

УДК 616.155.392.8-036.11:577.21]-037-053.2

Ю. А. БАРОВСКАЯ, М. В. СТЕГАНЦЕВА, А. М. КУСТАНОВИЧ,
Т. В. САВИЦКАЯ, О. В. АЛЕЙНИКОВА

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ПРОГНОЗ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Беларусь, e-mail: julia@tut.by

Целью данного исследования являлся анализ прогностического значения молекулярно-генетических изменений при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей, получавших лечение в Республике Беларусь по оригинальным протоколам ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006. Наличие *inv(16)* и *t(8; 21)* при ОМЛ ассоциировано с благоприятным исходом. Показатели выживаемости пациентов с *t(1; 11)* сравнимы с таковыми в группе *CBF*, что также позволяет отнести данную аномалию к прогностически благоприятной. Риск развития рецидива у пациентов с *t(10; 11)* выше, чем у остальной когорты *11q23*. Прогностическое влияние на исход болезни у лиц с нормальным кариотипом оказывает наличие либо отсутствие дополнительных генетических событий.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, молекулярно-генетические изменения, прогноз.

Yu. A. BAROUSKAYA, M. V. STEGANTSEVA, A. M. KUSTANOVICH, T. V. SAVITSKAYA, O. V. ALEINIKOVA

EFFECT OF MOLECULAR GENETIC CHANGES ON THE PROGNOSIS IN CASE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus, e-mail: julia@tut.by

The main goal of this research is to analyze the prognostic significance of molecular genetic changes in case of AML (acute myeloid leukemia) in children treated in the Republic of Belarus under original AML-MM-2000 and AML-MM-2006 protocols. The presence of *inv(16)* and *t(8; 21)* in AML is related to a favorable outcome. The survival index among patients with *t(1; 11)* is comparable to the *CBF* group, which also allows us to qualify such abnormality as with the favorable prognosis. The risk of relapse among patients with *t(10; 11)* is higher than among the rest of *11q23* cohort. The presence or the absence of any additional genetic events has a prognostic impact on the clinical outcome for patients with normal karyotype.

Keywords: acute myeloid leukemia, children, molecular genetic changes, prognosis.

Введение. На долю острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) приходится 15–20 % от всех острых лейкозов детского возраста [1]. За последние 40 лет достигнут значительный прогресс в лечении детского ОМЛ: показатель выживаемости пациентов младше 20 лет увеличился от 20 % в 1970 г. до 31 % в 1980 г., 42 % в 1990 г. и 55 % для пациентов, диагноз которым установлен в период с 2002 по 2008 г. [2]. Это стало возможным благодаря интенсификации химиотерапии, более точной стратификации пациентов по группам риска, проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в селектированных группах пациентов, улучшению сопроводительной терапии, оценке статуса ремиссии с помощью показателя минимальной остаточной болезни (МОБ).

На сегодняшний день наиболее важными факторами прогноза при ОМЛ являются молекулярно-генетические изменения в бластных клетках. Согласно современной модели лейкогенеза, в каждом конкретном случае развитие заболевания может быть вызвано как минимум двумя генетическими aberrациями. Первая группа (класс I) включает гены, мутации в которых вызывают активацию определенных путей сигнальной трансдукции, что приводит к повышенной пролиферации лейкозных клеток. К этой группе относятся мутации, ведущие к активации тирозинкиназных рецепторов *FLT3* или *KIT*, а также мутации генов семейств *RAS*, *JAK2* и др. Вторая группа (класс II) включает мутации и/или хромосомные изменения, которые воздействуют

на активность и специфичность факторов транскрипции или компонентов комплекса активации транскрипции и модулирования хроматина. Такие мутации приводят к возникновению блока дифференцировки кроветворных клеток-предшественников. Результатом мутаций II класса являются химерные гены, возникающие при хромосомных транслокациях $t(8; 21)$, $inv(16)$, $t(16; 16)$ (в совокупности именуемые *CBF*-лейкозом) и $t(15; 17)$, а также при многочисленных хромосомных aberrациях, затрагивающих локус 11q23. В эту же группу входят мутации в генах *CEBPA* (*C/EBPα*, семейство CCAAT/enhancer binding protein) и, возможно, мутации гена нуклеофосмина *NPM1* [3–5].

Наиболее часто у детей обнаруживаются следующие цитогенетические aberrации (класс II): $t(8; 21)(q22; q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$, $t(15; 17)(q22; q21)$ и аномалии 11q23 [6, 7]. Данные aberrации охватывают более 50 % случаев детского ОМЛ. У 20–25 % детей с ОМЛ определяется нормальный кариотип (НК) [8]. Однако ряд пациентов с НК имеют дополнительные мутации (в генах *NPM1*, *CEBPA* и др.), которые не выявляются при стандартном кариотипировании и обнаружение которых требует дополнительных методов молекулярной диагностики. Мутация *NPM1* встречается при детском ОМЛ не более чем в 10 % случаев. Еще реже обнаруживается мутация гена *CEBPA* (в 4,5–6 % случаев) [2, 9–13].

Развитие ОМЛ осложняют также эпигенетические нарушения. Мутации таких генов, как *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL*, *TET2* и др., редко обнаруживаются при детском ОМЛ (общая частота встречаемости во всей когорте составляет от 1 до 10 %, в группе пациентов с НК – 20 %) [2, 14].

Сочетание мутаций I и II класса не случайно. Так, например, мутации генов семейства *RAS* часто обнаруживаются у пациентов с 11q23 аномалиями, мутация *c-kit* характерна для *CBF*-лейкоза, *FLT3-ITD* – для лиц с $t(15; 17)(q22; q21)$ и др. [15].

Ряд генетических аномалий имеет доказанное прогностическое значение. Критерием благоприятного прогноза является наличие $inv(16)/t(16; 16)$, $t(15; 17)(q22; q21)$ или $t(8; 21)(q22; q22)$. К прогностически неблагоприятным aberrациям относят моносомию 7 и мутацию гена *FLT3* [2, 10, 16–19]. Наличие активирующей мутации *c-kit* оказывает негативное влияние на прогноз у взрослых пациентов с поломками гена *CBF* [20, 21]. По данным литературы, такое сочетание генетических аномалий при детском ОМЛ не является прогностически значимым [22]. Мутация гена *NPM1* у пациентов с НК и «диким» типом *FLT3* обуславливает благоприятный прогноз [2]. Наличие биаллельной мутации *CEBPA* является независимым фактором благоприятного исхода при детском ОМЛ [23–25].

Наиболее гетерогенной является группа 11q23 аномалий. Прогноз заболевания зависит от партнера *MLL*-гена. Результаты лечения пациентов с $t(9; 11)$ лучше, чем при других aberrациях 11q23, однако это подтверждается не всеми исследовательскими группами [6]. Наличие $t(6; 11)$, $t(10; 11)$ ассоциировано с неблагоприятным исходом, в то время как наличие $t(1; 11)$ прогностически более благоприятно [2, 15, 16, 19].

На сегодняшний день активно изучается значение множества мутаций в генах эпигенетической регуляции у взрослых пациентов с ОМЛ. Прогностическое значение мутаций таких генов, как *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL*, *TET2* и др., при детском ОМЛ не доказано [26, 27].

В табл. 1 представлены молекулярно-генетические критерии стратификации пациентов детского возраста с ОМЛ на прогностические группы согласно международным рекомендациям группы BFM (Берлин-Франкфурт-Мюнстер-группа) [28].

Таблица 1. Молекулярно-генетические критерии стратификации пациентов с ОМЛ

Прогноз	Цитогенетика
Благоприятный	$t(8; 21)(q22; q22)/RUNX1-RUNX1T1$
	$inv(16)(p13.1q22)/t(16; 16)(p13.1; q22)/CBFB/MYH11$
	$t(15; 17)(q22; q21)/PML-RARA$
	НК с мутацией <i>NPM1</i>
	НК с биаллельной мутацией <i>CEBPA</i>
	$t(1; 11)(q21; q23)/MLL-MLLT1$
	<i>GATA1s</i>

Прогноз	Цитогенетика
Промежуточный	Цитогенетические аномалии, не относящиеся к благоприятному и неблагоприятному критериям
Неблагоприятный	-7, -5 или del(5q)
	inv(3)(q21q26.2) или t(3; 3)(q21; q26.2)/RPN1-MECOM(EV11-MDS1-EAP)
	t(6; 9)(p23; q34)/DEK-NUP214
	t(7; 12)(q36; p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)
	t(4; 11)(q21; q23)/MLL-MLLT2
	t(6; 11)(q27; q23)/MLL-MLLT4
	t(5; 11)(q35; p15.5)/NUP98-NSD1
	t(10; 11)(p12; q23)/MLL-MLLT10
	Комплексный кариотип (3 и более)
	FLT3-ITD
	t(9; 22)(q34; q11.2)

Цель исследования – анализ прогностического значения молекулярно-генетических изменений при остром миелоидном лейкозе у детей, получавших лечение в Республике Беларусь по оригинальным протоколам ОМЛ-ММ-2000 и ОМЛ-ММ-2006.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты ($n = 151$) в возрасте от 0,02 до 25,8 года (медиана возраста – 10,75 года) с de novo ОМЛ, получившие программное лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии г. Минска в период с мая 1999 г. по декабрь 2013 г. по оригинальным протоколам ОМЛ-ММ-2000 ($n = 81$) и ОМЛ-ММ-2006 ($n = 70$). Пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, вторичным лейкозом и предшествующим миелодиспластическим синдромом, а также детей с синдромом Дауна исключали из исследования. Результаты лечения пациентов определены на 01.05.2015 г. Медиана наблюдения составила 2,64 года, для пациентов в ремиссии – 9,25 года.

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании морфоцитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток и классифицировали согласно критериям Франко-Американско-Британской (FAB) группы. Цитогенетический анализ проводили общепринятым методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Для выявления химерных онкогенов использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией [29]. Для выявления мутаций в генах *CEBPA* и *NPM1* проведен прескрининг методом SSCP (single strand conformational polymorphism). Результаты подтверждены методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Для определения мутации гена *FLT3-ITD* использовали метод ПЦР с последующим фрагментным анализом.

Протокол ОМЛ-ММ-2000. Согласно данному протоколу, проводилась стратификация пациентов на две прогностические группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Критериями благоприятной прогностической группы являлись inv(16) и t(8; 21), все остальные пациенты относились к неблагоприятной прогностической группе. Для пациентов с благоприятным прогнозом предполагалось проведение 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ), в то время как для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение 4 блоков ПХТ и аллогенной ТГСК при наличии родственного донора либо аутологичной ТГСК при его отсутствии.

Протокол ОМЛ-ММ-2006. Согласно данному протоколу, проводилась уточненная стратификация пациентов на три прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с inv(16); t(8; 21) с дополнительной потерей половой хромосомы (-Y/X) и без мутации *c-kit*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: НК с внутренней tandemной дупликацией юкстамембранного домена гена *FLT3* (FLT3-ITD) и без мутации гена *NPM1*; 11q23 аномалии; inv3, t(3; 3); t(8; 21) с *c-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосом; сложные аномалии (более 3); M7, M6 по FAB класси-

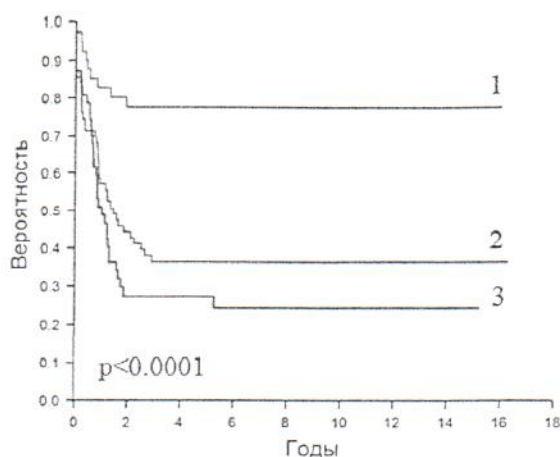


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от прогностической группы: 1 – благоприятный прогноз ($n = 41$, 32 в полной продолжительной ремиссии (ППР) [$78 \pm 7\%$]); 2 – промежуточный прогноз ($n = 63$, 23 в ППР [$36 \pm 6\%$]); 3 – неблагоприятный прогноз ($n = 47$, 16 в ППР [$24 \pm 6\%$])

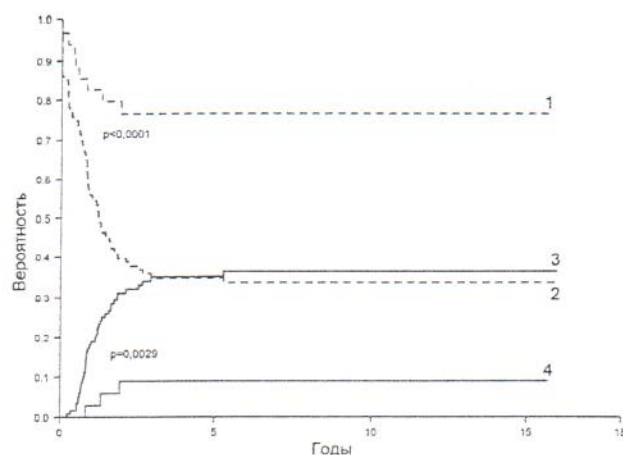


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидива у пациентов в зависимости от наличия благоприятных поломок (CBF): 1 – EFS CBF ($n = 35$, 24 в ППР [$77 \pm 7\%$]); 2 – EFS другие ($n = 116$, 40 в ППР [$34 \pm 4\%$]); 3 – CIR другие ($n = 116$, 41 рецидив [$36,2 \pm 4,6\%$]); 4 – CIR CBF ($n = 35$, 3 рецидива [$9,0 \pm 5,0\%$])

фикации. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Терапевтический план для пациентов благоприятной прогностической группы не претерпел изменений в сравнении с окончательной версией протокола ОМЛ-ММ-2000. Пациентам промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводилась аллогенная ТГСК, при отсутствии родственного донора – ПХТ. Пациентам группы неблагоприятного прогноза было показано проведение аллогенной ТГСК от родственного или неродственного донора.

Учитывая различия в стратификации пациентов на прогностические группы по двум протоколам, в данном исследовании для всей когорты пациентов ($n = 151$) нами применены молекулярно-генетические критерии, рекомендованные группой BFM (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R-statistics 3.2.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Различия в выживаемости в группах оценивали с помощью log-rank теста [30]. Для расчета кумулятивных частот применяли метод конкурирующих рисков [31]. Различия кумулятивных частот в группах оценивали с помощью теста Грэя [32]. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью теста хи-квадрат (χ^2). Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов по прогностическим группам риска было следующим: группа благоприятного прогноза – 41 (27,2 %) пациент, промежуточного – 63 (41,7 %), неблагоприятного – 47 (31,1 %). Таким образом, наиболее часто у пациентов отмечались молекулярно-генетические критерии промежуточного прогноза.

Вероятность 16-летней бессобытийной выживаемости (EFS) для пациентов благоприятной, промежуточной и неблагоприятной прогностических групп составила 78 ± 7 , 36 ± 6 и $24 \pm 6\%$ соответственно (рис. 1).

Нами установлено, что у лиц с CBF-лейкозом статистически значимо лучшие результаты лечения, чем у остальной когорты пациентов: показатель EFS для лиц с CBF-лейкозом составил $77 \pm 7\%$ по сравнению с показателем $34 \pm 4\%$ у остальной когорты пациентов ($p = 0,0001$). При этом кумулятивная частота рецидива (CIR) также оказалась статистически значимо ниже у пациентов с CBF-лейкозом по сравнению с остальной когортой ($9,0 \pm 5,0$ и $36,2 \pm 4,6\%$ соответственно, $p = 0,0029$) (рис. 2).

Анализ результатов лечения пациентов с t(8; 21) в зависимости от протокола представлен в табл. 2.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с t(8; 21) в зависимости от протокола

Показатель	ОМЛ-ММ-2000 (n = 17)	ОМЛ-ММ-2006 (n = 10)	p
Смерть в индукции	0 (0 %)	0 (0 %)	
Без ответа на терапию	0 (0 %)	0 (0 %)	
Смерть в ремиссии	2 (11,8 %)	2 (20 %)	0,5607
Рецидив	3 (17,6 %)	0 (0 %)	0,1588
Потеря из-под наблюдения	1 (5,9 %)	1 (10 %)	0,6931
Полная продолжительная ремиссия	11 (64,7 %)	7 (70 %)	0,7781

Статистически значимых различий в результатах терапии пациентов с t(8; 21) в зависимости от протокола не выявлено. Тем не менее, основной причиной неудач в лечении данной когорты пациентов по протоколу ОМЛ-ММ-2000 были рецидивы заболевания, которые развились в 17,6 % случаев. Путем выбора оптимального режима проведения курсов ПХТ, увеличения суммарной дозы цитарабина и антрациклинов удалось добиться отсутствия рецидивов при проведении последующего протокола ОМЛ-ММ-2006 [33].

Среди пациентов с inv(16), получавших лечение по двум протоколам, случаев резистентности заболевания, смертей в ремиссии, а также рецидивов не зарегистрировано (табл. 3).

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с inv(16) в зависимости от протокола

Показатель	ОМЛ-ММ-2000 (n = 4)	ОМЛ-ММ-2006 (n = 4)
Смерть в индукции	0 (0 %)	1 (25 %)
Потеря из-под наблюдения	1 (25 %)	0 (0 %)
Полная продолжительная ремиссия	3 (75 %)	3 (75 %)

В группе детей с CBF-лейкозом, получавших лечение по двум протоколам, существенных различий в результатах терапии между пациентами с inv(16) и t(8; 21) не получено. Однако в группе пациентов с inv(16) (n = 8) в ППР находилось 75 % детей, тогда как в группе пациентов с t(8; 21) (n = 27) – 66,7 %. Таким образом, результаты терапии пациентов с inv(16) лучше в сравнении с результатами терапии лиц с t(8;21), что согласуется с данными литературы.

Учитывая генетическую неоднородность группы с t(8; 21), нами проанализированы результаты лечения пациентов данной когорты в зависимости от дополнительных аномалий (табл. 4).

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с t(8; 21) в зависимости от дополнительных поломок

Показатель	t(8; 21), единственная абберрация (n = 5)	t(8; 21), -Y/X (n = 10)	t(8; 21), -Y; c-kit (n = 1)	t(8; 21), -Y; FLT3-ITD (n = 1)	t(8; 21), -Y; del(9) (n = 1)	t(8; 21), del(9) (n = 3)	t(8; 21), др. абберрации (n = 6)
Рецидив	1 (20 %)	1 (10 %)	0	0	0	1 (33,3 %)	0
Смерть в ремиссии	1 (20 %)	1 (10 %)	0	0	0	0	2 (33,3 %)
Потеря из-под наблюдения	0	0	0	0	0	0	2 (33,3 %)
Полная продолжительная ремиссия	3 (60 %)	8 (80 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	2 (66,7 %)	2 (33,3 %)

Статистически значимых различий в результатах терапии пациентов с t(8;21) в зависимости от наличия дополнительных поломок в исследуемой когорте не выявлено, однако данные требуют уточнения на большей выборке пациентов.

Нами проанализировано влияние на исход различных перестроек 11q23 (MLL-гена). Несмотря на то что t(1; 11)(q21; q23) выявлена только у двух пациентов за исследуемый временной период, оба они находились в ППР без проведения ТГСК. На втором месте по результатам лечения с показателем EFS 56 ± 12 % оказались пациенты, у которых выявлена t(9; 11)(p22; q23). При обнаружении t(10; 11)(p12; q23) и одного из вариантов ее инсерции ins(10; 11)(p12; q23q21) вероят-

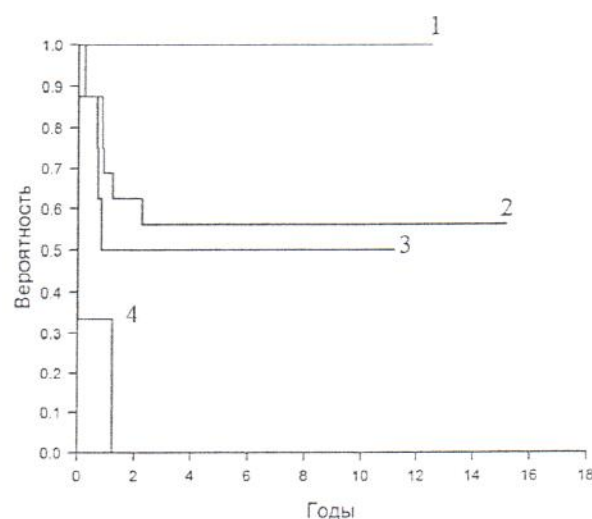


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с 11q23 в зависимости от транслокации: 1 – t(1; 11) ($n = 2$, 2 в ППР [100 %]); 2 – t(9; 11) ($n = 16$, 9 в ППР [56 ± 12 %]); 3 – t(10; 11) ($n = 8$, 4 в ППР [50 ± 17 %]); 4 – t(6; 11) ($n = 3$, 0 в ППР [0])

ность долгосрочной EFS составила 50 ± 17 %. Крайне неудовлетворительными в нашем исследовании были результаты лечения пациентов с t(6; 11)(q27; q23) (рис. 3).

Однако при анализе частоты возникновения рецидивов на первом месте оказались пациенты с t(10; 11) (рецидив развился в 50 % случаев), на втором месте – пациенты с t(6; 11) (33,3 %), что подтверждает неблагоприятное влияние данных аномалий (табл. 5).

Таблица 5. Результаты лечения пациентов с 11q23 аномалиями в зависимости от транслокации

Показатель	t(9; 11) ($n = 16$)	t(1; 11) ($n = 2$)	t(6; 11) ($n = 3$)	t(10; 11) ($n = 8$)
Смерть в индукции	2 (12,5 %)	0	2 (66,7 %)	0
Смерть в ремиссии	2 (12,5 %)	0	0	0
Рецидив	3 (19 %)	0	0	4 (50 %)
Полная продолжительная ремиссия	9 (56 %)	2 (100 %)	1 (33,3 %)	4 (50 %)

Учитывая, что при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для пациентов с t(9; 11) была введена ПХТ с использованием кладрибина, нами проанализированы результаты лечения данной когорты в зависимости от протокола (табл. 6).

Таблица 6. Результаты лечения пациентов с t(9; 11) в зависимости от протокола

Показатель	ОМЛ-ММ-2000 ($n = 5$)	ОМЛ-ММ-2006 ($n = 10$)
Смерть в индукции	0 (0 %)	2 (20 %)
Смерть в ремиссии	0 (0 %)	2 (20 %)
Рецидив	2 (40 %)	1 (10 %)
Полная продолжительная ремиссия	3 (60 %)	5 (50 %)

Статистически значимых различий в результатах терапии пациентов с t(9; 11) в зависимости от протокола не получено. Тем не менее, следует отметить, что при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 4 пациента из 10 погибли в период индукции и консолидации ремиссии. В то же время при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006 удалось снизить количество рецидивов у данной когорты пациентов с 40 до 10 %.

Наибольшие затруднения в прогнозировании выживаемости и риска развития рецидива заболевания представляет группа пациентов с НК. Проанализировано прогностическое влияние выявленных нами мутаций у пациентов данной когорты. Как видно из рис. 4, негативное влияние на прогноз оказывает мутация *FLT3* (кумулятивная частота рецидива составила 100 %),

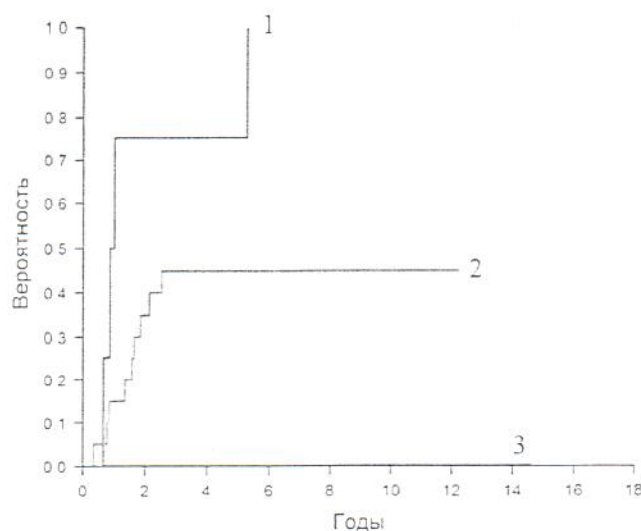


Рис. 4. Кумулятивная частота развития рецидива у пациентов с НК в зависимости от наличия/отсутствия дополнительных мутаций: 1 – НК + *FLT3* ($n = 4$, 4 рецидива [100 %]); 2 – НК ($n = 20$, 9 рецидивов [45 ± 12 %]); 3 – НК + *CEBPA* и НК + *NPM1* ($n = 4$, 0 рецидивов [0 %])

в то время как в группе пациентов с наличием мутаций генов *CEBPA* и *NPM1* рецидивов не зарегистрировано. В силу малой выборки пациентов в данном исследовании пациенты с мутациями *CEBPA* и *NPM1* объединены нами в одну группу, без учета мутационного статуса гена *CEBPA*. В группе пациентов с НК, где доступными методами нами не обнаружено дополнительных генетических событий, кумулятивная частота развития рецидива составила 45 ± 12 %.

Заключение. Большинство пациентов с ОМЛ имеют молекулярно-генетические критерии промежуточного прогноза.

Наличие *inv(16)* и *t(8; 21)* при ОМЛ ассоциировано с благоприятным исходом. В исследуемой когорте пациентов с *CBF*-лейкозом не обнаружено прогностического влияния дополнительных поломок на исход заболевания.

Показатели выживаемости пациентов с *t(1; 11)* сравнимы с таковыми в группе *CBF*, что также позволяет отнести данную аномалию к прогностически благоприятной. Риск развития рецидива у пациентов с *t(10; 11)* выше, чем у остальной когорты *11q23*. Показатели выживаемости у лиц с *t(9; 11)* выше 50 %, однако для улучшения результатов терапии необходимо снизить показатель смертности в ремиссии.

Прогностическое влияние на исход болезни пациентов с НК оказывает наличие либо отсутствие дополнительных генетических событий. Наличие мутаций *CEBPA* либо *NPM1* обуславливает хороший прогноз, тогда как обнаружение мутации *FLT3* – неблагоприятный прогностический фактор.

Для улучшения стратификации данной когорты пациентов с ОМЛ требуется выявление дополнительных генетических факторов прогноза.

Список использованной литературы

1. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management / J. D. de Rooij [et al.] // J. Clin. Med. – 2015. – Vol. 4, N 1. – P. 127–149.
2. Rubnitz, J. E. Childhood Acute Myeloid Leukaemia / J. E. Rubnitz, H. Inaba // Br. J. of Haematol. – 2012. – Vol. 159, N 3. – P. 259–276.
3. Гук, Л. Г. Анализ мутаций в генах *FLT3*, *KIT*, *MLL*, *NPM1* у детей с острым миелоидным лейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Фед. науч.-клин. центр детск. гематол., онколог. и иммунол. – М., 2010. – 28 с.
4. Gilliland, D. G. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy / D. J. Gilliland // Semin. Hematol. – 2002. – Vol. 39, N 4. – P. 6–11.
5. Takahashi, S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia / S. Takahashi // J. of Hematol. and Oncol. – 2011. – Vol. 4, N 36. – P. 1–11.

6. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Med. Res. Council Treatment Trials AML 10 and 12 / C. J. Harrison [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2674–2681.
7. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98 / C. von Neuhoff [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2682–2689.
8. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia / B. V. Balgobind [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – P. 1478–1487.
9. Faulk, K. Overview of therapy and strategies for optimizing outcomes in de novo pediatric acute myeloid leukemia / K. Faulk, L. Gore, T. Cooper // *Pediatric Drugs*. – 2014. – Vol. 16, N 3. – P. 213–227.
10. Rubnitz, J. E. How I treat pediatric acute myeloid leukemia / J. E. Rubnitz // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, N 25. – P. 5980–5988.
11. Characterization of CEBPA mutations and promoterhypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia / I. H. Hol-link [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – P. 384–392.
12. Marcucci, G. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications / G. Marcucci, T. Haferlach, H. Döhner // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 475–486.
13. Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group / P. A. Ho [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 26. – P. 6558–6566.
14. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia / D. G. Valerio [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99, N 8. – P. 130–132.
15. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia / B. Balgobind [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, N 10. – P. 1478–1487.
16. Pui, C.-H. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemias: an update / C.-H. Pui, W. Carroll, S. Meshinchi // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 551–565.
17. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel / U. Creutzig [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, N 16. – P. 3187–3205.
18. Rassi, F. Update on optimal management of acute myeloid leukemia / F. Rassi, M. Arellano // *Clin. Med. Insights: Oncology*. – 2013. – Vol. 7. – P. 181–197.
19. Paschka, P. Core-binding factor acute myeloid leukemia: can we improve on HiDAC consolidation? / P. Paschka, K. Döhner // *Hematology*. – 2013. – Vol. 2013, N 1. – P. 209–219.
20. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Ital. retrospective study / R. Cairoli [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, N 9. – P. 3463–3468.
21. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) / N. Boissel [et al.] // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 965–970.
22. Prevalence and prognostic significance of KIT mutations in pediatric patients with core binding factor AML enrolled on serial pediatric cooperative trials for de novo AML / J. A. Pollard [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, N 12. – P. 2372–2379.
23. Characterization of CEBPA mutations and promoterhypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia / I. H. Hol-link [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, N 3. – P. 384–392.
24. Marcucci, G. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications / G. Marcucci, T. Haferlach, H. Döhner // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 475–486.
25. Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group / P. A. Ho [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 26. – P. 6558–6566.
26. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia / Y. Shen [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 20. – P. 5593–5603.
27. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3 / D.-C. Liang [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, N 15. – P. 2988–2995.
28. Creutzig, U. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel / U. Creutzig, M. M. van den Heuvel-Eibrink, B. Gibson // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, N 16. – P. 3187–3205.
29. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-I Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia / J. van Dongen [et al.] // *Leukemia*. – 1999. – Vol. 13, N 12. – P. 1901–1928.
30. Kaplan, E. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations / E. Kaplan, P. Meier // *J. of the Am. Stat. Association*. – 1958. – Vol. 53, N 282. – P. 457–481.
31. Gooley, T. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators / T. Gooley, W. Leisenring, J. Crowley // *Statistics in Medicine*. – 1999. – Vol. 18, N 6. – P. 695–706.
32. Gray, R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk / R. Gray // *The Annals of Statistics*. – 1988. – Vol. 16, N 3. – P. 1140–1154.
33. Clinical and genetic characteristics of acute myeloid leukemia with t(8; 21) in children and results of therapy according to protocol AML-MM-2000 / I. Kalinina [et al.] // *Onkologematologiya*. – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 11–18.

Поступила в редакцию 21.06.2016