

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.392.8:575.224.08

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА МУТАЦИИ *JAK2V617F* И ТРАНСЛОКАЦИИ *BCR-ABL P210* У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Абдуллаев А.О.¹, Треглазова С.А.¹, Скоробогатова А.В.², Макарик Т.В.¹, Степанова Е.А.¹, Шухов О.А.¹, Туркина А.Г.¹, Меликян А.Л.¹, Ковригина А.М.¹, Судариков А.Б.¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва; ²ФГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва

Резюме. Сочетание точечной мутации *JAK2V617F* и транслокации *t(9;22) BCR-ABL p210* у одного пациента является достаточно редким событием. Исследовательский интерес в настоящее время вызывает вопрос о том, является ли вышеупомянутое сочетание молекулярных маркеров свидетельством наличия двух заболеваний – Ph-отрицательного классического миелопролиферативного заболевания и Ph-положительного миелопролиферативного заболевания – хронического миелоидного лейкоза, – или же это одно заболевание, возникшее в результате двух последовательных молекулярных событий в одной и той же клетке. Динамика количественных показателей уровня транскрипта *BCR-ABL p210* и мутации гена *JAK2V617F* при терапии ингибиторами тирозинкиназ может быть разнонаправленной. В работе представлено описание двух случаев сочетанной экспрессии мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210*. Снижение уровня транскрипта *BCR-ABL p210* до 0,29% и 0,014% соответственно в первом и втором наблюдениях сопровождалось увеличением уровня *JAK2V617F* до 100% в первом случае и снижением до 5% с последующим ростом до 43% во втором случае.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; миелопролиферативные заболевания; мутация *JAKV 617F*; *BCR-ABL p210*; ПЦР в режиме реального времени.

Для цитирования: Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (1): 29-32.

QUANTITATIVE EVALUATION OF *JAK2V617F* MUTATION AND *BCR-ABL P210* TRANSLOCATION IN PATIENTS WITH SIMULTANEOUS *JAK2V617F* MUTATION AND *BCR-ABL* TRANSLOCATION

Abdullaev A.O.¹, Treglazova S.A.¹, Skorobogatova A.V.², Makarik T.V.¹, Stepanova E.A.¹, Shukhov O.A.¹, Turkina A.G.¹, Melikyan A.L.¹, Kovrigina A.M.¹, Sudarikov A.B.¹

¹Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia; ²M.V.Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

Summary. A small number of patients showed simultaneous occurrence of both *JAK2V617F* mutation and *BCR/ABL* translocation. The problem is whether this simultaneous occurrence of molecular markers indicates the presence of two diseases – Ph-negative myeloproliferative disease and Ph-positive myeloproliferative disease. We present two cases of simultaneous occurrence of both *JAK2V617F* mutation and *BCR/ABL p210* translocation. Reduction of the *BCR-ABL p210* transcript level to 0.29 and 0.014% in cases 1 and 2, respectively, was paralleled by increase of *JAK2V617F* level to 100% in the former case and its reduction to 5% and subsequent increase to 43% in the latter case.

Key words: chronic myeloid leukemia; myeloproliferative diseases; *JAK2V617F* mutation; *BCR-ABL p210*; real time PCR.

Citation: Gematologiya i transfuziologiya. 2015; 60 (1): 29-32.

Открытую в 2005 г. точечную мутацию *V617F* (1849G/T) 14-го экзона гена *JAK2* (Янус-киназа 2) выявляют при Ph-отрицательных миелопролиферативных заболеваниях (Ph⁻ МПЗ): до 60% случаев при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), 45–68% наблюдений при первичном миелофиброзе (ПМФ) и до 95% случаев при истинной полицитемии (ИП) [1–3]. Данную мутацию в единичных случаях также выявляют при М5–М7 вариантах острого миелоидного лейкоза [4], хроническом миеломоноцитарном лейкозе и миелодиспластическом синдроме [5].

Для корреспонденции:

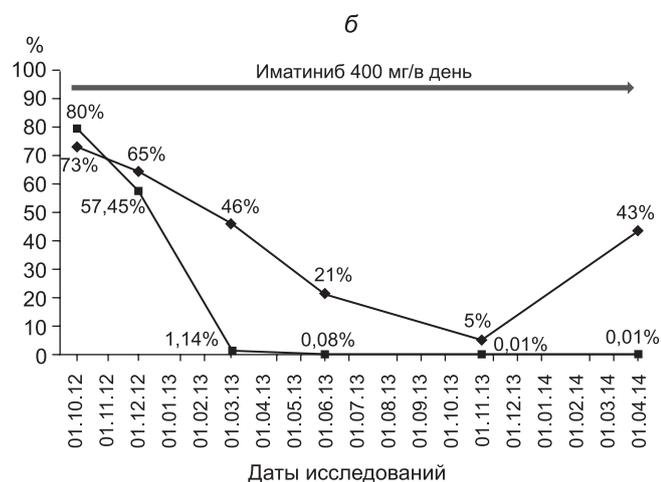
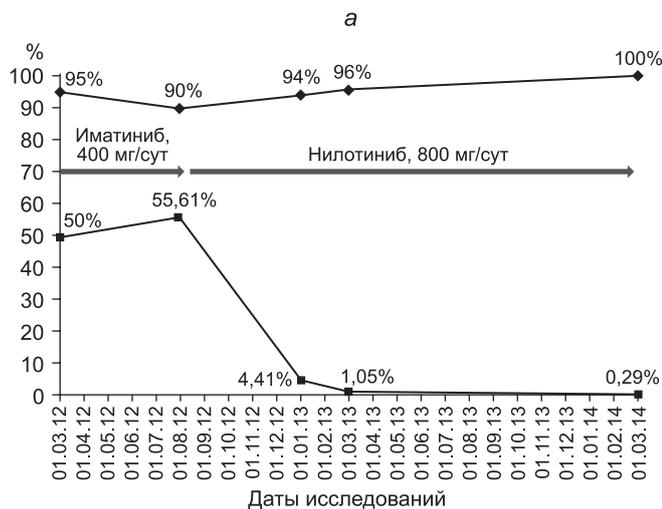
Абдуллаев Адхамжон Одилович, кандидат мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д.4а. Телефон: +7(495) 612-65-11. E-mail: adham_abdullaev@mail.ru.

Corresponding author:

Abdullaev Adham, MD, PhD (adham_abdullaev@mail.ru).

По результатам консенсусной конференции European Leukemia Net [6] мутация *JAK2V617F* рекомендована как маркер минимальной остаточной болезни (МОБ) при ИП и ЭТ. Химерный ген *BCR-ABL p210* образуется в результате реципрокной транслокации *t(9;22) (q34;q11)* и обнаруживается у 90–95% больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Уровень транскрипта *BCR-ABL p210* является маркером минимальной остаточной болезни при ХМЛ [7]. По данным некоторых авторов [8–11], химерный ген *BCR-ABLp210* и мутация *JAK2V617F* могут выявляться в клетках крови здоровых людей.

В настоящее время патогенетические роли мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* при МПЗ по отдельности хорошо изучены. Однако в случаях сочетания этих мутаций у больных МПЗ их значение для патогенеза и, как следствие, ожидаемая эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ требуют дальнейшего изучения.



Изменение аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F* и относительного уровня транскрипта *BCR-ABL p210*.

а – у пациентки Б. при терапии иматинибом и nilотинибом; б – у пациента Ш. при терапии иматинибом.

Целью данной статьи является демонстрация результатов количественной оценки мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* у пациентов с сочетанными миелолифолиферативными заболеваниями.

Материалы и методы

Для исследования брали геномную ДНК (в случае исследования на *JAK2V617F*) или тотальную РНК (для исследования экспрессии *BCR-ABL p210*) клеток костного мозга и крови больных МПЗ. Количественную оценку мутации *JAK2V617F* проводили с помощью аллель-специфичной полимеразноцепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) по описанной ранее методике [12]. Уровень транскрипта *BCR-ABL p210* определяли с использованием набора реагентов АмплиСенс Лейкоз Квант М-bcr-FRT (ООО «Интерлабсервис», Россия). Иммуномагнитное разделение клеток проводили по маркерам $CD8^+$, $CD15^+$, $CD19^+$ и $CD34^+$ с помощью набора реагентов Miltenyi Biotec (Великобритания) из 3 мл аспириата костного мозга.

Клиническое наблюдение 1

У пациентки Б., 56 лет, в 2007 г. установлен диагноз первичного миелофиброза на основании эритроцитоза

($7,42 \cdot 10^{12}/л$), лейкоцитоза ($14,9 \cdot 10^9/л$), спленомегалии (по данным ультразвукового исследования размеры селезенки составляли 226×87 мм). При гистологическом исследовании костного мозга выявлены множественные мелкие очаги фиброза стромы, умеренное расширение гранулоцитопоза за счет зрелых форм (явления так называемого нейтрофилиза). Отмечена пролиферация мегакариоцитарного ростка. Мегакариоциты полиморфны по размеру – от небольших до крупных, с гиперхромными преимущественно гипобулярными, часть – с атипичными ядрами, расположены меж- и паратрабекулярно, с формированием рыхлых и плотных кластеров. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена мутация *JAK2V617F*.

Большой была начата терапия гидроксимочевинной. Через 5 лет от момента начала терапии (март 2012 г.) в крови отмечено нарастание лейкоцитоза (до $30,5 \cdot 10^9/л$), в костном мозге – усиление фиброза с расширением гранулоцитарного ростка за счет незрелых и промежуточных форм. По результатам молекулярного исследования уровень транскрипта *BCR-ABL p210* составил 49,53%, а аллельная нагрузка *JAK2V617F* – 95%. Установлен диагноз хронического миелолейкоза и начата терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Через 2,5 мес из-за токсического эффекта иматиниб заменен на nilотиниб в дозе 800 мг/сут. Через 12 мес приема ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) уровень транскрипта *BCR-ABL p210* снизился до 0,29%, а аллельная нагрузка *JAK2V617F* увеличилась до 100% (рисунок, а).

Клиническое наблюдение 2

Пациент Ш., 60 лет. При первом обращении к гематологу в октябре 2012 г. в анализе крови выявлен лейкоцитоз ($144 \cdot 10^9/л$), тромбоцитоз ($904 \cdot 10^9/л$), в миелограмме – бластные клетки 4%, расширение гранулоцитарного ростка, базофилы 10,5%, эозинофилы 8%. Отмечены гепатомегалия и спленомегалия (+3 и +15 см соответственно). При гистологическом исследовании костного мозга обнаружена картина, характерная для первичного миелофиброза. Молекулярно-генетическое исследование выявило уровень транскрипта *BCR-ABL p210* 80%, мутация *JAK2V617F* – 73%. Установлен клинический диагноз «ХМЛ, хроническая фаза, промежуточная группа риска по Sokal». Начата терапия иматинибом (400 мг/сут). Через 8 мес терапии уровень транскрипта *BCR-ABL p210* снизился с 80% до 0,08% (1000 раз), а число копий *JAK2V617F* снизилось от 73% до 21% (в 3,5 раза). Уровень мутации *JAK2V617F* в препарате костного мозга составил 43,24%, а после иммуномагнитной сортировки клеток: в $CD34^+$ -клетках – 90,13%, в $CD19^+$ -клетках – 69,02%, в $CD15^+$ -клетках – 57,83%, в $CD8^+$ -клетках только 26,98%. При повторном исследовании через 12 мес уровень транскрипта *BCR-ABL p210* составил 0,014%, а мутация *JAK2V617F* снизилась до 5%. Однако при повторном исследовании через 18 мес (апрель 2014 г.) отмечена стабилизация уровня транскрипта *BCR-ABL p210* на уровне 0,014%, а аллельная нагрузка *JAK2V617F* возросла до 43% (см. рисунок, б).

Обсуждение результатов

Как свидетельствуют данные литературы [13, 14], случаи сочетания точечной мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* у одного больного, в основном, носят единичный характер. J. Jelinek и соавт. [13], обследовав 99 больных ХМЛ, не нашли ни одного случая сочетания мутаций *JAK2V617F* и

BCR-ABL p210. Наибольшее число случаев (8 из 314) сочетания двух мутаций выявили L. Riegi и соавт. [14] у больных ХМЛ, что составило около 2,5% случаев ХМЛ. Особого внимания заслуживает вопрос об уровне дифференцировки клеток, в которых происходили мутационные события, и о последовательности этих событий. Мутация *JAK2V617F* происходит в геноме мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки и распространяется по миелоидным и лимфоидным ветвям дифференцировки. Однако A. Kramer и соавт. [15], M. Vornhauser и соавт. [16] описали возможность возникновения мутации *JAK2V617F* на уровне CD34⁺ коммутированных стволовых клеток миелоидного ряда. Их к такому выводу привело отсутствие мутации *JAK2V617F* в популяциях CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и CD19⁺-лимфоцитов.

Молекулярная хронология случаев сочетания мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* может быть очень разнообразной. Например, мутации могут быть приобретены последовательно, т. е. первично мутация *JAK2V617F*, а вторично – транслокация *BCR-ABL p210* [17–19], или в обратной последовательности [20], или даже одновременно, как в нашем случае клинического наблюдения 2.

В большинстве случаев сочетания двух мутаций первичным молекулярным событием является *JAK2V617F*, а транслокация *BCR-ABL p210* присоединяется как вторичное молекулярное событие. Подтверждают эти выводы случаи выявления транслокации *BCR-ABL p210* у пациентов с *JAK2V617F*-положительными МПЗ, таких как ЭТ [17], ИП [18] и ПМФ [19].

Клиническая манифестация *JAK2V617F*-мутантного клона у больных ХМЛ часто проявляется ростом лактатдегидрогеназы, атипичным лейкоцитозом или тромбоцитозом в крови, прогрессирующей гепатомегалией и спленомегалией, а также нарастанием фиброза костного мозга, при низком или недиагностируемом уровне транскрипта *BCR-ABL p210* [17–19]. Как вероятную причину появления второй мутации некоторые авторы [17, 18] рассматривают канцерогенный эффект цитостатических препаратов, применяемых для лечения первого заболевания.

Также описаны случаи выявления мутации *JAK2V617F* у больных ХМЛ, успешно вылеченных препаратами ИТК [15, 19, 20]. Объяснением этому, по мнению большинства авторов, может быть избирательное подавление роста Ph⁺-клона препаратами ИТК, что, возможно, способствует селекции параллельно существовавшего на недиагностируемом уровне клона с мутацией *JAK2V617F*. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные исследований, в которых при терапии ХМЛ препаратами ИТК снижались уровни транскрипта *BCR-ABL p210* сопровождалось ростом аллельной нагрузки *JAK2V617F* клона [15, 19].

Клональная архитектура сочетания мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* может быть весьма вариабельной. В одних случаях эти две мутации приобретены последовательно одной и той же стволовой клеткой, т.е. теоретически являются «бимутационно-моноклональным» [21]. В других

случаях они представлены как два разных клон, т. е. являются «бимутационно-биклональными» [15].

Возможно, клональная (молекулярная) архитектура является фактором, определяющим ответ на терапию препаратами ИТК. J. Grisouard и соавт. [21] показали, что мутации приобретены последовательно (первично *BCR-ABL p210*, вторично *JAK2V617F*) одним и тем же клоном. Из трех субклонов (*BCR-ABL p210*-субклон, *JAK2V617F*-субклон, *BCR-ABL/JAK2V617F*-субклон) наиболее чувствительным к терапии препаратам ИТК оказался *BCR-ABL/JAK2V617F*-субклон, что обеспечило большой молекулярный ответ к 12-му месяцу терапии.

Таким образом, морфологической субстанцией опухолевого процесса является клон бластных клеток, часто имеющий свой специфический молекулярный маркер. Мы полагаем, что атипичное течение МПЗ и неудача терапии связаны с клональной гетерогенностью миелопролиферативного процесса. Мутация *JAK2V617F* и транслокация *BCR-ABL p210*, вероятно, не являются стартовыми в цепи молекулярных нарушений, но могут быть «драйверными» для генерации новых субклонов. Таким образом, можно сделать следующие предварительные заключения:

1. Сочетание мутации *JAK2V617F* и транслокации t(9;22) с образованием химерного белка *BCR-ABL p210* может выявляться последовательно (клиническое наблюдение 1), или одновременно в двух разных клонах (клиническое наблюдение 2), как у больных, получавших химиопрепараты, так и у больных с впервые выявленным заболеванием.

2. Сочетание мутации *JAK2V617F* и транслокации *BCR-ABL p210* при МПЗ в наших наблюдениях не влияло на сроки достижения большого молекулярного ответа при терапии ИТК (клиническое наблюдение 2).

3. Мутация *JAK2V617F* может неравномерно распределяться в различных популяциях клеток костного мозга (клиническое наблюдение 2).

Вопросы, касающиеся формулировки клинического диагноза и выбора программы терапии с учетом клональной архитектуры (моно- и биклональная), требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J., East C., Fourouclas N., Swanton S., et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365(9464): 1054–61.
2. James C., Ugo V., Le Couedic J.P., Staerk J., Delhommeau F., Lacout C., et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434(7037): 1144–8.
3. Jones A.V., Kreil S., Zoi K., Waghorn K., Curtis C., Zhang L., et al. Widespread occurrence of the JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005; 106(6): 2162–8.
4. Frohling S., Lipka D.B., Kayser S., Scholl C., Schlenk R.F., Dohner H., et al. Rare occurrence of the JAK2 V617F mutation in AML subtypes M5, M6, and M7. *Blood*. 2006; 107(3): 1242–3.
5. Steensma D.P., Dewald G.W., Lasho T.L., Powell H.L., McClure R.F., Levine R.L., et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005; 106(4): 1207–9.
6. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., Griesshammer M.,

- Harrison C., Hasselbalch H.C., et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009; 113(20): 4829–33.
7. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., et al.; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 6041–51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
 8. Bose S., Deininger M., Gora-Tybor J., Goldman J.M., Melo J.V. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. *Blood*. 1998; 92(9): 3362–7.
 9. Biernaux C., Loos M., Sels A., Huez G., Huez G., Stryckmans P. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood*. 1995; 86(8): 3118–2.
 10. Sidon P., Housni H., Dessars B., Heimann P. The JAK2V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1622.
 11. Xu X., Zhang Q., Luo J., Xing S., Li Q., Krantz S., et al. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007; 109(1): 339–42.
 12. Abdullaev A.O., Glinschikova O.A., Suslova S. A., Shadiyeva N. Kh., Kolosova L. Yu., Sudarikov A.B. и др. Количественная оценка мутации V617F гена JAK2 при хронических миело-пролиферативных заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 7: 24–8.
 - [Abdullayev A.O., Glinschikova O.A., Suslova S.A., Shadiyeva N.Kh., Kolosova L. Yu., Sudarikov A.B., et al. The quantitative evaluation of mutation V617F of gene JAK2 under chronic myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 7: 24–8]. (in Russian)
 13. Jelinek J., Oki Y., Gharibyan V., Bueso-Ramos C., Prchal J.T., Verstovsek S., et al. JAK2 Mutation 1849G>T is Rare in Acute Leukemias but Can be Found in CMML, Philadelphia Chromo- some-negative CML, and Megakaryocytic Leukemia. *Blood*. 2005; 106(10): 3370–3.
 14. Pieri L., Spolverini A., Scappini B., Occhini U., Birtolo S., Bosi A. Concomitant occurrence of BCR-ABL and JAK2V617F mutation. *Blood*. 2011; 118(12): 3445–6.
 15. Krämer A., Reiter A., Kruth J., Erben P., Hochhaus A., Müller M., et al. JAK2-V617F mutation in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8(7): 658–60.
 16. Bornhauser M., Mohr B., Oelschlaegel U., Bornhäuser P., Jacki S., Ehninger G., et al. Concurrent JAK2(V617F) mutation and BCR-ABL translocation within committed myeloid progenitors in myelofibrosis. *Leukemia*. 2007; 21(8): 1824–6.
 17. Wahlin, A., Golovleva I. Emergence of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia during treatment with hydroxyurea for Philadelphia negative essential thrombocytosis. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70(4): 240–1.
 18. Haq A. Transformation of polycythemia Vera to Ph-positive chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Haematol.* 1990; 35(2): 110–3.
 19. Hussein K., Bock O., Seegers A., Flasshove M., Henneke F., Buesche G., et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood*. 2007; 109(9): 4106–7.
 20. Bocchia N., Vannucchi A., Gozzetti A., Guglielmelli P., Poli G., Crupi R., et al. Insights into JAK2-V617F Mutation in CML. *Lancet Oncol.* 2007; 8(10): 864–66.
 21. Grisouard J., Ojeda-Urbe M., Looser M., Hao-Shen H., Lundberg P., Duek A., et al. Complex subclone structure that responds differentially to therapy in a patient with essential thrombocythemia and chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122(22): 3694–6.

Поступила 01.08.14

Received 01.08.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.392.8-036.12-036.1

СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ *inv(3)(q21q26)* В Ph-НЕГАТИВНЫХ КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С РАЗВИТИЕМ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Удовиченко А.И., Клейна И.В., Гребенюк Л.А., Колосова Л.Ю., Плискунова Ю.В., Меликян А.Л., Обухова Т.Н.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва

Резюме. Представлено клиническое наблюдение больного хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получавшего лечение иматинибом мезилатом, у которого на фоне полного цитогенетического ответа через 6 лет с момента установления диагноза в Ph-негативных клетках костного мозга (КМ) обнаружена *inv(3)(q21q26)*, характерная для миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Транслокация *t(9;22)(q34;q11)* в клетках КМ больного в этот период и при последующих исследованиях не выявлена. Обнаружение *inv(3)(q21q26)* ассоциировалось с появлением симптомов МДС: первоначально с лейкопенией, затем с анемией и тромбоцитопенией, которые прогрессировали на протяжении последующих 3,5 лет на фоне персистенции *inv(3)(q21q26)* в клетках КМ больного. Количество бластных клеток в миелограмме постепенно нарастало, достигнув 11,5% к февралю 2014 г. В этот период, через 3 года после первичной регистрации *inv(3)(q21q26)*, по результатам гистологического исследования КМ отмечали трансформацию МДС в ОМЛ. Приведен обзор данных литературы о частоте и сроках выявления клональных хромосомных аномалий в Ph-негативных клетках КМ больных ХМЛ при терапии препаратами ингибиторов тирозинкиназы, о наиболее часто выявляемых аномалиях кариотипа у этих больных и их возможном клиническом значении.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; иматиниб; Ph-негативные клетки; клональные хромосомные аномалии; *inv(3)(q21q26)*; миелодиспластический синдром.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60 (1): 32–37.

DETECTION OF *inv(3)(q21q26)* IN BONE MARROW Ph-NEGATIVE CELLS IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WHO DEVELOPED THE MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND TRANSFORMATION INTO ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Udovichenko A.I., Kleina I.V., Grebenyuk L.A., Kolosova L.Yu., Pliskunova Yu.V., Melikyan A.L., Obukhova T.N.

Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia