

Генетическая гетерогенность острых лейкозов у детей первого года жизни

Г.А. Цаур¹⁻³, Е.В. Флейшман⁴, А.М. Попов⁵, Л.Г. Фечина¹, С.А. Румянцев^{5, 6}

¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32;

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а;

³ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19;

⁴ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117998, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁶ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Григорий Анатольевич Цаур tsaur@mail.ru

В работе представлены литературные данные и собственные наблюдения за пациентами первого года жизни с острыми лейкозами. Комплексная характеристика острых лейкозов в этой возрастной группе с использованием данных цитогенетики, флуоресцентной гибридизации *in situ*, различных вариантов полимеразной цепной реакции как при наличии перестроек 11q23/MLL, так и при их отсутствии встречается крайне редко. Проанализированы как частые, так и редкие цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с острыми лимфобластными и острыми миелоидными лейкозами в данной возрастной группе.

Ключевые слова: острые лейкозы, дети первого года жизни, цитогенетика, молекулярная генетика

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-14-23

Genetic heterogeneity of infant acute leukemias

G.A. Tsaur¹⁻³, E.W. Fleischman⁴, A.M. Popov⁵, L.G. Fechina¹, S.A. Rumyantsev^{5, 6}

¹Regional Children Clinical Hospital No 1; 32 S. Deryabinoy St., Ekaterinburg, 620149, Russia;

²Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karla Marksa St., Ekaterinburg, 620026, Russia;

³Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yel'tsin; 19 Mira St., Ekaterinburg, 620002, Russia;

⁴N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

⁵Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117998, Russia;

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

In this review we present current state of cytogenetic and molecular genetic diagnostics of various aberrations in infant acute leukemias together with our own experience in this field. A complex characteristic of acute leukemias was performed for both MLL-positive and MLL-negative patients. Genetic heterogeneity was shown. Common and rare cytogenetic and molecular genetic aberrations were presented.

Key words: infant acute leukemia, cytogenetics, molecular genetics

Введение

Острые лейкозы (ОЛ) у детей первого года жизни наблюдаются относительно редко. Чаще всего при их изучении акцент делается на анализе случаев с наличием перестроек 11q23/MLL. В то же время комплексная характеристика ОЛ в этой возрастной группе с использованием данных цитогенетики, флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), различных вариантов полимеразной цепной реакции (ПЦР) как при наличии перестроек гена MLL, так и при их отсутствии встречается крайне редко [1–3].

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей первого года жизни составляет, по разным данным, от 2,5 до 5 % всех случаев ОЛЛ у детей [4–7]. Наиболее распространенными симптомами ОЛЛ в данной возрастной группе являются гепатоспленомегалия и нейрорлейкоз, которые выявляются у детей первого года жизни достоверно более часто по сравнению с детьми других возрастных групп [4, 6–10]. Среди лабораторных показателей следует выделить высокий инициальный лейкоцитоз, CD10-негативный иммунофенотип бластных клеток с коэкспрессией миелоидных (CD15,

CD65) и нейральных (NG2) антигенов, а также наличие перестроек гена *MLL* [1, 8].

Наиболее типичными цитогенетическими аномалиями, выявляемыми при ОЛЛ у детей первого года жизни, являются перестройки хромосомного района 11q23 с вовлечением гена *MLL*, которые, по разным данным, обнаруживаются в 60–80 % случаев у пациентов исследуемой возрастной группы [1–3, 11, 12]. Различия в частоте выявления перестроек 11q23/*MLL*, в первую очередь, связаны с тем, какие методы использовались для диагностики – более низкие цифры получены при применении метода стандартной цитогенетики, более высокие – при использовании FISH и/или гибридизации по Саузерну, которые способны выявлять любые перестройки *MLL*, включая криптические. В проведенном нами исследовании при использовании метода стандартной цитогенетики перестройки 11q23 были обнаружены у 64 (59,8 %) из 107 детей первого года жизни с ОЛЛ и информативным цитогенетическим исследованием [13]. Совместное применение методов цитогенетики и ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в этой же группе позволило выявить перестройки 11q23/*MLL* у 112 (65,1 %) из 172 обследованных пациентов [14]. При использовании метода FISH процент выявления перестроек *MLL* достиг 73,1 % [15].

Известно, что каждый из 3 описанных выше методов выявления перестроек 11q23/*MLL* имеет свои преимущества и недостатки. Отсутствие митотически делящихся клеток, преимущественное вступление в митоз неопухолевых клеток, находящихся в костном мозге, с одновременным «замиранием» деления опухолевых бластов, «плохая» морфология хромосом опухолевого клона ведут к тому, что в 15–20 % случаев стандартное цитогенетическое исследование не позволяет дать какое-либо заключение. Дополнительной сложностью является существование криптических (скрытых) вариантов хромосомных aberrаций, наиболее известными примерами которых служат транслокация t(12;21), многие инсерции, например ins(10;11)(p21;q23). В этом случае на помощь приходят молекулярно-биологические методы, такие как FISH и ОТ-ПЦР. Каждый из них также не является идеальным, так как, например, диагностические возможности ОТ-ПЦР ограничены только спектром известных химерных транскриптов, а FISH в ряде случаев способен «пропускать» хромосомные aberrации, особенно если они образуются в результате небольших по величине вставок одной хромосомы в другую. У нас имеются 2 наблюдения за пациентами первого года жизни, у которых метод FISH с использованием 2 флуоресцентных зондов разных производителей для выявления перестроек 11q23/*MLL* не обнаружил их, а метод ОТ-ПЦР показал наличие химерного транскрипта *MLL-MLLT10*, что было подтверждено секвенированием и длинной инвертированной ПЦР. Последний метод, несмотря на свою трудоемкость, позволяет выявлять любую перестройку гена *MLL*.

Поэтому, с нашей точки зрения, для диагностики ОЛЛ у детей первого года жизни оптимальным является сочетанное использование всех 3 диагностических методов: стандартного цитогенетического исследования, FISH для выявления перестроек 11q23/*MLL* и ploидности опухолевого клона и ОТ-ПЦР с обязательным анализом не только химерных транскриптов с вовлечением *MLL* (*MLL-AF4*, *MLL-MLLT1*, *MLL-MLLT3*, *MLL-MLLT10*, *MLL-EPS15*), но и *BCR-ABL1*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, а при Т-клеточных ОЛЛ – *STIL-TAL1*. Это даст возможность обнаруживать практически любую перестройку 11q23/*MLL*, а также другие структурные и количественные хромосомные аномалии, включая криптические. Более подробно диагностический алгоритм комбинированного использования различных методов клинической лабораторной диагностики представлен в другой нашей статье, опубликованной в этом номере журнала, – «Методические основы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах у детей первого года жизни» (стр. 71).

При разделении пациентов на 2 группы по возрасту отмечено, что у детей младше 6 месяцев перестройки 11q23/*MLL* обнаруживались достоверно чаще (68 (86,1 %) из 79 случаев) по сравнению с больными в возрасте от 6 до 12 месяцев (45 (48,4 %) из 93 случаев) ($p < 0,001$). Статистически значимые различия сохранялись для t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AF4* (51,9 и 26,9 % соответственно; $p = 0,001$) и t(11;19)(q23;p13)/*MLL-MLLT1* (24,1 и 3,2 % соответственно; $p < 0,001$) [14].

Другие генетические нарушения, характерные для ОЛЛ у детей старше 1 года, такие как транслокация t(9;22)(q34;q11) с образованием химерного гена *BCR-ABL1*, высокая гипердиплоидия, криптическая транслокация t(12;21)(p13;q22), ведущая к образованию химерного гена *ETV6-RUNX1*, а также транслокация t(1;19)(q23;p13.3)/*TCF3-PBX1*, выявляются у детей первого года жизни крайне редко. Косвенно это подтверждается тем, что крупнейшее кооперированное исследование Ph-позитивного ОЛЛ у детей, в котором представлены данные 326 пациентов в возрасте младше 18 лет, приводит данные только об 1 пациенте младше 1 года с наличием t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1* [16]. Транслокация t(1;19)(q23;p13) с образованием химерного гена *TCF3-PBX1* выявляется несколько чаще. Показано, что в среднем это 1 случай на 100 пациентов с ОЛЛ в возрасте младше 1 года [2, 17]. Дополнительным подтверждением низкой частоты встречаемости данной транслокации у детей первого года жизни является тот факт, что в работе, проведенной группой исследователей из Аргентины, собравших данные о 48 случаях транслокации t(1;19)(q23;p13) при ОЛЛ у детей, было выявлено всего 3 пациента первого года жизни [18], в то время как австрийские исследователи не обнаружили ни одного случая данной транслокации у детей младше 1 года среди 31 пациента с транслокацией t(1;19) [19].

Однозначно частоту выявления транслокации t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1* у детей первого года жизни оце-

нить сложно в силу противоречивости имеющихся данных. С одной стороны, известно, что эта транслокация чрезвычайно редка в данной возрастной группе: так, в работах D. Bhojwani и соавт. и A. Borkhardt и соавт. не выявлено ни одного пациента младше 1 года среди 445 *ETV6-RUNX1*-позитивных больных [20, 21]. С другой стороны, M. Emerenciano и соавт. обнаружили 4 позитивных случая среди 103 пациентов первого года жизни [2].

Высокая гипердиплоидия отмечается у 5–7 % пациентов с ОЛЛ первого года жизни [2, 3], что значительно ниже, чем среди детей старше 1 года, у которых она составляет около 25 % [22, 23], а в ряде исследований достигает 38 % [24].

Гиподиплоидия (≤ 44 хромосом) – относительно редкое генетическое явление при ОЛЛ у детей, связанное с неблагоприятным прогнозом. Специальных исследований, посвященных частоте встречаемости гиподиплоидии у детей первого года жизни, не проводилось. В рамках публикации группы Ponte di Legno, объединившей данные 11 крупнейших исследовательских групп, среди 132 пациентов с гиподиплоидным кариотипом лейкозных клеток всего 3 были младше 1 года [25]. Ни один из них не имел крайне прогностически неблагоприятных вариантов гиподиплоидии – низкой гиподиплоидии (30–39 хромосом) или окологаплоидного кариотипа (< 30 хромосом) [24].

Наши собственные результаты подтверждают упомянутые выше наблюдения (табл. 1). Среди исследованных нами 172 детей с ОЛЛ из В-линейных предшественников в возрасте младше 1 года выявлено лишь 3 случая с высокой гипердиплоидией, 2 случая $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ и по 1 случаю с $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ и гиподиплоидией. Транслокации с участием хромосомного региона 12p13, вовлекающие ген *ETV6*, не были обнаружены ни цитогенетически, ни при использовании ОТ-ПЦР [13, 14]. Таким образом, хромосомные aberrации, типичные для ОЛЛ у детей старше 1 года, редко выявляются у детей первого года жизни; в исследуемой группе преобладают перестройки $11q23/MLL$.

Другие молекулярно-генетические характеристики, которые являются независимыми прогностически неблагоприятными факторами у детей старше 1 года, в частности внутривхромосомная амплификация 21 (*iAMP21*), делеции в гене *IKAROS (IKZF1)*, «*BCR-ABL1*-подобный» профиль экспрессии генов, при ОЛЛ у детей первого года жизни ранее описаны не были [26–29].

Относительно недавно была продемонстрирована возможность совместного использования данных цитогенетики, FISH и множественной лигазной амплификации зондов, выявляющей нарушения числа копий генов *IKZF1 (IKAROS)* (располагается в хромосомном регионе 7p12.2), *CDKN2A* и *CDKN2B* (оба в 9p21), региона *PARI*, включающего 3 гена, *CSF2RA/IL3RA/CRLF2*, *BTG1*, расположенных в хромосомном регионе Xp22.3, *EBF1* (5q34), *PAX5* (9p13), *ETV6* (12p13), *RBI* (13q14.2),

Таблица 1. Относительная частота (%) выявления различных генетических aberrаций при ОЛЛ у детей

Аномалия	Дети первого года жизни		Дети старше 1 года (данные литературы)
	наши данные (n = 172)	данные литературы [1–3, 11, 12, 16–21, 25]	
Нормальный кариотип	15,1	9,3–14,8	30–35
Высокая гипердиплоидия (51–65 хромосом)	1,7	1,0–1,2	25–30
Гиподиплоидия (≤ 44 хромосом)	0,6	?	1,5–2,0
$t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$	1,2	1,0–1,2	3–5
$t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$	0,6	1,0–1,8	3–4
$t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$	–	0–3,9	20–25
Транслокации с вовлечением 11q23/ <i>MLL</i> *	73,1	66–78	2–3
$t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4$	38,4	34–41	1–2
$t(11;19)(q23;p13)/MLL-MLLT1$	12,8	6,9–13,3	Не определено
$t(9;11)(p22;q23)/MLL-MLLT3$	7,0	5,9–7,3	
$t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10$	2,9	2,2	
$t(1;11)(p32;q23)/MLL-EPS15$	3,5	1,5	
$t(2;11)(q12;q23)/MLL-AFF3$	0,6	0,8	
Неизвестный ген-партнер <i>MLL</i>	0,6	5,0–6,9	Не определено
Другие гены-партнеры <i>MLL</i>	–	5,0	
$del(1)(p)/STIL-TAL1$	0,6	?	5
Другие	6,9	4,0–6,5	3–6

Примечание. *Частота выявления перестроек $11q23/MLL$ дана с учетом данных цитогенетики, ОТ-ПЦР и FISH.

для создания нового варианта классификации ОЛЛ у детей старше 1 года. К группе низкого генетического риска (genetic good-risk) авторами были отнесены наличие химерного гена *ETV6-RUNX1*, высокая гипердиплоидия, нормальный статус всех вышеупомянутых генов и региона *PARI*, изолированные делеции генов *ETV6/PAX5/BTG1* и делеция *ETV6* в сочетании с дополнительной делецией одного из генов *BTG1/PAX5/CDKN2A/CDKN2B*. Все остальные генетические наход-

ки, выявленные любым из 3 вышеупомянутых методов, относили к группе высокого генетического риска (genetic poor-risk) [30].

Основываясь на этих данных, мы проанализировали ДНК 10 детей первого года жизни, включенных в исследование MLL-Baby, с диагнозом ОЛЛ, у которых отсутствовали перестройки 11q23/*MLL*. Применяли метод множественной лигазной амплификации зондов с использованием наборов SALSA MLPA P335 ALL-IKZF1 и SALSA MLPA P202 (оба производства MRC-Holland, Нидерланды). Делеция в гене *IKZF1* (*IKAROS*) была выявлена у 1 из 10 обследованных пациентов. Эта делеция затрагивала все 8 экзонов гена *IKZF1*. Она сочеталась с делециями в генах *CDKN2A*, *ETV6*, *BTG1*. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) не была выявлена на 36-й день лечения. Пациент находится в 1-й ремиссии со сроком наблюдения 2,3 года.

В группу высокого генетического риска согласно рекомендациям группы UKALL [30] нами было отнесено 4 пациента. Среди них зафиксирован 1 рецидив у больного с высокой величиной МОБ (1,442 %) на 36-й день лечения по протоколу MLL-Baby. В группе низкого генетического риска было 6 пациентов; среди них также произошел 1 рецидив у больного с высокой гипердиплоидией и нормальным статусом исследованных генов, у которого выявлен высокий уровень МОБ (1,213 %) на 36-й день терапии.

Острый миелоидный лейкоз

На долю острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей первого года жизни приходится 7–13 % от общего числа случаев ОМЛ у детей [31–35]. Наиболее частыми клинико-лабораторными признаками ОМЛ у детей первого года жизни являются гепатоспленомегалия, нейрорлейкоз, относительно высокий инициальный лейкоцитоз, перестройки 11q23/*MLL*. Несмотря на схожесть клинических признаков с ОЛЛ, есть и существенные различия: частые случаи хлоромы, более низкий уровень инициального лейкоцитоза, а также различающиеся частота и спектр перестроек 11q23/*MLL* [34, 36, 37]. Современная классификация ОМЛ, а также сравнение биологических и молекулярно-генетических показателей у детей и взрослых представлены в табл. 2.

Перестройки 11q23/*MLL* относятся к наиболее частым генетическим нарушениям при ОМЛ у детей первого года жизни [7, 8]. У детей старше 1 года и взрослых с ОМЛ их обнаруживают значительно реже [39–41]. Так же как и при ОЛЛ, нами выявлена зависимость частоты выявления перестроек 11q23/*MLL* от метода диагностики: при использовании стандартного цитогенетического метода перестройки 11q23 были обнаружены в 44,4 % случаев (у 28 из 63 пациентов с информативным цитогенетическим анализом) [13], при совместном применении ОТ-ПЦР и метода цитогенетики – в 49,3 % (37 из 75), а при проведении FISH – в 56 % (42 из 75) [42]. Исходя из этого, так же

как и при ОЛЛ, для пациентов первого года жизни с ОМЛ мы рекомендуем сочетанное использование методов цитогенетики, FISH и ОТ-ПЦР. ОТ-ПЦР должна проводиться для выявления следующих химерных транскриптов с вовлечением *MLL*: *MLL-MLLT3*, *MLL-MLLT10*, *MLL-MLLT11*, *MLL-ELL*, *MLL-AF4*, *MLL-MLLT4*, *MLL-MYO1F*, *MLL-FOXO4*, а также *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*. В случае *MLL*-негативных ОМЛ также обязательным является проведение FISH для обнаружения транслокации t(7;12)(q36;p13).

Наиболее часто в исследуемой группе пациентов выявлялись транслокации t(9;11)(p22;q23)/*MLL-MLLT3* и t(10;11)(p12;q23)/*MLL-MLLT10* (по 28,6 % каждая). Морфологический вариант ОМЛ по классификации группы FAB был известен у 68 пациентов. У большинства – 26 (61,9 %) 11q23/*MLL*-позитивных больных – был выявлен острый монобластный лейкоз (морфологический вариант М5 по FAB-классификации). У 7 (16,7 %) пациентов с перестройками 11q23/*MLL* был диагностирован острый миеломонобластный лейкоз (М4 по FAB), ОМЛ с признаками созревания (М2 по FAB) – у 4 (9,5 %). Также было выявлено по 1 (2,4 %) случаю ОМЛ с минимальной дифференцировкой (М0 по FAB), ОМЛ без признаков созревания (М1 по FAB) и остро го мегакариобластного лейкоза (М7 по FAB). Суммарно на долю вариантов М4 и М5 приходилось 78,5 % всех случаев *MLL*-позитивного ОМЛ в исследуемой группе. В группе пациентов без перестроек 11q23/*MLL* преобладающим морфологическим вариантом был М7 – 12 (36,4 %) больных, М5 был выявлен у 6 (18,2 %), М1 и М4 – по 3 (9,1 %), М2 и М0 – по 2 (6,1 %). Таким образом, у пациентов с наличием перестроек 11q23/*MLL* ОМЛ М5 диагностировался достоверно чаще ($p < 0,001$), а М7 – значительно реже ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов, у которых перестройки 11q23/*MLL* не были обнаружены [42].

Также характерными для ОМЛ у детей первого года жизни являются транслокации t(7;12)(q36;p13) и t(1;22)(p13;q13) [43, 44].

Неслучайная транслокация t(1;22)(p13;q13), ведущая к образованию химерного гена *RBM15-MKL1*, является типичной для острого мегакариобластного лейкоза (ОМЛ М7) у детей первого года жизни и редко обнаруживается у пациентов других возрастных групп [45, 46]. В целом частота выявления данной транслокации при ОМЛ у детей составляет 1–4 % [32, 47, 48], но если учитывать только случаи ОМЛ, возникающие на первом году жизни, то эта величина достигает 6–28 % [44, 49]. При ОМЛ М7 доля пациентов с t(1;22) достигает 17 % и 30–45 % среди детей первого года жизни [50]. Транслокация t(1;22) сочетается с низким инициальным лейкоцитозом, миелофиброзом и экстрамедуллярными очагами [7, 44, 48]. В отличие от более старших детей и взрослых [51], в подавляющем большинстве случаев ОМЛ у детей первого года жизни t(1;22) является единственной аномалией

Таблица 2. Сравнение биологических свойств и генетических перестроек при ОМЛ у детей (младше 18 лет) и взрослых (до 60 лет) (цитируется по [38] с изменениями)

	ОМЛ у детей		ОМЛ у взрослых	
	частота/особенности	прогноз/5-летняя общая выживаемость (ОВ)	частота/особенности	прогноз/5-летняя ОВ
Биологическая характеристика				
ОМЛ <i>de novo</i>	> 95 %	60–75 %	83 %	30–40 %
Вторичный ОМЛ (из миелодиспластического синдрома)	1 %	Неблагоприятный прогноз	17 %	Неблагоприятный прогноз
Хромосомные аномалии	70–80 %	Зависит от типа аномалии	55 %	Зависит от типа аномалии
Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2008)				
<i>ОМЛ с случайными генетическими аномалиями</i>				
t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	12–14 %	Благоприятный прогноз	8 %	Благоприятный прогноз
inv(16)(p13.1q22)/ <i>CBFB-MYH11</i>	8 %	Благоприятный прогноз	5 %	Благоприятный прогноз
t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i>	6–10 %	Благоприятный прогноз	5–10 %	Благоприятный прогноз
t(9;11)(p22;q23)/ <i>MLL-MLLT3</i>	7 %	Благоприятный или промежуточный прогноз (63–77 %)	2 %	50 %
t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLL-MLLT10</i>	3 % (преимущественно у детей младше 1 года)	Неблагоприятный прогноз	1 %	Не ясен
t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i>	< 2 %	Неблагоприятный прогноз	1 %	Неблагоприятный прогноз
inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2)/ <i>RPN1-EVII</i>	< 1 %	Неблагоприятный прогноз	1 %	Неблагоприятный прогноз
t(1;22)(p13;q13)/ <i>RBM15-MKL1</i>	Только ОМЛ М7; у детей младше 1 года	Промежуточный прогноз	< 1 %	Не ясен
Временная категория: мутации <i>NPM1</i>	5–10 % (14–22 % при нормальном кариотипе). Чаще тип А. Увеличивается с возрастом	Благоприятный прогноз	35 % (53 % при нормальном кариотипе)	Благоприятный прогноз при отсутствии <i>FLT3-ITD</i>
Временная категория: мутации <i>CEBPA</i>	5 % (14 % при нормальном кариотипе)	Благоприятный прогноз	10 % при нормальном кариотипе	Благоприятный прогноз
<i>FLT3-ITD</i>	10 % (18 % при нормальном кариотипе)	Зависит от сочетания с другими мутациями	20–40 % (50 % при нормальном кариотипе)	Неблагоприятный прогноз
Не включенные в классификацию ВОЗ				
t(7;12)(q36;p13)/t(7;12)(q32;p13)	У детей младше 1 года	Неблагоприятный прогноз	–	–
t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i>	Чаще при нормальном кариотипе	Неблагоприятный прогноз	–	–
Мутации <i>NRAS</i>	20 %	Не связаны с прогнозом	10 %	Не связаны с прогнозом
Мутации <i>MLL-PTD</i>	3 %	Не определен	3–5 %	Неблагоприятный прогноз
Мутации <i>c-KIT</i>	25 % при t(8;21)	Не ясен	17 % при СВФ-лейкозах	Неблагоприятный прогноз при t(8;21)
Мутации <i>WT1</i>	13 % при нормальном кариотипе	Неблагоприятный прогноз в сочетании с <i>FLT3-ITD</i>	10 % при нормальном кариотипе	Неблагоприятный прогноз в сочетании с <i>FLT3-ITD</i>
Мутации <i>RTPN11</i>	5–21 %; только у детей младше 1 года	Не ясен	–	–
Мутации <i>IDH1/2</i>	2–3 %	Не связаны с прогнозом	16 %	Зависит от сочетания с другими мутациями
Мутации <i>TET2</i>	Не известно	Не ясен	8–17 %	Не ясен
Мутации <i>DNMT3A</i>	1 %	Не ясен	20 %	Не ясен

Примечание. Благоприятный прогноз указывает на 5-летнюю ОВ > 70 % у детей и > 60 % у взрослых; промежуточный прогноз – 50–70 % у детей и 23–60 % у взрослых; неблагоприятный прогноз – < 50 % у детей и < 23 % у взрослых.

кариотипа лейкозных клеток [46]. У пациентов с синдромом Дауна $t(1;22)$ встречается крайне редко [44, 47–49, 52]. Ранее эта хромосомная аномалия считалась маркером неблагоприятного прогноза [44, 46, 48], однако позднее было показано, что дети первого года жизни с ОМЛ М7 и наличием $t(1;22)$ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с другими пациентами с ОМЛ М7. В целом вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) детей с ОМЛ М7 составляет 10–34 % [53–55], в то время как при наличии $t(1;22)(p13;q13)/RBM15-MKL1$ эта величина достигает 50 % [51, 53].

Известно, что транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ с образованием химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* является самой частой специфической аномалией кариотипа при ОМЛ у подростков и молодых взрослых [40, 45]. У пациентов в возрасте до 1 года она встречается чрезвычайно редко: группа ВФМ не выявила ни одного случая данной транслокации среди 125 больных ОМЛ первого года жизни [32]. Описываются лишь единичные случаи этой генетической аномалии у пациентов младше 1 года [2]. В отличие от $t(8;21)$ инверсия $inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11$ встречается при ОМЛ у детей первого года жизни чаще (3–4 %) [32], но не достигает частоты, характерной для детей старше 1 года (5–9 %) [40, 41, 56].

Транслокация $t(7;12)(q36;p13)$ ведет к образованию химерного гена *HLXB9 (MNX1)-ETV6*. Данную транслокацию не всегда можно обнаружить при проведении цитогенетического исследования, и для ее выявления рекомендуется применять метод FISH [57–60]. С его помощью было показано существование различных точек разрыва как в хромосомном районе 7q36, так и 12p13 [58, 61]. Ряд исследователей ставят ее на 2-е место по частоте встречаемости после перестроек гена *MLL* при ОМЛ у детей первого года жизни [59]. На долю $t(7;12)$ приходится 4–18 % случаев ОМЛ у детей младше 1 года [32, 59, 60]. Характерными чертами ОМЛ с транслокацией $t(7;12)$ являются более высокий уровень тромбоцитов и $CD34^+$ -клеток по сравнению с пациентами, у которых $t(7;12)$ не была выявлена [59]. Также у пациентов с наличием $t(7;12)$ обнаружена гиперэкспрессия гена *HLXB9* [59].

Очень часто данная транслокация сочетается с трисомией хромосомы 19, изолированной или в комбинации с трисомией хромосомы 8, которые, как считается, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [43, 60]. В целом прогноз для группы пациентов с наличием $t(7;12)$ крайне неблагоприятный — медиана БСВ составила 9 мес по сравнению с 31 мес для $t(7;12)$ — негативных случаев. Трехлетняя БСВ составила 0 % и была достоверно ниже, чем у пациентов с наличием перестроек $11q23/MLL$ (58 ± 4 %), а также больных, у которых ни транслокация $t(7;12)$, ни перестройки $11q23/MLL$ не были выявлены. Аналогичные данные получены и для ОВ [59].

Комплексный кариотип у детей первого года жизни с ОМЛ, получавших терапию по протоколам AML-BFM

98 и AML-BFM 2004, регистрировался у 14 (12,7 %) из 110 пациентов с успешным цитогенетическим исследованием. С увеличением возраста происходило снижение доли пациентов с комплексным кариотипом: так, в возрасте от 1 года до 2 лет эта величина составила 8,6 %, а в интервале от 2 до 10 лет — 6,8 % [32].

В настоящее время на смену понятию «комплексный кариотип» пришел термин «моносомный кариотип», под которым понимают наличие по меньшей мере 2 аутосомных моносомий или 1 аутосомной моносомии в сочетании как минимум с 1 структурной хромосомной аномалией, за исключением маркеров благоприятного прогноза, а также моносомий половых хромосом [62]. Наиболее часто обнаруживаются моносомии хромосом 7, 5, 17 и 18 [63]. В ряде работ было показано, что у взрослых пациентов моносомный кариотип является более важным прогностически неблагоприятным фактором по сравнению с комплексным кариотипом [62]. В то же время приводятся данные о возможном комбинированном использовании моносомного и комплексного кариотипа для выделения максимально большой группы с наименее благоприятным прогнозом [64].

Исследованию проблемы моносомного кариотипа у детей посвящены лишь единичные работы. В рамках протокола AIEOP AML 2002/01 было выявлено 10 (2,1 %) пациентов с моносомным кариотипом из 482. Но необходимо отметить, что под моносомным кариотипом понимали только совместное отсутствие хромосом 5 и 7. В рамках этого протокола 8-летняя БСВ у пациентов с моносомным кариотипом была достоверно ниже по сравнению с общей группой ($20 \pm 12,6$ и $53 \pm 2,9$ % соответственно). Важно отметить, что данный фактор сохранял свою прогностическую значимость и при многофакторном анализе наряду с 2 другими: группой риска по протоколу и инициальным лейкоцитозом более $100 \times 10^9/л$ [65]. Однако из данных, приводимых авторами, непонятно, были ли среди пациентов с моносомным кариотипом дети младше 1 года.

Косвенный ответ на этот вопрос дан в работе К. Manola и соавт. [66], в которой представлены данные 15 пациентов с моносомным кариотипом (10 мальчиков и 5 девочек; медиана возраста 11 лет; диапазон 1,1–19 лет). Моносомный кариотип был выявлен среди всех морфологических вариантов ОМЛ, за исключением ОМЛ с созреванием (ОМЛ М2) и острого промиелоцитарного лейкоза (ОМЛ М3). Наибольшее количество пациентов (3 случая) имели острый миеломонобластный лейкоз (ОМЛ М4). В целом частота обнаружения данной цитогенетической аномалии составила 12,1 % (15 случаев из 124). Выявлены заметные различия при делении пациентов на 3 возрастные группы. Среди больных младше 2 лет моносомный кариотип выявлен в 31,2 % случаев (5 из 16); старше 2, но младше 14 лет — в 14,0 % (6 из 43); в возрасте 14–21 года — в 6,2 % (4 из 65). Необходимо подчерк-

нать, что у 12 из 15 пациентов с моносомным кариотипом был также диагностирован комплексный кариотип [66].

Проведенный нами анализ 75 пациентов первого года жизни с ОМЛ показал тенденции, схожие с описанными ранее в работах других авторов (табл. 3). Комплексный кариотип был выявлен у 7,9 % больных, случаев моносомного кариотипа не обнаружено. Транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ и $t(15;17)(q22;q21)$, ассоциированные с благоприятным прогнозом, в исследованной группе не встретились. Третий маркер благоприятного прогноза при ОМЛ – $inv16(p13q22)$ – был обнаружен у 3 пациентов, причем в 1 случае $inv16$ сочеталась с транслокацией $t(7;12)(q36;p12)$. Двое пациентов с изолированной $inv16$ живы и находятся в полной продолжающейся ремиссии, длительность которой составляет 63 и 129 мес. Больной с сочетанием $inv16$ и $t(7;12)(q36;p12)$ умер через 10 мес от начала терапии. У 5 пациентов с ОМЛ М7 была обнаружена транслокация $t(1;22)(p13;q13)$ [42].

Транслокация $t(7;12)(q36;p13)$ была выявлена нами у 4 пациентов, включая 3 случая *MLL*-негативного ОМЛ и 1 – острого бифенотипического лейкоза. Выявление данной транслокации, которая была криптической во всех 4 случаях, стало возможным благодаря использованию трехцветного флуоресцентного зонда, специально разработанного для решения этой задачи компанией MetaSystems (Германия). Интересно отметить, что все $t(7;12)$ -позитивные случаи выявлены у девочек, и в 3 из 4 случаев цитогенетически определялась трисомия хромосомы 19. Взаимосвязи с FAB-вариантом не прослеживалось.

Известно, что в ряде случаев ОЛ у детей первого года жизни могут развиваться уже *in utero*. Доказательством этого является сходство ОЛ, возникших у монозиготных близнецов в течение первого года жизни. Это подтверждается одинаковыми клональными перестройками в бластных клетках, выявленными при стандартном цитогенетическом исследовании, а также аналогичными молекулярно-генетическими характеристиками химерных генов: точки разрыва в ДНК химерных генов, индивидуальные перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов (*Ig* и *TCR*) [67, 68]. Считается, что возможной причиной возникновения идентичных ОЛ у монозиготных близнецов является наличие сосудистых анастомозов внутри монохорионической плаценты [69], благодаря чему опухоль, возникающая во внутриутробном периоде у одного плода, может диссеминировать во второй [70, 71]. Однако в литературе представлен также случай возникновения ОЛ у дихорионических близнецов на первом году жизни, но следует подчеркнуть, что при наличии идентичной транслокации $t(11;19)(q23;p13.3)$ с вовлечением в обоих случаях гена *MLL* авторы описали различающиеся перестройки гена *IgH* [72]. Также в пользу пренатального происхождения ОЛ свидетельствует

Таблица 3. Относительная частота (%) выявления различных генетических aberrаций при ОМЛ у детей

Аномалия	Дети первого года жизни		Дети старше 1 года (данные литературы)
	наши данные (n = 75)	данные литературы [32, 36]	
Нормальный кариотип	8,0	4,0–9,0	20–39
$t(8;21)(q22;q22)/RUNXI-RUNX1$	–	–	12–14
$t(15;17)(q22;q11)/PML-RARA$	–	0–0,8	6–10
$inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11$	4,0	3,0–3,7	8
$t(1;22)(p13;q13)$	6,7	5,0	–
$t(7;12)(q36;p12)^*$	5,3	3,0–5,0	–
Транслокации с вовлечением 11q23/ <i>MLL</i> **	56,0	56,0	16–18
$t(9;11)(p22;q23)/MLL-MLLT3$	16,0	18,0	7
$t(10;11)(p12;q23)/MLL-MLLT10$	16,0	9	3
$t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11$	2,7	?	?
$t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4$	2,7	?	?
$t(11;19)(q23;p13)/MLL-MYO1F$	2,7	?	–
$t(11;19)(q23;p13.1)/MLL-ELL$	2,7	4	1
$t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4$	1,3	1	1
$t(11;17)(q23;q25)/MLL-SEPT9$	1,3	?	?
$t(X;11)(q24;q23)/MLL-SEPT6$	1,3	?	?
<i>MLL</i> -PTD	1,3	?	0,9–2,5
Неизвестный ген-партнер <i>MLL</i>	6,7	5,0	1
Комплексный кариотип***	7,9	13,0	7
Другие	12,1	9,0	15

Примечание. *Включая 1 пациента с острым бифенотипическим лейкозом; **частота выявления перестроек 11q23/*MLL* дана с учетом данных цитогенетики, ОТ-ПЦР и FISH; ***клоны клеток с 3 и более хромосомными аномалиями, без перестроек 11q23/*MLL*, без маркеров благоприятного прогноза.

выявление идентичной нуклеотидной последовательности химерного гена *MLL-AF4* в опухолевых бластах пациента и сухих пятнах его же пуповинной крови, взятых за несколько лет до клинического дебюта ОЛ [73].

Характерной чертой ОЛ, который развивается в течение первого года жизни у монозиготных близнецов, является близкая к 100 % вероятность развития ОЛ у второго близнеца из пары, в то время как у более старших детей эта величина составляет примерно 10 % [68]. В литературе приводятся лишь единичные описания случаев отсутствия развития ОЛ в паре монозиготных близнецов, у одного из которых поставлен диагноз ОЛ. Возможным объяснением этого феномена авторы посчитали тяжелую вирус-индуцированную нейтропению, которая привела к самопроизвольной редукции клона, несущего химерный ген *MLL-MLL1* [74]. В то же время последний случай является еще одним подтверждением теории двух последовательных генетических событий (двух «ударов»), предложенной А. Knudson для объяснения механизмов возникновения злокачественных новообразований [75].

Заключение

Таким образом, нами описаны биологические особенности ОЛ у детей первого года жизни, приведены

доказательства пренатального происхождения этого заболевания, показана генетическая гетерогенность, проанализированы как частые, так и редкие цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики ОЛ в данной возрастной группе, проведено сравнение собственных результатов с описанными в литературе данными. Для выявления и характеристики генетических аномалий, имеющих клиническое и научное значение у детей первого года жизни с ОЛЛ и ОМЛ, необходимо использовать комплексный методический подход, включающий все имеющиеся цитогенетические и молекулярно-генетические методики, а в идеале – сконцентрировать проведение исследований этой категории пациентов всего в нескольких лабораториях на территории РФ и Республики Беларусь.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-35-00105, а также постановлением № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.А03.21.0006.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Borkhardt A., Wuchter C., Viehmann S. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002;16(9):1685–90.
- Emerenciano M., Agudelo Arias D., Coser V. et al. Molecular cytogenetic findings of acute leukemia included in the Brazilian Collaborative Study Group of Infant acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5):549–54.
- Chessells J., Harrison C., Kempki H. et al. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia* 2002;16(5):776–84.
- Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W. et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1513–21.
- Greaves M. Infant leukemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996;10(2):372–7.
- Dördelmann M., Reiter A., Borkhardt A. et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94(4):1209–17.
- Pui C.H., Kane J., Crist W. Biology and treatment of infant leukemia. *Leukemia* 1995;9(5):762–9.
- Biondi A., Cimino G., Pieters R. et al. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96(1):24–33.
- Crist W., Pullen J., Boyett J. et al. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1986;67(1):135–40.
- Mörcke A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005;217(6):310–20.
- Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240–50.
- Tomizawa D., Koh K., Sato T. et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007;22(11):2258–63.
- Цаур Г.А., Флейшман Е.В., Попов А.М. и др. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика острых лейкозов у детей первого года жизни. *Клиническая онкогематология* 2011;4(2):134–41. [Tsauro G.A., Fleishman E.V., Popov A.M. et al. Cytogenetics and molecular genetics of infant acute leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(2):134–41. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Попов А.М., Алейникова О.В. и др. Характеристика перестроек 11q23(*MLL*) у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематология* 2011;(3):57–64. [Tsauro G.A., Popov A.M., Aleynikova O.V. et al. Detection of 11q23(*MLL*) rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2011;(3):57–64. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Плеханова О.М., Гиндина Т.Л. и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* для выявления перестроек гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Медицинская генетика* 2012;(7):35–45. [Tsauro G.A., Plekhanova O.M., Gindina T.L. et al. Detection of *MLL* gene rearrangements in infants under 12 month of age with acute leukemias by fluorescence *in situ* hybridization. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2012;(7):35–45. (In Russ.)].
- Aricò M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342(14):998–1006.
- Nagayama J., Tomizawa D., Koh K. et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006;107(12):4663–5.
- Felice M., Gallego M., Alonso C. et al. Prognostic impact of t(1;19)/*TCF3-PBX1*

- in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin–Frankfurt–Münster-based protocols. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1215–21.
19. Kager L., Lion T., Attarbaschi A. et al. Incidence and outcome of *TCF3-PBX1*-positive acute lymphoblastic leukemia in Austrian children. *Haematologica* 2007;92(11):1561–4.
20. Bhojwani D., Pei D., Sandlund J. et al. *ETV6-RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia* 2012;26(2):265–70.
21. Borkhardt A., Cazzaniga G., Viehmann S. et al. Incidence and clinical relevance of *TEL/AML1* fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin–Frankfurt–Münster Study Group. Blood* 1997;90(2):571–7.
22. Pui C.H., Carroll W., Meshinchi S. et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
23. Moghrabi A., Levy D.E., Asselin B. et al. Results of the Dana-Farber cancer institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109(3):896–904.
24. Moorman A., Ensor H., Richards S. et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):429–38.
25. Nachman J., Heerema N., Sather H. et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1112–5.
26. Den Boer M., van Slegtenhorst M., De Menezes R. et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10(2):125–34.
27. Dörge P., Meissner B., Zimmermann M. et al. *IKZF1* deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2013;98(3):428–32.
28. Chen I., Harvey R., Mullighan C. et al. Outcome modeling with *CRLF2*, *IKZF1*, *JAK*, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2012;119(15):3512–22.
29. Moorman A., Richards S., Robinson H. et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109(6):2327–30.
30. Moorman A., Enshaei A., Schwab C. et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(9):1434–44.
31. Pui C.H., Kalwinsky D., Schell M. et al. Acute nonlymphoblastic leukemia in infants: clinical presentation and outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(6):1008–13.
32. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia* 2012;26(4):654–61.
33. Stevens R., Hann I., Wheatley K. et al. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *MRC Childhood Leukaemia Working Party. Br J Haematol* 1998;101(1):130–40.
34. Webb D., Harrison G., Stevens R. et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98(6):1714–20.
35. Perel Y., Auvrignon A., Leblanc T. et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit – multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19(12):2082–9.
36. Ishii E., Okamura J., Tsuchida M. et al. Infant leukemia in Japan: clinical and biological analysis of 48 cases. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(1):28–32.
37. Zweidler-McKay P., Hilden J. The ABCs of infant leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38(3):78–94.
38. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187–205.
39. Schoch C., Schnittger S., Klaus M. et al. AML with 11q23/*MLL* abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003;102(7):2395–402.
40. Harrison C., Hills R., Moorman A. et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2674–81.
41. von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. 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. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2682–9.
42. Цаур Г.А., Флейшман Е.В., Гиндина Т.Л. и др. Характеристика перестроек 11q23/*MLL* при остром миелоидном лейкозе у детей первого года жизни. *Клиническая онкогематология* 2012;5(4):365–70. [Tsauro G.A., Fleishman E.V., Gindina T.L. et al. Detection of 11q23/*MLL* rearrangements in infant acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(4):365–70. (In Russ.)].
43. Tosi S., Harbott J., Teigler-Schlegel A. et al. t(7;12)(q36;p13), a new recurrent translocation involving *ETV6* in infant leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;29(4):325–32.
44. Carroll A., Civin C., Schneider N. et al. The t(1;22)(p13;q13) is non-random and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1991;78(3):748–52.
45. Manola K. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2009;83(5):391–405.
46. Bernstein J., Dastugue N., Haas O. et al. Nineteen cases of the t(1;22)(p13;q13) acute megakaryoblastic leukaemia of infants/children and a review of 39 cases: report from a t(1;22) study group. *Leukemia* 2000;14(14):216–8.
47. Raimondi S., Chang M.N., Ravindranath Y. et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood* 1999;94(11):3707–16.
48. Martinez-Climent J., Garcia-Conde J. Chromosomal rearrangements in childhood acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2):91–102.
49. Lion T., Haas O. Acute megakaryocytic leukemia with the t(1;22)(p13;q13). *Leuk Lymphoma* 1993;11(1–2):15–20.
50. Haas O., Kronberger M., Mayerhofer L. Cytogenetic abnormalities associated with childhood acute myeloblastic leukemia. *Recent Results Cancer Res* 1993;131:103–12.
51. Dastugue N., Lafage-Pochitaloff M., Pagès M. et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Français de Cytogénétique Hematologique (GFCH). *Blood* 2002;100(2):618–26.
52. Vormoor J., Boos J., Stahnke K. et al. Therapy of childhood acute myelogenous leukemias. *Ann Hematol* 1996;73(1):11–24.
53. Reinhardt D., Diekamp S., Langebrake C. et al. Acute megakaryoblastic leukemia in children and adolescents, excluding Down's syndrome: improved outcome with intensified induction treatment. *Leukemia* 2005;19(8):1495–6.
54. Athale U., Razzouk B., Raimondi S. et al. Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single

- institution's experience. *Blood* 2001;97(12):3727–32.
55. Barnard D., Alonzo T., Gerbing R. et al. Comparison of childhood myelodysplastic syndrome, AML FAB M6 or M7, CCG 2891: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(1):17–22.
56. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K. et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(24):4007–13.
57. Wlodarska I., La Starza R., Baens M. et al. Fluorescence in situ hybridization characterization of new translocations involving TEL (ETV6) in a wide spectrum of hematologic malignancies. *Blood* 1998;91(4):1399–406.
58. Tosi S., Hughes J., Scherer S. et al. Heterogeneity of the 7q36 breakpoints in the t(7;12) involving ETV6 in infant leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;38(2):191–200.
59. von Bergh A., van Drunen E., van Wering E. et al. High incidence of t(7;12)(q36;p13) in infant AML but not in infant ALL, with a dismal outcome and ectopic expression of HLXB9. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(8):731–9.
60. Slater R., von Drunen E., Kroes W. et al. t(7;12)(q36;p13) and t(7;12)(q32;p13) translocations involving ETV6 in children 18 months of age or younger with myeloid disorders. *Leukemia* 2001;15(6):915–20.
61. Simmons H., Oseth L., Nguyen P. et al. Cytogenetic and molecular heterogeneity of 7q36/12p13 rearrangements in childhood AML. *Leukemia* 2002;16(12):2408–16.
62. Breems D., van Putten W., de Greef G. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4791–7.
63. Raza S., TaherNazerHussain F., Patnaik M. et al. Autosomal monosomies among 24262 consecutive cytogenetic studies: prevalence, chromosomal distribution and clinicopathologic correlates of sole abnormalities. *Am J Hematol* 2011;86(4):353–6.
64. Haferlach C., Alpermann T., Schnittger S. et al. Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype. *Blood* 2012;119(9):2122–5.
65. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170–8.
66. Manola K., Panitsas F., Polychronopoulou S. et al. Cytogenetic abnormalities and monosomal karyotypes in children and adolescents with acute myeloid leukemia: correlations with clinical characteristics and outcome. *Cancer Genet* 2013;206(3):63–72.
67. Ford A., Ridge S., Cabrera M. et al. *In utero* rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993;363(6427):358–60.
68. Greaves M., Maia A., Wiemels J. et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102(7):2321–33.
69. Strong S., Corney G. The placenta in twin pregnancy. Oxford: Pergamon Press, 1967. 107 p.
70. Clarkson B., Boyse E. Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins. *Lancet* 1971;1(7701):699–701.
71. Wolman I. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr* 1962;60:91–5.
72. Gill Super H., Rothberg P., Kobayashi H. et al. Clonal, nonconstitutional rearrangements of the *MLL* gene in infant twins with acute lymphoblastic leukemia: in utero chromosome rearrangement of 11q23. *Blood* 1994;83(3):641–4.
73. Gale K., Ford A., Repp R. et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(25):13950–4.
74. Chuk M., McIntyre E., Small D. et al. Discordance of *MLL*-rearranged (*MLL*-R) infant acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins with spontaneous clearance of preleukemic clone in unaffected twin. *Blood* 2009;113(26):6691–4.
75. Knudson A. Stem cell regulation, tissue ontogeny, and oncogenic events. *Semin Cancer Biol* 1992;3(3):99–106