

Клональные аномалии хромосом в клетках костного мозга при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков

С.В.Андреева

Государственное учреждение «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»
Киев, Украина

Цитогенетическое исследование выполнено при постановке диагноза острый миелобластный лейкоз у 123 детей и подростков в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Нормальный кариотип выявлен в 7,3% случаев. Чаще регистрировали кариотипы с эволюцией аномалий хромосом (41,5%). В количественные и структурные перестройки вовлекались практически все хромосомы. Среди количественных перестроек чаще регистрировали трисомии хромосом 8, 21, 10 и 9. Хромосомные аномалии при остром миелобластном лейкозе в соответствии с классификацией ВОЗ наблюдали в 31,6% случаев. Среди структурных перестроек чаще встречались делеция и транслокация (43,9% и 38,3% соответственно). В сбалансированных структурных перестройках чаще принимали участие хромосомы 17, 15, 16, 21, 9, 11 и 8, а в несбалансированных (делеции) – хромосомы 16, 11 и 12. Сложность количественных и структурных аномалий хромосом в клонах сопоставима с таковой у взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, хромосомные аномалии, дети и подростки.

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) является гетерогенной группой гематологических опухолей, возникающих из костномозговых миелоидных, моноцитарных, эритроидных и мегакариоцитарных клеток-предшественников. При ОМЛ у детей нормальный кариотип в клетках костного мозга (КМ) встречается в 9,0-15,0% случаев [1, 2].

При постановке диагноза ОМЛ аномалии хромосом часто выявляются как сбалансированные перестройки в виде реципрокной транслокации, инверсии, инсерции и определяются в 15,0-25,0% случаев ОМЛ у детей [3]. Вторичные аномалии не специфичные и выявляются в виде несбалансированной транслокации, трисомии, моносомии, делеции, изохромосомы и дупликации. В результате таких аномалий возникает анеуплоидия [4]. При ОМЛ у детей частота количественных аномалий составляет 5,7% [5], при этом моносомия Хр 7 выявляется в 4,5% случаев [6], а трисомия Хр 8 – в 14,0% [9].

В классификацию ВОЗ включены цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики, что позволило сгруппировать генетически идентичные типы ОМЛ, отличающиеся по морфологическим и прогностическим критериям. Впервые выделены семь групп цитогенетических аномалий: ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q22;q12), t(9;11)(p22;q23), t(6;9)(p23;q34), inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)$ и $t(1;22)(p13;q13)$ [10]. Транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ встречается в детском и молодом возрасте у 4,0-14,0% пациентов, чаще при М2-, М1- и М4-вариантах ОМЛ (ФАБ-классификация) [11]. Дополнительные аномалии наблюдаются в 38,0-75,0% случаев и наиболее часто – это потеря Хр X [12, 13]. Транслокация $t(15;17)(q22;q11-22)$ регистрируется в 95,0% случаев М3-ОМЛ [14]. Дополнительные аномалии встречаются в 30,0-40,0% случаев [15]. Инверсия $inv(16)(p13q22)$ или транслокация $t(16;16)(p13;q22)$ описаны в 2,0-11,0% случаев ОМЛ у детей, как правило, при М4ео-ОМЛ [1]. Дополнительные аномалии хромосом встречаются в 30,0-50,0% случаев [15]. Аномалии 11q23, выявляются при ОМЛ у детей приблизительно в 2,0-15,0% случаев [10]. В основном это сбалансированные транслокации; выявлено более 80 генов-партнеров, с ко-

торыми этот диск обменивается материалом [16]. Транслокация $t(9;11)(p22;q23)$ наблюдается в половине всех случаев с аномалиями диска $11q23$ и выявляется в 6,0-8,0% случаев ОМЛ [17, 18].

Делеция $del(16)(q22)$ описана при М1-, М6-ОМЛ и вторичном миелодиспластическом синдроме (МДС). Транслокация $t(8;16)(p11;p13)$ выявляется редко и описана при М4- или М5-ОМЛ (ФАБ-классификация). Прогностическое значение обеих аномалий крайне неблагоприятное [19]. Аномалии длинного плеча Хр 9 выявляются как самостоятельная аномалия в 4,5% случаев ОМЛ, а как дополнительные — вместе с $t(8;21)(q22;q22)$ [20]. Частота выявления прогностически неблагоприятной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ у пациентов детского возраста составляет не более 1,0% [21].

Целью исследования было изучить особенности хромосомных перестроек клеток костного мозга при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены случаи ОМЛ, зарегистрированные на протяжении 1992-1996 гг. и 2003-2009 гг. в Центре детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «ОХМАТДИТ» и в областных детских гематологических отделениях. Анализ кариотипа проводили в клетках костного мозга у 123 пациентов на момент постановки диагноза. Среди обследованных — 68 мальчиков и 65 девочек в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. В гематологической характеристике обследованных среднее содержание лейкоцитов составило $41,8 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — $80,7 \pm 5,7$ г/л, тромбоцитов — $72,8 \pm 5,9 \times 10^9/\text{л}$, процентное содержание бластных клеток в КМ — $63,3 \pm 4,0\%$, бластных клеток в периферической крови (ПК) — $35,7 \pm 3,1\%$.

В анализе учитывали клинико-гематологические показатели: пол, возраст пациентов, тип опухоли по классификации ВОЗ [10]. Увеличение печени (более 5 см) выявлено у 46 (37,4%) пациентов, селезенки (более 5 см) — у 39 (31,7%) пациентов, поражение центральной нервной системы — у 14 (11,4%) пациентов, геморрагический синдром — у 28 (22,8%) пациентов.

Для цитогенетических исследований препараты метафазных хромосом готовили по общепринятой методике [22] и окрашивали GTG-методом. Выявленные хромосомные

аномалии описывали в соответствии с международной номенклатурой ISCN 2013 [23]. В исследовании учитывали только клональные аномалии хромосом. Нормальным считали кариотип тогда, когда не менее чем в 20 проанализированных и 10 кариотипированных метафазных клетках не было выявлено хромосомных аномалий.

По структурным особенностям клонов кариотипы были сгруппированы таким образом: нормальный (Н), нормальный и околотетраплоидный ($H/4n \pm$), аномальный (А), аномальный и нормальный (А/Н), аномальный, околотетраплоидный и нормальный ($A/4n \pm/H$), эволюция (Э) и независимые (НК).

Анализ результатов исследования проводили с помощью программы «EXCEL».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе полученные кариотипы были сгруппированы в соответствии со структурными особенностями клонов. Процентное распределение кариотипов представлено на рис. 1.

Наиболее многочисленную группу составили кариотипы с Э (41,5%) и мозаичный кариотип, состоящий из А/Н, а также $A/4n \pm/H$ — 21,9% и 20,3%, соответственно. Нормальный кариотип зарегистрирован в 6 (4,9%) случаях, однако если учесть случаи мозаичного кариотипа, состоящего из $H/4n \pm$, сумма составит 7,3% против 9,0-15,0%, представленных другими исследователями [1, 2]. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что дополнительные нормальные клоны выявляются в более чем четверти случаев (34 или 27,6%). Возможно, это связано с тем, что нормальные

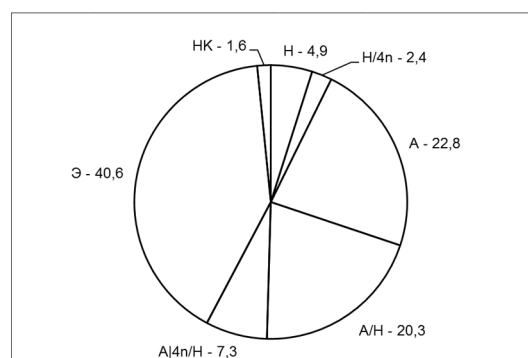


Рис. 1. Распределение кариотипов клеток костного мозга по структуре клонов при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков, %.

ТАБЛИЦА 1

Распределение количественных аномалий хромосом относительно плоидности лейкозных клеток у пациентов с острым миелобластным лейкозом у детей и подростков

Уровень плоидности	Абсолютные величины, N	Относительные величины, %
Диплоидный	29	23,6
Псевдодиплоидный	51	41,5
Гиподиплоидный	8	6,5
Гипердиплоидный (47-50 хромосом)	23	18,7
Гипердиплоидный (более 50 хромосом)	3	2,4
Дополнительный околотетраплоидный	37	30,1

гемопоэтические клетки способны к делению и частично поддерживают нормальное кроветворение или несут аномалии на уровне генов.

Согласно типам перестроек, все клональные хромосомные аномалии разделили на количественные и структурные. Спектр количественных аномалий относительно плоидности представлен в табл. 1.

Анализ результатов свидетельствует, что диплоидный клон выявляли в 29 (23,6%) случаях, что составляет почти четверть всех наблюдений. Отмечается также высокий процент случаев с гипердиплоидией – 21,1%, из них с гипердиплоидией 47-50 хромосом – 18,7%, что несколько превышает частоту гипердиплоидных клонов, выявленную нами при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) [25]. Зарегистрировано наличие случаев с высокой гипердиплоидией (более 50 хромосом) в 3 (2,4%) случаях, что более характерно для ОЛЛ. Особого внимания заслуживает выявление несбалансированных структурных перестроек, таких как дупликация, изохромосома, несбалансированная транслокация и делеция, приводящие к псевдодиплоидии. Такие перестройки зарегистрированы нами в 41,5% случаев. Появление дополнительного околотетраплоидного клона, в свою очередь, регистрировали почти в трети случаев (30,1%). Таким образом, структурные и количественные аномалии привели к дисбалансу генома в 69,1% случаев ОМЛ у детей и подростков.

В количественные перестройки вовлекались практически все хромосомы, за исключением Хр 3 и 12 (рис. 2). Согласно полученным данным, чаще регистрировали потерю одной из половых Хр X (2,4%) и Y (1,6%), что описано и при ОЛЛ [26]. В образовании трисомий чаще принимали участие Хр 8 (7,3%), Хр 21 (5,7%), Хр 10 (4,9%), Хр 9 (5 случаев – 4,1%), Хр 11, 18 и 22 (по 4 случая – 3,2%). Полученные результаты совпадают с данными других исследований относительно того, что трисомия

Хр 8 – наиболее частая находка среди трисомий, однако частота ее выявления оказалась почти в два раза ниже, чем в других исследованиях (7,3% против 14,0%). В наших исследованиях преобладали потери половых Хр X и Y, а не Хр 5 или 7, более характерные для ОМЛ, согласно литературным данным [6]. Интересен факт выявления высокой частоты дополнительной маркерной Хр (6,5%).

Известно, что при ОЛЛ в образовании гипердиплоидных клонов (47-50 хромосом) чаще принимают участие Хр X, 8, 10 и 21 [27]. Сравнение полученных результатов с данными литературы свидетельствует о том, что частота вовлечения в трисомии Хр 8, 10 и 21 совпадает при остром лейкозе как миелоидной, так и лимфоидной линий кроветворения. Выявленная частота гипердиплоидных клонов, вовлечение одних и тех же хромосом в образование моносомий и трисомий сближают характер вторичных перестроек в двух линейно независимых типах острого лейкоза (ОМЛ и ОЛЛ) в детском возрасте.

В структурные перестройки вовлекались практически все хромосомы, за исключени-

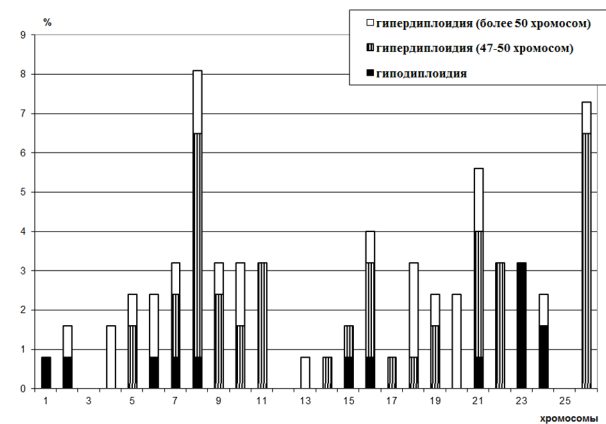


Рис. 2. Распределение вовлечения хромосом в количественные перестройки в клетках КМ при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков.

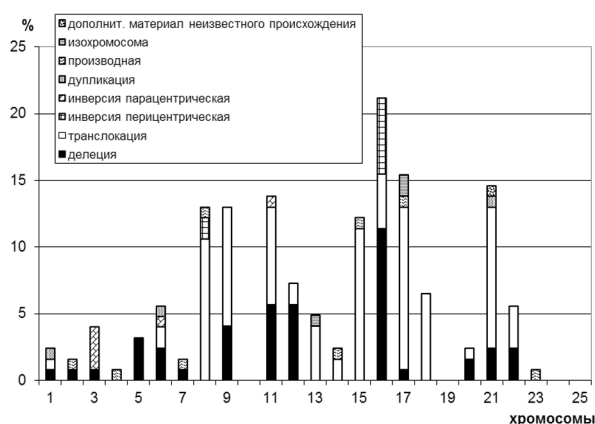


Рис. 3. Распределение типов структурных перестроек в клетках КМ при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков, %.

ем Хр 10 и 19. Среди структурных перестроек чаще встречались только два типа перестроек — 54 делеции (43,9%) и 49 транслокации (38,3%). Все остальные типы перестроек — пара- и перичентрическая инверсии, изохромосома, дупликация и дополнительный материал неизвестного происхождения — встречались намного реже (от 0,8 до 7,3%). Суммарно частота сбалансированных перестроек составила 45,5%, что почти в два раза выше, чем указано в литературе [3]. В структурные перестройки не вовлекались только три пары хромосом — 10, 19 и Y (рис. 3). Частота выявления трех и более структурных перестроек (≥ 3 аномалий) в кариотипе составила 12 (9,7%) случаев.

Наиболее часто в структурные перестройки вовлекалась Хр 16 (24 перестройки — 19,5%). Среди структурных перестроек регистрировали 13 делеций по диску 16q22, 7 инверсий $inv(16)(p13q22)$, 5 транслокаций $t(8;16)(p11;p13)$. Обобщение этих данных показало, что наиболее часто в перестройки вовлекался диск 16q22 (16,3%). Следующими по частоте вовлечения в перестройки была Хр 17 (19 перестроек — 15,4%, из них 14 транслокаций, 2 изохромосомы, 1 делеция, 1 производная хромосома). Суммирование результатов показало, что наиболее активно в перестройки вовлекался диск 17q11 — 14 событий (11,4%). Третьей по частоте вовлечения в структурные перестройки была Хр 8 — 17 (13,8%) перестроек, из них: 14 транслокаций, 2 перичентрические инверсии, 1 производная хромосома и наиболее часто принимал участие в перестройках диск 8q22 — 12 (9,7%) событий. Следующей была Хр 11 — 17 перестроек (13,8%): 9 транслокаций, 7 делеций, из них 5 случаев по диску

11q23, 1 парацентрическая инверсия. В результате наиболее часто вовлекался в перестройки диск 11q23 (11 событий — 8,9%). Не менее часто в структурные перестройки вовлекалась Хр 21 — 18 (14,6%) перестроек: 14 транслокаций, 3 делеции и дополнительный материал неизвестного происхождения 1 случай, и чаще всего в перестройки вовлекался именно диск 21q22 — 10 (8,1%) событий. Перестройки Хр 9 зарегистрированы в 16 (13,0%) клонах: 11 транслокаций и 5 делеций, из них с вовлечением диска 9q34 — 6 (4,9%) событий. Эти данные превышают представленные в других исследованиях почти в 3 раза [20]. По Хр 15 отмечено 15 (12,2%) перестроек: 14 транслокаций $t(15;17)(q22;q11-22)$ с вовлечением диска 15q22 (11,4%) и 1 производная хромосома.

Таким образом, в обмен генетическим материалом (транслокация) чаще вовлекались Хр 17, 15, 21, 8, 9 и 11, а потеря генетического материала (делеция) чаще отмечалась в Хр 16, 11 и 12. Сложность хромосомных перестроек в нашей выборке наблюдалась не меньшая, чем у взрослых больных, за счет моносомий, трисомий, делеций, маркерных и производных хромосом. Результаты показали высокую частоту потери генетического материала в виде делеций и высокую частоту вовлечения в перестройки Хр 9 (13,0% против 4,5%) [21]. Однако были выявлены совпадения по частоте вовлечения в перестройки Хр 11 (13,8% против 2,0-15,5%) [3]. Сложность хромосомных перестроек в нашей выборке была сопоставима с таковой у взрослых пациентов за счет моносомий, трисомий, маркерных и производных хромосом, а также делеций [28].

Сравнительный анализ результатов кариотипирования согласно цитогенетическим категориям классификации ВОЗ и морфологическим вариантам ФАБ-классификации с учетом дополнительных количественных и структурных аномалий хромосом представлен в табл. 2.

Частота аномалий $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)$, $inv(16)(p13q22)$, $t(9;11)(p22;q23)$, $t(6;9)p23;q34$ и $inv(3)(q21q26)$ составила 7,3%, 11,4%, 5,7%, 3,2%, 0,8% и 3,2% соответственно, т.е. к выделенным аномалиям хромосом было отнесено почти треть случаев (31,6%), что совпадало с данными литературы [1, 13, 14, 17].

Полученные нами цитогенетические характеристики при различных вариантах ОМЛ у детей сопоставимы с таковыми характеристиками лейкозных клеток при ОМЛ у взрослых. Так, все 14 случаев с $t(15;17)(q22;q11-22)$ были связаны с острым промиелоцитарным

ТАБЛИЦА 2

Дополнительные аномалии хромосом в клетках костного мозга при остром миелобластном лейкозе у детей и подростков

Цитогенетические категории ВОЗ	Вариант (N)	Перестройки	
		Количественные	Структурные
		×N	
t(8;21)(q22;q22)	M1(2), M2(8)	-X, -Y, +5, +10, +22	del(9)(q22),
t(15;17)(q22;q12)	M3(11), M3v(3)	-16, +8, +9, +11, +22, +mar	del(12)(p12)×2, del(9)(q34), t(17;20)(q22;p13)
inv(16)(p13q22)	M4eo (7)	0	0
t(9;11)(p22;q23)	M0 (1), M5 (1), M6 (1), M7 (1)	+2, +4, +5, +6, +9, +10, +18, +19, +21, +mar, +19	del(21)(q12)
t(6;9)(p23;q34)	M5vt	+20	0
inv(3)(q21q26)	M1 (1), M2 (1), M5 (1)	0	del(2)(p23)
t(9;22)(q34;q11)	M1 (1) гибридный лейкоз (2)	0	0

лейкозом, при этом частота случаев с дополнительными аномалиями была в два раза выше и составила 64,2% против 30,0-40,0%, зарегистрированная другими исследователями [15].

Представленные нами результаты 14 случаев с t(15;17)(q22;q11-22) были связаны с М3-ОМЛ, при этом частота случаев с дополнительными аномалиями составила 64,2%. Инверсия inv(16)(p13q22) выявлялась в случаях М4ео-ОМЛ. Все аномалии Хр 16 встречались с частотой 25,2% только по дискам 16p13 и 16q22 при М4- и М5-ОМЛ и без дополнительных перестроек хромосом.

Транслокация t(8;21)(q22;q22) чаще регистрировалась при варианте М2, среди дополнительных перестроек определяли моносомии и трисомии хромосом, а также структурные перестройки. Особое внимание привлекают случаи с t(9;11)(p22;q23), которые демонстрируют целый спектр морфологически аномальных клеток, большинство из которых требовали иммунного типирования с мкАТ для определения варианта ОМЛ (М0, М5, М6, М7) и преобладание дополнительных количественных перестроек. Частота выявления t(9;22)(q34;q11) была выше более чем в два раза по сравнению с данными других исследований (2,4% против 1,0%) [22].

ВЫВОДЫ

1. Нормальный кариотип выявлен в 7,3% случаев. Среди кариотипов преобладали случаи клональных аномалий хромосом (41,5%).

2. Отмечен высокий процент клонов с гипердиплоидией (47-50 хромосом) (18,7%), а также наличие высокой гипердиплоидии (более 50 хромосом) в 2,4% случаев. Среди количественных аномалий хромосом преобладали трисомии Хр 8, 21, 10 и 9, а также моносомии поло-

вых Хр, что позволило предположить сходный механизм формирования несбалансированности генома гемопоэтических клеток при ОМЛ и ОЛЛ.

3. В количественные и структурные перестройки вовлекались практически все хромосомы, за исключением Хр 3, 12 и Хр 10, 19. По типу перестроек преобладали делеции и транслокации (43,9 и 38,3% соответственно). В сбалансированных перестройках чаще принимали участие Хр 17, 15, 16, 21, 9, 11 и 8, а при потере (делеция) — Хр 16, 11 и 12 (по мере уменьшения частоты).

4. Цитогенетические перестройки при ОМЛ, согласно классификации ВОЗ, установлены в 31,6% случаев. Аномалии Хр 9 выявлялись почти в три раза чаще, а частота дополнительных аномалий в случаях с t(15;17)(q22;q11-q22) была в полтора-два раза выше, чем описано в литературе.

5. Широкий диапазон вовлечения хромосом в количественные и структурные перестройки сопоставим со сложными кариотипами при ОМЛ у пожилых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флейшман Е.И. Возрастные особенности цитогенетических изменений при острых миелоидных лейкозах / Е.И.Флейшман, О.И.Сокова, В.А.Попа и др. // Онкогематология. — 2007. — №1. — С. 12-16.
2. Stark B. Childhood acute myeloid leukemia: classical and molecular cytogenetic abnormalities and outcome report from a referral center in Israel / B.Stark, M.Jeison, Y.Kapelinshnik et al. // Annals of Hematology. — 2004. — №83 (suppl. 1). — P. 18.
3. Campiotti L. Acute myeloid leukemia with associated translocation t(15;17) and 11q23/MLL abnormality / L.Campiotti, L.Appio, R.Casalone et al. // Leuk Lymphoma. — 2008. — №49 (3). — P. 592-595.

4. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with complex karyotype / K.Mrozek // *Semin Oncol.* — 2008. — №35 (4). — P. 365-377.
5. Батурина Ю.А. Транслокация t(8;21)(q22;q22) при остром миелобластном лейкозе у детей / Ю.А.Батурина, Ф.И.Попа, Е.И.Флейшман и соавт. // *Современная онкология.* — 2001. — №3 (1). — С. 1-6.
6. Brozek I. Cytogenetic analysis and clinical significance of chromosome 7 aberrations in acute leukemia / I.Brozek, M.Babinska, I.Kardas et al. // *J. Appl. Genet.* — 2003. — №44 (3). — P. 401-412.
7. Schoch C. Impact of trisomy 8 on expression of genes located on chromosome 8 in different AML subgroups / C.Schoch, A.Kohlmann, M.Dugas et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2006. — №45 (12). — P. 1164-1168.
8. Yan J. Tetrasomy 8 is associated with a major cellular proliferative advantage and a poor prognosis. Two cases of myeloid hematologic disorders and review of the literature / J.Yan, D.Marceau, R.Drouin // *Cancer Genet Cytogenet.* — 2001. — №125 (1). — P. 14-20.
9. Hann I.M. MCR Trials in childhood acute myeloid leukemia / I.M.Hann, D.K.W.Webb, B.E.S.Gibson et al. // *Ann. Hematol.* — 2004. — № 83(suppl. 1). — P. 108-112.
10. Глузман Д.Ф. Диагностическая онкогематология / Д.Ф.Глузман, В.А.Надгорная, Л.М.Скляренко и соавт. — К.: ДИА, 2011. — 253 с.
11. Grimwade D. Impact of karyotype on treatment outcome in acute myeloid leukemia / D.Grimwade, A.Moorman, R.Hills et al. // *Ann. Hematol.* — 2004. — №83 (suppl. 1). — P. 45-48.
12. Chen Y.M. Prognosis and chromosomal abnormalities in 79 children with t(8;21) acute myeloid leukemia / Y.M.Chen, T.F.Liu, M.Ruan et al. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 2009. — №31 (5). — P. 542-548.
13. Miao K.R. Analysis of chromosome karyotype abnormality in acute myeloid leukemia / K.R.Miao, H.R.Qiu, R.Wang et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2009. — №17 (1). — P. 8-11.
14. Randolph T.R. Acute promyelocytic leukemia (AML-M3). Part 2: Molecular defect, DNA diagnostic and proposed, models of leukemogenesis and differentiation therapy / T.R.Randolph // *Clin. Lab. Sci.* — 2000. — №13 (2). — P. 106-116.
15. Xu W. Trisomy 22 as the sole abnormality is an important marker for the diagnosis of acute myeloid leukemia with inversion 16 / W.Xu, H.F.Zhou, L.Fan et al. // *Oncologie.* — 2008. — №31 (8-9). — P. 440-444.
16. Ibrahim S. 11q23 abnormalities in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome as detected by molecular and cytogenetic analysis / S.Ibrahim, E.H.Estey, S.Pierce et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2000. — №114 (5). — P. 793-797.
17. Pui Ch.-H. Childhood and Adolescence Lymphoid and Myeloid Leukemia / Ch.-H.Pui, M.Schrapp, R.Ribeiro et al. // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* — 2004. — P. 118-145.
18. Chaffanet M. A case of inv(8)(p11q24) associated with acute myeloid leukemia involves the MOZ and CBP genes in a masked t(8;16) / M.Chaffanet, M.J.Mozziconacci, F.Fernandez et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1999. — №26 (2). — P. 161-165.
19. Wan T.S. Deletion 9q as the sole karyotypic abnormality in myelocytic disorders: a new case of myelodysplastic syndrome and its prognostic implications in acute myelocytic leukemia / T.S.Wan, E.S.Ma, C.C.Lam et al. // *Cancer Genet Cytogenet.* — 2003. — №145 (2). — P. 184-186.
20. Keung Y.K. Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review literature / Y.K.Keung, M.Beatty, B.L.Powell et al. // *Leuk Res.* — 2004. — №28 (6). — P. 579-586.
21. Rooney D.E. Human Cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities. Second edition / D.E.Rooney, B.H.Czepulkovsky. — IRL Press at Oxford University Press. Oxford, New York, Tokyo. — 1995. — 293 p.
22. Shaffer L.G. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature / L.G.Shaffer, J.McGowan-Jordan, M.Schmid. — Karger, 2013. — 140 p.
23. Андреева С.В. Гетерогенність структури каріотипів при гострій лімфобластній лейкемії в дитячому віці / С.В.Андреева, В.Д.Дроздова, Н.В.Кавардакова // Міжвідомчий збірник «Гематологія і переливання крові». — К.: Атіка-Н, 2008. — Вип. 34 (1). — С. 18-23.
24. Riesch M. Loss of X chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia / M.Riesch, F.K.Niggli, K.Leibindgut et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2001. — №125 (1). — P. 27-29.
25. Xu W.L. Clinical and experimental study of 38 cases with trisomy 8 / W.L.Xu, J.Jin, Z.M.Chen et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2003. — №20 (6). — P. 528-531.
26. Lessard M. Chromosomal abnormalities in secondary myelodysplastic syndromes and leukemias / M.Lessard, C.Gervais, S.Struski // *Pathol Biol.* — 2003. — №51 (6). — P. 356-365.

С.В.Андреева. Клональні аномалії хромосом у клітинах кісткового мозку при гострій мієлобластній лейкемії у дітей та підлітків. Київ, Україна.

Ключові слова: гостра мієлобластна лейкемія, хромосомні аномалії, діти та підлітки.

Цитогенетичне дослідження виконано при встановленні діагнозу гострої мієлобластної лейкемії у 123 дітей та підлітків віком від 4 місяців до 18 років. Нормальний каріотип виявлено у 7,3% випадків. Частіше реєстрували каріотипи з еволюцією аномалій хромосом (41,5%). До структурних перебудов залучалися практично всі хромосоми. Серед кількісних перебудов частіше реєстрували трисомії хромосом 8, 21, 10 та 9. Хромосомні аномалії при гострій мієлобластній лейкемії відповідно до класифікації ВООЗ спостерігали у 31,6% випадків. Серед структурних перебудов частіше

зустрічалися делеція та транслокація (43,9% та 38,3% відповідно). У збалансованих структурних перебудовах частіше брали участь хромосоми 17, 15, 16, 21, 9, 11 та 8, а при незбалансованих (делеції) – хромосоми 16, 11 та 12. Складність кількісних та структурних аномалій хромосом у клонах була подібна до дорослих пацієнтів з гострою мієлобластною лейкемією.

S.V.Andreieva. Clonal chromosomal abnormalities of bone marrow cells in acute myeloblastic leukemia among children and adolescents. Kyiv, Ukraine.

Key words: acute myeloblastic leukemia, chromosomal abnormalities, children and adolescents.

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of hematological tumors arising from bone marrow (BM) myeloid, monocytic, erythroid and megakaryocyte progenitor cells. Chromosomal abnormalities were included in the WHO classification, which allowed grouping genetically identical types of AML, characterized by morphological and prognostic criteria: AML with $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$, $t(15;17)(q22;q11-22)$, $t(9;11)(p22;q23)$, $t(6;9)(p23;q34)$, $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ and $t(1;22)(p13;q13)$.

Aim of the investigation is analysis of chromosomal rearrangement peculiarities in bone marrow cells at diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children and adolescents.

Material and methods. The analysis includes cases of AML, registered during the years 1992-1996 and of 2003-2009 in the Center of Children's Hematology and Bone Marrow Transplantation NDSB «OHMATDIT» in the regional children's hematology departments. Karyotype analysis was performed for bone marrow cells of 123 patients at diagnosis. It was 68 boys and 65 girls aged from 4 months to 18 years among surveyed. In hematologic characteristics of studied persons mean white blood cell count was $41,8 \pm 3,5 \times 10^9/l$, hemoglobin – $80,7 \pm 5,7$ g/l, platelets – $72,8 \pm 5,9 \times 10^9/l$, the percentage of blast cells in the BM – $63,3 \pm 4,0\%$,

blast cells in peripheral blood (PB) – $35,7 \pm 3,1\%$. The analysis took into account clinical and hematological parameters: gender, age of the patients, the type of tumor according to WHO classification [10]. The liver increase (greater than 5 cm) was detected in 46 patients (37,4%), spleen (greater than 5 cm) – 39 patients (31,7%), central nervous system failure – the 14 patients (11,4%) hemorrhagic syndrome – in 28 patients (22,8%). For cytogenetic studies preparations of metaphase chromosomes were prepared by the conventional method [22] and stained with GTG-method. Identified chromosomal abnormalities were described in accordance with the International Nomenclature ISCN 2013 [23].

Results and discussion. Normal karyotype was revealed in 7,3% of cases. Among karyotypes the cases of clonal chromosome abnormalities (41,5%) dominated. There was a high percentage of clones with hyperdiploidy (47-50 chromosomes) (18,7%) and the presence of high hyperdiploidy (50 chromosomes) in 2,4% of cases. Among quantitative abnormalities of chromosome (Chr) it was dominated the trisomy of Chr 8, 21, 10 and 9, as well as monosomy of genital Chr, that allow suggesting a similar mechanism of imbalance of the hematopoietic cells genome at AML and ALL.

In the quantitative and structural changes almost all chromosomes were involved except Chr 3, 12 and Chr 10, 19. By type rearrangements the deletions and translocations dominated (43,9 and 38,3%, respectively). In more balanced rearrangements Chr 17, 15, 16, 21, 9, 11 and 8 were involved, while loss (elation) – Chr 16, 11 and 12 (with decreasing frequency). Cytogenetic displacements in AML were established in 31,6% of cases according to the WHO classification. Chr 9 abnormalities were detected in almost three times higher, and the frequency of additional anomalies in cases with $15;17)(q22;q11-q22)$ in a one and half-two times higher than those were described in the literature. A wide range of chromosomes involvement in the quantitative and structural displacements is comparable with complex karyotypes in AML in elderly patients.

Надійшла до редакції 15.07.2013 р.