

УДК: 616.155.392-053.2-036.1-037

Е.В. Кучер

Особенности кариотипа клеток опухолевого клона у детей с различным течением лейкомического процесса

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.6(70):97-101; doi10.15574/SP.2015.70.97

Цель: изучить особенности кариотипа клеток опухолевого клона у детей с различным течением острой лейкемии (ОЛ) с учетом иммунофенотипа бластных форм.

Пациенты и методы. Цитогенетическое исследование (G-banding) проведено у 45 детей с ОЛЛ и 28 детей с ОМЛ. Молекулярно-генетический метод исследования («nested» PCR) клеток костного мозга и периферической крови осуществлен у 60 детей с ОЛЛ и 32 с ОМЛ.

Результаты. Изучены особенности кариотипа клеток опухолевого клона у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ. Выявлена корреляционная связь между хромосомными аномалиями, характерными для различных вариантов ОЛ, и особенностями клинического течения заболевания. Для ОМЛ характерны химерные гены MLL-AF9, AML-ETO и CBFB-MYH11 (для M4э-варианта), для ОЛЛ — химерные гены BCR-ABLp190 и E2A/PBX1. Сложные поломки в кариотипе клеток опухолевого клона являются неблагоприятным прогностическим признаком течения лейкомического процесса у детей, несмотря на присутствие специфических прогностически благоприятных клональных нарушений.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения комплексных цитогенетических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований у детей с острой лейкемией для диагностики, дифференциальной диагностики, а также прогнозирования течения лейкомического процесса.

Ключевые слова: острая лейкемия, кариотип, иммунофенотип, прогнозирование, дети.

Введение

Одной из приоритетных задач современной гематологии является раскрытие механизмов лейкогенеза и роли генетических факторов в этом процессе. Сегодня, несмотря на значительный прогресс в лечении ряда онкогематологических заболеваний, проблема дальнейшего поиска и изучения маркеров опухолевого субстрата остается актуальной. Возникновение и развитие у детей онкогематологической патологии, в том числе и острой лейкемии (ОЛ), а также разнообразие клинических форм, острота и тяжесть течения заболевания, ассоциируются с генетическими факторами организма. Именно генетически детерминированные характеристики являются устойчивыми и представляют наибольшую прогностическую ценность в клиническом аспекте. Это обуславливает актуальность проведения исследований по изучению генетических маркеров ОЛ с целью выявления не только предрасположенности к заболеванию, но и прогнозирования течения лейкомического процесса с целью разработки индивидуализированных подходов к лечению детей с данной патологией. Известно, что возникновение, гистогенез, темпы роста опухоли и ее прогрессия обуславливаются изменениями структурных компонентов генома клетки. Наличие той или иной аномалии кариотипа позволяет судить о степени злокачественности опухоли и прогнозировать эффективность терапии. Генетические перестройки, приводящие к опухолевой трансформации, могут сопровождаться изменениями числа и/или морфологии хромосом. В настоящее время цитогенетический анализ обеспечивает клинициста важной информацией о фундаментальных изменениях генов в клетках, дающих начало лейкемии. Так, хромосомные aberrации типа 11q23 (ОЛЛ и ОМЛ), 15q22 и 17q12 (ОПЛ — М3 и реже — бластный криз ХМЛ), а также 21q22 (ОМЛ — М1 или М2; бластный криз ХМЛ) при ОЛ, как правило, видоизменяют генетические факторы транскрипции (MLL, PML, RARA и AML1) и, таким образом, нарушают клеточную и, соответственно, тканевую

дифференцировку, обеспечивая базу для злокачественной трансформации клеток [2,5,9,10,18].

На современном этапе развития цитогенетики ОЛ идентифицированы характерные, носящие неслучайный характер, численные и структурные изменения хромосом; выявлена их связь с клинико-морфологическими вариантами заболевания. Практическое значение цитогенетического анализа при ОЛ в последнее десятилетие стало общепризнанным, поскольку его данные позволяют уточнить вариант заболевания, проводить динамическое наблюдение за больным в период ремиссии и/или рецидива, оценивать прогноз. Необходимо подчеркнуть, что прогностическое значение каждого цитогенетического нарушения при ОЛ оценивается с учетом протокола терапии, т. к. неблагоприятное прогностическое значение некоторых хромосомных aberrаций может нивелироваться при использовании новых, многокомпонентных и более жестких химиотерапевтических программ [2,3,5,10,14,16,18].

В настоящее время, в связи с расшифровкой нуклеотидных последовательностей генов, участвующих в процессах лейкогенеза, молекулярных механизмов хромосомных aberrаций, характерных для онкогематологических заболеваний, а также открытием криптических, не определяемых цитогенетическим методом, генетических перестроек, существенно возрос диагностический потенциал молекулярно-генетических методов диагностики лейкемий, в частности ПЦР. Высокая чувствительность и специфичность молекулярно-генетических методов обеспечивают не только надежное выявление генетических аномалий в остром периоде заболевания, но и индикацию остаточного пула опухолевых клеток в стадии ремиссии. Кроме того, что при существенном повышении уровня химерного транскрипта по сравнению с фоновым уровнем, установившимся в периоде достижения полной гематологической ремиссии, диагностируется молекулярный рецидив [4-8,12,13,15,18,19].

Следовательно, для получения объективных данных о структурно-функциональных изменениях генетическо-

Таблица 1

Особенности кариотипа у детей с ОЛЛ с учетом иммунофенотипа бластных клеток

ОЛЛ		Клональные нарушения кариотипа, абс.	Нормальный кариотип, абс.	Всего
В-ОЛЛ	про-В	2	3	5
	пре-В	1	5	6
	Common-В	2	7	9
Т-ОЛЛ		0	4	4
Бифенотип		1	0	1
Всего		6	19	25

го материала у онкогематологических больных необходим комплексный цитогенетический и молекулярно-генетический подход с адекватным выбором методов исследования и взаимодополнением одного метода другим.

Наряду с цитогенетическими и молекулярно-генетическими исследованиями, современные методы исследования лейкозных клеток включают иммунофенотипирование [1,8,11]. Сегодня, помимо изучения прогностической значимости иммунофенотипических маркеров ОЛ, особое внимание уделяется поиску устойчивых иммуноцитогенетических ассоциаций. Согласно литературным данным, про-В-фенотип чаще встречается у детей до года и ассоциируется с плохим прогнозом, что связывают с реаранжировкой MLL-гена, расположенного на 11-й хромосоме в сегменте q23. Лимфобласты при common В-ОЛЛ морфологически схожи с про-В-ОЛЛ, но фенотипически отличаются выраженной экспрессией CD10-антигена. Этот тип лейкозных клеток наиболее чувствителен к химиотерапии и имеет связь с клинико-гематологическими и цитогенетическими признаками благоприятного прогноза. Наиболее характерными генетическими поломками для пациентов с common В-фенотипом являются транслокации t(9; 22)(q34; q11) и t(12;21)(p13; q22), в результате которых образуются химерные гены BCR/ABL и TEL/AML1, являющиеся прогностическими маркерами заболевания. Неблагоприятные прогностические характеристики пре-В-ОЛЛ ассоциируют с транслокацией t(1; 19)(q23; p13) и образованием химерного гена E2A-PBX1. Такие больные характеризуются отсутствием маркера CD34 на лейкозных клетках, и для их лечения требуются более интенсивные протоколы ПХТ. Пров-В-клеточный вариант ОЛЛ ассоциируется с возрастом больных и наличием t(4;11). В последние годы установлено, что примерно в 25% случаев В-клеточные лейкозии характеризуются наличием клонов с t(12;21)(p13;q22). Эта аномалия характерна для детей, у взрослых описаны лишь единичные случаи. На молекулярном уровне результатом транслокации является образование химерного гена из фрагментов генов TEL(12p13) и AML1(21q22). Согласно данным литературы, наиболее характерными аномалиями кариотипа при Т-ОЛЛ являются поломки хромосом 14(q11), 7(q34-q35) или 7(p15), содержащие, соответственно, гены TCRA/D, TCRB и TCRG [1,7-9,11,15,17,19].

Таким образом, для прогнозирования течения лейкозного процесса необходима комплексная иммунологическая, цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика бластных клеток во взаимосвязи с ФАБ-вариантом лейкозии.

Цель работы: изучить особенности кариотипа клеток опухолевого клона у детей с ОЛЛ и ОМЛ с учетом иммунофенотипа бластных форм для диагностики и прогнозирования течения лейкозного процесса.

Материал и методы исследования

Цитогенетическое исследование (G-banding) проведено у 45 детей с ОЛЛ и 28 детей с ОМЛ. Молекулярно-генетический («nested» PCR) метод исследования клеток костного мозга и периферической крови проведен у 60 детей с ОЛЛ и 32 с ОМЛ. Идентификацию каждой пары хромосом и их изменения проводили в соответствии с критериями ISCN (1985). Для повышения чувствительности и специфичности реакции был использован метод «гнездовой» (nested) ПЦР. Исследовали экспрессию следующих химерных генов: BCR/ABL (t(9;22)), MLL/AF9 (t(9;11)), MLL/AF4 (t(4;11)), MLL/ENL (t(11;19)), AML1/ETO (t(8;21)), CBFB/MYH11 (inv(16)), E2A/PBX1 (t(1;19)), TEL/AML1 (t(12;21)). Исследования проведены в лаборатории тканевого типирования отдела гематологии и трансплантологии ГУ «ННЦРМ НАМН Украины» при непосредственном участии к.б.н. И.В. Дмитренко (руководитель лаборатории – профессор Ж.Н. Минченко) Иммунологическое фенотипирование клеток костного мозга и/или периферической крови с использованием панели моноклональных антител проводилось в лаборатории клинической иммунологии ГУ «ННЦРМ НАМН Украины» (руководитель отдела – д.мед.н., чл.-кор. Д.А. Базыка).

Результаты исследования и их обсуждение

Цитогенетическое исследование проведено у 45 детей с ОЛЛ. Результаты получены у 25 детей (табл. 1).

Экспрессию химерных генов исследовали у 60 детей с ОЛЛ (табл. 2).

Для всех иммунологических групп ОЛЛ характерны свои хромосомные маркеры, имеющие прогностическое значение. При зрелой В-клеточной ОЛЛ проводилась диагностика транслокации t(8;14), при Т-клеточной ОЛЛ –

Таблица 2

Экспрессия химерных генов у детей с ОЛЛ с учетом иммунофенотипа бластных клеток

ОЛЛ	Экспрессия химерных генов, абс.	Не выявлена экспрессия химерных генов, абс.	Всего
Т-клеточная ОЛЛ	0	11	11
Pre-В ОЛЛ	2	6	8
Pro-В ОЛЛ	3	7	10
Common ОЛЛ	5	24	29
Бифенотип	1	1	2
Всего	11	49	60

Таблица 3

Особенности кариотипа у детей с ОМЛ с учетом иммунофенотипа бластных клеток

ОМЛ	Клональные нарушения кариотипа, абс.	Нормальный кариотип, абс.	Всего
M0	0	1	1
M1	0	1	1
M2	1	7	8
M4	2	0	2
M4эо	1	2	3
M5	1	0	1
M5a	2	0	2
Всего	7	11	18

транслокации t(11;14), пациенты с пре-B-ОЛЛ были обследованы на наличие транслокации t(1;19). Диагностика транслокации t(4;11), имеющей важное прогностическое значение, проводилась не только у пациентов с про-B и гибридным иммунофенотипом опухолевых клеток, но и при наличии патологии длинного плеча 4-й и 11-й хромосомы в кариотипе, а также при экспрессии опухолевыми клетками антигена CD15. Всем пациентам с ОЛЛ, независимо от иммунофенотипа опухолевых клеток, проводилось молекулярно-генетическое исследование на наличие криптической делеции del(9p21). В наших исследованиях данная цитогенетическая аномалия была обнаружена у двух пациентов с ОЛЛ и сочеталась с иммунофенотипом *Common*, являясь относительно неблагоприятным прогностическим признаком. Транслокация t(4;11) была выявлена у двух детей годовалого возраста с про-B-иммунофенотипом опухолевых клеток, а также у одного пациента с пре-B-клеточным вариантом ОЛЛ. Клинико-лабораторными особенностями заболевания у обследованных детей с данной транслокацией явились высокий инициальный лейкоцитоз, гепатоспленомегалия, раннее вовлечение в патологический процесс ЦНС. Транслокация t(12;21)(p13;q22) в наших исследованиях была выявлена у двух пациентов с ОЛЛ и затрагивала короткое плечо 12-й хромосомы, являясь криптической, т. е. не обнаруживаемой с помощью цитогенетического метода в связи с большим сходством переносимых участков хромосом-партнеров. Данная транслокация выявлялась с помощью методов молекулярной диагностики у детей с *common* и про-B-иммунофенотипом опухолевых клеток (в одном случае в наших наблюдениях имела место коэкспрессия миелоидных антигенов). Транслокация t(12;21)(p13;q22) ассоциировалась с возрастом больных до 10 лет, относительно низким инициальным лейкоцитозом (<10000), хорошим ответом на терапию и высокой безрецидивной выживаемостью пациентов.

Цитогенетическое исследование было проведено у 28 детей с ОМЛ, результаты получены у 18 пациентов (табл. 3).

Наиболее часто экспрессия химерных генов выявлялась у детей с M2-вариантом ОМЛ (у 7 из 14 обследованных) и M4эо-варианте (у 5 из 6 обследованных) (табл. 4).

Большинство прогностически значимых хромосомных aberrаций при ОМЛ специфично для различных морфологических вариантов ОМЛ по ФАВ-классификации. В связи с этим контингент обследуемых на наличие транслокации t(8;21) был ограничен пациентами с ОМЛ-M2; диагностика транслокации t(15;17) проводилась при выявлении у ребенка ОМЛ-M3 (является его цитогенетическим маркером); инверсии inv(16)(p13;q22) и транслокации t(16;16)(p13;q22) — при ОМЛ-M4, транслокации t(1;22) — при ОМЛ-M7. Следует отметить, что в спорных случаях обнаружение специфических хромосомных aberrаций может быть использовано для верификации морфологического диагноза.

Среди обследованных детей с ОМЛ экспрессия химерного гена AML1-ETO была выявлена у восьми человек. Из них у четырех был диагностирован морфоцитохимически M2-вариант по ФАВ-классификации, у двух — M4эо, а у остальных — M4 и M5a-вариант.

Следует также отметить, что у двоих детей с M2-вариантом ОМЛ, у которых был выявлен транскрипт AML1-ETO, цитогенетически не обнаруживалась транслокация t(8;21). При этом у обоих детей кариотип был нормальным (46,XY). В одном случае ген AML1-ETO экспрессировался у ребенка с ОЛЛ. У одного больного с ОМЛ M2 обнаружена коэкспрессия двух химерных генов — AML1/ETO и TEL/AML1. Интересным представляется вовлечение гена AML1 в обе перестройки, хотя самостоятельная экспрессия транскрипта TEL/AML1 характерна для острых лейкоемий лимфоидной направленности (пре-B варианта). Транслокация t(8;21) ассоциировалась у обследованных детей с возникновением экстрамедуллярных лейкоэмических инфильтратов и хорошим ответом на терапию цитозаром.

Второе место по частоте встречаемости после AML1-ETO занимала в наших исследованиях inv(16)(p13q22) с экспрессией химерного гена CBFV-MYH11, выявленная в пяти случаях (рис.). У четырех детей был диагностирован M4эо вариант ОМЛ согласно ФАВ-классификации, у одного — ОМЛ M4 без аномалии эозинофилов. У всех детей с Inv(16)(p13;q22) отмечался благоприятный прогноз.

Таблица 4

Экспрессия химерных генов у больных с ОМЛ с учетом иммунофенотипа бластных клеток

ОМЛ	Экспрессия химерных генов, абс.	Не выявлена экспрессия химерных генов, абс.	Всего
M0	0	1	1
M1	1	0	1
M2	7	7	14
M4	2	2	4
M4Ео	5	1	6
M5	0	3	3
M5a	1	2	3
Всего	16	16	32

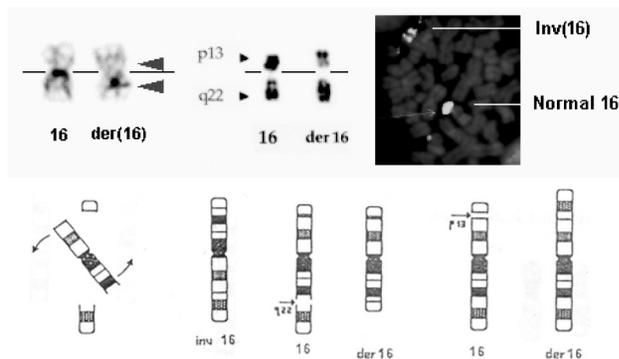


Рис. Структура генов СВФВ и МҮН11, вовлеченных в $inv(16)(p13;q22)$

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование было проведено пяти пациентам с про-В-вариантом ОЛЛ. У одного пациента в возрасте трех лет отмечалось наличие $del(11q23)$, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. Ребенок плохо отвечал на стандартную химиотерапию (протокол для пациентов группы высокого риска) и имел рецидив после 7-го блока терапии, что послужило в итоге причиной смерти. У другого пациента в возрасте 12 лет выявлена транслокация $t(4; 11)(q21; q23)$, что также связано с неблагоприятным прогнозом. Пациент проходил лечение по М-протоколу и имел очень ранний рецидив; противорецидивное лечение было безуспешным, больной умер вследствие септических осложнений на фоне рефрактерности к терапии. У двух детей с common В-ОЛЛ была выявлена $t(9; 22)(q34; q11)$. Для них был характерен инициальный лейкоцитоз с большим количеством бластов и поражением ЦНС. Из двух детей с Ph⁺-позитивной ОЛЛ один ребенок умер вследствие раннего рецидива на фоне проводимой ПХТ по протоколу для детей высокой группы риска. Более 20% обследованных детей с ОМЛ — это случаи

с коэкспрессией CD10 и CD19, а при ОЛЛ достоверно чаще отмечалась коэкспрессия маркеров миелоидных клеток в CD34⁺ случаях. У детей с М2 ОМЛ с $t(8; 21)$ отмечалось отсутствие CD13. При М3 с $t(15; 17)$ чаще отмечался фенотип HLA-DR-CD15⁻. Следует отметить, что при CD34⁺ ОМЛ чаще обнаруживался аномальный кариотип, типа 5q-, ассоциирующийся с вариантом М2 ОМЛ, другие aberrации затрагивали 16 хромосому, а при CD34⁻ ОМЛ отмечалась $t(15; 17)$.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости продолжения комплексных иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований у детей с острой лейкемией с целью дальнейшего изучения их значимости для диагностики и прогнозирования течения лейкемического процесса.

Выводы

1. Для получения объективных данных о структурно-функциональных изменениях генетического материала у онкогематологических больных необходим комплексный цитогенетический и молекулярно-генетический подход с адекватным выбором методов исследования и взаимодополнением одного метода другим.

2. Анализ частоты встречаемости экспрессии отдельных химерных генов у детей с ОЛЛ и ОМЛ позволил выделить химерные гены, специфичные для данных нозологий. Для ОМЛ характерны химерные гены MLL-AF9, AML-ETO и СВФВ-МҮН11 (для М4эо-варианта), для ОЛЛ — химерные гены BCR-ABLp190 и E2A/PBX1. Сложные поломки в кариотипе клеток опухолевого клона являются неблагоприятным прогностическим признаком течения лейкемического процесса у детей, несмотря на присутствие специфических прогностически благоприятных клональных нарушений (например, $inv(16); +22$).

3. Диагностическая и прогностическая значимость нарушений кариотипа у пациентов с острой лейкемией возрастает с учетом результатов иммунофенотипирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. — Санкт-Петербург : Гиппократ, 2009. — 1040 с.
- Гиндина Т. Л. Цитогенетика заболеваний крови опухолевой природы / Т. Л. Гиндина, Н. Н. Мамаев, Е. В. Кондакова // Проблемы гематологии и переливания крови. — 2006. — № 1. — С. 113.
- Мамаев Н. Н. Особенности течения лейкозов с повреждением локуса 11q23 / Н. Н. Мамаев, Т. Л. Гиндина, Е. Е. Зинина // Вестник гематол. — 2008. — Т. 4, № 3. — С. 18—29.
- ПЦР в реальном времени / Ребриков Д. В., Саматов Г. А., Трофимов Д. Ю. [и др], под ред. Д. В. Ребрикова. — 3-е изд. — Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 223 с.
- Сергеев А. Г. Диагностическое и прогностическое значение генетических аномалий опухолевых клеток при лейкозах / А. Г. Сергеев, Р. А. Иванов, Л. Г. Фечина // Гематология и трансфузиол. — 2000. — Т. 45, № 1. — С. 28—35.
- Analysis of ETV6/AML1 abnormalities in acute lymphoblastic leukaemia: incidence, alternative spliced forms and minimal residual disease value / Codrington R., O'Connor H. E., Jalali G. R. [et al.] // British Journal of Haematology. — 2009. — Vol. 3. — P. 1071—1079.
- Bartolo C. Molecular diagnosis in pediatric acute leukemias / C. Bartolo, D. S. Viswanatha // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 20. — P. 139—182.
- Comparative analysis of Ig and TCR gene rearrangements at diagnosis and at relapse of childhood precursor-B-ALL pro- vide improved strategies for selection of stable PCR targets for monitoring of minimal residual disease / Szczepanski T., Willemsse M. J., Brinkhof B. [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 99. — P. 2315—2323.
- Complex karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: cytogenetic and molecular cytogenetic study of 21 cases / M. Jarosova, M. Holzerova, V. Mihal [et al.] // Cancer Gen. and Cytogen. — 2003. — Vol. 145. — P. 161—168.
- Cytogenetic analysis on 1058 cases of acute nonlymphocytic leukemia / Xue Y., Guo J., Wy Y. [et al.]. — 2001. — Vol. 18 (4). — P. 247—250.
- Cytogenetically aberrant cells in the stem cell compartment (CD34⁺ lin⁻) in acute myeloid leukemia / Mehrotra B., George T., Kavanau K. [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 86. — P. 1139—1147.
- Detection of CBFbeta-MYH11 fusion transcripts in acute myeloid leukemia: heterogeneity of cytological and molecular characteristics / Costello R., Sainty D., Lecine P. [et al.] // Leukemia. — 2007. — Vol. 11. — P. 644—650.
- Dohner H. Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia / H. Dohner // Hematology. — 2007. — Vol. 1. — P. 412—419.

14. Hess Jay L. Detection of Chromosomal Translocation in Acute and Chronic Leukemia / Jay L. Hess // American Journal of Pediatric. — 2001. — Vol. 87 (2). — P. 4—11.
15. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis / Steelman I. S., Pohnert S. C., Shelton J. G. [et al.] // Leukemia. — 2004. — Vol. 18. — P. 189—218.
16. Mrozek K. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia / K. Mrozek, K. Heinonen, C. Bloomfield // Best Practice & Research Clinical Haematology. — 2004. — Vol. 14 (1). — P. 19—23.
17. New mechanisms of AML1 gene alteration in hematological malignancies / Roumier C., Fenaux P., Lafage M. [et al.] // Leukemia. — 2006. — Vol. 17. — P. 9—16.
18. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region / Pui C., Gaynon P. S., Boyett J. M. [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1909—1915.
19. Provan D. Molecular hematology / D. Provan, J. G. Gribben : Oxford, Blackwell Publishing, 2005. — 324 p.

Особливості каріотипу клітин пухлинного клону у дітей з різним перебігом лейкемічного процесу

О.В. Кучер

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мета: вивчити особливості каріотипу клітин пухлинного клону у дітей з різним перебігом гострої лейкемії з урахуванням імунофенотипу бластних форм.

Пацієнти і методи. Цитогенетичне дослідження (G-banding) проведено у 45 дітей з ГЛЛ і 28 дітей з ГМЛ. Молекулярно-генетичний («nested» PCR) метод дослідження клітин кісткового мозку та периферичної крові проведено у 32 осіб з ГМЛ і 60 з ГЛЛ.

Результати. Вивчено особливості каріотипу клітин пухлинного клону у пацієнтів з ГЛЛ і ГМЛ. Виявлено кореляційний зв'язок між хромосомними аномаліями, притаманними різним варіантам ГЛ, та особливостями клінічного перебігу захворювання. ГМЛ властиві химерні гени MLL-AF9, AML-ETO і CBFB-MYH11 (для M4eo-варіанту), для ГЛЛ — химерні гени BCR-ABLp190 і E2A/PBX1. Складні поломки в каріотипі клітин пухлинного клону є несприятливою прогностичною ознакою перебігу лейкемічного процесу у дітей, незважаючи на присутність специфічних прогностично сприятливих клональних порушень.

Висновки. Отримані результати свідчать про доцільність проведення комплексних цитогенетичних, молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень у дітей з гострою лейкемією для діагностики, диференціальної діагностики, а також прогнозування перебігу лейкемічного процесу.

Ключові слова: гостра лейкемія, каріотип, імунофенотип, прогнозування, діти.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.6(70):97-101; doi10.15574/SP.2015.70.97

Features karyotype cell tumor clone children with different course leukemic process

E.V. Kucher

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: To study the characteristics of the karyotype cell tumor clone in children with acute leukemia under immunophenotype of blast forms.

Patients and methods. Cytogenetics (G-banding) was performed in 45 children with ALL and 28 children with AML. Molecular genetic («nested» PCR) method for studying cells in the bone marrow and peripheral blood was applied to 32 people with AML and 60 with ALL.

Results. The features of the karyotype in patients with ALL and AML have been studied. The correlation between chromosomal abnormalities characteristic for different AR, and clinical features of the disease has been revealed. For AML, the characteristic genes are chimeric genes MLL-AF9, AML-ETO and CBFB-MYH11 (for M4eo variant), for ALL — chimeric genes BCR-ABLp190 and E2A / PBX1. Sophisticated failure in the karyotype of the tumor cell clone is a poor prognostic sign of the flow of leukemic children, despite the presence of specific prognostically favorable clonal disorders.

Conclusions. The results indicate the feasibility of a complete cytogenetic, molecular genetic and immunological studies in children with acute leukemia for the diagnosis, differential diagnosis and prognosis of the leukemic process.

Key words: acute leukemia, the karyotype, immunophenotype, forecasting, children

Сведения об авторах:

Кучер Елена Владимировна — д.мед.н., проф. каф. гематологии и трансфузиологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая 9; тел. (044) 483-16-61; e-mail: Olena.kucher@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.09.2015 г.