

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЕНЕТИЧНИХ ВІДХИЛЕНЬ З ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ**

*О. А. Винницька, О. І. Дорош, Л. Я. Дубей, Н. В. Дубей*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Ключові слова:** гостра лімфобластна лейкемія у дітей, химерні гени AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML, лейкоцити, гемоглобін, транслокація.

Буковинський медичний вісник. Т.25, № 1 (97). С. 11-18.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.2

**E-mail:** katerinalavra@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити прогностичне значення взаємозв'язку генетичних відхилень із клініко-лабораторними показниками периферичної крові та кісткового мозку в дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ).

**Матеріал і методи.** Обстежено 105 дітей із діагнозом ГЛЛ, середнім віком 6 років. Для виявлення хромосомних транслокацій AF4/MLL t(4;11)(q23;p23), BCR/ABL t(9;22)(q34;q11), E2A/PBX1 t(1;19)(q23;p13) та TEL/AML t(12;21)(q13;q22) використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). ПЛР проводили зі специфічними праймерами на відповідні хромосомні аберації. Детекцію продуктів ПЛР проводили методом електорофорезу в 2% агарозному гелі. Визначення мінімальної резидуальної пухлини (MRD) проводили методом багатопараметричної проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл.

**Результати.** У пацієнтів частота захворюваності на ГЛЛ найбільше виражена у дітей віком від 3 до 6 років – 37 осіб (35,2 %) та віком від 6 до 9 років – 26 осіб (24,8 %). Найбільша частота захворюваності траплялася в пацієнтів із хромосомною транслокацією TEL/AML – 22 (21%) пацієнти з медіаною віку 5 років. На другому місці, за частотою виникнення мутацій є транслокація E2A/PBX1. Транслокація BCR/ABL траплялася рідше – 1,9% хворих, однак експресія цього гена вказує на поганий перебіг захворювання, оскільки у пацієнтів після проведення цитостатичної терапії за програмою ALLIC BFM 2009 відзначався розвиток рецидиву. Розвиток рецидиву також спостерігався і в пацієнтів із хромосомною транслокацією TEL/AML.

Визначення MRD показало його підвищений рівень у пацієнтів із хромосомними абераціями BCR/ABL та TEL/AML протягом усього етапу лікування. Поряд із цим, у пацієнтів цих груп виявлений ініціальний лейкоцитоз із подальшою лейкопенією після проведення курсу хіміотерапії. У пацієнтів всіх груп виявлено зниження рівня гемоглобіну.

**Висновок.** Найбільші зміни клініко-лабораторних показників виявлені в пацієнтів із хромосомними транслокаціями BCR/ABL та TEL/AML, про що свідчить розвиток рецидивів у пацієнтів цих груп. Низький рівень асоціативних зв'язків між порушеннями каріотипу, з утворенням AF4/MLL та E2A/PBX1, та клініко-лабораторними показниками у хворих на гостру лімфобластну лейкемію може свідчити про те, що виділені клональні порушення є незалежними прогностичними чинниками щодо перебігу захворювання.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА В ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

*Е. А. Винницкая, О. И. Дорош, Л. Я. Дубей, Н. В. Дубей*

## Оригінальні дослідження

**Ключевые**

**слова:** острый лимфобластный лейкоз у детей, химерные гены AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML, лейкоциты, гемоглобин, транслокация.

Буковинский медицинский вестник. Т.25, № 1 (97). С.11-18.

**Цель работы** – оценить прогностическое значение взаимосвязи генетических отклонений с клинико-лабораторными показателями периферической крови и костного мозга у детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

**Материал и методы.** Обследовано 105 детей с диагнозом ОЛЛ, со средним возрастом 6 лет. Для выявления хромосомных транслокаций AF4/MLL t(4; 11)(q23; p23), BCR/ABL t(9;22)(q34; q11), E2A/PBX1 t(1; 19)(q23; p13), TEL/AML t(12; 21)(q13; q22) использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). ПЦР проводили со специфическими праймерами на соответствующие хромосомные aberrации. Детекцию продуктов ПЦР проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле. Определение минимальной резидуальной опухоли (MRD) проводили методом многомерной проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител.

**Результаты.** У пациентов частота заболеваемости ОЛЛ наиболее выражена в детей в возрасте от 3 до 6 лет – 37 человек (35,2%) и от 6 до 9 лет – 26 человек (24,8%). Наибольшая частота заболеваемости встречалась у пациентов с хромосомной транслокацией TEL/AML – 22 (21%) пациента с медианой возраста 5 лет. На втором месте, по частоте возникновения мутаций, является транслокация E2A/PBX1. Транслокация BCR/ABL встречалась реже – 1,9% больных, однако экспрессия этого гена указывает на плохое течение заболевания, поскольку у пациентов после проведения цитостатической терапии по программе ALLIC BFM 2009 отмечалось развитие рецидива. Развитие рецидива также наблюдалось и у пациентов с хромосомной транслокацией TEL/AML.

Определение MRD показало его повышенный уровень у пациентов с хромосомными aberrациями BCR/ABL и TEL/AML в течение всего этапа лечения. Наряду с этим, у пациентов этих групп обнаружен инициальный лейкоцитоз с последующей лейкопенией после проведения курса химиотерапии. У пациентов всех групп выявлено снижение уровня гемоглобина.

**Вывод.** Наибольшие изменения клинико-лабораторных показателей выявлены у пациентов с хромосомными транслокациями BCR/ABL и TEL/AML, о чем свидетельствует развитие рецидивов у пациентов этих групп. Низкий уровень ассоциативных связей между нарушениями кариотипа, с образованием AF4/MLL и E2A/PBX1, и клинико-лабораторными показателями у больных ОЛЛ может свидетельствовать о том, что выделенные клональные нарушения являются независимыми прогностическими факторами относительно протекания заболевания.

## RELATIONSHIP OF GENETIC DEVIATIONS WITH LABORATORY INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD AND BONE MARROW IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

O. A. Vynnytska, O. I. Dorosh., L. Ya. Dubey, N. V. Dubey

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia in children, chimeric AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML genes, leukocytes, hemoglobin, translocation.

**The aim** of this study was to evaluate the prognostic value of the relationship between genetic abnormalities and clinical and laboratory parameters of peripheral blood and bone marrow in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Material and methods.** 105 children diagnosed with ALL were examined (average age 6 years). To detect chromosomal translocations AF4/MLL t(4; 11)(q23; p23), BCR/ABL t(9; 22)(q34; q11), E2A/PBX1 t(1; 19)(q23; p13) and TEL/AML t(12; 21)(q13; q22) the method of polymerase chain reaction with reverse transcription (RT-PCR) was applied. PCR was performed with spe-

*Bukovinian Medical Herald. V.25, № 1 (97). P. 11-18.*

*cific primers for the appropriate chromosomal aberrations. Detection of PCR products was performed by electrophoresis in 2% agarose gel. Determination of minimal residual disease (MRD) was performed by multiparameter flow cytometry using monoclonal antibodies.*

**Results.** *Among patients, the incidence of ALL is most pronounced in children aged 3 to 6 years - 37 people (35.2%) and aged 6 to 9 years - 26 people (24.8%). The highest incidence was found among patients with chromosomal translocation TEL / AML - 22 (21%) of patients with a median age of 5 years. In the second place, the frequency of mutations is the translocation of E2A / PBX1. BCR / ABL translocation was less common - 1.9% of patients, but the expression of this gene indicates a bad course of the disease, as patients after cytostatic therapy under the ALLIC BFM 2009 program had a recurrence. Recurrence has also been observed in patients with TEL/AML chromosomal translocation. Determination of MRD showed its increased level in patients with chromosomal aberrations BCR / ABL and TEL/AML throughout the treatment phase. In addition, patients in these groups were diagnosed with initial leukocytosis followed by leukopenia after a course of chemotherapy. Patients of all groups showed a decrease in hemoglobin.*

**Conclusion.** *The most significant changes in clinical and laboratory parameters were found among patients with chromosomal translocations BCR/ABL and TEL/AML, as evidenced by the development of relapses in patients of these groups. The low level of association between karyotype disorders, with the formation of AF4/MLL and E2A/PBX1, and clinical and laboratory parameters in patients with GLL may indicate that the isolated clonal disorders are independent prognostic factors for the course of the disease.*

**Вступ.** Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) – пухлинне захворювання системи крові, однією з причин розвитку якого є мутації в стовбурових клітинах-предниках гемопоєзу [1]. У результаті генетичних змін, клітини припиняють диференціюватися і починається неконтрольована проліферація недиференційованих пухлинних кровотворних клітин, які замінюють нормальні. У розвитку ГЛЛ важливу роль можуть відігравати молекулярно-генетичні відхилення, серед яких чільне місце належить хромосомним транслокаціям [2]. У результаті транслокацій утворюються химерні гени, продукти експресії яких призводять до неконтрольованого поділу клітин. При ГЛЛ структурні зміни стосуються багатьох хромосомних пар, серед яких важливе значення мають транслокації AF4/MLL t(4;11)(q23;p23), BCR/ABL t(9;22)(q34;q11), E2A/PBX1 t(1;19)(q23;p13), TEL/AML t(12;21)(q13;q22) [2, 3, 4]. Ці генетичні зміни можуть зумовлювати властивості пухлини, що вимагає аналізу клональних генетичних порушень у таких хворих та їх взаємозв'язку зі змінами клініко-лабораторних показників.

Наявність або відсутність певних транслокацій, що виявляються при ГЛЛ у дітей, часто асоціюється з певними клінічними проявами, перебігом і прогнозом захворювання. Однак до теперішнього часу детального дослідження взаємозв'язку між транслокаціями і перерахованими вище факторами не проводилося, а існуючі в літературі дані, які за допомогою виду транслокації дозволяють передбачити прогноз захворювання, досить суперечливі. Так, за схемою прогнозування груп SWOG

транслокацію t(9;22) BCR/ABL і аномалії ділянки 11q23 відносять до поганого прогнозу [5]. Однак інші дослідники транслокації за участю ділянки 11q23 відносять до групи «проміжного» прогнозу [6]. Окрім того, відкритими залишаються питання щодо зв'язку транслокацій із відповіддю на терапію при ГЛЛ. Сукупність цих положень зумовлює актуальність даної роботи.

Прогностичне значення окремих хромосомних аномалій можна з'ясувати тільки під час проведення аналізу лабораторних показників у пацієнтів із різними хромосомними аберациями, оскільки каріотип є важливим предиктором клініко-лабораторних результатів при ГЛЛ. Зіставлення хромосомних абераций з основними клініко-лабораторними параметрами ГЛЛ може мати важливе прогностичне значення для передбачення розвитку рецидивів, а також під час моніторингу за хворими за умов застосування протипухлинної терапії.

**Мета роботи** – оцінити прогностичне значення взаємозв'язку генетичних відхилень з клініко-лабораторними показниками периферичної крові та кісткового мозку в дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 105 дітей із діагнозом ГЛЛ, серед яких 62 хлопчики та 43 дівчинки віком від 12 місяців до 16 років (медіана 6 років). Діагноз ГЛЛ встановлювали на основі стандартних морфологічних показників і даних імунофенотипування відповідно до критеріїв European Group for the Immunological Characterization of Leukemias [7]. Для встановлення діагнозу проводили цитологічне і цитохімічне дослідження мазків кісткового мозку та

## Оригінальні дослідження

периферичної крові. Клінічна картина пацієнтів визначалася порушенням функцій кісткового мозку у вигляді анемії, геморагічного синдрому, наявністю пухлинної маси у вигляді органомегалії, великої кількості пухлинних клітин у периферичній крові.

Для виявлення хромосомних аберацій використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). ПЛР проводили зі специфічними праймерами на відповідні хромосомні аберації. Детекцію продуктів ПЛР проводили методом електорофорезу в 2% агарозному гелі [8].

Залежно від наявності молекулярно-генетичної транслокації, пацієнтів розділили на такі групи: I – пацієнти, у яких виявлено транслокацію AF4/MLL t(4;11); II – пацієнти, у яких виявлено транслокацію BCR/ABL t(9;22); III – пацієнти, у яких виявлено транслокацію TEL/AML t(12;21); IV – пацієнти, у яких виявлено транслокацію E2A/PBX1 t(1;19). Групою порівняння були 66 пацієнтів із ГЛЛ, у яких генетичних відхилень не виявлено.

Залежно від наявності або відсутності транслокацій при ГЛЛ проведено порівняння груп за статтю та віком. У досліджуваних групах до проведення лікування визначали клініко-лабораторні показники – рівень гемоглобіну та лейкоцитів у периферичній крові.

Цитостатичну поліхіміотерапію проводили за програмою ALLIC BFM 2009 з урахуванням стандартних протоколів. Відповідь на цитостатичну терапію аналізували на 8-, 15- та 33-й день від початку лікування на основі імуноцитологічного визначення мінімальної залишкової – резидуальної – пухлини (MRD). Визначення MRD проводили методом багатопараметричної проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл [9].

У досліджуваних групах проводили визначення залежності тривалості ремісії від генетичних відхилень.

Для статистичної обробки даних використовували табличний редактор Microsoft Excel і пакет програм для обробки даних Statistica 8.0. Для оцінки відмінностей середніх значень між групами пацієнтів використовували параметричні (критерій Стьюдента (t-критерій)) та непараметричні (критерій  $\chi^2$  Пірсона) методи оцінки даних. На основі отриманих математичних моделей визначали прогнозні значення певних показників. Для всіх показників статистично вірогідною вважалася величина  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати розподілу пацієнтів за віком показали, що частота захворюваності на ГЛЛ найбільше виражена у дітей віком від 3 до 6 років – 37 осіб (35,2 %) та віком від 6 до 9 років – 26 осіб (24,8 %) (табл. 1).

Серед дітей інших вікових груп захворюваність на ГЛЛ траплялася з меншою частотою. Так, у дітей віком від 1 до 3 років ГЛЛ виявлений у 12 пацієнтів, що становило 11,4 %. Також, менш чисельними були групи хворих віком старше 12 років – 15 (14,3 %) пацієнтів (табл. 1). Частота захворюваності може бути пов'язана з наявністю генетичних відхилень у досліджуваних пацієнтів [10]. Щоб перевірити дане припущення, нами

проаналізовано вікову залежність виявлення ГЛЛ від наявності хромосомної транслокації.

Аналіз результатів показав, що у 69 (65,7%) пацієнтів молекулярно-генетичних змін не виявлено, при чому до цієї групи входили хворі діти усіх вікових категорій (медіана 6 років) (табл. 2). Найбільша кількість пацієнтів спостерігалася з хромосомною транслокацією TEL/AML t(12;21) (q13;q22) – 22 (21%) пацієнти з медіаною віку – 5 років. У 6 (5,7%) пацієнтів спостерігалася транслокація E2A/PBX1 t(1;19) (q23;p13) (медіана віку 7 років), у 2 (1,9%) пацієнтів – BCR/ABL t(9;22) (q34;q11) (медіана віку 6 років), у 1 (0,95%) пацієнта – AF4/MLL t(4;11) (q23;p23) (медіана віку 7 років), у 5 (4,8 %) пацієнтів виявлений потрійний сигнал на хромосомі 17 (табл. 2).

Отже, найпоширенішою хромосомною аберацією серед дітей, хворих на ГЛЛ, з медіаною віку 5 років, є TEL/AML. На другому місці, за частотою виникнення мутацій є транслокація E2A/PBX1. Транслокації BCR/ABL та AF4/MLL трапляються рідше, однак експресія цих генів може вказувати на поганий перебіг захворювання та ефективність проведення цитотоксичної терапії, що виражається у тривалості ремісії або у виникненні рецидивів.

Встановлено, що в пацієнтів, у яких не спостерігалася молекулярно-генетичних відхилень у каріотипі та після проведення цитостатичної терапії ALLIC BFM 2009, тривалість ремісії становила 62 місяці (5,2 року) (рис. 1).

У групі пацієнтів, у яких специфічні транслокації відсутні у розвитку злоякісного процесу, ключову роль можуть відігравати інші генетичні пошкодження, зокрема, мутації в генах-супресорах пухлини або в генах репарації ДНК [11]. У пацієнтів з генетичною аберацією E2A/PBX1 період ремісії тривав 71,5 місяця (6 років). Водночас, найнижча тривалість ремісії спостерігалась у пацієнтів із хромосомною транслокацією AF4/MLL (рис. 1). Найнижча тривалість ремісії у пацієнтів, у яких до лікування виявлений химерний ген AF4/MLL, очевидно, пов'язана з його повною утилізацією після проведення хіміотерапії. Так, після проведення хіміотерапії у пацієнтів з повною ремісією ген AF4/MLL не ідентифікувався. Водночас, у пацієнтів з аберацією E2A/PBX1 після закінчення хіміотерапії ПЛР-тест показав наявність цього гена, що, очевидно, і сприяє продовженню терміну відновлення цієї групи пацієнтів. Встановлений факт необхідно враховувати під час моніторингу лікування цієї групи пацієнтів.

У всіх пацієнтів із хромосомними абераціями BCR/ABL та TEL/AML після проведення цитостатичної терапії ALLIC BFM 2009 ремісія не спостерігалася, оскільки виникав рецидив захворювання. Оскільки в основі виникнення рецидивів лежить персистенція залишкових лейкоциічних клітин або мінімальна залишкова хвороба (MRD, minimal residual disease), то визначення цього показника у пацієнтів з різними хромосомними абераціями дасть можливість встановити залежність розвитку рецидивів від геномних відхилень [12]. Визначення вмісту залишкових пухлинних клітин із застосуван-

ням високочутливих методів дослідження показало їх підвищений рівень у пацієнтів із хромосомними абераціями BCR/ABL та TEL/AML протягом усього етапу лікування (рис.2).

У той же час, у пацієнтів з виявленим AF4/MLL2 химерним геном підвищений вміст залишкових пухлинних клітин виявляється на 8-му та 15-ту добу лікування, а після закінчення хіміотерапії (33-тя доба) не виявляється (рис.2), що вказує на ефективність застосованої терапії у цієї групи пацієнтів. Виявлені результати вказують, що моніторинг MRD одночасно дозволяє: оцінити ефективність терапії, порівняти різні лікувальні протоколи, контролювати збереження ремісії та максимально рано виявляти рецидиви для своєчасної корекції тактики лікування у пацієнтів з різними хромосомними абераціями.

Отже, контроль за мінімальною резидуальною хворобою дозволяє виділити пацієнтів з найвищим ризиком розвитку раннього рецидиву ГЛЛ, який притаманний для пацієнтів з BCR/ABL та TEL/AML транслокаціями. Встановлений рівень MRD дозволить у рамках протоколу лікування розділяти пацієнтів на групи ризику, для кожної з яких може застосовуватися своя схема лікування. Така відмінність у клінічних проявах захворювання може відобразитися змінами в аналізі крові.

Встановлено, що у хворих на ГЛЛ спостерігається ініціальний лейкоцитоз, який найбільше виражений у пацієнтів з BCR/ABL та E2A/PBX1 хромосомними абераціями (рис.3).

Проводячи лікування, лейкоцитоз, характерний для групи пацієнтів із химерним геном E2A/PBX1, поступово наближався до показників групи пацієнтів без генетичних аберацій. Тоді як у пацієнтів із химерним геном BCR/ABL рівень лейкоцитів поступово знижу-

вався, однак, все ж залишався вищим від значень групи порівняння на 8-му та 15-ту добу лікування. Після закінчення хіміотерапії спостерігалася виражена лейкопенія, оскільки рівень лейкоцитів у цієї групи хворих у 2,1 раза нижчий групи пацієнтів без хромосомних аберацій (рис.3).

Оскільки продуктом химерного гена BCR/ABL є протеїн p210, який володіє підвищеною тирозинкіназною активністю, то, імовірно, активність даного протеїну призводить до неконтрольованої проліферації трансформованих клітин [13].

У групі хворих із хромосомними абераціями AF4/MLL та TEL/AML рівень лейкоцитів до лікування знижений порівняно з групою пацієнтів без аберацій, а після проведення цитостатичної терапії не відрізнявся від показників групи порівняння (рис.3).

На фоні змін рівня лейкоцитів до лікування, у всіх пацієнтів рівень гемоглобіну знаходився нижче норми, однак у пацієнтів з BCR/ABL та TEL/AML химерними генами його рівень найнижчий (рис.4).

Зниження рівня гемоглобіну свідчить про розвиток анемії у всіх досліджуваних групах із геномними порушеннями. Найбільш виражена анемія спостерігалась у пацієнтів із транслокаціями BCR/ABL та TEL/AML, що свідчить про порушення роботи кісткового мозку [14].

**Висновки.** Виявлені хромосомні порушення з утворенням химерних генів AF4/MLL, BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML мають прогностичне значення і є чинником віднесення хворого до тієї або іншої групи ризику. Найбільші зміни клініко-лабораторних показників виявлені у пацієнтів із хромосомними транслокаціями BCR/ABL та TEL/AML, про що свідчить розвиток рецидивів у пацієнтів цих груп. Низький рівень асоціативних зв'язків

Таблиця 1

## Розподіл хворих на гостру лімфобластну лейкемію за статтю та віком

Стать	Вік, роки					Всього
	≥1<3	≥3<6	≥6<9	≥9<12	≥12	
Хлопчики	8	21	12	10	11	62
Дівчатка	4	16	14	5	4	43
Всього	12	37	26	15	15	105

Таблиця 2

## Вікова залежність виникнення гострої лімфобластної лейкемії від генетичних відхилень у дітей

Параметри		Усі хворі	Молекулярно-генетичних змін не виявлено	AF4/MLL t(4;11) (q23;p23)	BCR/ABL t(9;22) (q34;q11)	TEL/AML t(12;21) (q13;q22)	E2A/PBX1 t(1;19) (q23;p13)	Потрійний сигнал на хромосомі 17
Вік, міс.	Med	72,00	72,00	84,00	72,00	60,00	84,00	42
	Min-max	12,00 – 192,00	12,00-192,00	84,00	72,00-72,00	12,00-180,00	33,00-120,00	34,00-175,00
Кількість пацієнтів, n		105	69	1	2	22	6	5

Оригінальні дослідження

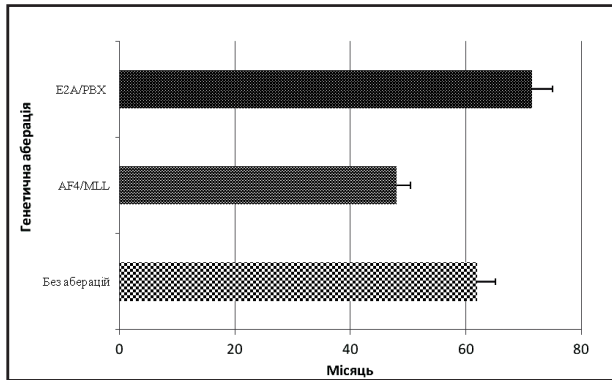


Рис. 1. Залежність тривалості ремісії від генетичних відхилень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію

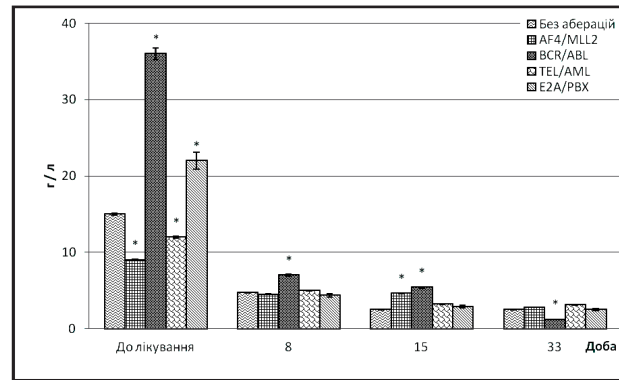


Рис.3. Залежність рівня лейкоцитів у периферичній крові від генетичних аберацій пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією під час цитотоксичного лікування за програмою ALLIC BFM 2009

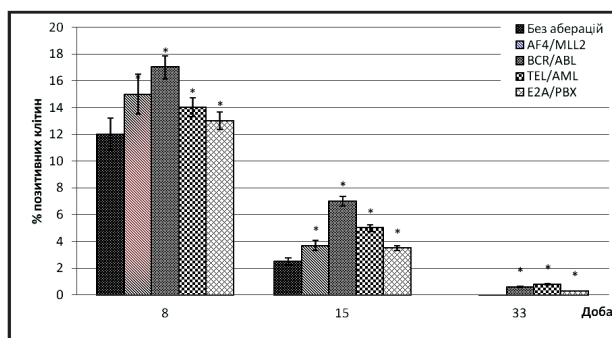


Рис. 2. Моніторинг MRD у дітей з гострою лімфобластною лейкемією за умов генетичних аберацій під час проведення цитостатичної терапії ALLIC-BFM 2009

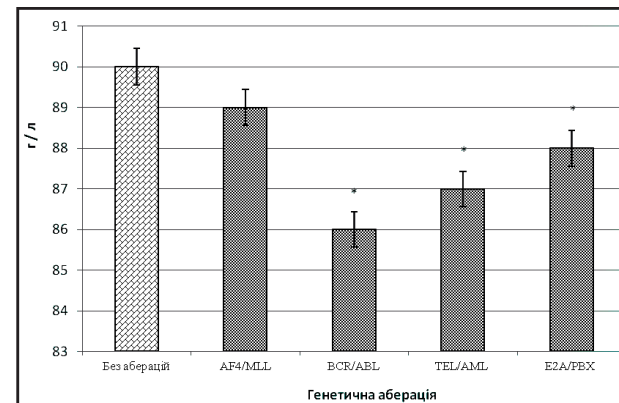


Рис. 4. Рівень гемоглобіну в крові дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію залежно від генетичних аберацій

Примітка (тут і надалі): \* – статистично достовірна різниця порівняно з групою пацієнтів, у яких не виявлено хромосомних аберацій.

між порушеннями каріотипу, з утворенням AF4/MLL та E2A/PBX1, та клініко-лабораторними показниками у хворих на гостру лімфобластну лейкемію може свідчити про те, що виділені клональні порушення є незалежними прогностичними чинниками щодо перебігу захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між цитогенетичними та молекулярно-генетичними ознаками пухлинного клону дадуть можливість визначити ступінь злоякісності процесу та виділити групи лейкемій з однаковими генетичними механізмами з метою подальшої модифікації програми лікування.

Список літератури

1. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47-60.
2. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;130(19):2064-72.
3. Hong Y, Zhao X, Qin Y, Zhou S, Chang Y, Wang Y, et al. The prognostic role of E2A-PBX1 expression detected by real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) in B cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology.* 2018;97(9):1547-54.
4. Troeger A, Glouchkova L, Ackermann B, Escherich G,

Hanenberg H, Janka G, et al. Significantly increased CD70 up regulation on TEL-AML positive B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells following CD40 stimulation. *Klin Padiatr.* 2014;226(6-7):332-7.

5. Boer JM, Steeghs EM, Marchante JR, Boeree A, Beaudoin JJ, Beverloo HB, et al. Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.* 2017;8(3):4618-28.

6. Byun JM, Koh Y, Shin DY, Kim I, Yoon SS, Lee JO. BCR-ABL translocation as a favorable prognostic factor in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in the era of potent tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica.* 2017;102(5):187-90.

7. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia Net Work Package 10. *Leukemia.* 2011;25(4):567-74.

8. Linka Y, Ginzel S, Kruger M, Novosel A, Gombert M, Kremmer E, et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J.* 2013;3(10):151.

9. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(3):347-57.

10. Farhat-Maghribi S, Habbal W, Monem F. Frequency of BCR-ABL transcript types in syrian CML patients. *J Oncol.* 2016;2016:8420853.

11. Lee SH, Singh I, Tisdale S, Abdel-Wahab O, Leslie CS, Mayr C. Widespread intronic polyadenylation inactivates tumour suppressor genes in leukaemia. *Nature*. 2018 Sep;561(7721):127-31.

12. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31.

13. Shibata N, Shimokawa K, Nagai K, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N, et al. Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. *Sci Rep*. 2018;8(1):13549.

14. Pattnaik J, Kayal S, Dubashi B, Basu D, Vinod KV, Nandeesh H, et al. Profile of anemia in acute lymphoblastic leukemia patients on maintenance therapy and the effect of micronutrient supplementation. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):731-38.

#### References

1. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47-60. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.

2. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;130(19):2064-72.

3. Hong Y, Zhao X, Qin Y, Zhou S, Chang Y, Wang Y, et al. The prognostic role of E2A-PBX1 expression detected by real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) in B cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2018;97(9):1547-54.

4. Troeger A, Glouchkova L, Ackermann B, Escherich G, Hanenberg H, Janka G, et al. Significantly increased CD70 up regulation on TEL-AML positive B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells following CD40 stimulation. *Klin Padiatr*. 2014;226(6-7):332-7. doi: 10.1055/s-0034-1374640.

5. Boer JM, Steeghs EM, Marchante JR, Boeree A, Beaudoin JJ, Beverloo HB, et al. Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(3):4618-28. doi: 10.18632/oncotarget.13492.

6. Byun JM, Koh Y, Shin DY, Kim I, Yoon SS, Lee JO. BCR-ABL translocation as a favorable prognostic factor in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in the era of potent tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2017;102(5):187-90.

7. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia Net Work Package 10. *Leukemia*. 2011;25(4):567-74. doi: 10.1038/leu.2010.312.

8. Linka Y, Ginzel S, Kruger M, Novosel A, Gombert M, Kremmer E, et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J*. 2013;3(10):151.

9. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129(3):347-57. doi: 10.1182/blood-2016-07-726307.

10. Farhat-Maghribi S, Habbal W, Monem F. Frequency of BCR-ABL transcript types in syrian CML patients. *J Oncol*. 2016;2016:8420853.

11. Lee SH, Singh I, Tisdale S, Abdel-Wahab O, Leslie CS, Mayr C. Widespread intronic polyadenylation inactivates tumour suppressor genes in leukaemia. *Nature*. 2018 Sep;561(7721):127-31. doi: 10.1038/s41586-018-0465-8.

12. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.

13. Shibata N, Shimokawa K, Nagai K, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N, et al. Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. *Sci Rep*. 2018;8(1):13549.

14. Pattnaik J, Kayal S, Dubashi B, Basu D, Vinod KV, Nandeesh H, et al. Profile of anemia in acute lymphoblastic leukemia patients on maintenance therapy and the effect of micronutrient supplementation. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):731-38. doi: 10.1007/s00520-019-04862-6.

#### Відомості про авторів

Винницька Олена Андріївна – аспірант кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Дорош Ольга Ігорівна – канд. мед. наук, асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; лікар-гематолог дитячого відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна.

Дубей Леонід Ярославович – д-р мед. наук, професор, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Дубей Наталія Василівна – канд. мед. наук, асистент кафедри променевої діагностики ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

#### Сведения об авторах

Винницкая Елена Андреевна – аспирант кафедры педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Дорош Ольга Игоревна – канд. мед. наук, асистент кафедры педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии, Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина.

Дубей Леонид Ярославович – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Дубей Наталья Васильевна – канд. мед. наук, асистент кафедры лучевой диагностики ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

#### Information about the authors

Vynnytska Olena – postgraduate of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

## Оригінальні дослідження

---

Dorosh Olga – PhD, assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; pediatric hematologist of the Department of Hematology and Intensive Chemotherapy in Communal Noncommercial Enterprise of Lviv Regional Council "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Lviv, Ukraine.

Dubey Leonid – MD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dubey Natalia – PhD, assistant of the Department of Radiation Diagnostics FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

*Надійшла до редакції 2.02.2021*

*Рецензент — проф. Сорокман Т.В.*

*© О. А. Винницька, О.І. Дорош, Л. Я. Дубей, Н. В. Дубей, 2021*

---