

Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом

И.С. ПИСКУНОВА, Т.Н. ОБУХОВА, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, С.М. КУЛИКОВ, В.В. ТРОИЦКАЯ, О.А. ГАВРИЛИНА, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить частоту, спектр, структурные особенности и прогностическое значение цитогенетических нарушений у взрослых больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Материалы и методы. В исследование включено 115 взрослых пациентов с впервые выявленным Ph-негативным ОЛЛ: 58 мужчин и 57 женщин в возрасте от 15 до 61 года (средний возраст 26,5 лет), которые проходили лечение с июня 2009 по сентябрь 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ ($n=101$) и в гематологических отделениях областных клинических больниц ($n=14$). Всем пациентам проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov, NCT01193933). Медиана наблюдения составила 24,5 мес (0,2–94,4 мес). В ходе исследования были проанализированы результаты стандартного цитогенетического исследования (СЦИ), и на архивном биологическом материале всем пациентам выполнена флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зондов для выявления структурных перестроек в локусах генов *MLL/t(11q23)*, *c-MYC/t(8q24)*, *TP53/делеция 17p13*, *CDKN2A/делеция 9p21*, транслокаций *t(1;19)/E2A-PBX1* и *t(12;21)/ETV6-RUNX1*; *iAMP21*.

Результаты. При СЦИ кариотип определен у 86% больных. Из них нормальный кариотип выявлен у 48,5%, хромосомные aberrации – у 51,5% (структурные перестройки выявлены у 19,2%, гиперплоидия у 27,2%, гипоплоидия у 5,1%). У 17,2% пациентов установлены комплексные нарушения кариотипа. При FISH-исследовании aberrации выявлены у 67% больных: делеция *9p21/CDKN2A* у 24,3%, перестройки гена *MLL/t(11q23)* у 7,8%, делеция *17p13/TP53* у 5,2%, перестройки гена *c-MYC/t(8q24)* у 1,7%, *t(1;19)/E2A-PBX1* у 0,8%, *iAMP21* у 0,8% больных, другие нарушения (дополнительные сигналы/отсутствие сигналов от локусов генов) у 26,4%, *t(12;21)/ETV6-RUNX1* не выявлена. Применение метода FISH в дополнение к СЦИ позволяет увеличить частоту выявления aberrантного кариотипа с 51,5 до 67%. Показана статистически значимая корреляция делеции *9p21/CDKN2A* с высокой активностью лактатдегидрогеназы в крови ($p=0,02$); перестроек гена *MLL/t(11q23)* – с лейкоцитозом и высоким содержанием бластных клеток в крови ($p=0,0016$), гиперплоидии – с нормальным количеством лейкоцитов в крови ($p=0,02$). В группах с различными цитогенетическими нарушениями не выявлено статистически значимых различий в эффективности лечения по протоколу ОЛЛ-2009 (в сроках достижения полной ремиссии, ранней летальности и резистентности). При анализе связи цитогенетических нарушений и их сочетаний с долгосрочными результатами по протоколу ОЛЛ-2009 статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость (относительный риск – HR – 176,9; $p<0,0001$) и вероятность развития рецидива (HR – 6,4; $p=0,02$) оказали только два признака – наличие перестроек генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)*.

Заключение. Неблагоприятными прогностическими факторами в рамках терапевтического воздействия, предусмотренного протоколом ОЛЛ-2009, являются перестройки генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)*. Делеции генов *CDKN2A/9p21* и *TP53/17p13*, численные и комплексные нарушения кариотипа не являются факторами прогноза у взрослых больных Ph-негативным ОЛЛ при использовании протокола ОЛЛ-2009.

Ключевые слова: Ph-негативный острый лимфобластный лейкоз, хромосомные aberrации, протокол ОЛЛ-2009, факторы риска, флуоресцентная гибридизация *in situ*.

Structure and significance of cytogenetic abnormalities in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia

I.S. PISKUNOVA, T.N. OBUKHOVA, E.N. PAROVICHNIKOVA, S.M. KULIKOV, V.V. TROITSKAYA, O.A. GAVRILINA, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Objective. To evaluate occurrence, variety, structural peculiarities and prognostic meaning of cytogenetic abnormalities in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving therapy according to ALL-2009 protocol.

Materials and methods. The study included 115 adult patients with firstly diagnosed Ph-negative ALL: 58 male and 57 female aged from 15 to 61 years (mean age 26.5 years), who underwent treatment from September 2009 to September 2015 in National Medical Research Center for Hematology MH RF ($n=101$) and in hematology departments of regional hospitals ($n=14$). All patients received therapy of ALL-2009 protocol (ClinicalTrials.gov, NCT01193933). The median follow-up was 24.5 months (0.2–94.4 months). As a part of the study results of a standard cytogenetic assay (SCA) were analyzed and fluorescence hybridization *in situ* (FISH) with the use of DNA-probes was performed on archived biological material for structural changes in gene locuses *MLL/t(11q23)*, *c-MYC/t(8q24)*, *TP53/ deletion 17p13*, *CDKN2A/ deletion 9p21*, translocation *t(1;19)/E2A-PBX1* и *t(12;21)/ETV6-RUNX1*; *iAMP21* identification.

Results. Karyotype was defined using SCA in 86% of patients. Normal karyotype was found in 48.5% of them, chromosome aberrations in 51.5% (structural changes were found in 19.2%, hyperploidy in 27.2%, and hypoploidy in 5.1%). In 17.2% of patients complex karyotype abnormalities were found. With the use of FISH technique aberrations were found in 67% of patients: *9p21/CDKN2A* deletion in 24.3%, *MLL/t(11q23)* gene abnormalities in 7.8%, *17p13/TP53* deletion in 5.2%, abnormalities of *c-MYC/t(8q24)* in 1.7%, *t(1;19)/E2A-PBX1* in 0.8%, and *iAMP21* in 0.8%, other abnormalities (additional signals/absence of signals from gene locuses) in 26.4%, *t(12;21)/ETV6-RUNX1* was not found. FISH technique use in addition to SCA allows to increase aberrant karyotype location from 51.5 to 67%. A statistically significant correlation of *9p21/CDKN2A* deletion with high serum lactate dehydrogenase activity ($p=0.02$); *MLL/t(11q23)* gene abnormalities – with leucocytosis and high blast cells level in blood ($p=0.0016$), hyperploidy – with normal leukocyte count ($p=0.02$) was shown. In groups with different cytogenetic abnormalities no statistically significant differences of treatment with ALL-2009 protocol were found (in terms of complete remission, early mortality and treatment resistance). When connection of cytogenetic abnormalities and their combinations with long-term results were analyzed according to ALL-2009 protocol, only two characteristics – *MLL/t(11q23)* and *c-MYC/t(8q24)* gene abnor-

malities had a statistically significant influence on disease-free survival (HR – 176.9; $p < 0.0001$) and chance of recurrence (HR – 6.4; $p = 0.02$)

Conclusion. Adverse prognostic factors in terms of therapeutic management provided in ALL-2009 protocol were *MLL/t(11q23)* and *c-MYC/t(8q24)* genes abnormalities. *CDKN2A/9p21* and *TP53/17p13* genes deletions, quantitative and complex karyotype abnormalities were not prognostic factors in adult patients with Ph-negative ALL in ALL-2009 protocol use.

Keywords: Ph-negative acute lymphoblastic leukemia, chromosome aberrations, ALL-2009 protocol, risk factors, FISH.

Алло-ТСКК – аллогенная трансплантация стволовых клеток крови
Ауто-ТСКК – аутологичная трансплантация стволовых клеток крови

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВРР – вероятность развития рецидива

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОВ – общая выживаемость

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПР – полная ремиссия

СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЦНС – центральная нервная система

del 17p13/TP53 – делеция локуса 17p13 с потерей гена *TP53*

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

iAMP21 – интрахромосомная амплификация хромосомы 21

MLL – ген, лейкоз смешанной клеточной линии

PBX1 – ядерный ген, относящийся к транскрипционному фактору

RPMI 1640 – питательная среда для транспортировки материала на цитогенетическое исследование

RUNX1 – ген, фактор транскрипции

t – транслокация – перенос материала с одной хромосомы на другую

t(8q24)/c-MYC – транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC/8q24*

В основе развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) лежат генетические нарушения в клетке, приводящие к изменению механизмов регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации клеток.

Несмотря на широкое развитие молекулярно-генетических методов исследования, «золотым стандартом» диагностики цитогенетических нарушений при ОЛЛ остаются методы стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), на которых базируется современная классификация ОЛЛ. Практическая ценность цитогенетической диагностики при ОЛЛ стала общепризнанной. Это обусловлено специфическими диагностическими и прогностическими характеристиками ряда хромосомных аномалий [1]. На сегодняшний день определены прогностическое значение и терапевтическая тактика при многих хромосомных нарушениях, например, хорошо известна негативная прогностическая роль t(9;22)/*BCR-ABL1* при ОЛЛ. Однако есть ряд хромосомных aberrаций, прогностическое значение которых при Ph-негативном ОЛЛ еще предстоит выяснить. Крайне важно подчеркнуть, что прогностическое значение некоторых хромосомных нарушений находится в прямой зависимости от использования конкретного терапевтического подхода.

В 2009 г. российская исследовательская группа, проанализировав опыт зарубежных коллег, а также собственные

пилотные исследования по лечению ОЛЛ взрослых, разработала единый для всех взрослых больных протокол терапии ОЛЛ (ОЛЛ-2009). Ключевым в этом протоколе признан принцип непрерывности лечения с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины миелосупрессии; снижение интенсивности использования антрациклиновых антибиотиков; отказ от применения высокодозной консолидации и длительного использования L-аспарагиназы на всех этапах лечения. По данным анализа на 2017 г., 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) больных В-клеточным ОЛЛ (В-ОЛЛ; $n=170$) составила 57%, Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ; $n=104$) – 68%. Цитогенетическая характеристика бластных клеток при В-ОЛЛ являлась существенным фактором, влияющим на результат лечения по протоколу ОЛЛ-2009: у пациентов с нормальным кариотипом получены статистически значимо более высокие показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ; 82,1%) в сравнении с таковыми при аномальном кариотипе (58,8%; $p=0,01$) [2, 3].

Целью настоящей работы явился анализ прогностического значения наиболее часто встречающихся цитогенетических aberrаций в рамках терапевтического протокола ОЛЛ-2009.

Материалы и методы

В исследование включены 115 взрослых пациентов с впервые выявленным Ph-негативным ОЛЛ: 58 мужчин и 57 женщин в возрасте от 15 до 61 года (средний возраст 26,5 лет), которые проходили лечение с июня 2009 г. по сентябрь 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ ($n=101$) и в гематологических отделениях областных клинических больниц ($n=14$). Всем пациентам проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov, NCT01193933). Медиана наблюдения составила 24,5 мес (0,2–94,4 мес). В ходе исследования проанализированы результаты СЦИ и на архивном биологическом материале всем пациентам выполнено FISH-исследование с использованием ДНК-зондов для выявления структурных перестроек в локусах генов *MLL/t(11q23)*, *c-MYC/t(8q24)*,

Сведения об авторах:

Обухова Татьяна Никифоровна – к.м.н., зав. лаб. кариологии; <http://orcid.org/0000-0002-3273-6640>

Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., руководитель отдела интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения со стационаром дневного и круглосуточного пребывания больных и трансплантации костного мозга; <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Куликов Сергей Михайлович – к.т.н., зав. информационно-аналитическим отделом

Троицкая Вера Витальевна – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения со стационаром дневного и круглосуточного пребывания больных; <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Гаврилина Ольга Александровна – к.м.н., н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения со стационаром дневного и круглосуточного пребывания больных; <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, проф., генеральный директор; <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Контактная информация:

Пискунова Инга Самвеловна – врач-гематолог отд-ния интенсивной химиотерапии гематологических заболеваний со стационаром дневного пребывания; тел.: 8(495)612-44-72 доб.18-80; e-mail: piskunova.i@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1571-3161>

TP53/делеция 17p13, CDKN2A/делеция 9p21, транслокаций t(1;19)/E2A-PBX1 и t(12;21)/ETV6-RUNX1 и интрахромосомной амплификации 21 (iAMP21).

Иммунофенотипическое исследование бластных клеток с использованием стандартной диагностической панели антител выполнено подавляющему большинству больных ($n=114$), у 1 пациента фенотип неизвестен. У 67 (58,7%) пациентов установлен В-клеточный вариант ОЛЛ, из них VI вариант у 18 больных, VII – у 39, VIII – у 10. У 44 (38,5%) больных установлен Т-клеточный ОЛЛ, из них TI/III вариант у 26, TII – у 13, TIV – у 5. У 3 (2,6%) больных верифицирован бифенотипический вариант ОЛЛ. Среди пациентов с Т-клеточным иммунофенотипом у 3 диагностирована Т-клеточная лимфома из предшественников (отсутствие/менее 25% бластных клеток в костном мозге, наличие лимфобластов в биопсийном материале лимфоузла/опухоли).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена у 34,7% ($n=40$) больных. Из них доля аутологичной трансплантации стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) больным Т-ОЛЛ составила 22,6% ($n=26$). Аллогенная трансплантация стволовых клеток крови (алло-ТСКК) выполнена у 12,1% ($n=14$) больных [чаще всего у больных с перестройками гена *MLL/t(11q23)* – 5 боль-

Таблица 1. Характеристика больных

Всего больных, n (%)	115 (100)
Мужчины/женщины, n (%)	58 (50,4) / 57 (49,6)
В-ОЛЛ, n (%)	Общее число 67 (58,7) В-I = 18 В-II = 39 В-III = 10
Т-ОЛЛ, n (%)	Общее число 44 (38,5) Т-I/II = 26 Т-III = 13 Т-IV = 5
Бифенотипический вариант, n (%)	3 (2,6)
Медиана возраста, лет (диапазон)	26,5 (15–61)
Всего ТГСК, n (%)	40 (34,7)
ауто-ТГСК, n (%)	26 (22,6)
алло-ТГСК, n (%)	14 (16), из них в ПР 10 (8,6)

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатель	Параметр
Лейкоциты, $10^9/л$, медиана (диапазон)	15,3 (0,4–785)
Гемоглобин, г/л, медиана (диапазон)	95 (35–82)
Тромбоциты, $10^9/л$, медиана (диапазон)	56 (2–595)
ЛДГ, Ед/л, медиана (диапазон)	1059 (150–12804)
Бласты в к/м, %, медиана (диапазон)	84 (0–98)
Бласты в п/к, %, медиана (диапазон)	60 (0–97)
Спленомегалия, n (%)	82 (71,3)
Гепатомегалия, n (%)	74 (64,3)
Нейролейкемия, n (%)	17 (14,7)
Увеличение лимфатических узлов средостения, n (%)	28 (24,3)

ных]. При этом лишь у 10 (8,6%) больных алло-ТСКК проведена в первой полной ремиссии (ПР).

СЦИ (G-дифференциальная окраска хромосом) выполнено всем 115 больным. У 108 больных до начала лечения исследовали клетки костного мозга, у 6 – клетки биоптата лимфоузла, у 1 – клетки биоптата опухоли.

Характеристика больных и исходные клинико-лабораторные показатели представлены в **табл. 1 и 2**.

Для проведения СЦИ клетки костного мозга культивировали в питательной среде RPMI 1640 с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки, глутамина и антибиотика на 24 ч. G-дифференциальное окрашивание хромосом проводили с использованием краски Wright (Merck, Германия). При возможности анализировали не менее 20 метафазных пластинок. Кариотип описывали в соответствии с Международной номенклатурой хромосом человека ICSN 2013 [4].

Независимо от результатов СЦИ всем больным проведено FISH-исследование с использованием ДНК-зондов (Abbott, USA):

- LSI® CDKN2A/CEP 9 для выявления делеции 9p21,
- LSI® TP53/CEP 17 для выявления делеции 17p13,
- LSI® ETV6/RUNX1 для выявления транслокаций t(12;21) и iAMP21,
- LSI® MLL Dual Color Break Apart Rearrangement для выявления транслокаций с вовлечением локуса гена *MLL/t(11q23)*,
- LSI® MYC Dual Color, Break Apart Rearrangement для выявления транслокаций с вовлечением локуса гена *c-MYC/t(8q24)*,
- LSI® E2A/PBX1 Dual Color, Break Apart Rearrangement для выявления t(1;19).

FISH выполняли по протоколу фирмы-производителя. В каждом случае анализировали 200 интерфазных ядер с четкими сигналами.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: частота достижения ПР, ранняя летальность (смерть в период двух индукционных этапов), рефрактерность к терапии (недостижение ПР после двух фаз индукции) и смерть в ремиссии. При изучении клинико-гематологических особенностей у больных ОЛЛ с различными цитогенетическими нарушениями рассматривали такие параметры, как возраст, иммунофенотип, содержание бластных клеток в периферической крови и костном мозге в дебюте заболевания, исходное количество лейкоцитов в крови и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), наличие гепатоспленомегалии. Параметрические данные представлены в виде средних значений и медианы с указанием минимального и максимального значений.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Анализ ОВ, БРВ проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали log-rank критерий. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты стандартного цитогенетического исследования. При СЦИ кариотип определен у 86% ($n=99$) из 115 больных. Хромосомные нарушения выявлены у 51,5% из 99 больных (у 28 больных В-ОЛЛ, у 21 – Т-ОЛЛ и у 2 больных бифенотипическим ОЛЛ). Самую многочисленную группу с aberrантным кариотипом составили больные с численными нарушениями – 32,3% ($n=32$). У 19,2%

Таблица 3. Результаты стандартного цитогенетического исследования (в %, n=99)

Характеристика	В-ОЛЛ (n=61)	Т-ОЛЛ (n=35)	Бифенотипический (n=3)	Всего (n=99)
Нормальный кариотип	54	40	33	48,5
Нарушения кариотипа	46	60	66	51,5
Гиперплоидия	26,2	25,7	66	27,2
Гипоплоидия	1,6	11,4	–	5,1
Структурные перестройки	18	22,8	–	19,2
Комплексные нарушения кариотипа	4,9	17,1	–	17,6

Таблица 4. Результаты FISH-исследования (в %, n=115)

Хромосомная аберрация	В-ОЛЛ (n=67)	Т-ОЛЛ (n=44)	Бифенотипический (n=3)	Всего (n=115)
Делеция 9p21/ <i>CDKN2A</i>	15	11	2	24,3
Перестройки гена <i>MLL/t(11q23)</i>	7	2	–	7,8
Делеция 17p13/ <i>TP53</i>	2	3	1	5,2
Перестройки гена <i>c-MYC t(8q24)</i>	2	–	–	1,7
<i>iAMP21</i>	1	–	–	0,8
<i>t(1;19)/E2A-PBX1</i>	1	–	–	0,8
<i>t(12;21)/ETV6-RUNX1</i>	–	–	–	–

Таблица 5. Пятилетняя ОБ и БРВ, ВРР (в %) у больных с нормальным кариотипом и в различных цитогенетических группах

Характеристика	Число больных (n)	ОБ	БРВ	ВРР
Нормальный кариотип	48	79	84	11
Гиперплоидный кариотип	27	70	68	25
Гипоплоидный кариотип	5	30	66	35
Комплексные нарушения кариотипа	9	64	85	15
Делеция 9p21/ <i>CDKN2A</i>	19	84	91	0* (25)
Перестройки гена <i>MLL/t(11q23)</i>	9	72	37* (80)	65* (15)
Делеция 17p13/ <i>TP53</i>	6	62	75	0
Перестройки гена <i>c-MYC/t(8q24)</i>	2	0* (79)	0* (78)	50* (18)

* $p < 0,05$.

(n=19) больных определены структурные перестройки. В зависимости от численных нарушений гиперплоидный набор хромосом выявлен у 27,2% (n=27) больных, гипоплоидный у 5,1% (n=5). На основании выявления 5 аберраций и более у 17,6% (n=9) больных установлен комплексный кариотип (табл. 3). Из структурных аберраций чаще других определялась *t(4;11)/MLL* – у 6 (6,1%) больных. Делеция 9p21/*CDKN2A* выявлена у 5 (5,1%) больных. Случаи с *t(8q24)/c-MYC* обнаружены у 2 (2%) больных. *T(1;19)/E2A-PBX1* и делеция 17p13/*TP53* обнаружены в 1 (1%) случае каждая. Другие неповторяющиеся хромосомные аберрации выявлены у 10 (10,1%) из 99 больных.

Результаты FISH-исследования. При FISH-исследовании у 53% (n=61) из 115 больных обнаружены хромосомные аберрации (табл. 4). Самую большую группу составили пациенты, у которых выявлена делеция 9p21/*CDKN2A* – 24,3% (n=28). Среди них у 19 (67,8%) больных обнаружена биаллельная (гомозиготная) делеция 9p21/*CDKN2A*, у 9 (32,2%) – моноаллельная (гетерозиготная). Перестройки гена *MLL/t(11q23)* выявлены у 7,8% (n=9) пациентов (у 7 больных В-ОЛЛ, у 2 больных Т-ОЛЛ). В 5,2% (n=6) случаев выявлена делеция 17p13/*TP53*, в 1,7% (n=2) выявлены перестройки гена *c-MYC/t(8q24)*, у 1 (0,8%) пациента – *t(1;19)/E2A-PBX1*. *T(12;21)/ETV6-RUNX1* – не выявлено. При использовании локус-специфического зонда для выявления *t(12;21)/ETV6-RUNX1* у 1 (0,8%) больного обнаружена внутривитрихромосомная амплификация хромосомы 21 (*iAMP21*).

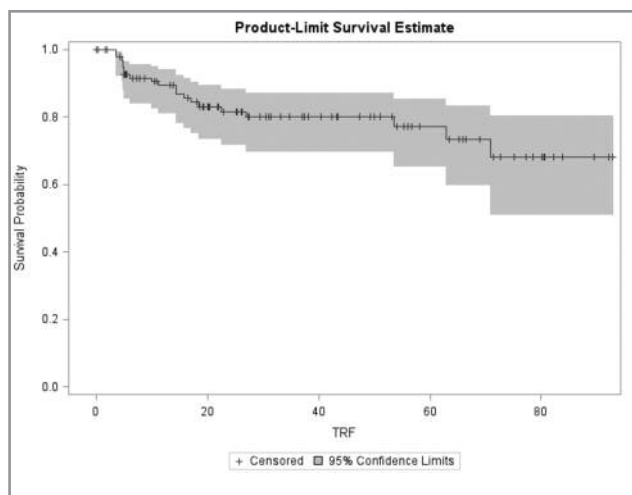


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных (n=115).

Оценка связи клинично-лабораторных параметров с цитогенетическими нарушениями. По результатам анализа выявлены ряд особенностей: у больных с делецией 9p21/*CDKN2A* отмечается высокая активность ЛДГ в крови (медиана 1533 Ед/л); у больных с перестройками гена

MLL/t(11q23) выявлена ассоциация с гиперлейкоцитозом (медиана 112 тыс.) и высоким содержанием бластных клеток в крови (медиана 80%).

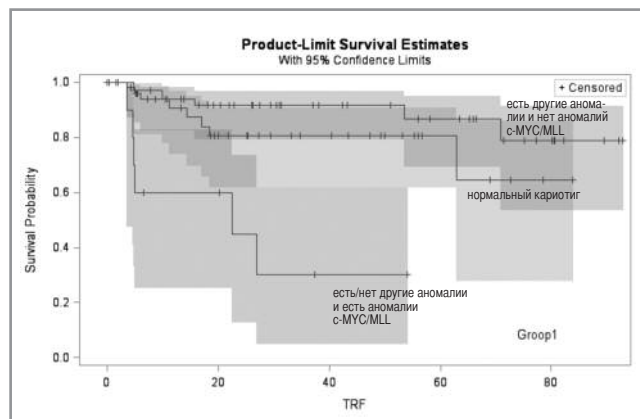


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость, вероятность развития рецидива у больных в различных цитогенетических группах.

Показатели выживаемости больных в группах с различными цитогенетическими нарушениями. Пятилетняя ОВ всех больных ОЛЛ ($n=115$) при проведении терапевтического протокола ОЛЛ-2009 составила 74%, БРВ – 77% (рис. 1).

Обобщенные данные 5-летней ОВ, БРВ, вероятность развития рецидива (ВРР) больных с нормальным кариотипом и в различных цитогенетических группах представлены в табл. 5.

Учитывая полученные результаты исследования и ввиду небольшого числа пациентов в каждой из групп, мы объединили больных в три цитогенетические группы:

- 1) пациенты с наличием перестроек генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)* ($n=11$);
- 2) пациенты с нормальным кариотипом ($n=38$; отсутствие аберраций по данным СЦИ и FISH);
- 3) пациенты с другими цитогенетическими нарушениями ($n=66$).

При анализе ОВ, БРВ и ВРР в представленных группах выявлены статистически значимые различия. В группе больных с перестройками генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)* БРВ статистически значимо ниже ($p<0,0001$), а ВРР выше ($p<0,0001$) по сравнению с данными показателями в других группах (рис. 2).

По данным проведенного многофакторного анализа статистически значимое влияние на БРВ (HR – 176,9, $p<0,0001$) и ВРР (HR – 6,4, $p=0,02$) оказали только два признака – наличие перестроек генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)*.

Обсуждение

Несмотря на сниженную интенсивность химиотерапевтического воздействия, предусмотренного протоколом ОЛЛ-2009, и малое число выполненных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), анализ долгосрочных результатов лечения продемонстрировал довольно высокие показатели 5-летней ОВ (74%) и БРВ (77%) больных. Важно подчеркнуть, что у 68 (59,1%) из 115 пациентов возраст на момент включения в протокол лечения составил меньше 30 лет (медиана 26,5 лет), т.е., это пре-

имущественно молодые пациенты. Статистически значимо лучшие показатели ОВ и БРВ ($p<0,0001$ и $p=0,03$ соответственно) в группе больных до 30 лет продемонстрированы на рис. 3. Значительная эффективность лечения у подростков/молодых взрослых по «педиатрическим» протоколам показана в работах многих исследовательских групп, поэтому этот факт не является удивительным. Кроме того, около 90% больных проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, что по результатам предшествующего анализа является независимым и благоприятным прогностическим фактором [2].

По данным предыдущего исследования по изучению факторов риска в протоколе ОЛЛ-2009 установлено, что для В-ОЛЛ среди общеизвестных факторов имеют существенное значение возраст, инициальный лейкоцитоз, высокая активность ЛДГ, выявление $t(4;11)$; для Т-ОЛЛ – ни один из вышеперечисленных факторов. В многофакторный анализ включен лишь один цитогенетический параметр – наличие транслокации $t(4;11)$ [5]. Мы смогли изучить цитогенетический профиль у 115 взрослых пациентов с Рн-негативным ОЛЛ и выявить ряд цитогенетических аномалий, которые являются факторами прогноза при выбранной терапевтической тактике.

Частота выявления клональных хромосомных нарушений у взрослых больных ОЛЛ в нашем исследовании составила 67%, что коррелирует с результатами исследования CALGB (69%), SWOG-9400 (70%) и других исследовательских групп (66–85%) [6–10].

При FISH-исследовании у 61 (53%) из 115 больных обнаружены хромосомные аберрации. Делеция $9p21/CDKN2A$ является наиболее частым структурным нарушением у нашей когорты больных – 24,3% ($n=28$). Высокая частота выявления делеции $9p21/CDKN2A$ при ОЛЛ согласуется с исследованиями других авторов [5, 11]. По данным литературы, делеция $9p21/CDKN2A$ чаще выявляется при Т-ОЛЛ, и у этих больных выявлен ряд характерных клинико-лабораторных особенностей, таких как гиперлейкоцитоз, спленомегалия, лимфаденопатия [12, 13]. По результатам нашего исследования подобной корреляции не выявлено. При сопоставлении клинико-лабораторных показателей установлено, что у больных с делецией $9p21/CDKN2A$ отмечается более высокая активность ЛДГ в крови (среднее значение 1533 Ед/л, при $p=0,02$) в сравнении с пациентами, у которых делеции не выявлено. При анализе ОВ и БРВ больных в группах с делецией и без делеции $9p21/CDKN2A$ статистически значимых различий не выявлено. По данным исследования GIMEMA, 5-летняя БРВ у больных с делецией $CDKN2A$ оказалась выше, чем у больных с другими общеизвестными цитогенетическими нарушениями (40% против 20%, $p<0,0001$) [5]. В исследовании Na Xu и соавт. у больных с делецией $9p21/CDKN2A$ 3-летняя ОВ и БРВ оказались ниже в сравнении с больными без делеции (30 и 20% против 52 и 38%, при p равном 0,001 и 0,01 соответственно) [11]. В исследовании тех же авторов вероятность развития рецидива у больных с делецией $9p21/CDKN2A$ была статистически значимо выше, чем у больных без делеции. По данным нашего исследования, напротив, вероятность развития рецидива оказалась ниже в группе больных с делецией $9p21/CDKN2A$, чем в группе больных без делеции ($p=0,01$). Таким образом, в рамках терапевтического протокола ОЛЛ-2009 делеция $9p21/CDKN2A$ не является фактором неблагоприятного прогноза.

Вторым по численности структурным нарушением, по данным нашего исследования, являлись перестройки локуса гена *MLL/t(11q23)* – 7,8% ($n=9$). Частота обнаружения

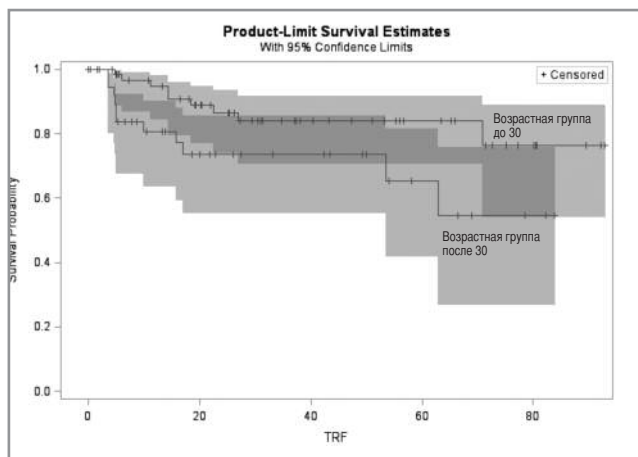


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от возраста.

данной аберрации при ОЛЛ также согласуется с данными литературы [14]. В исследовании UKALL среди пациентов с Rh-негативным ОЛЛ у 69 (9%) пациентов выявлены перестройки локуса гена *MLL/t(11q23)*. У большинства больных ($n=54$) выявлена $t(4;11)$, у остальных больных установлены другие транслокации с вовлечением локуса 11q23 гена *MLL* [например, у 6 пациентов обнаружена $t(11;19)$]. Особенностью этого подтипа ОЛЛ является наличие у больных в дебюте заболевания гиперлейкоцитоза. По данным нашего исследования, эта закономерность также подтверждена (среднее количество лейкоцитов в крови у больных составило $112 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,0016$). Кроме того, результаты нашего исследования показали, что у больных с перестройками локуса гена *MLL/t(11q23)* выявлено высокое содержание бластных клеток в крови (медиана 80%, $p=0,016$). В исследовании UKALL у всех пациентов с $t(4;11)$ установлен В-ОЛЛ, у 40% больных с другими перестройками локуса 11q23 гена *MLL* установлен Т-ОЛЛ. По данным нашего исследования, у 2 больных из 9 выявлен Т-ОЛЛ, но мы не проводили идентификацию конкретных генов-партнеров, вовлеченных в перестройки локуса 11q23. Несмотря на то что у 5 больных из 9 проведена алло-ТСКК, по данным однофакторного и многофакторного анализа наличие перестроек локуса гена *MLL/t(11q23)* оказало значимое влияние на БРВ (HR – 176,9, $p < 0,0001$) и ВРР (HR – 6,4, $p=0,02$). Аналогичные результаты получены в работах большинства исследовательских групп [15–18]. Приводимые данные свидетельствуют о том, что, несмотря на применение разных терапевтических протоколов и алло-ТСКК, наличие перестроек локуса гена *MLL/t(11q23)* у больных ОЛЛ является независимым фактором неблагоприятного прогноза.

Следующую группу по численности составили больные с делецией 17p13/*TP53* – 5,2% ($n=6$). Аналогичные данные представлены в работе А. Stengel и соавт., где у 5% взрослых больных Rh-негативным ОЛЛ обнаружена делеция 17p13/*TP53* [19]. Авторы выявили высокую частоту инактивации гена *TP53* у больных В-ОЛЛ, а также корреляцию с гипоплоидным и комплексным кариотипом, массивной гиперплоидией и перестройками локуса гена *c-MYC/t(8q24)*. У больных с инактивацией гена *TP53* 5-летний показатель ОВ оказался статистически значимо ниже, чем у пациентов без делеции (30% против 65%, $p < 0,0001$). По данным нашего исследования, при анализе ОВ, БРВ в группах пациентов с делецией 17p13/*TP53* и без делеции

статистически значимых различий не выявлено ($p=0,2$ и $p=0,6$ соответственно). Для понимания диагностической ценности инактивации гена *TP53* при ОЛЛ в рамках данного терапевтического протокола требуются дальнейшие исследования, в том числе и с применением молекулярно-генетических методов для выявления мутаций гена *TP53*.

Перестройки с вовлечением локуса 8q24 гена *c-MYC* выявлены у 2 (1,7%) больных. В исследовании GIMEMA выявлено 16 пациентов с перестройками локуса гена *c-MYC/t(8q24)*, что составило 2% от всей когорты больных с Rh-негативным ОЛЛ. У 8 пациентов установлен В-IV (зрелый) иммунофенотип, у 3 больных – пре-В-ОЛЛ, у 5 – общий В-ОЛЛ [5]. У наших больных иммунофенотип бластных клеток соответствовал пре-В-ОЛЛ. У одной больной выявлено крайне редкое сочетание $t(8;14)/c-MYC$ и $t(18;22)$ с вовлечением гена *BCL2*, что соответствует «double-hit» лимфоме, протекающей по типу острого лейкоза. Эффективность лечения по протоколу ОЛЛ-2009 у этих больных оказалась низкой, несмотря на достижение ПР, – пациенты погибли в течение первых 6 мес от начала лечения в результате прогрессии острого лейкоза. Аналогичные результаты продемонстрированы в других исследованиях [7, 20]. Согласно данным литературы, в клинической картине у больных ОЛЛ с перестройками локуса гена *c-MYC/t(8q24)* часто отмечаются гиперлейкоцитоз, лимфаденопатия и вовлечение ЦНС [20]. Учитывая малое число больных ($n=2$) в нашем исследовании, у которых выявлены перестройки локуса гена *c-MYC/t(8q24)*, оценить клинико-лабораторные особенности у данной группы сложно. В целом низкая эффективность терапии у больных с перестройками локуса гена *c-MYC/t(8q24)* при использовании протоколов лечения ОЛЛ согласуется с данными литературы [7, 20].

У всех больных В-ОЛЛ мы провели тестирование с locus-специфическими зондами для выявления $t(1;19)$ и $t(12;21)/iAMP21$. $T(1;19)$ и $iAMP21$ выявлены по 1 случаю каждая. Ни у одного больного не выявлено $t(12;21)/ETV6-RUNX1$. Редкость обнаружения вышеперечисленных аберраций у взрослых больных (в отличие от детей) согласуется с данными литературы. Так, $t(1;19)$ и $t(12;21)$ встречается менее чем в 3% случаев В-ОЛЛ у взрослых, а выявление $iAMP21$ не описано у больных старше 25 лет [7, 21, 22]. Оценить клинико-лабораторные особенности, прогностическое значение каждой из аберраций в рамках протокола ОЛЛ-2009 не представляется возможным ввиду редкости данных нарушений.

По результатам СЦИ среди aberrантного кариотипа (51,5%) самую многочисленную группу составили больные с численными нарушениями. Гиперплоидный набор хромосом (≥ 47) выявлен у 27,2% больных, гипоплоидный (≤ 45 хромосом) – у 5,1% больных. У 19,2% больных выявлены структурные перестройки. Комплексные нарушения кариотипа обнаружены у 9,1% больных. Частота выявления численных нарушений кариотипа в целом согласуется с данными литературы. Установлено, что численные нарушения кариотипа являются факторами прогноза при ОЛЛ: гиперплоидия – фактор благоприятного прогноза, гипоплоидия – фактор неблагоприятного прогноза [5, 7]. По данным нашего исследования, 5-летняя ОВ больных с гипоплоидным кариотипом ниже, чем в группах с нормальным кариотипом и гиперплоидией, хотя различия не достигли достоверных значений (30% против 79 и 70% соответственно при $p=0,06$).

По данным исследования А. V. Moorman и соавт., комплексные нарушения кариотипа (5 хромосомных аберраций

и более) у больных ОЛЛ являются фактором неблагоприятного прогноза: показатели 5-летней ОБ и БРВ составили 25 и 21% соответственно ($p < 0,009$ и $p < 0,027$) [7]. По данным нашего исследования, такой корреляции не выявлено.

Заключение

В течение последних десятилетий проведено большое число исследований, показывающих принципиальную роль хромосомных нарушений при ОЛЛ. Определены группы благоприятного «цитогенетического» прогноза, неблагоприятного и промежуточного. При этом в различных исследованиях цитогенетические факторы определяются по-

разному. Безусловно, это может быть связано с различиями в той или иной терапевтической стратегии и интенсивности лечения ОЛЛ, благодаря чему ряд aberrаций теряют свою прогностическую значимость. Мы установили, что неблагоприятными прогностическими факторами в рамках терапевтического воздействия, предусмотренного протоколом ОЛЛ-2009, являются перестройки генов *MLL/t(11q23)* и *c-MYC/t(8q24)*. Делеции генов *CDKN2A/9p21* и *TP53/17p13*, численные и комплексные нарушения кариотипа не являются факторами прогноза у взрослых больных Ph-негативным ОЛЛ при использовании протокола ОЛЛ-2009.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: Учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013: 72-73. [Volkova SA, Borovkov NN. Fundamentals of clinical Hematology: a Training manual. N. Novgorod: publishing house of Nizhny Novgorod state medical Academy, 2013: 72-73. (In Russ.)]. ISBN 978-5-7032-0882-3.
2. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Ахмерзаева З.Х., Гаврилина О.А., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Бондаренко С.Н., Баранова О.Ю., Капорская Т.С., Рыльцова Т.В., Зотина Т.П., Зинина Е.Е., Самойлова О.С., Елуферьева А.С., Гаврилова Л.В., Константинова Т.С., Лапин В.А., Приступа А.С., Капранов К.Д., Обухова Т.Н., Гальцева И.В., Русинов М.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска на протоколе ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2016; 88(7): 15-24. [Parovichnikova EN, Sokolov AN, Troitskaya VV, Klyasova GA, Rusinov MA, Akhmerzaeva ZKh, Kuz'mina LA, Bondarenko SN, Baranova OY, Kaporskaya TS, Zotina EN, Zinina EE, SamoiloVA OS, Gavrilova LV, Kaplanov KD, Konstantinova TS, Lapin VA, Kravchenko SK, Gribanova EO, Zvonkov EE, Gavrilina OA, Baskhaeva GA, Galstyan GM, Obukhova TN, Gal'tseva IV, Kulikov SM, Savchenko VG. Acute Ph-negative lymphoblastic leukemias in adults: Risk factors in the use of the ALL-2009 protocol. *Ter Arkh*. 2016; 88(7):15-24. (In Russ.)]. PMID: 27459610
3. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Ахмерзаева З.Х., Кузьмина Л.А., Менделеева Л.П., Клясова Г.А., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Бондаренко С.Н., Баранова О.Ю., Капорская Т.С., Рыльцова Т.В., Низамутдинова А.С., Загоскина Т.П., Зинина Е.Е., Самойлова О.С., Климович А.В., Карякина Е.А., Елуферьева А.С., Гаврилова Л.В., Константинова Т.С., Торопова И.Ю., Приступа А.С., Вопилина Н.А., Тикунова Т.С., Скаморина О.П., Капранов К.Д., Обухова Т.Н., Гальцева И.В., Русинов М.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Промежуточные результаты по лечению острых Ph-негативных лимфобластных лейкозов у взрослых больных (итоги Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (RALL)). *Онкогематология*. 2014; 9(3): 6-15. [Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Sokolov AN, Akhmerzaev ZH, Kuzmina LA, Mendeleeva LP, Klasowa GA, Kravchenko SK, Gribanova EO, Bondarenko SN, Baranov OYu, Kaporskaya T S, Rylova TV, Nizamutdinov AS, Zagoskina TP, Zinin EI, SamoiloV OS, Klimovich AV, Karyakina EA, Lufarov AS, Gavrilova LV, Konstantinova TS, Toropova IYu, Attack AS, Topilina NA, Tikunova TS, Samarina OP, Kaplanov KD, Obukhova TN, Galtseva IV, Rusyn MA, Kulikov SM, Savchenko VG. Intermediate results on treatment of acute Ph-negative lymphoblastic leukemia in adult patients (results of the Russian research group on treatment of acute lymphoblastic leukemia (RALL)). *Hematology*. 2014; 9 (3): 6-15. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-6-15
4. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Edit. F.Mitelman. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Publ. in collaboration with Cytogenetics and Cell Genetics. ISCN, 1995.
5. Shih LY, Chou TB, Liang DC, Tzeng YS, Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH. Lack of TEL-AML1 fusion transcript resulting from a cryptic t(12;21) in adult B lineage acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Leukemia*. 1996; 10(9): 1456-1458. PMID:8751462
6. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, Tafuri A, Vignetti M, Vitale A, Cuneo A, Castoldi G, Saglio G, Pane F, Mecucci C, Camera A, Specchia G, Tedeschi A, Di Raimondo F, Fioritoni G, Fabbiano F, Marmont F, Ferrara F, Casavilla N, Todeschini G, Nobile F, Kropp MG, Leoni P, Tabilio A, Luppi M, Annino L, Mandelli F, Foà R. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood*. 2005; 105(9): 3434-3441. doi: 10.1182/blood-2004-07-2922
7. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wiernik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW. Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007; 109 (8): 3189-3197. doi: 10.1182/blood-2006-10-051912
8. The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood*. 1996; 87(8): 3135-3142. PMID: 8605327
9. Vey N, Thomas X, Picard C, Kovascovicz T, Charin C, Cayuela JM, Dombret H, Dastuge N, Huguet F, Bastard C, Stamatoulas A, Giollant M, Tourmilhac O, Macintyre E, Buzyn A, Bories D, Kuentz M, Dreyfus F, Delannoy A, Raynaud S, Gratecos N, Bordessoule D, de Botton S, Preudhomme C, Reman O, Troussard X, Pigneux A, Bilhou C, Vernant JP, Boucheix C, Gabert J. GET-LALA Group the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Allogeneic transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia*. 2006; 20: 2155-2161. doi: 10.1038/sj.leu.2404420
10. Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, Carroll AJ, Tantravahi R, Block AW, Pettenati MJ, Le Beau MM, Frankel SR, Stewart CC, Szatrowski TP, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood*. 1999; 93(11): 3983-3993. PMID: 10339508
11. Na Xu, Yuling Li, Xuan Zhou, Rui Cao, Huan Li, Qi-si Lu, Lin Li, Ziyuan Lu, Ji-xian Huang, Jing Sun, Qi-fa Liu, Qing-feng Du, Xiao-li Liu. CDKN2 Gene Deletion as Poor Prognosis Predictor Involved in the Progression of Adult BLineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Cancer*. 2015; 6(11): 1114-1120. doi: 10.7150/jca.11959
12. Anu Usvasalo, Suvi Savola, Riikka Raty, Kim Vetteranta, Arja Harila-Saari, Pirjo Koistinen, Eeva-Riitta Savolainen, Erkki Elonen, Ulla M. Saarinen-Pihkala, Sakari Knuutila. CDKN2A deletions in acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults – CGH study. *Leukemia Research*. 2008; 32: 1228-1235. doi: 10.1016/j.leukres.2008.01.014
13. Kim M, Yim S, Cho N, Kang SH, Ko DH, Oh B, Kim TY, Min HJ, She CJ, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS, Yoon SS, Kim BK, Shin HR, Han KS, Cho HI, Lee DS. Homozygous deletion of CDKN2A (p16, p14) and CDKN2B (p15) genes is a poor prognostic factor in adult but not in

- childhood Blineage acute lymphoblastic leukemia: a comparative deletion and hypermethylation study. *Cancer Genet Cytogenetic*. 2009; 195: 59-65. doi: 10.3892/ol.2016.4169
14. Slany R. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica*. 2009; 94 (7): 984-993. doi:10.3324/haematol.2008.002436
15. Christine J. Harrison, Anthony V. Moorman, Kerry E. Barber, Zoë J. Broadfield, Kan L. Cheung, Rachel L. Harris, G. Reza Jalali, Hazel M. Robinson. Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia: a UK Cancer Cytogenetics Group study. *Br J Haematol*. 2005; 129(4): 520-530. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05497.x
16. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, Watmore AE, Cheung KL, Swanton S, Secker-Walker LM. on behalf of the European 11q23 Workshop participants. Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23) – a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia*. 1998; 12(5): 779-787. doi: 10.1038/sj.leu.2401012
17. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002; 359(9321): 1909-1915. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2
18. Raimondi SC, Peiper SC, Kitchingman GR, Behm FG, Williams DL, Hancock ML, Mirro J. Childhood acute lymphoblastic leukemia with chromosomal breakpoints at 11q23. *Blood*. 1989; 73(6): 1627-1634.
19. Stengel A, Kern W, Haferlach T, Meggendorfer M, Fasan A, Haferlach C. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases. *Leukemia*. 2017; 31: 705-711. doi: 10.1038/leu.2016.263
20. Angi M, Kamath V, Yuvarani S, Meena J, Sitaram U, Manipadma MT, Nair S, Ganapule A, Fouzia NA, Abraham A, Viswabandya A, Poonkuzhali B, George B, Mathews V, Srivastava A, Srivastava VM. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017; 10(3): 126-134. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.03.002
21. Harewood L, Robinson H, Harris R, Al Obaidi MJ, Jalali GR, Martineau M, Moorman AV, Sumption N, Richards S, Mitchell C, Harrison CJ. Amplification of AML1 on a duplicated chromosome 21 in acute lymphoblastic leukemia: a study of 20 cases. *Leukemia*. 2003 (Mar); 17(3): 547-53. doi: 10.1038/sj.leu.2402849
22. Jabbar Al-Obaidi MS, Martineau M, Bennett CF, Franklin IM, Goldstone AH, Harewood L, Jalali GR, Prentice HG, Richards SM, Roberts K, Harrison CJ. ETV6/AML1 fusion by FISH in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2002; 16(4): 669-674. doi: 10.1038/sj.leu.2402435

Поступила 15.03.2018