

В.Д. Дроздова  
С.В. Андреева  
Н.О. Кубала

ДУ «Институт гематології та трансфузіології НАМН України»

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, Київ, Україна

**Ключові слова:** гостра лімфобластна лейкемія, діти, вікові особливості, хромосомні аномалії.

## ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ ПРИ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

**Резюме.** Представлено характеристику хромосомних аномалій у клітинах кісткового мозку у 160 дітей з гострою лімфобластною лейкемією у відповідності з п'ятьма віковими категоріями (до 18 років). Зареєстровано низький відсоток випадків з нормальним каріотипом (5,9–14,8%) та високою гіпердиплоїдією (> 50 хромосом). Частота високої гіпердиплоїдії співпадала з даними доступної літератури у вікових групах від 2 до 10 років. Відзначена висока частота еволюції пухлинного клону на час встановлення діагнозу у віковій групі від 5 до 10 років. За структурою генетичних перебудов у групі до 2 років переважали транслокації із залученням диску 11q23, із збільшенням віку частіше відмічали втрати генетичного матеріалу (делеції, моносомії), які у групі від 15 до 18 років змінилися транслокаціями, а аномалії хромосоми 11 — аномаліями хромосом 6 та 9 у групі від 5 до 10 років і хромосоми 9 — в старших групах (від 10 до 18 років).

### ВСТУП

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) залишається однією з найбільш поширених неоплазій в дитячому віці і становить 25% від усіх злоякісних пухлин і до 80% від усіх форм дитячих лейкемій. Епідеміологічні дані підтверджують, що пік захворюваності на ГЛЛ відмічають у віці 4–7 років, причому хлопчики хворіють частіше за дівчаток [1, 2]. У той же час і найкращі результати лікування дитячої ГЛЛ, за даними різних досліджень, відмічають також у віковій групі пацієнтів від 2 до 6–9 років [3, 4].

При ГЛЛ аномалії хромосом після диференційного їх забарвлення виявляють у 80% хворих [5]. Нормальний каріотип у лейкемічних клітинах відмічають у 20–44% усіх випадків [6, 7]. Серед кількісних хромосомних аномалій найчастіше виявляють високу гіпердиплоїдію (більше 50 хромосом), що відмічається в 25–30% усіх випадків ГЛЛ у дітей і являє собою невелику групу хромосомних перебудов при ГЛЛ у дорослих (6% випадків) [8]. Гіпердиплоїдія (47–50 хромосом) трапляється в 10–15%, гіподиплоїдія (менше 46 хромосом) — в 5–8% усіх випадків ГЛЛ у дитячому віці [9].

Серед структурних перебудов, які характерні для ГЛЛ у дитячому віці, виділяються аномалії хромосоми 11. Аномалії диску 11q23 реєструють приблизно у 85% пацієнтів віком до 1 року і у 50% — до 2 років [10]. За даними доступної літератури, частота залучення хромосоми 9 до структурних перебудов у дітей становить 7–12% [11]. Найпоширеніший тип перебудови цієї хромосоми — транслокація. Серед транслокацій хромосоми 9 частота аномалії t(9;22)(q34;q11), що відома як «філадельфійська хромосома» (Ph), пропорційно підвищується із віком пацієнтів і становить лише 2–8% у дітей із ГЛЛ, зростаючи до 25–30% у дорослих пацієнтів [7,8].

Дослідження аномалій хромосом у країнах Північної Європи показали, що при ГЛЛ із В-лінійних клітин-попередників гіпердиплоїдія (47–48 хромосом) виявлялася у 22% випадків, гіподиплоїдія (45 хромосом) — у 5–8%, висока гіпердиплоїдія, триплоїдія та тетраплоїдія — по 1% кожної аномалії. У 69% спостережень виявляли незбалансовані аномалії хромосом, у 6% — збалансовані, у 10% — збалансовані і незбалансовані одночасно [12]. При ГЛЛ у дітей Близького Сходу найчастіше реєструють аномалії хромосом 9, 11, 22, 5, 12 [13, 14].

Мета дослідження — вивчення особливостей кількісних та структурних аномалій клонів та структури каріотипів при ГЛЛ у дітей різних вікових категорій.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитогенетичні дослідження проводили в лабораторії відділення проблем гематології дитячого віку ДУ «Институт гематології та трансфузіології НАМН України». В роботу включені випадки ГЛЛ, які були зареєстровані протягом 1992–1996 та 2003–2008 рр. Аналіз каріотипу лейкемічних клітин кісткового мозку (КМ) було результативно проведено у 160 пацієнтів. Серед обстежених були 62 дівчинки і 98 хлопчиків. Вік хворих становив в середньому 7,3 року (від 4 міс до 18 років). В аналізі враховували вік, стать пацієнтів, ФАБ-тип і імунотип пухлини, ініціальну кількість лейкоцитів, відсоток бластних клітин в КМ і периферичній крові (ПК).

Для цитогенетичних досліджень препарати метафазних хромосом виготовляли за загальною методикою і фарбували за GTG-методом [15]. Виявлені хромосомні аномалії описували згідно з I SCN 2005 [16]. Наявність хромосомних аномалій в лейкемічному клоні підтверджували за умов, коли дві або більше метафазних клітин мали ідентичні аномалії чи додаткові хромосоми, а також коли три чи більше метафазних клітин мали ідентичні моносомії. Нормальним клон вважали тоді, коли не менше, ніж у 20 проаналізованих та у 10 каріотипованих метафазних клітинах не було виявлено хромосомних аномалій.

Провели аналіз каріотипів лейкемічних клітин у пацієнтів з первинним діагнозом ГЛЛ за період з вересня 1993 по квітень 1996 р. та з лютого 2003 по червень 2007 р. Досліджували характеристики кількісних та структурних хромосомних аномалій за віковим розподілом пацієнтів відповідно до наступних груп: 1) малюкова група — віком від 5 міс до 2 років (17 пацієнтів), 2) молодша група — від 2 до 5 років (54 пацієнти), 3) молодша шкільна група — від 5 до 10 років (40 пацієнти), 4) шкільна група — від 10 до 15 років (32 пацієнти), 5) підліткова група — від 15 до 18 років (17 пацієнтів). Принцип такого повікового розподілу при ГЛЛ у дітей базувався на відомих даних про біологічні особливості обтяженого прогнозу перебігу захворювання саме в малюковій та підлітковій групах.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-гематологічна характеристика пацієнтів у різних за віком групах представлена в табл. 1.

Клініко-гематологічна характеристика пацієнтів у різних за віком групах представлена в табл. 1.

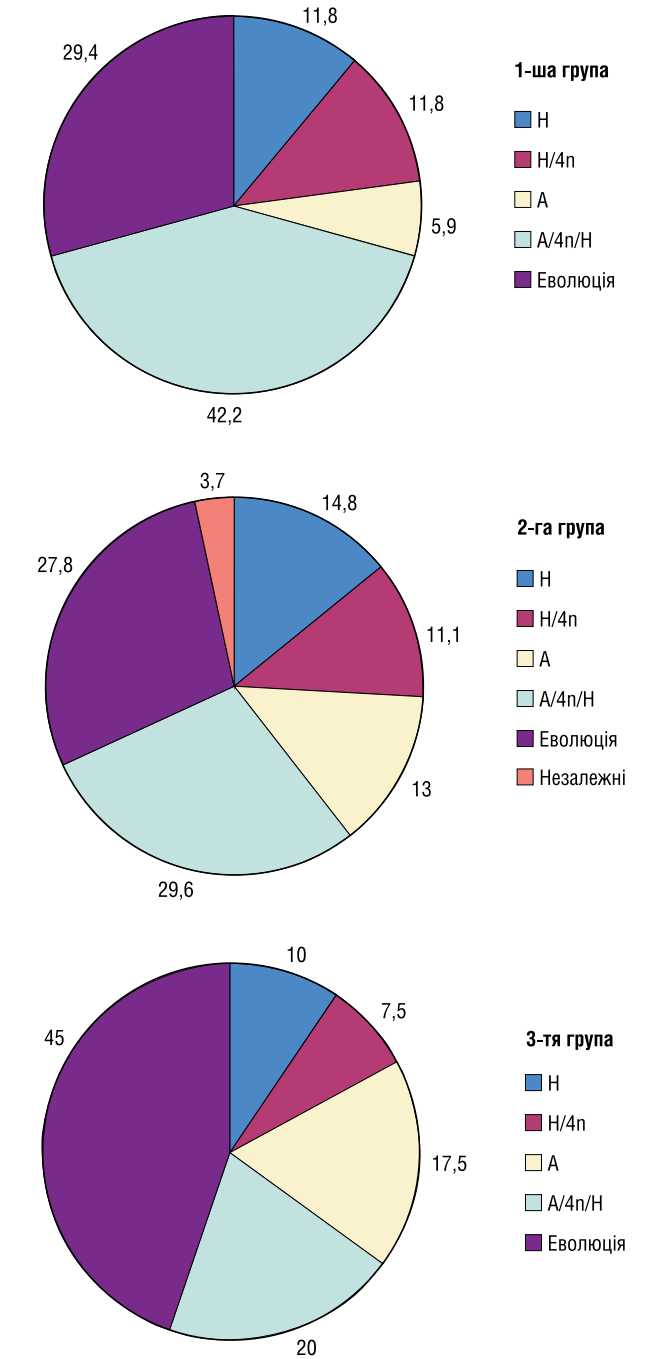
Таблиця 1  
Характеристика клініко-лабораторних параметрів у різних вікових групах дітей при ГЛЛ

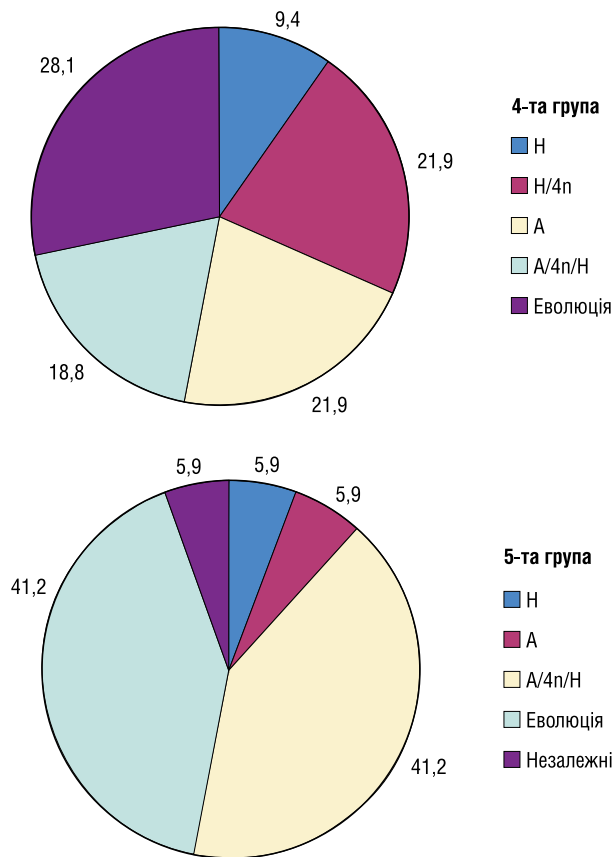
| Клініко-лабораторні параметри           | Розподіл за віковими групами |                      |                      |                        |                        |
|---|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
|   | до 2,0 років                 | від 2,0 до 4,9 років | від 5,0 до 9,9 років | від 10,0 до 14,9 років | від 15,0 до 18,0 років |
|   | n                            |                      |                      |                        |                        |
| Стать (дівчатка:хлопчики)               | 7:10                         | 21:33                | 14:26                | 15:17                  | 5:12                   |
| ФАБ-підтип ГЛЛ                          |                              |                      |                      |                        |                        |
| L1                                      | 15                           | 41                   | 28                   | 23                     | 9                      |
| L2                                      | 1                            | 2                    | 4                    | 5                      | 3                      |
| L1/L2                                   | 1                            | 2                    | 6                    | 3                      | 4                      |
| L3                                      | 0                            | 4                    | 2                    | 1                      | 0                      |
| Імунотип ГЛЛ                            |                              |                      |                      |                        |                        |
| pro-B                                   | 6                            | 2                    | 1                    | 2                      | 2                      |
| Common-pre-B                            | 9                            | 39                   | 21                   | 16                     | 7                      |
| B                                       | 2                            | 7                    | 4                    | 6                      | 1                      |
| pro-T                                   | 0                            | 4                    | 2                    | 1                      | 0                      |
| pre-T                                   | 0                            | 0                    | 0                    | 0                      | 1                      |
| T                                       | 0                            | 2                    | 2                    | 2                      | 0                      |
| коекспресія мієлоїдних антигенів        | 0                            | 2                    | 10                   | 5                      | 6                      |
|   | 2                            | 2                    | 0                    | 4                      | 4                      |
| Середня кількість лейкоцитів в ПК (Г/л) | 57,5                         | 19,4                 | 41,1                 | 37,3                   | 26,6                   |
| Середній вміст бластних клітин в КМ (%) | 70,8                         | 84,5                 | 85,6                 | 76,1                   | 80,1                   |
| Середній вміст бластних клітин в ПК (%) | 43,9                         | 29,7                 | 40,4                 | 45,8                   | 49,9                   |

Аналіз досліджуваних параметрів показав, що у всіх вікових групах було більше хлопчиків, ніж дівчаток, що співпадає з даними літератури [1, 2]. Серед ФАБ-підтипів домінував L1, серед імунотипів загального типу — «Common»-ГЛЛ, що збігається з даними багатьох авторів [17]. Найбільш високий лейкоцитоз (57,5 х Г/л) виявляли в малюковій групі (до 2 років), найменший — у 2-й групі (19,7 х Г/л), за вмістом бластних клітин достовірних відмінностей не було відмічено.

Каріотипи лейкемічних клітин за структурою клонів були згруповані наступним чином: нормальний клон (Н), нормальний та білятетраплоїдний клони (Н/4n ±), аномальний (А), аномальний, білятетраплоїдний та нормальний (А/4n ± /Н), еволюція (Е) та незалежні клони (НК). Розподіл клонів у різних вікових групах представлено на рис. 1.

Каріотипи лейкемічних клітин за структурою клонів були згруповані наступним чином: нормальний клон (Н), нормальний та білятетраплоїдний клони (Н/4n ±), аномальний (А), аномальний, білятетраплоїдний та нормальний (А/4n ± /Н), еволюція (Е) та незалежні клони (НК). Розподіл клонів у різних вікових групах представлено на рис. 1.





**Рис. 1.** Розподіл каріотипів за структурою клонів лейкоцитів при ГЛЛ у вікових групах: 1-ша — до 2 років, 2-га — від 2 до 5 років, 3-тя — від 5 до 10 років, 4-та — від 10 до 15 років, 5-та — від 15 до 18 років

Як свідчать отримані результати, в малюковій групі домінували мозаїчні каріотипи з аномальним, білететраплоїдним і нормальним клоном (42,2%) та виявляли еволюцію клону (29,4%). У 2-й групі на момент встановлення діагнозу захворювання найчастіше виявляли каріотип з аномальним, білететраплоїдним та нормальним клоном (30,2%), а також еволюцію пухлинного клону (28,6%). У 3-й групі найбільш часто виявляли еволюцію клону (45,0%). У 4-й групі, як і в попередній, найчастіше відмічали еволюцію клону (28,1%) та порівну мозаїчний каріотип (аномальний; аномальний, білететраплоїдний та нормальний клони і нормальний клон) (по 21,9%). У 5-й групі — високу частоту еволюції клону та мозаїчний каріотип (аномальний, білететраплоїдний та нормальний клони) (по 41,2%).

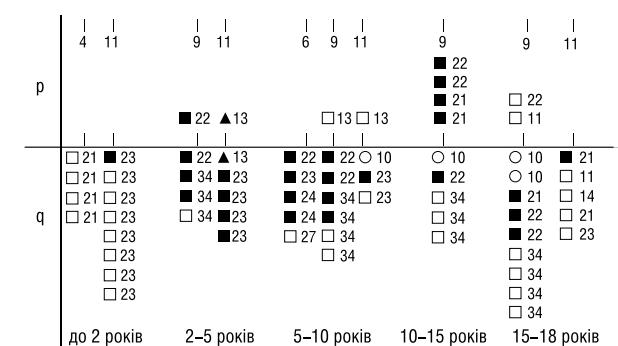
Аналіз кількісних аномалій в різних вікових групах представлено в табл. 2. Нормальний каріотип виявляли з меншою частотою у порівнянні з даними доступної літератури, причому у 2—4-й віковій групі (від 5 до 15 років) — удвічі, а в 5-й (від 15 до 18) — майже в 4 рази [6, 7]. Частота високої гіпердиплоїдії (> 50 хромосом) співпадала з даними інших дослідників [8] тільки у 2-й та 3-й вікових групах (від 2 до 10 років) і не відмічалася у підлітків; невисока гіпердиплоїдія (47—50 хромосом) не виявлялася в 1-й групі (до 2 років) і вдвічі перевищувала літературні дані у 5-й, підліткової, групі (від 15 до 18 ро-

ків); гіподиплоїдія також не виявлялася в малюковій групі і була вдвічі меншою, ніж у літературних посиланнях [9, 17].

**Таблиця 2**  
**Розподіл кількісних аномалій хромосом у різних вікових групах дітей при ГЛЛ**

| Групи пацієнтів за віком, роки | Нормальний каріотип | Гіпердиплоїдія (> 50 хромосом) | Гіпердиплоїдія (47–50 хромосом) | Гіподиплоїдія (< 46 хромосом) |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                | %                   |                                |                                 |                               |
| до 2                           | 11,8                | 17,6                           | 0,0                             | 0,0                           |
| Від 2 до 5                     | 14,8                | 24,0                           | 13,0                            | 9,2                           |
| Від 5 до 10                    | 10,0                | 20,0                           | 5,0                             | 2,5                           |
| Від 10 до 15                   | 9,4                 | 3,1                            | 9,4                             | 9,4                           |
| Від 15 до 18                   | 5,9                 | 0                              | 29,4                            | 5,8                           |

У групі хворих до 2 років серед структурних типів аномалій хромосом найчастіше відмічали транслокації (8 випадків — 47,0%) і тільки у 3 випадках делеції. Диск 11q23 залучали до перебудов у 8 випадках (47,0%) (рис. 2), як у вигляді транслокації (7 випадків), так і делеції (1 випадок). Наші дані збігаються з опублікованими результатами, що свідчать про високу питому вагу хромосомних аномалій по диску 11q23 у наймолодшій віковій групі, і, за даними літератури, мають вкрай несприятливий клінічний прогноз. Наприклад, аномалії t(4;11)(q21;q23) та t(9;22)(q34;q11) внесені до стандартизованих критеріїв несприятливого прогнозу, що визначило їх місце у показаннях до аlogenної трансплантації КМ у стадії першої ремісії. До структурних перебудов у цій групі, як свідчать результати наших спостережень, не залучалися хромосоми 1—3, 5, 6, 8, 10, 12—15, 17, 18, 20—22.



**Рис. 2.** Розподіл структурних перебудов метафазних хромосом лейкоцитів при ГЛЛ/ПК

**Примітка:** □ — збалансована транслокація; ■ — делеція; ▲ — перичентрична інверсія; ○ — ізохромосома; p — коротке плече, q — довге плече

У віковій групі від 2 до 5 років за типом аномалій домінували делеції (23 події — 42,6%) і 7 транслокацій (13,0%). Найчастіше виявляли структурні аномалії хромосоми 11 — 5 випадків (9,3%) (4 делеції, 1 перичентрична інверсія), хромосоми 9 — 5 випадків (9,3%) (4 делеції, 1 транслокація). В структурні аномалії не залучалися хромосоми 2, 4, 10, 18—20 та статеві.

У віковій групі від 5 до 10 років, як і в молодшій, за типом аномалій найчастіше відмічали делецію — 18 по-

дій (45,0%) та транслокацію — 9 подій (22,5%). Серед хромосом, які найбільш часто приймали участь у перебудовах, треба зазначити 9-ту (7 подій — 17,5%, 4 делеції та 3 транслокації), 6-ту (5 подій — 12,5%, 4 делеції та 1 транслокація) та 11-ту (4 події — 10,0%, 2 транслокації, 1 делеція, 1 ізохромосома). В структурні перебудови не залучалися хромосоми 4, 10, 12, 13, 15, 19, 21.

У віковій групі від 10 до 15 років за типом перебудов переважали делеції (12 подій — 37,5%) і, як у попередній групі, майже вдвічі менше виявлялися транслокації (7 подій — 21,9%). Найчастіше до структурних перебудов залучалася одна хромосома — 9-та (9 випадків — 28,1%, з них 5 делецій, 3 транслокації та 1 ізохромосома). В структурні перебудови не залучалися хромосоми 3, 4, 7, 8, 10, 13, 16, 18—21 і статеві.

У віковій групі підлітків (15—18 років) переважали делеції (12 випадків — 70,6%) і майже вдвічі менше транслокацій (6 випадків — 35,3%), ізохромосома (3 випадки — 17,6%). З високою частотою до структурних перебудов залучалася 9-та хромосома (11 випадків — 64,7%), за типом перебудов: 6 транслокацій, 3 делеції та 2 ізохромосоми. Другою за частотою аномалій була хромосома 11 — 5 подій (29,4%), з них 4 транслокації та 1 делеція. В структурні перебудови не залучалися хромосоми 1—5, 7, 8, 12—15, 18, 20, 21 та статеві.

Таким чином, аналіз хромосомних аномалій демонструє динамічну характеристику їх особливостей у дітей і підлітків із ГЛЛ за віковою категорією. Так, нормальний каріотип виявлявся у меншому відсотку випадків (5,9—14,8%) у порівнянні з даними доступної літератури. Частота високої гіпердиплоїдії (> 50 хромосом) співпадала з літературними посиланнями тільки у вікових групах від 2 до 10 років (20—24%) і не відмічалася у підлітків; невисока гіпердиплоїдія (47—50 хромосом) не виявлялася в малюковій групі і вдвічі перевищувала літературні дані в підліткової групі (29,4%); гіподиплоїдія також не виявлялася в малюковій групі і була вдвічі меншою в інших групах (2,5—9,2%), а також меншою, ніж зазначено в літературних посиланнях.

Привертає увагу висока частота феномену еволюції первинного лейкоцитного клону вже на час встановлення діагнозу, прогностичне значення якого до теперішнього часу не має клініко-біологічної визначеності, але може впливати на чутливість лімфобластної пухлини до кортикостероїдів та цитостатичної терапії (до метотрексату, L-аспарагінази, 6-меркаптопурину). Найвищі показники цього феномену зазначені у віковій групі від 5 до 10 років, що співпадало з найбільшою частотою випадків з високою гіпердиплоїдією. В наймолодшій віковій групі серед хромосомних аномалій переважали транслокації та висока частота перебудов у диску 11q23, за яким визначається несприятливий клінічний перебіг захворювання. Результати виконаних нами досліджень показали, що з підвищенням віку пацієнтів у структурних перебудовах переважає втрата генетичного матеріалу у вигляді делеції, яка в підліткової групі поступається місцем транслокації, а серед аномальних хромосом залучення хромосо-

ми 11 — хромосомам 6 та 9 в молодшій шкільній групі, у старших — тільки хромосоми 9. При цьому відмічали залучення короткого плеча хромосоми 9 у шкільній групі (10—15 років) і зміщення акцентів ураження в довге плече цієї ж хромосоми зі збільшенням віку. Найвиразніше представлені аномалії несприятливого цитогенетичного прогнозу саме в клінічних групах малюків та підлітків внаслідок більш частих аберацій хромосом 6, 9 та 11, що частково співпадає з даними досліджень інших авторів [13, 14].

Таким чином, вік може грати стратегічну роль у визначенні частоти ураження кровотворних клітин-попередників на різних етапах диференціювання лімфоцитів, які тісно пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями кровотворення у різні періоди дитячого віку.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics. 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7–33.
- Pui CH, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet 2008; 371 (9617): 1030–43.
- Pui Ch-H, Shrappe M, Ribeiro RC, et al. Childhood and adolescence lymphoid and myeloid leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2004: 118–45.
- Magrolin JF, Steuber CPh, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. Chapter 19. In: Principles and practice of pediatric oncology. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 541–88.
- Heim S, Mitelman F. Cancer Cytogenetics. New York: Wiley-Liss, 1997. 332 p.
- Chang HH, Lu MY, Jou AT, et al. Cytogenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: a single-institutional experience. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23 (6): 495–506.
- Udayakumar AM, Bashir WA, Pathare AV, et al. Cytogenetic profile of childhood acute lymphoblastic leukemia in Oman. Arch Med Res 2007; 38 (3): 305–12.
- Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 605–15.
- Harrison CJ, Moormann AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2004; 125: 552–9.
- Secker-Walker LM. On behalf of the European 11q23 Workshop Participants. General report on the European Union Concerted Action Workshop on 11q23. Leukemia 1998; 12: 776–8.
- Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 81 (1): 2237–51.
- Foresteir E, Andersen MK, Autio K, et al. Cytogenetic patterns in ETV6/RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A Nordic series of 245 cases and review of the literature. Gen Chromosom Cancer 2007; 46 (5): 440–50.
- Settin A., Hagggar M, Al Dosoky T, et al. Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia: cases from Mausoura, Egypt. Hematology 2006; 11 (5): 341–9.
- Mehdipour P, Mirfakhraie R, Jahani M, et al. Karyotype evolution: cytogenetics follow-up study in childhood acute lymphoblastic leukemia. Asian Pac J Cancer Prev 2003; 4 (4): 358–68.
- Rooney DE, Czepulkovsky BH. Human cytogenetics. A practical approach. malignancy and acquired abnormalities. Second edition. Oxford, New York, Tokyo: IRL Press, Oxford University Press, 1995. 293 p.
- Shaffer LG, Tommerup N. An International system for human cytogenetic nomenclature. Recommendations of the International standing committee on human cytogenetic nomenclature. Karger, 2009. 139 p.



17. Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА и др. Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Киев: ДИА, 2005. 199 с.

**HETEROGENEITY OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN DIFFERENT AGING GROUPS**

*V.D. Drozdova, S.V. Andreieva, N.O. Kubalia*

**Summary.** *Chromosomal abnormality characteristics of bone marrow cells in 160 children with acute lymphoblastic leukemia were presented in five aging groups (up to 18 years). Low percentage of cases with normal karyotype (5,9-14,8%) and high hyperdiploidy (>50 chromosomes) were registered. Frequency of high hyperdiploidy coincided with literature data in groups from 2 to 10 years. The high frequency of evolution of leukemic clones at diagnosis from 5 to 10 years were*

*established. Translocations 11q23 were predominated in group up to 2 years, in older patients more often the lose of genetic material (deletion, monosomy) were observed, which in teenager group were replaced by translocations and abnormalities chromosome 11 – abnormalities chromosomes 6 and 9 in group from 5 to 10 years and chromosome 9 – in groups from 10 to 18 years.*

**Key Words:** acute lymphoblastic leukemia, children, aging peculiarities, chromosomal abnormalities.

**Адреса для листування:**

Андреєва С.В.  
04060, Київ, вул. Берлінського, 12  
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології  
НАМН України»  
E-mail: asvetla@rambler.ru