak T., Lech-Maranda E., Wierzbowska A., Dmoszynska A., Kowal M., et al. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia – a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur. J. Haematol.* 2003; 71(3): 155–62.
 43. Seymour J.F., Dohner H., Butrym A., Wierzbowska A., Selleslag D., Jang J.H., et al. Azacitidine versus conventional care regimens in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (>30% bone marrow blasts) with morphologic dysplastic changes: a subgroup analysis of the AZA-AML-001 trial. *Blood*. 2014; 124(21): Abstr. 10.
 44. Zeidan A.M., Gore S.D., Komrokji R.S. Higher-risk myelodysplastic syndromes with *del(5q)*: is sequential azacitidine-lenalidomide combination the way to go? *Expert. Rev. Hematol.* 2013; 6(3): 251–4.

Поступила 25.05.15

Принята к печати 10.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.8-036.11:577.21.08

Петрова Е.В.¹, Мартынкевич И.С.¹, Полушкина Л.Б.¹, Мартыненко Л.С.¹, Иванова М.П.¹,
Цыбакова Н.Ю.^{1,2}, Клеина Е.В.¹, Шабанова Е.С.^{1,2}, Чечеткин А.В.¹, Абдулкадыров К.М.¹

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *FLT3*, *SKIT*, *NRAS* И *NPM1*

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия

Современные методы лабораторной диагностики дают возможность выявить большое количество молекулярно-генетических маркеров, характерных для ОМЛ. Однако невысокая частота встречаемости некоторых повреждений и разрозненность данных литературы не позволяют определить их прогностический потенциал. Таким образом, актуальность работы обусловлена необходимостью выбора наиболее часто встречающихся и прогностически значимых молекулярно-генетических маркеров. Мы провели исследование частоты встречаемости и прогностического потенциала мутаций генов *NRAS*, *SKIT*, *FLT3* и *NPM1*. В работе проанализированы 200 больных ОМЛ. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования выполнены с помощью методов GTG дифференциальной окраски хромосом, метода ПЦР и секвенирования. Получены результаты о статистически значимом влиянии на прогноз заболеваемости мутаций в генах *SKIT*, *FLT3* и *NPM1*, на основании чего предложен алгоритм генетической диагностики больных ОМЛ. Подчеркнута важность детекции сочетанной встречаемости мутаций в генах, несущих разную функциональную нагрузку.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз; мутации в генах *NPM1*, *FLT3*, *SKIT*, *NRAS*; прогноз; алгоритм диагностики.

Для цитирования: Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.В., Шабанова Е.С., Чечеткин А.В., Абдулкадыров К.М. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах *FLT3*, *SKIT*, *NRAS* и *NPM1*. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 72–80. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80