

10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110

Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей

Ю.В. Ольшанская, О.И. Солдаткина, Е.Н. Никитин, Н.М. Тимофеева, А.Н. Казакова, О.И. Быданов, Л.И. Жарикова, А.М. Попов, А.А. Червова, С.Н. Лагойко, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Выявление генетических маркеров неблагоприятного прогноза имеет принципиальное значение для выбора тактики терапии острых лимфобластных лейкозов из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Гиподиплоидный кариотип при ВП-ОЛЛ имеет крайне неблагоприятное значение и является критерием стратификации пациентов в группу высокого риска. Несмотря на это, показатели выживаемости пациентов с гиподиплоидным кариотипом остаются невысокими. В отечественных протоколах терапии острых лимфобластных лейкозов у детей гиподиплоидный кариотип не входит в критерии стратификации пациентов на группы риска. С целью определить прогностическое значение и клинические характеристики ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом нами были проанализированы показатели выживаемости 2700 пациентов, включенных в многоцентровое исследование. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Всем больным было проведено исследование методами кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). У 27 пациентов был выявлен гиподиплоидный кариотип. У 18 из 27 больных имел место гиподиплоидный клон по данным кариотипирования, у 2 – удвоение околорапloidного клона по данным кариотипирования и FISH, у 7 пациентов с нормальным кариотипом или отсутствием митозов гиподиплоидия была установлена только на основании результатов исследования методом FISH. Для ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией характерно повышенное число лейкоцитов в дебюте заболевания. Медиана количества лейкоцитов составила $24,2 (3,4-206,0) \times 10^9/\text{л}$ против $10,3 (0,2-1290,0) \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе. Число пациентов с инициальным лейкоцитозом менее $30 \times 10^9/\text{л}$ было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0062$). Ремиссия была достигнута у 26 из 27 больных. Бессобытийная выживаемость пациентов с гиподиплоидией была существенно ниже, чем в группе больных без гиподиплоидии: $50 \pm 11\%$ против $72 \pm 8\%$ ($p < 0,0001$). Общая выживаемость составила $64 \pm 10\%$ и $90 \pm 1\%$ соответственно ($p < 0,0001$). Кумулятивная вероятность развития рецидива при гиподиплоидном кариотипе составила $42,6 \pm 10,9\%$ против $22,3 \pm 8,1\%$ в контрольной группе ($p < 0,0001$). Пациенты, получавшие более интенсивную терапию согласно группам промежуточного и высокого риска, имели более высокие показатели выживаемости, нежели больные из группы стандартного риска: $62 \pm 13\%$ против $40 \pm 15\%$ ($p = 0,59$), кумулятивная вероятность развития рецидива в зависимости от группы риска составила $26,4 \pm 12,1\%$ и $60 \pm 16,9\%$ соответственно ($p = 0,19$). Наибольший риск развития рецидива наблюдался в группе, объединяющей пациентов с околорапloidным набором хромосом и низкой гиподиплоидией (26–39 хромосом; $52,9 \pm 14,4\%$), бессобытийная выживаемость в этой группе составила $36 \pm 13\%$. Результаты терапии пациентов с ВП-ОЛЛ и гиподиплоидией по отечественному протоколу оказались сравнимы с общемировыми. Пациенты с ВП-ОЛЛ и гиподиплоидией изначально должны быть стратифицированы на наиболее интенсивную ветвь терапии. Для выявления гиподиплоидии обязательно выполнение стандартного кариотипирования, при необходимости дополняемого исследованием методом FISH.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, гиподиплоидный кариотип, хромосомы, дети, прогноз

Ольшанская Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 97–110. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 16.02.2021

Принята к печати 12.03.2021

Контактная информация:

Ольшанская Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yuliashanskaya@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 16.02.2021

Accepted 12.03.2021

A hypodiploid karyotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Yu.V. Olshanskaya, O.I. Soldatkina, E.N. Nikitin, N.M. Timofeyeva, A.N. Kazakova, O.I. Bydanov, L.I. Zharikova, A.M. Popov, A.A. Chervova, S.N. Lagoyko, E.A. Zerkalenkova, Yu.V. Rumiyanseva, A.I. Karachunskiy

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Yuliya V. Olshanskaya,
cand. med. sci., Head of the Laboratory
of Cytogenetics and Molecular Genetics,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com

The detection of genetic markers associated with poor prognosis is crucial to the selection of an appropriate treatment plan for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). A hypodiploid karyotype in patients with BCP-ALL has an unfavorable impact and serves as a criterion for the stratification of patients into a high-risk group. However, the survival rates of patients with a hypodiploid karyotype remain poor. Russian treatment protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia do not include a hypodiploid karyotype in risk stratification criteria. In order to determine the prognostic value of a hypodiploid karyotype and the clinical characteristics of BCP-ALL in patients with a hypodiploid karyotype, we analyzed the survival rates of 2,700 patients included in a multicenter study. Our study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. All patients underwent karyotyping and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) testing. A hypodiploid karyotype was detected in 27 patients. Eighteen out of 27 patients had a hypodiploid clone (according to karyotyping results), 2 patients had a doubled near-haploid clone (according to karyotyping and FISH results); in 7 patients with a normal karyotype or in the absence of mitosis, hypodiploidy was determined only by FISH test. BCP-ALL with hypodiploidy is usually associated with increased WBC count at disease onset. The median WBC count in the study group was $24.2 (3.4-206.0) \times 10^9/l$ vs $10.3 (0.2-1290.0) \times 10^9/l$ in the control group. The number of patients with initial leukocytosis $< 30 \times 10^9/l$ in the study group was significantly lower than in the control group ($p < 0.062$). Remission was achieved in 26/27 patients. The event-free survival rates in patients with hypodiploidy were significantly lower than in those without hypodiploidy: $50 \pm 11\%$ vs $72 \pm 8\%$ ($p < 0.0001$). The overall survival was $64 \pm 10\%$ and $90 \pm 1\%$, respectively ($p < 0.0001$). The cumulative incidence of relapse in patients with a hypodiploid karyotype was higher ($42.6 \pm 10.9\%$) than in the controls ($22.3 \pm 8.1\%$) ($p < 0.0001$). The patients who received more intense treatment for intermediate- and high-risk groups showed better survival rates than those in the standard-risk group: $62 \pm 13\%$ vs $40 \pm 15\%$ ($p = 0.59$); the cumulative incidence of relapse according to the risk group was $26.4 \pm 12.1\%$ and $60 \pm 16.9\%$, respectively ($p = 0.19$). The highest risk of relapse was observed in a group that included patients with near-haploidy and low hypodiploidy (26–39 chromosomes; $52.9 \pm 14.4\%$). The event-free survival in this group was $36 \pm 13\%$. The results of treatment of patients with BCP-ALL and hypodiploidy according to the national guidelines turned out to be comparable to the international ones. Patients with BCP-ALL and hypodiploidy should be initially stratified to the most intense treatment arm. In order to identify patients with hypodiploidy, standard karyotyping is required; where needed, it can be supplemented by FISH analysis.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, hypodiploid karyotype, chromosomes, children, prognosis

Olshanskaya Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 97–110.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110

В настоящее время в развитых странах общая выживаемость (OS) детей с острыми лимфобластными лейкозами из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) достигает 85–95%. Это стало возможным благодаря аккуратной стратификации пациентов на группы риска на основе выделения генетических маркеров неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания и результатов мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ), совершенствованию химиотерапии и своевременной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Тем не менее для нескольких генетических вариантов ВП-ОЛЛ результаты терапии остаются неудовлетворительными, в первую очередь за счет высокой частоты развития рецидивов, как правило, инкурабельных. К неблагоприятным генетическим вариантам сегодня относят ВП-ОЛЛ с $t(9;22)(q34;q22)/BCR-ABL1$, перестройками гена *KMT2A*, с гиподиплоидным кариотипом (44 хромосомы и менее), с очень редкой, но крайне неблагоприятной перестройкой $t(17;19)(q22;p13)/E2A-HLF$, с внутривхромосомной амплификацией длинного плеча хромосомы 21 (iAMP21), BCR/ABL1-подобные лейкозы, ВП-ОЛЛ с делециями гена *IKZF1* в сочетании с делециями других ключевых генов и ряд других редко встречающихся перестроек (*MDF2*, *PAX5*). Для некоторых из этих генетических вариантов применяются новые персонализированные подходы к терапии, такие

как назначение ингибиторов тирозинкиназ, иммунотерапии и ингибиторов протеасом в дополнение к традиционным схемам терапии. Мониторинг МОБ также является неотъемлемой частью современной терапии острого лимфобластного лейкоза, необходимой в первую очередь для принятия решения об интенсификации лечения и проведении ТГСК.

При ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом бессобытийная выживаемость (EFS), несмотря на применение ТГСК и активное использование результатов определения МОБ, не превышает 60% [1, 2]. В западноевропейских и североамериканских протоколах лечения пациентов с ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным набором хромосом уже в момент диагностики заболевания однозначно стратифицируют в группу высокого риска. ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом представляет собой гетерогенную группу заболеваний с различным числом хромосом, набором мутаций и патогенетических механизмов и, как результат, различными, но весьма низкими показателями выживаемости. Исторически на основании данных кариотипирования выделяют три подгруппы: «высокая гиподиплоидия» (“high hypodiploidy”) – число хромосом 40–44 (в разных публикациях имеют место незначительные отличия: 40–43 или 42–44); «низкая гиподиплоидия» – число хромосом 31–39 (или 33–39) и случаи с окологаплоидным набором хромосом – 25–30 (или 25–32) [3–7]. В настоящее время паци-

ентов с 44 хромосомами часто исключают из анализа результатов терапии, так как EFS в этой подгруппе существенно выше, чем у больных с 43 хромосомами и менее (75% против 55,1% соответственно) [2].

Широко применяющийся в Российской Федерации (РФ) протокол лечения детей с острыми лимфобластными лейкозами группы «Москва–Берлин» не предусматривает выделения ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией в группу высокого риска. Целью данного исследования является необходимость оценить результаты терапии в этой группе пациентов и, возможно, изменить их стратификацию в будущем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты

Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз ВП-ОЛЛ, возраст от 1 года до 18 лет включительно, время регистрации в мультицентровом исследовании острых лимфобластных лейкозов у детей «Москва–Берлин» с 01.01.2010 по 01.01.2019, цитогенетический анализ материала в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2010 по 01.01.2019, терапия в рамках мультицентрового исследования острых лимфобластных лейкозов у детей «Москва–Берлин» (протоколы ALL-MB2008 и ALL-MB2015) в различных клиниках РФ.

Диагноз ВП-ОЛЛ устанавливали на основании стандартных морфологических и цитохимических критериев и данных иммунофенотипирования согласно критериям группы EGIL [8–10].

Цитогенетическое исследование

Кариотипирование клеток костного мозга проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методикам [11]. Исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с коммерческими ДНК-зондами для выявления химерных генов *ETV6-RUNX1*, *BCR-ABL1*, *E2A-PBX1*, перестроек генов *KMT2A*, *E2A*, к центромерам хромосом 4, 7, 10, 17 проводили последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Гибридизацию проводили согласно инструкциям фирм-производителей. Все цитогенетические данные описывали в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры ISCN 2016 [12].

Гиподиплоидным считали кариотип с числом хромосом менее 45 и в отсутствие характерных

перестроек: *t(12;21)(p13;q21)/ETV6-RUNX1*, *t(9;22)(q34;q22)/BCR-ABL1*, *t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1*, *t(17;19)(q22;p13)/E2A-HLF*, *t(4;11)(q13;q23)/KMT2A-AFF1*, других перестроек гена *KMT2A*, внутривнутрихромосомной амплификации гена *RUNX1* (*iAMP21*). При отсутствии митозов гиподиплоидный кариотип устанавливали на основании результатов исследования методом FISH. Наличие одного сигнала от изучаемых локусов при исследовании стратифицирующих транслокаций рассматривалось как моносомия по данной паре хромосом. Дополнительно проводилось исследование с ДНК-зондами к центромерам хромосом 4, 7, 10, 17.

В группу сравнения выживаемости и клинических характеристик вошли пациенты с ВП-ОЛЛ без гиподиплоидного кариотипа.

Статистика

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Для анализа количественных данных применяли критерии Манна–Уитни–Уилкоксона и Колмогорова–Смирнова. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера [13], для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический критерий log-rank [14]. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики острого лимфобластного лейкоза до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). Кумулятивная частота (CI) рассчитана согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [15], для сравнения рисков использовали метод Грея [16].

Многофакторный анализ был проведен с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, логистической регрессии и деревьев принятия решений (decision tree и random forest). Для анализа качества моделей применяли оценку функции правдоподобия и основанные на ней информационные критерии Акаике и Шварца, а также ROC-анализ.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (v.23.0, IBM Inc.), XLSTAT (Addinsoft) и R-statistics.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 01.01.2010 по 01.01.2019 в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ

ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были обследованы 2700 пациентов с ВП-ОЛЛ: 868 больных, получавших терапию по протоколу ALL-MB2008, и 1832 пациента, получавших терапию по протоколу ALL-MB2015, что составляет 28,1% и 61,1% соответственно от общего числа включенных в исследования ALL-MB2008 и ALL-MB2015 пациентов (3087 и 3000 больных соответственно).

Цитогенетическое исследование

Гиподиплоидный кариотип на основании комбинированных данных кариотипирования и исследования методом FISH был выявлен у 15 пациентов из протокола ALL-MB2008 и у 12 больных из протокола ALL-MB2015 (всего 27 пациентов). Контрольные группы включали в себя пациентов с ВП-ОЛЛ без гиподиплоидии и составили 853 и 1820 больных соответственно (всего 2673 пациента).

Из 27 пациентов у 18 имел место гиподиплоидный клон по данным кариотипирования, у 2 – удвоение околোগаплоидного клона по данным кариотипирования и FISH, у 7 пациентов с нормальным кариотипом или отсутствием митозов гиподиплоидия была установлена только на основании результатов исследования методом FISH (рисунки 1 и 2). Цитогенетическая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

В 4 случаях число хромосом соответствовало понятию «высокая гиподиплоидия», в 4 случаях – «низкая гиподиплоидия» и в 10 случаях выявлен околোগаплоидный кариотип. В остальных случаях ($n = 9$) точно определить подгруппу гиподиплоидии не представилось возможным из-за недостаточного количества материала, но по данным исследования FISH отсутствовали 3 хромосомы и более (таблица 1). В большинстве случаев «высокой гиподиплоидии»

Рисунок 1

А – гиподиплоидный кариотип: 26,XY, +14, +21; Б – удвоенный гиподиплоидный кариотип (субклон): 52,XY, +X, +Y, +14, +14, +21, +21

Figure 1

А – a hypodiploid karyotype: 26,XY, +14, +21; Б – a doubled hypodiploid karyotype (subclone): 52,XY, +X, +Y, +14, +14, +21, +21

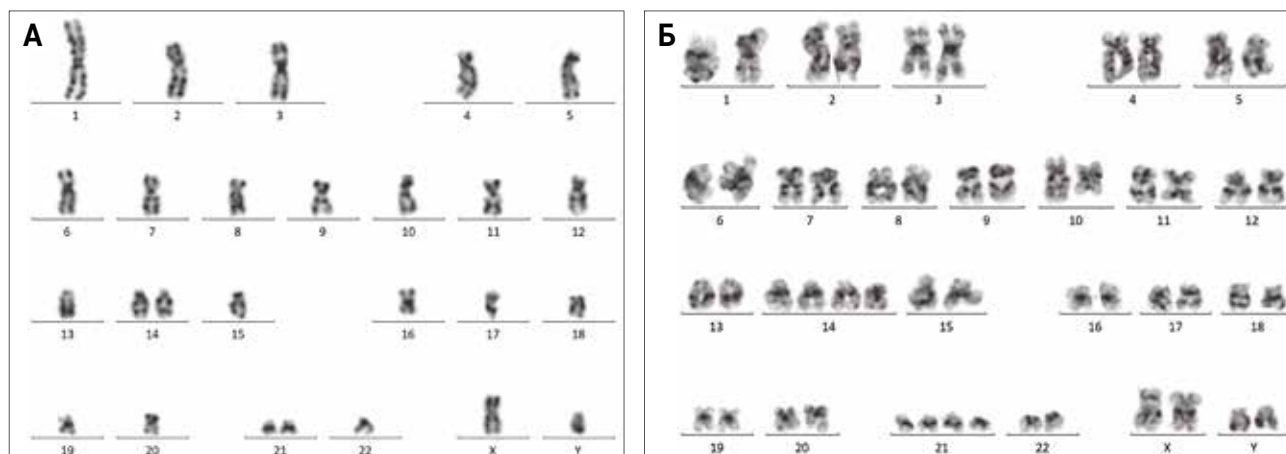


Рисунок 2

Распределение сигналов при исследовании методом FISH у пациента с гиподиплоидным клоном с кариотипом 46,XX [5]

А – моносомия 12 и 21 при исследовании с ДНК-зондом к t(12;21)(p13;q21)/ETV6-RUNX1; Б – моносомия 22 при исследовании с ДНК-зондом к t(9;22)(q34;q22)/BCR-ABL1; В – моносомия 7 при исследовании с ДНК-зондом к центромерам хромосом 7 и 8

Figure 2

FISH signal patterns in a patient with a hypodiploid clone with a 46,XX karyotype [5]

А – monosomy 12 and 21 detected using the t(12;21)(p13;q21)/ETV6-RUNX1 DNA probe; Б – monosomy 22 detected using the t(9;22)(q34;q22)/BCR-ABL1 DNA probe; В – monosomy 7 detected using DNA probes for chromosome 7 and 8 centromeres

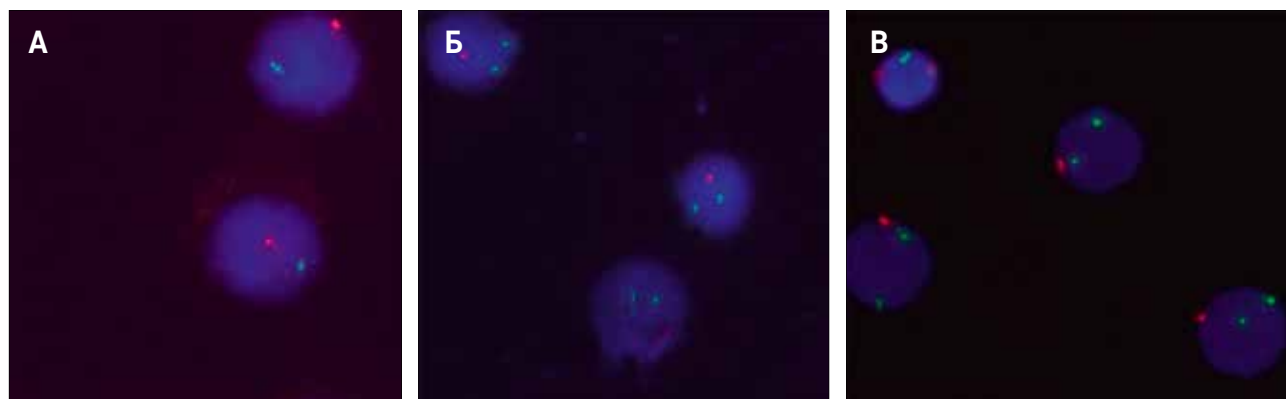
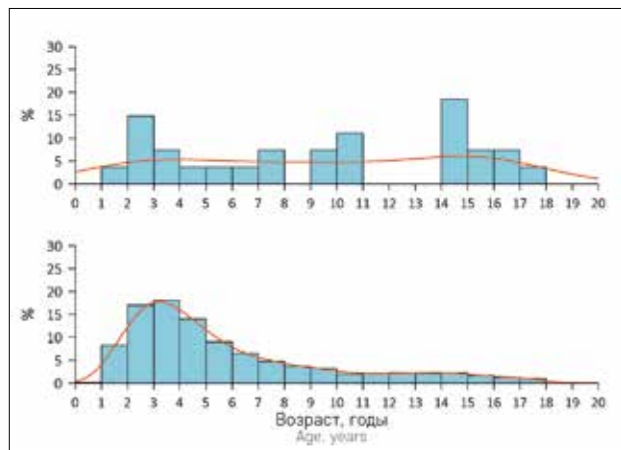


Рисунок 3

Распределение по возрасту пациентов с гиподиплоидией (верхний график) и больных контрольной группы (нижний график)

Figure 3

Age distribution of the patients with hypodiploidy (the upper graph) and the controls (the lower graph)



имели место различные структурные перестройки, в том числе у 1 пациента (N9221) выявлена перестройка гена *IgH*. Из-за отсутствия материала для дальнейшего исследования ген-партнер в этой перестройке выявить не представилось возможным. В 7 случаях имело место удвоение гиподиплоидного клона.

Клинико-гематологическая характеристика

Медиана возраста пациентов с гиподиплоидным кариотипом составила 10,4 (1,2–17,1) года. По сравнению с контрольной группой среди больных с гиподиплоидным кариотипом значительно преобладали пациенты старше 10 лет ($p < 0,0001$). Возрастного пика заболевания выявлено не было (рисунок 3). Мальчики и девочки заболевали приблизительно с равной частотой. Сравнительная клинико-гематологическая характеристика пациентов представлена в таблицах 2 и 3. Все пациенты имели фенотип CD10-позитивного ВП-ОЛЛ.

Для ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией характерно повышенное число лейкоцитов в дебюте заболевания. Медиана количества лейкоцитов составила $24,2 (3,4–206) \times 10^9/\text{л}$ против $10,3 (0,2–1290,0) \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе. Число пациентов с начальным лейкоцитозом менее $30 \times 10^3/\text{мл}$ было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0062$). Поражение центральной нервной системы имело место у 2 пациентов.

Клинико-гематологические характеристики пациентов были сопоставимы в протоколах ALL-MB2015 и ALL-MB2008. В протоколе ALL-MB2015 достоверно больше больных получили терапию в соответствии с группой промежуточного риска, чем в протоколе ALL-MB2008 (таблица 3).

Результаты терапии

Ремиссия на 36-й день терапии была достигнута у 26 из 27 пациентов. После продолжения лечения в соответствии с группой высокого риска у не достигшего ремиссии пациента полная ремиссия была достигнута у всех больных. Один пациент погиб в ремиссии заболевания от инфекционных осложнений. Результаты терапии в общей группе ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом и отдельно по каждому из протоколов представлены в таблицах 4–7 и на рисунках 4–7.

Медиана наблюдения в протоколе ALL-MB2008 составила 4,35 года для пациентов с гиподиплоидным кариотипом и 6,12 года для контрольной группы, в протоколе ALL-MB2015 – 1,6 и 2,55 года соответственно.

Ответ на терапию на 8-й и 15-й дни у пациентов с гиподиплоидией достоверно не отличался от контрольной группы. Ремиссия была достигнута у 26 из 27 пациентов. В группу высокого риска были стратифицированы 6 (22,2%) больных с гиподиплоидным кариотипом, что достоверно выше, чем в контрольной группе (7,4%; $p = 0,0037$). В группу стандартного риска были определены 10 пациентов, в группу высокого и промежуточного риска – 17 больных.

EFS пациентов с гиподиплоидией составила $50 \pm 11\%$, в контрольной группе – $72 \pm 8\%$ ($p < 0,0001$). Отдельно в протоколах ALL-MB2008 и ALL-MB2015 EFS составила $53 \pm 13\%$ и $56 \pm 15\%$ соответственно.

У 10 (37%) из 27 пациентов с гиподиплоидией развился рецидив заболевания, что оказалось существенно больше, чем в контрольной группе (у 226 (8,5%) из 2673). Кумулятивная вероятность развития рецидива (CIR) при гиподиплоидном кариотипе составила $42,6 \pm 10,9\%$ против $22,3 \pm 8,1\%$ в контрольной группе ($p < 0,0001$). CIR для протоколов ALL-MB2008 и ALL-MB2015 составила $40 \pm 13,3\%$ и $36,1 \pm 15,9\%$ соответственно.

OS составила $64 \pm 10\%$ против $90 \pm 1\%$ в контрольной группе ($p < 0,0001$). Для протоколов ALL-MB2008 и ALL-MB2015 отдельно OS составила $73 \pm 11\%$ и $49 \pm 18\%$ соответственно.

При этом в группе высокого и промежуточного риска EFS была несколько выше, чем в группе стандартного риска: $62 \pm 13\%$ против $40 \pm 15\%$ ($p = 0,59$), CIR составила $26,4 \pm 12,1\%$ против $60 \pm 16,9\%$ соответственно ($p = 0,19$). Результаты терапии в зависимости от группы риска представлены на рисунке 6.

Для оценки показателей выживаемости в зависимости от количества хромосом в связи с небольшим числом наблюдений пациенты были поделены на 3 группы: с числом хромосом 26–39, 42–44 и с потерей неизвестного числа хромосом, но не менее 3 по данным исследования FISH (полностью определить число утраченных хромосом не представилось возможным из-за недостаточного коли-

чества материала). Наибольший риск развития рецидива наблюдался в группе, объединяющей пациентов с окологиподиплоидным набором хромосом и низкой гиподиплоидией (26–39 хромосом) (52,9 ± 14,4%), EFS в этой группе составила 36 ± 13% (рисунки 7).

При многофакторном анализе гиподиплоидный кариотип был независимым прогностическим фактором выживаемости и риска развития рецидива наряду с внутривитриномной амплификацией гена *RUNX1* (*iAMP21*), *t*(9;22)(q34;q22)/*BCR-ABL1*, *t*(4;11)(q13;q23)/*KMT2A-AFF1*, инициальным числом лейко-

Таблица 1

Результаты цитогенетического исследования пациентов с гиподиплоидией

Table 1

The results of cytogenetic testing in the patients with hypodiploidy

№	NN	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Результаты кариотипирования Karyotype test results	Результаты дополнительного исследования методом FISH FISH test results (additional testing)
MB2008					
1	9221	10,63	Женский Female	44,XX,add(3q),-15,-17[4]/46,XX[1]	Перестройка <i>IgH</i> <i>IgH</i> rearrangement
2	9202	2,32	Женский Female	27,XX,-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-11,-12,-17,-17,-18,-18,-20,-20[cp7]	
3	8198	14,20	Мужской Male	33-34[2]/66-68[6]	
4	7250	2,74	Женский Female	44,XX,-8,del(9)(p21),der(12)t(8;12)(q13;p11),-13[6]/46,XX[2]	
5	6913	4,28	Мужской Male	55-52,X,-Y,+X,+21,+21,+mar1x2,+mar2x2[cp6]/46,XY[1]	
6	6638	15,26	Женский Female	26,X,+der(X)?,+21[8]/49-50,XX,+X,+der(X),+der(X),-10,+21,+21[cp6]	
7	6409	15,32	Мужской Male	33-35,XY,-2,-3,-4,-6,-7,-9,-12,-13,-14,-22,+mar[6cp]	
8	4560	16,04	Мужской Male	Нет митозов No mitosis	Моносомия 1, 7, 12, 17 Monosomy 1, 7, 12, 17
9	3338	7,85	Женский Female	34-36,XX[2]/46,XX[20]	Моносомия 9, 10, 11 Monosomy 9, 10, 11
10	2886	2,65	Мужской Male	46,XY[10]	Моносомия 7, 9, 11, 12 Monosomy 7, 9, 11, 12
11	2801	14,96	Мужской Male	34-36,XY,-2,-3,-4,-5,-7,-13,-15,-17,-20,-22[4]/66-68,XY,+1,+1,+6,+6,+8,+8,+11,+12,+14,+15,+15,+16,+17,+18,+18,+18,+18,+19,+21,+21,+22,+22,+dmin[3]/46,XY[3]	
12	1323	14,69	Женский Female	46,XX[5]	Моносомия 7, 9, 12 Monosomy 7, 9, 12
13	6694	1,22	Мужской Male	42,XY,-3,-6,-7,iso(9q),13[2]	
14	1005	9,60	Женский Female	Нет митозов No mitosis	Моносомия 1, 2, 6, 9, 11, 12, 17, 22 Monosomy 1, 2, 6, 9, 11, 12, 17, 22
15	1778	3,69	Женский Female	Нет митозов No mitosis	Моносомия 1, 7, 9, 11, 12, 19, 22 Monosomy 1, 7, 9, 11, 12, 19, 22
MB2015					
16	25323	14,95	Мужской Male	Нет митозов No mitosis	Моносомия 7, 9, 12 Monosomy 7, 9, 12
17	17172	9,10	Мужской Male	22-25,XY[cp6]	
18	11982	17,10	Женский Female	26-28,XX,-1,-2,-3,4,-5,-7,-8,-9,-11,-12,-13,-15,-16,-17,-18,-19,-20,-22[cp9]/56,XXXX[2]	
19	30127	7,70	Женский Female	28,X,-X[2]	
20	16606	10,85	Женский Female	28-33,X[cp5]	
21	26242	16,22	Женский Female	46,XX[5]	Моносомия 1, 7, 9, 11, 12, 19, 21, 22 Monosomy 1, 7, 9, 11, 12, 19, 21, 22
22	28588	10,37	Мужской Male	37-43,XY,+11[6cp]/46,XY[2]	
23	30620	6,68	Женский Female	25,XX[5]	
24	19656	3,09	Мужской Male	27,X,-Y[8]	
25	24970	14,76	Мужской Male	Нет митозов No mitosis	Моносомия 7, 11, 12 Monosomy 7, 11, 12
26	21882	5,53	Мужской Male	26,XY,-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-10,-11,-12,-13,-15,-16,-17,-18,-19,-20,-22[5]/52,XY,+X,+Y,+14,+14,+21,+21[3]	
27	12122	3,00	Мужской Male	55-56,XY,+X,+Y,+10,+10,+14,+14,+21,+21[cp7]	Моносомия 1, 7, 9, 12, 19, 22 в 15% ядер Monosomy 1, 7, 9, 12, 19, 22 in 15% of nuclei

цитов и ответом на терапию на 15-й день лечения (таблица 7).

Из представленной группы 2 пациента получили аллогенную ТГСК: один от гаплоидентичного родственного донора, второй от HLA-совместимого родственного донора, оба пациента находились в первой клинико-гематологической ремиссии по основному заболеванию. По числу хромосом пациенты относились к группе с 42–44 хромосомами. Оба пациента живы.

О терапии рецидивов сведений нет. Ни один из 10 пациентов, развивших рецидив, не был зарегистрирован в противорецидивном протоколе ALL-REZ2014.

Таблица 2

Инициальные характеристики больных с гиподиплоидией и пациентов контрольной группы

Table 2

The initial characteristics of the patients with hypodiploidy and the controls

Параметр Parameter	Гиподиплоидия Hypodiploidy		Контроль Controls		p
	n	%	n	%	
Всего Total	27	100	2673	100	
Пол Gender					
Мальчики Boys	14	51,9	1426	53,3	0,8767
Девочки Girls	13	48,1	1247	46,7	
Возраст, годы Age, years					
< 3	5	18,5	682	25,5	0,4062
≥ 3 < 10	9	33,3	1589	59,4	0,0060
≥ 10	13	48,1	402	15	< 0,0001
Лейкоцитоз, × 10 ⁹ /л Leukocytosis, × 10 ⁹ /l					
< 30	13	48,1	1994	74,6	0,0017
≥ 30 < 50	6	22,2	245	9,2	0,0200
≥ 50 < 100	4	14,8	252	9,4	0,3417
≥ 100	4	14,8	180	6,7	0,0973
Увеличение селезенки, см Spleen enlargement, cm					
< 4	18	66,7	1880	70,3	0,6782
≥ 4	9	33,3	793	29,7	
Ответ на 8-й день* Response to therapy on Day 8*					
< 1000	20	90,9	2257	97,2	0,2711
≥ 1000	2	9,1	66	2,8	
Ответ на 15-й день* Response to therapy on Day 15*					
< 10	21	84,0	2087	88,1	0,7550
≥ 10	4	16,0	283	11,9	
Поражение центральной нервной системы Involvement of the central nervous system					
Да Yes	2	7,4	43	1,6	0,0191
Нет No	25	92,6	2630	98,4	
Группа риска Risk group					
SRG	10	37	1445	54,1	0,1161
ImRG/HRG	17	63	1228	45,9	

Примечание. * – ответ на 8-й и 15-й дни известен не у всех пациентов; SRG – группа стандартного риска; ImRG – группа промежуточного риска; HRG – группа высокого риска.

Notes. * – data on response to therapy on Day 8 and 15 are not available for all patients; SRG – standard risk group; ImRG – intermediate risk group; HRG – high risk group.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первое описание острого лимфобластного лейкоза с гипоплоидным кариотипом с 32 хромосомами и удвоенного субклона с 64 хромосомами появилось в 1979 г. [17]. Неблагоприятное прогностическое значение гиподиплоидного кариотипа было определено еще в 80-х годах XX века [18–20]. Однако результаты терапии этой группы пациентов по-прежнему неутешительны.

Частота встречаемости острых лимфобластных лейкозов с гиподиплоидным кариотипом существенно разнится от исследования к исследованию от 1 до 7%. Это связано с тем, что первоначально к гиподиплоидии относили все случаи с 45 хромосомами и менее, также были ограничены возможности

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с гиподиплоидией, получавших лечение в соответствии с протоколами ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

Table 3

A comparison of the patients with hypodiploidy treated according to the ALL-MB 2008 and the ALL-MB 2015 protocols

Параметр Parameter	ALL MB-2008		ALL MB-2015		p
	n	%	n	%	
Всего Total	15	100,0	12	100,0	
Пол Gender					
Мальчики Boys	7	46,7	7	58,3	0,5465
Девочки Girls	8	53,3	5	41,7	
Возраст, годы Age, years					
< 3	4	26,7	1	8,3	0,2229
≥ 3 < 10	4	26,7	5	41,7	0,4113
≥ 10	7	46,7	6	50,0	0,8632
Лейкоцитоз, × 10 ⁹ /л Leukocytosis, × 10 ⁹ /l					
< 30	9	60,0	4	33,3	0,1682
≥ 30 < 50	2	13,3	4	33,3	0,2141
≥ 50 < 100	2	13,3	2	16,7	0,8085
≥ 100	2	13,3	2	16,7	0,8085
Увеличение селезенки, см Spleen enlargement, cm					
< 4	11	73,3	7	58,3	0,4113
≥ 4	4	26,7	5	41,7	
Ответ на 8-й день* Response to therapy on Day 8*					
< 1000	13	86,7	7	100,0	0,4545
≥ 1000	2	13,3	0	0,0	
Ответ на 15-й день* Response to therapy on Day 15*					
< 10	13	86,7	8	80,0	0,5324
≥ 10	2	13,3	2	20,0	
Поражение центральной нервной системы Involvement of the central nervous system					
Да Yes	1	6,7	1	8,3	0,8694
Нет No	14	93,3	11	91,7	

Примечание. * – ответ на 8-й и 15-й дни известен не у всех пациентов.
Note. * – data on response to therapy on Day 8 and 15 are not available for all patients.

выявления криптоических хромосомных перестроек, которые могут присутствовать в кариотипах с числом хромосом 42–45 и зачастую сопровождаться дополнительными перестройками. В настоящее время к гиподиплоидному кариотипу относят случаи ВП-ОЛЛ без известных транслокаций с 44 хромосомами и менее [3, 4, 7, 21–23]. Гиподиплоидный кариотип является редким событием и, по современным данным, встречается примерно в 1% случаев острых лимфобластных лейкозов как у детей, так и

у взрослых. В подавляющем большинстве случаев это ВП-ОЛЛ. При остром лимфобластном лейкозе из Т-линейных предшественников описаны единичные случаи гиподиплоидного кариотипа, прогноз не определен.

В нашем исследовании гиподиплоидный кариотип был выявлен у 27 из 2700 пациентов с ВП-ОЛЛ, что составляет 1% и соответствует современным представлениям о частоте встречаемости этой генетической подгруппы.

Рисунок 4

OS у пациентов с гиподиплоидным кариотипом и в контрольной группе: А – MB-2008 + MB 2015; Б – MB-2008; В – MB 2015

Figure 4

Overall survival (OS) in the patients with a hypodiploid karyotype and in the controls: А – MB-2008 + MB 2015; Б – MB-2008; В – MB 2015

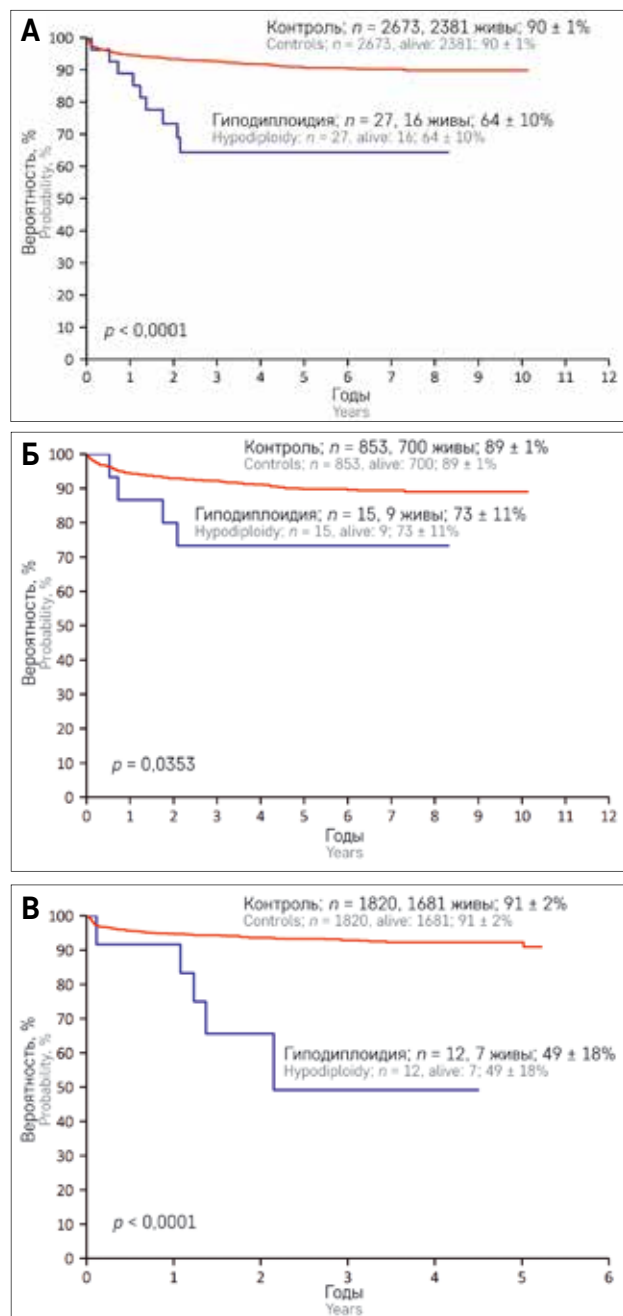
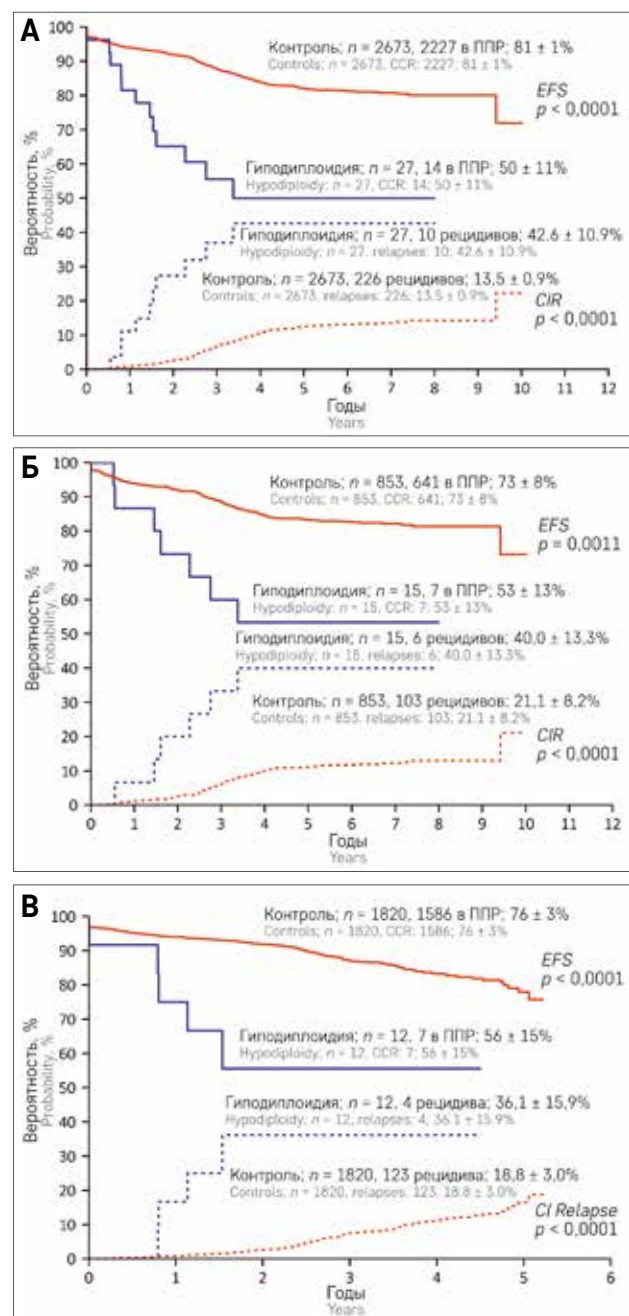


Рисунок 5

EFS и CIR у пациентов с гиподиплоидным кариотипом и в контрольной группе: А – MB-2008 + MB 2015; Б – MB-2008; В – MB 2015

Figure 5

Event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR) in the patients with a hypodiploid karyotype and in the controls: А – MB-2008 + MB 2015; Б – MB-2008; В – MB 2015



Гетерогенность группы ВП-ОЛЛ, первоначально выраженная в делении на 3 подгруппы по числу хромосом: «высокая гиподиплоидия», «низкая гиподиплоидия» и случаи с окологаплоидным набором хромосом, в настоящее время подтверждается различиями в наборе выявляемых мутаций и вероятных

Таблица 4

Результаты терапии пациентов с ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией (МВ-2008 и МВ 2015) и в контрольной группе

Table 4

Treatment results in the patients with BCP-ALL and hypodiploidy (MB-2008 and MB 2015) and in the controls

Параметр Parameter	Гиподиплоидия Hypodiploidy		Контроль Controls		p
	n	%	n	%	
Всего Total	27	100,0	2673	100,0	
Ранняя смерть Early death	1	3,7	74	2,8	0,7686
Рефрактерность Refractory disease	0	0,0	2	0,1	0,8869
Ремиссия Remission	26	96,3	2597	97,2	0,7893
Смерть в ремиссии Death in remission	1	3,7	69	2,6	0,7150
Вторая опухоль Second tumor	0	0,0	1	0,0	0,9199
Рецидив Relapse	10	37,0	226	8,5	< 0,0001
Потерян из-под наблюдения Lost to follow-up	1	3,7	74	2,8	0,7686
Остаются в ремиссии Still in remission	14	51,9	2227	83,3	< 0,0001
Медиана наблюдения, годы Median follow-up, years	2,27	3,24			

Таблица 5

Результаты терапии пациентов с ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией по протоколу МВ-2008 и в контрольной группе

Table 5

Treatment results in the patients with BCP-ALL and hypodiploidy (MB-2008) and the controls

Параметр Parameter	Гиподиплоидия Hypodiploidy		Контроль Controls		p
	n	%	n	%	
Всего Total	15	100,0	853	100,0	
Ранняя смерть Early death	0	0,0	16	1,9	0,5924
Рефрактерность Refractory disease	0	0,0	2	0,2	0,8511
Ремиссия Remission	15	100,0	835	97,9	0,5697
Смерть в ремиссии Death in remission	1	6,7	29	3,4	0,4923
Вторая опухоль Second tumor	0	0,0	1	0,1	0,8944
Рецидив Relapse	6	40,0	103	12,1	0,0012
Потерян из-под наблюдения Lost to follow-up	1	6,7	61	7,2	0,9424
Остаются в ремиссии Still in remission	7	46,7	641	75,1	0,0119
Медиана наблюдения, годы Median follow-up, years	4,35	6,12			

патогенетических механизмах, что открывает путь к поиску альтернативных путей терапии для каждой из подгрупп лейкозов с гиподиплоидным набором хромосом.

Случаи высокой гиподиплоидии подразделяют на наличие 40–43 хромосом и 44 хромосом. При числе

Таблица 6

Результаты терапии пациентов с ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией по протоколу МВ 2015 и в контрольной группе

Table 6

Treatment results in the patients with BCP-ALL and hypodiploidy (MB-2015) and the controls

Параметр Parameter	Гиподиплоидия Hypodiploidy		Контроль Controls		p
	n	%	n	%	
Всего Total	12	100,0	1820	100,0	
Ранняя смерть Early death	1	8,3	58	3,2	0,3142
Рефрактерность Refractory disease	0	0,0	0	0,0	–
Ремиссия Remission	11	91,7	1762	96,8	0,3142
Смерть в ремиссии Death in remission	0	0,0	40	2,2	0,6036
Вторая опухоль Second tumor	0	0,0	0	0,0	–
Рецидив Relapse	4	33,3	123	6,8	< 0,0001
Потерян из-под наблюдения Lost to follow-up	0	0,0	13	0,7	0,7689
Остаются в ремиссии Still in remission	7	58,3	1586	87,1	0,0031
Медиана наблюдения, годы Median follow-up, years	1,46	2,55			

Таблица 7

Результаты многофакторного анализа

Table 7

The results of a multivariate analysis

Показатель Parameter	Относительный риск Relative risk	95% ДИ 95% CI	p
EFS			
iAMP21	7,64	2,74–21,86	0,0001
9:22	3,02	1,23–7,41	0,016
4:11	8,18	1,99–33,6	0,004
hyper	0,52	0,27–0,98	0,043
hypo	6,22	2,22–17,47	0,001
Отсутствие ответа на 15-й день No response on Day 15	2,09	1,23–3,55	0,006
Лейкоциты > 50 × 10 ⁹ /л Leukocytes > 50 × 10 ⁹ /l	2,15	1,17–3,95	0,014
Риск развития рецидива Risk of relapse			
iAMP21	12,58	4,07–38,87	0,0001
4:11	13,16	2,99–57,8	0,001
hypo	10,68	3,47–32,87	0,0001
Отсутствие ответа на 15-й день No response on Day 15	2,59	1,38–4,87	0,003
Лейкоциты > 50 × 10 ⁹ /л Leukocytes > 50 × 10 ⁹ /l	3,86	1,95–7,64	0,0001

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Notes. CI – confidence interval; EFS – event-free survival.

хромосом 40–44 чаще теряются хромосомы 3, 4, 7, 9, 13, 15, 16 и 17, в то время как с высокой частотой сохраняется дисомия X/Y, 14, 18, 1, 5, 6, 8, 10, 11, 19. Хромосома 21 может присутствовать в количестве 3 и более копий [3, 5, 6, 23]. В этой группе в кариотипе нередко присутствуют структурные aberrации, могут обнаруживаться несколько субклонов с дополнительными хромосомами. При высокой гиподиплоидии высока встречаемость делеций генов *CDKN2A/CDKN2B* (9p21) – 77,3% [24]. При обнаружении стратифицирующих транслокаций – часто t(9;22)(q34;q13), t(12;21)(p13;q21) – лейкоз классифицируется в соответствии с основной транслокацией. Так, в нашей группе у пациента с гиподиплоидией с 44 хромосомами (N9221) обнаружена перестройка гена *IgH*. Удвоение основного клона случается крайне редко [25, 26].

При низкой гиподиплоидии (31–39 хромосом) обычно отсутствуют хромосомы 7, 17, 3, 5, 13, 15

и 16. Редко могут встречаться дополнительные структурные перестройки. В этой группе пациентов высока частота встречаемости мутаций в генах *TP53* (91,2%), *RB1* (41,2%) и в гене семейства *IKAROS – IKZF2* (52,9%). Мутации в гене *TP53* ведут преимущественно к потере его функции (loss of function) и имеют гомозиготный характер ввиду частой потери второй хромосомы 17. По данным Helmfeld и соавт., в половине случаев детских ВП-ОЛЛ с низкой гиподиплоидией мутация в гене *TP53* присутствовала также в неопухлевой ткани, т. е. имела, вероятно, герминальный характер. Это дало авторам повод предположить, что острый лимфобластный лейкоз в этом случае является проявлением синдрома Ли-Фраумени. Однако только 1 ребенок в этом исследовании имел семейный анамнез заболевания [22, 24].

При окологаплоидном кариотипе наблюдается гаплоидный набор хромосом с дополнительными хромосомами 21, X/Y, реже 14 и 18. Для этой группы

Рисунок 6

А – EFS у пациентов с гиподиплоидным кариотипом в зависимости от группы риска. MB-2008 + MB 2015; Б – CIR у пациентов с гиподиплоидным кариотипом в зависимости от группы риска. MB-2008 + MB 2015

Figure 6

А – EFS in the patients with a hypodiploid karyotype according to risk group. MB-2008 + MB 2015; Б – CIR in the patients with a hypodiploid karyotype according to risk group. MB-2008 + MB 2015

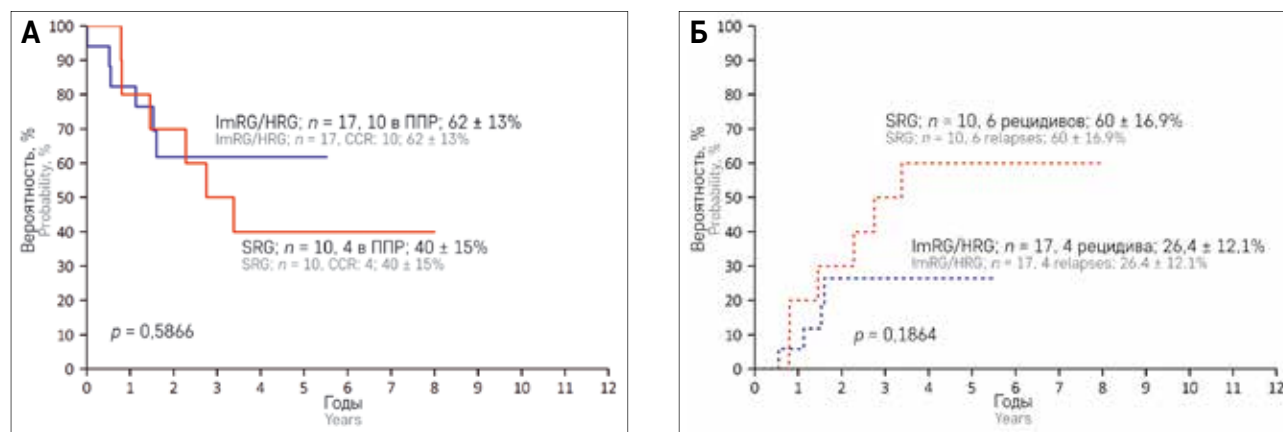
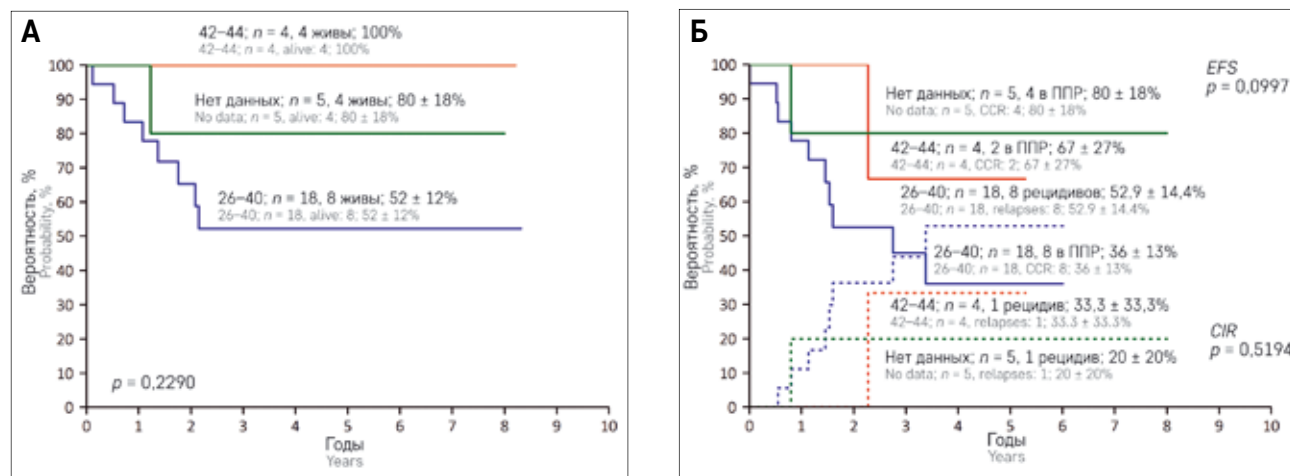


Рисунок 7

OS (A) и EFS и CIR (Б) у пациентов с гиподиплоидным кариотипом в зависимости от числа хромосом

Figure 7

OS (A) and EFS and CIR (Б) in the patients with a hypodiploid karyotype according to the number of chromosomes



не характерны дополнительные структурные перестройки. Более чем в 70% случаев окологаплоидного кариотипа обнаруживают мутации в генах *NF1* и *NRAS*, приводящие, предположительно, к активации Ras- и PI3K-сигнальных путей. Кроме того, в 13% случаев присутствуют делеции гена *IKZF3* [22, 24].

Для ВП-ОЛЛ с низкой гиподиплоидией и окологаплоидным кариотипом характерно удвоение гиподиплоидного клона, в результате чего появляется псевдогипердиплоидный субклон с числом хромосом от 50 до 78. Такое удвоение хромосомного набора, согласно данным Safavi и соавт., проанализировавших цитогенетическую базу данных Mittelman database, имело место в 64% случаев при окологаплоидном наборе хромосом и в 44% случаев при низкой гиподиплоидии. Удвоенный клон в этом случае является тетрасомным по хромосомам, которые были парными в основном клоне, и имеет полную потерю гетерозиготности (loss of heterozygosity (LOH)) по генам в хромосомах, которые отсутствовали в гиподиплоидном клоне [27]. Морфологически гиподиплоидные ВП-ОЛЛ с удвоением гиподиплоидного клона могут иметь 2 популяции бластных клеток разного размера. Бластные клетки малого размера несут гипоплоидный набор хромосом, а крупные, соответственно, удвоенный. Механизмом образования удвоенного набора считается эндоредупликация – репликация генома без последующего расхождения хромосом и образования дочерних клеток [28–32]. Случаи с удвоенным числом хромосом имеют тот же профиль транскрипции генов, что и случаи с гиподиплоидным клоном [24]. При рецидиве заболевания обнаруживается преимущественно основной – гиподиплоидный клон [22]. Но описаны и противоположные ситуации [6].

При кариотипировании на момент диагностики может выявляться только гипоплоидный клон, оба клона (гиподиплоидный и родственный псевдогипердиплоидный) или только псевдогипердиплоидный клон. Об этой ситуации необходимо помнить, так как ВП-ОЛЛ с истинной гипердиплоидией имеют совершенно противоположный прогноз. При удвоении гиподиплоидного клона в кариотипе, как правило, имеют место тетрасомии, тогда как при истинной гипердиплоидии – трисомии. При отсутствии митозов или нормальном кариотипе заподозрить присутствие псевдогипердиплоидного кариотипа помогает исследование методом FISH. Наш опыт показывает эффективность метода FISH для выявления гиподиплоидного кариотипа в случае отсутствия митозов и при нормальном кариотипе. У 7 пациентов с нормальным кариотипом или недостаточным числом метафаз для анализа гиподиплоидия была установлена на основании результатов FISH. Предположив моносомию одной хромосомы или более по резуль-

татам скрининга основных транслокаций, необходимо провести дополнительное исследование с ДНК-зондами к хромосомам 7, 4, 10, 17. Анализ ДНК-индекса методом проточной цитометрии также помогает заподозрить данную группу лейкозов, однако в рамках данного исследования он не проводился [33].

В нашей группе ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией значительно преобладали пациенты старше 10 лет. При этом если в контрольной группе пик заболеваемости приходился на детей 3–5 лет, то при гиподиплоидном варианте ВП-ОЛЛ распределение не имело выраженного пика и было сопоставимо с возрастным распределением, характерным для пациентов с ВП-ОЛЛ и внутривитальной амплификацией гена *RUNX1* (*iAMP21*) [34]. Для ВП-ОЛЛ с гиподиплоидией было характерно повышенное число лейкоцитов в дебюте заболевания, спленомегалия. По данным других исследовательских групп, гиподиплоидный кариотип преимущественно обнаруживается у детей и подростков. Частота возникновения у мальчиков и девочек примерно одинакова. Гиперлейкоцитоз, органо-мегалия и нейрорлейкемия практически не встречаются [3, 4, 18, 25, 29, 35].

ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение. Нееггма и соавт. (исследовательская группа CCG) в 1999 г. продемонстрировали 6-летнюю выживаемость для пациентов с 45, 33–44 и 24–28 хромосомами в лейкемических клетках: 65%, 40% и 25% соответственно [36]. S. Raimondi и соавт. в 2003 г. показали крайне низкую выживаемость у детей с ВП-ОЛЛ и числом хромосом в лейкемическом клоне менее 45 (St. Jude Children's Research Hospital, 1984–1999 гг.). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила лишь 20% (CI = 10,3) по сравнению с 74,9% (CI = 1,6%) у пациентов с числом хромосом, равным 45 или более [21]. Аналогичные данные были продемонстрированы и Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group [37].

По данным Charrin и соавт., в группе из 24 пациентов в возрасте 15–73 лет, получавших терапию в рамках протоколов LALA-94 и LALA-SA, лишь 57% больных достигли ремиссии, более трети пациентов были резистентны к проводимой терапии и у 77% человек развился рецидив заболевания. Медиана OS составила 10,4 мес [6]. В исследовании групп MRC UKALLXII и ECOG E2993 по лечению острых лимфобластных лейкозов у 31 человека в возрасте от 15 до 65 лет безрецидивная выживаемость и OS больных с низкой гиподиплоидией и пациентов с околотриплоидным набором хромосом (удвоенным гипоплоидным клоном) составила 18% и 22% соответственно [38].

Масштабное кооперативное исследование ВП-ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом у детей было

проведено Nachman и соавт. Была проанализирована когорта из 139 пациентов из 10 европейских и американских исследований (AIEOP-3, BFM-5, CCG-33, COALL-3, DANA FARBER-4, POG-44, SJCRH-6, UK-20, NOPHO-6, EORTC-15). Для оценки выживаемости были доступны данные 130 пациентов с гиподиплоидным кариотипом. Восемилетние безрецидивная выживаемость и OS составили в общей группе 38,5% (CI = 4,4%) и 49,8% (CI = 4,2%) соответственно. У 56 пациентов развился рецидив заболевания. В группе больных с ВП-ОЛЛ с 44 хромосомами 8-летние безрецидивная выживаемость и OS были существенно выше, чем в группе с числом хромосом менее 44: 52,2% против 30,1% и 69% против 37,5% соответственно. Разницы в выживаемости пациентов с окологаплоидным (менее 30 хромосом), с 33–39 и 40–43 хромосомами выявлено не было. Также не было выявлено различия в выживаемости при гиподиплоидном клоне и удвоении гипоплоидного клона [26].

По данным объединенного североамериканского исследования Pediatric Oncology Group (POG) и Children's Cancer Group (CCG) (декабрь 1988 г. – август 1995 г., $n = 4986$) и POG (январь 1986 г. – ноябрь 1999 г., $n = 6793$) в группе из 6238 детей с диагнозом острый лимфобластный лейкоз и информативной цитогенетикой пациенты с числом хромосом менее 45 имели 8-летнюю безрецидивную выживаемость 46,5% в группе POG и 23,8% в группе CCG.

Учитывая данные этого и других исследований больных ВП-ОЛЛ с числом хромосом 44 и менее стали стратифицировать в группу высокого риска. Современные протоколы терапии, предполагающие стратификацию пациентов с гиподиплоидным кариотипом в группу высокого риска с активным применением ТГСК, несколько улучшили показатели выживаемости этих больных, однако они по-прежнему значительно ниже, чем в общей группе. По данным недавнего международного исследования Ponte di Legno Childhood ALL Working Group, проанализировавшего выживаемость 272 детей с гиподиплоидным острым лимфобластным лейкозом из 16 кооперативных исследовательских групп, получавших терапию по соответствующим протоколам в период с 1997 по 2013 г., 5-летняя EFS составила 55,1%, а 5-летняя OS – 61,2%. Отсутствие признаков МОБ по окончании индукции, число хромосом 44 и терапия по МОБ-ориентированным протоколам ассоциировались с более благоприятным прогнозом, EFS в этих случаях составила 75%, 74% и 62% соответственно. При этом показатели выживаемости существенно не различались для пациентов, перенесших ТГСК, и больных, получавших только химиотерапию, – 59% против 51% (после исключения пациентов с 44 хромосомами) соответственно [2].

Схожие результаты были получены Children Oncology Group (COG) при анализе выживаемости 113 пациентов с числом хромосом менее 44, получавших терапию с 2003 по 2011 г. согласно протоколу COG AALL03B1. Пятилетние EFS и OS составили 52,2% и 58,9% соответственно. ТГСК, проведенная в первую ремиссию, лишь незначительно улучшила показатели выживаемости: пятилетние EFS и OS составили 57,4% и 66,2% соответственно для пациентов, получивших ТГСК, и 47,8% и 53,8% соответственно для больных, получавших только химиотерапию. Как и в предыдущем исследовании, определяющим показателем для выживаемости было наличие МОБ на момент окончания индукции. При МОБ более 0,01% (методом проточной цитометрии) EFS и OS составили 26,7% и 29,3% соответственно. В этом случае проведенная ТГСК не влияла на исход заболевания (2019 г.).

В протоколах группы «Москва–Берлин» (ALL-MB2008, ALL-MB2015) наличие гиподиплоидии не учитывалось при стратификации на группы риска. Тем не менее EFS пациентов с гиподиплоидией составила $50 \pm 11\%$, OS – $64 \pm 10\%$, что сопоставимо с последними опубликованными данными зарубежных протоколов. CIR при гиподиплоидном кариотипе составила $42,6 \pm 10,9\%$. Возможно, это связано с тем, что 64% пациентов с гиподиплоидией получали терапию в соответствии с группой промежуточного и высокого риска (40,7% и 22,2% соответственно). При этом в группе высокого и промежуточного риска EFS была выше, чем в группе стандартного риска: $62 \pm 13\%$ против $40 \pm 15\%$ ($p = 0,59$).

Возможно, более интенсивная терапия в группе больных промежуточного и высокого риска имеет некоторое преимущество.

В зависимости от числа хромосом наибольший риск развития рецидива наблюдался в группе, объединяющей пациентов с окологаплоидным набором хромосом и низкой гиподиплоидией (26–39 хромосом; $52,9 \pm 14,4\%$), EFS в этой группе составила $36 \pm 13\%$ (рисунки 7). При многофакторном анализе гиподиплоидный кариотип был независимым прогностическим фактором выживаемости и риска развития рецидива. Оценить влияние ТГСК на выживаемость пациентов не представлялось возможным.

Неудовлетворительные результаты терапии этой генетической подгруппы ВП-ОЛЛ обусловлены биологическими особенностями опухолевых клеток, в первую очередь потерей нормальной функции гена *TP53* в результате моносомии 17, делеции 17p или мутации, а нередко того и другого вместе. Стоит также отметить, что молекулярно-биологические механизмы развития высокой гиподиплоидии и окологаплоидного кариотипа до конца не расшифрованы и подходы к таргетной терапии не разработаны. Эффективность иммунотерапии для данной группы

пациентов также пока не определена из-за редкости данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, выявление гиподиплоидного кариотипа при ВП-ОЛЛ является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

Результаты терапии пациентов с ВП-ОЛЛ и гиподиплоидией по протоколам группы «Москва–Берлин» сравнимы с общемировыми. Пациенты с ВП-ОЛЛ и гиподиплоидией, по всей видимости, изначально должны быть стратифицированы на наиболее интенсивную ветвь терапии. Согласно данным зарубежных протоколов, таким пациентам обязательно проводить мониторинг МОБ.

Для выявления гиподиплоидии обязательно выполнение стандартного кариотипирования, при

отсутствии митозов и нормальном кариотипе необходимо проведение дополнительного исследования методом FISH.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>

Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Chervova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8951-1127>

Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Rumyantseva Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- McNeer J.L., Devidas M., Dai Y., Carroll A.J., Heerema N.A., Gastier-Foster J.M., et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019; 37 (10): 780–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00884
- Pui C.H., Rebora P., Schrappe M., Attarbaschi A., Baruchel A., Basso G., et al. Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (10): 770–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00822. Epub 2019 Jan 18.
- Harrison C.J., Moorman A.V., Broadfield Z.J., Cheung K.L., Harris R.L., Reza Jalali G., et al. Childhood and Adult Leukaemia Working Parties. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia *Br J Haematol* 2004; 125 (5): 552–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04948.x
- The Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. Доступно по: <https://mitelmandatabase.isb-cgc.org/>. Ссылка активна на 5.04.2021.
- Pui C.H., Carroll A.J., Raimondi S.C., Land V.J., Crist W.M., Shuster J.J., et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood* 1990; 75 (5): 1170–7.
- Charrin C., Thomas X., Ffrench M., Le Q.H., Andrieux J., Mozziconacci M.J., et al. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) *Blood* 2004; 104 (8): 2444–51. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1299
- Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. [No authors listed] *Blood* 1996; 87 (8): 3135–42.
- Bennett J., Catovsky D., Daniel M., Flannery G., Galton D., Gralnick H., et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8.
- Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
- Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., Buldini B., Bumbea H., Kern W., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia Net Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25 (4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312
- Czepulkowski B., Bhatt B., Rooney D. Malignancy and acquired abnormalities. Ed. 2nd. Vol. 2. New York, NY: Oxford University Press; 1992. Analysis of Chromosomes from Bone marrow and Leukemic Blood. In: Human cytogenetics. A practical approach; pp. 1–25.
- ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) Jean McGowan-Jordan, A. Simons, Michael Schmid. Basel: Karger; 2016.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–70.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley&Sons; 1980.
- Gray R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141–54.
- Shabtai F., Lewinski U.H., Har-Zahav L., Gafer U., Halbrecht I., Djal-detti M. A hypodiploid clone and its duplicate in acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1979; 72 (6): 1018–24. DOI: 10.1093/ajcp/72.6.1018
- Pui C.H., Williams D.L., Raimondi S.C., Rivera G.K., Look A.T., Dodge R.K., et al. Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987; 70 (1): 247–53.
- Nordenson I., Adrian B.A., Holmgren G., Roos G., Rudolph O., Wahlqvist O.,

- et al. Near-haploidy in childhood leukemia: a high-risk component. *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5 (4): 309–14. DOI: 10.3109/08880018809037371
20. Secker-Walker L.M., Chessels J.M., Stewart E.L., Swansbury G.J., Richards S., Lawler S.D. Chromosomes and other prognostic factors in lymphoblastic leukemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 1989; 72 (3): 336–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb07713.x
 21. Raimondi S.C., Mathew S. Conventional cytogenetic techniques in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2003; 220: 73–82. DOI: 10.1385/1-59259-363-1:073
 22. Safavi S., Olsson L., Biloglav A., Veerla S., Blendberg M., Tayebwa J., et al. Genetic and epigenetic characterization of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2015; 6 (40): 42793–802. DOI: 10.18632/oncotarget.6000
 23. Pui C.H., Yang J.J., Bhakta N., Rodriguez-Galindo C. Global effort toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2 (6): 440–54. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30066-X
 24. Holmfeldt L., Wei L., Diaz-Flores E., Walsh M., Zhang J., Ding L., et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 242–52. DOI: 10.1038/ng.2532. Epub 2013 Jan 20.
 25. Nachman J.B., Heerema N.A., Sather H., Camitta B., Forestier E., Harrison C.J., et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110 (4): 1112–5. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038299
 26. Moorman A.V., Chilton L., Wilkinson J., Ensor H.M., Bown N., Proctor S.J. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115 (2): 206–14. DOI: 10.1182/blood-2009-07-232124
 27. Safavi S., Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood* 2017; 129 (4): 420–3. DOI: 10.1182/blood-2016-10-743765
 28. Callen D.F., Raphael K., Michael P.M., Garson O.M. Acute lymphoblastic leukemia with a hypodiploid karyotype with less than 40 chromosomes: the basis for division into two subgroups. *Leukemia* 1989; 3 (10): 749–52.
 29. Gibbons B., MacCallum P., Watts E., Rohatiner A.Z., Webb D., Katz F.E., et al. Near haploid acute lymphoblastic leukemia: seven new cases and a review of the literature. *Leukemia* 1991; 5 (9): 738–43.
 30. Ma S.K., Chan G.C., Wan T.S., Lam C.K., Ha S.Y., Lau Y.L., et al. Near-haploid common acute lymphoblastic leukaemia of childhood with a second hyperdiploid line: a DNA ploidy and fluorescence in-situ hybridization study. *Br J Haematol* 1998; 103 (3): 750–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01044.x
 31. Misawa S., Oguma N., Testa J.R. A case of acute lymphoblastic leukemia with severe hypodiploidy. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 16 (2): 137–43. DOI: 10.1016/0165-4608(85)90007-x
 32. Carroll A.J., Shago M., Mikhail F.M., Raimondi S.C., Hirsch B.A., Loh M.L., et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Genet* 2019; 238: 62–8. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.07.009. Epub 2019 Jul 30.
 33. Rachieru-Sourisseau P., Baranger L., Dastugue N., Robert A., Geneviève F., Kuhlein E., et al. DNA Index in childhood acute lymphoblastic leukemia: a karyotypic method to validate the flow cytometric measurement. *Int Lab Hematol* 2010; 32 (3): 288–98. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2009.01189.x
 34. Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Червова А.А., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В., Зеркаленкова Е.А. и др. Внутрихромосомная амплификация 21q (iAMP21) как маркер неблагоприятного прогноза при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 37–45.
 35. Brodeur G.M., Williams D.L., Look A.T., Bowman W.P., Kalwinsky D.K. Near-haploid acute lymphoblastic leukemia: a unique subgroup with a poor prognosis? *Blood* 1981; 58 (1): 14–9.
 36. Heerema N.A., Nachman J.B., Sather H.N., Sensel M.G., Lee M.K., Hutchinson R., et al. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confer risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood* 1999; 94 (120): 4036–45.
 37. Forestier E., Johansson B., Gustafsson G., Borgström G., Kerndrup G., Johannsson J., Heim S. Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group. *Br J Haematol* 2000; 110 (1): 147–53. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02153.x
 38. Moorman A.V., Harrison C.J., Buck G.A., Richards S.M., Secker-Walker L.M., Martineau M., et al. 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): 3189–97. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051912