

- 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

**Summary.** The case report of a patient with chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib mesylate is described. In this patient during complete cytogenetic response  $inv(3)(q21q26)$  was detected in bone marrow (BM) Ph-negative cells. This inversion is characteristic for myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). The detection of  $inv(3)(q21q26)$  was associated with manifestation of MDS symptoms: leukopenia followed by anemia and thrombocytopenia, which progressed during the subsequent 3.5 years under conditions of persisting  $inv(3)(q21q26)$  in the patient's BM cells. The count of blast cells in the BM was increased to 11.5%. Transformation of MDS into AML (according to the results of histological studies of BM) was observed in 3 years after the first registration of  $inv(3)(q21q26)$ . A review of data on the incidence and periods of detection of clonal chromosome aberrations in Ph-negative BM cells of CML patients during therapy by tyrosine kinase inhibitors is presented.

**Key words:** *chronic myeloid leukemia; imatinib; Ph-negative cells; clonal chromosome aberrations;  $inv(3)(q21q26)$ ; myelodysplastic syndrome.*

**Citation:** *Gematologiya i transfuziologiya. 2015; 60 (1): 32-37.*

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием цитогенетического маркера – транслокации  $t(9;22)(q34;q11)$ , в результате которой на деривате хромосомы 22 образуется химерный ген *Bcr/Abl* с высокой активностью тирозинкиназы (ТК). Это является ключевым моментом в возникновении и персистенции злокачественного клеточного клона при ХМЛ.

Использование таргетной терапии ингибиторами ТК (ИТК) с начала 2000-х годов значительно улучшило результаты лечения ХМЛ. Клиническое применение иматиниба мезилата (ИМ) (Gleevec), селективного ингибитора *Bcr/Abl* ТК, позволило получить большой или полный цитогенетический ответ (ЦО) у 87% больных с впервые выявленным ХМЛ и у 60% больных ХМЛ, резистентных к терапии интерфероном  $\alpha$  (ИФНа) или с непереносимостью препарата [1]. С началом применения ИТК для лечения ХМЛ отмечается новый феномен: при достижении большого или полного ЦО в Ph-негативных клетках (Ph<sup>-</sup>) костного мозга (КМ) больных с частотой от 2 до 17% случаев [2] выявлены клональные хромосомные аномалии (ХА). В большинстве случаев определяются ХА, характерные для миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Кроме того, с 2003 г. появляются сообщения об ассоциации между обнаружением подобных ХА и развитием у больных МДС или ОМЛ. Регистрация МДС или ОМЛ при лечении ХМЛ препаратами ИТК, встречается редко, частота этого феномена среди больных ХМЛ, составляет 0,1–0,7% [3].

Приводим описание случая ХМЛ с регистрацией клональных ХА в Ph-клонеле и последующим развитием МДС, срок наблюдения за больным в Гематологическом научном центре Минздрава России (ГНЦ, Москва) составил 11 лет.

Больной Р., 45 лет, проживает в Казахстане, в июле 2004 г. установлен диагноз ХМЛ в фазе акселерации. Результаты цитогенетического исследования КМ подтверждали диагноз ХМЛ – методом стандартного цитогенетиче-

ского исследования (СЦИ) определена  $t(9;22)(q34;q11)$ , Ph-хромосома, в 100% клеток.

На рисунке, а представлен кариотип клеток КМ больного в июле 2004 г.

По месту жительства на протяжении последующих 2,5 лет больному проводили терапию гидроксимочевинной и курсы химиотерапии, так как не было возможности обеспечить терапию препаратами ИТК. В феврале 2007 г. пациенту был назначен ИМ в дозе 400 мг/сут. Через 6 мес после начала лечения, в августе 2007 г., ЦО не получен: при кариотипировании в КМ больного выявлено 95% клеток, содержащих Ph-хромосому.

С февраля 2008 г. проводили терапию ИМ в дозе 600 мг/сут, и спустя 6 мес у больного была достигнута полная клинико-гематологическая и молекулярная ремиссия. Кариотипирование клеток КМ провести не удалось, так как не было получено достаточного количества пригодных для цитогенетического анализа метафаз, однако, методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с ДНК-зондом LSI BCR/ABL Dual Fusion Translocation Probe (Abbot) *Bcr/Abl*-положительных клеток в КМ больного не выявлено. Таким образом, через 6 мес после начала терапии ИМ в дозе 600 мг/сут получен полный ЦО. Больной продолжал прием ИМ в дозе 600 мг/сут, и спустя 2,5 года было проведено контрольное обследование в ГНЦ (Москва). В сентябре 2010 г. при исследовании клеток КМ больного в кариотипе выявлена  $inv(3)(q21q26)$  в 100% метафаз. Транслокация  $t(9;22)(q34;q11)$  в КМ больного в это время и за весь период дальнейшего наблюдения не выявлено ни при СЦИ, ни при FISH-анализе. Сделан вывод о появлении у больного клональных ХА в Ph-негативном клонеле клеток КМ. Кариотип клеток КМ больного в этот период приведен на рисунке, б.

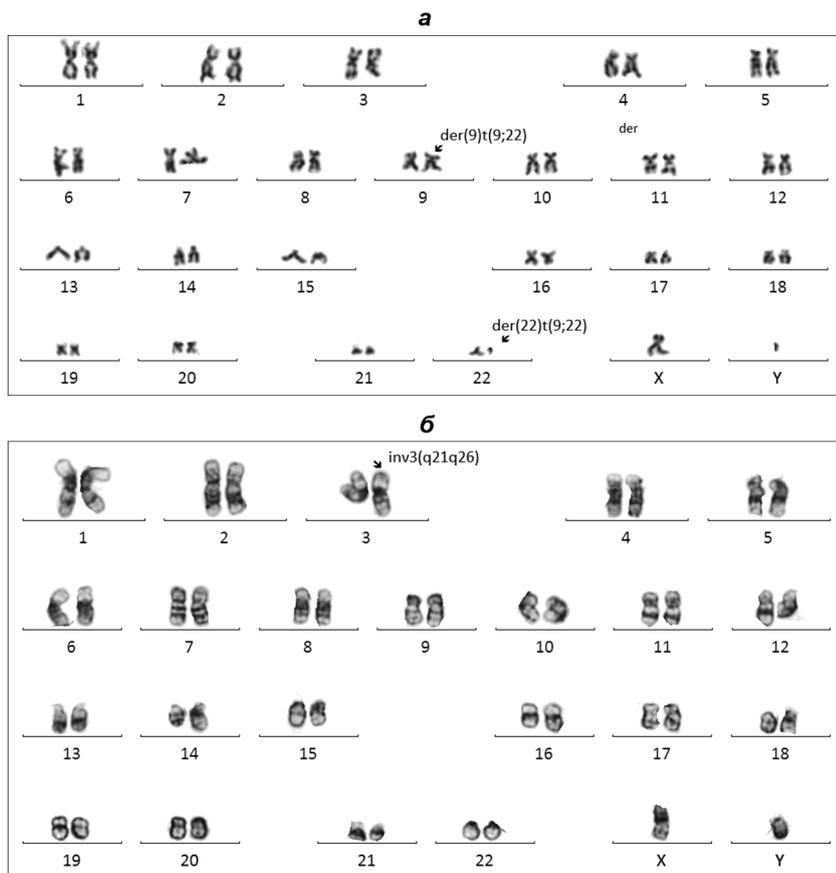
В это время у больного стали определяться признаки МДС: развилась и прогрессировала резистентная лейкопения, позже присоединились анемия и тромбоцитопения. Спустя еще 3 года, в ноябре 2013 г., при СЦИ клеток КМ был определен кариотип  $46,XY,inv(3)(q21q26)[6]/46,XY[14]$ , т.е. ХА обнаружены в 30% метафаз. Методом FISH с ДНК-зондом XLEVV1Break Apart Probe (MetaSystems) в 38% ядер зарегистрирована перестройка локуса гена *EVII(3q26)*, что совпадает с результатами СЦИ. За 3,5 года, прошедшие после первичного выявления у больного ХА в Ph-клонеле клеток, симптомы МДС нарастали. В феврале 2014 г., спустя 41 мес после регистрации клональных ХА в Ph-клонеле, в анализе крови больного обнаружено 6% бластных клеток, в миелограмме – 11,5% бластных клеток. При гистологическом исследовании КМ в этот период выявлена морфологическая картина, характеризующая субстрат ОМЛ с учетом признаков дисмегакариоцитопоза, возможно, развившегося в результате трансформации МДС. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена массивная CD34-положительная (CD34<sup>+</sup>) популяция клеток с бластной морфологией, диффузно-интерстициальным характером инфильтрации. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания в виде выявления  $inv(3)(q21q26)$  как прогностически неблагоприятного

#### Для корреспонденции:

Удовиченко Алла Игоревна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории кариологии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.  
Телефон: +7(495) 613-26-36  
E-mail: aludovichenko@mail.ru

#### Corresponding author:

Udovichenko Alla, MD, PhD (aludovichenko@mail.ru).



Кариотип клеток КМ больного Р.  
а – в июле 2004 г.; б – в сентябре 2010 г.

маркера для МДС и ОМЛ в клетках КМ и отсутствие НLA-совместимых родственных, рекомендовано проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора.

Появление клональных ХА в Rh-негативных клетках КМ впервые описано при лечении больных ХМЛ препаратами как чрезвычайно редкое событие; частота регистрации ХА составила менее 1% [4]. В последнее десятилетие этот новый цитогенетический феномен – регистрация клональных ХА в Rh-клетках КМ, – наблюдается у больных ХМЛ после применения ИМ и развития ЦО с частотой 2–17% [5, 6]. Появились данные о том, что лечение не только ИМ, но и применение ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб) после наступления ЦО может приводить к появлению клональных ХА [7].

Механизмы появления клональных ХА в Rh-негативном клоне остаются неясными. Маловероятно, что прямое повреждающее действие препаратов ИТК на стволовые клетки больных ХМЛ является причиной возникновения ХА, так как подобный феномен известен и при лечении ХМЛ препаратами ИФНа. Существует гипотеза о многоэтапном патогенезе развития ХМЛ: сначала в КМ формируется Rh-клон стволовых клеток, характеризующийся повышенной генетической нестабильностью; позже в этом первоначальном клеточном клоне возникает специфичная для ХМЛ хромосомная аномалия t(9;22)(q34;q11) и это – решающий этап злокаче-

ственной трансформации при ХМЛ [8]. Описанные редкие случаи Rh-ХМЛ с запоздалым появлением Rh-клеточного клона подтверждают эту гипотезу [9]. Поскольку препараты ИТК избирательно устраняют Rh-клетки КМ, имеющие клональные ХА, Rh-клетки КМ могут быть представителями первоначального клеточного клона с повышенной генетической нестабильностью [10].

Частота выявления ХА в Rh-клоне при лечении ХМЛ препаратами ИТК невысока – от 2 до 17% [5, 11]. Столь широкий разброс показателей частоты связан с различными подходами к оценке ХА. Не все авторы [12] учитывают только ХА с доказанной клональной природой, т. е. хромосомные перестройки, выявляемые более чем в двух метафазах, а в случаях моносомии – более чем в трех. С нашей точки зрения, совершенно необходимо придерживаться критерия клональности ХА для исключения случайных неклональных перестроек. Некоторые исследователи [13] не включают в анализ случаи непостоянного («транзиторного») выявления клональных ХА при повторных СЦИ. Имеет значение также тот факт, что ряд исследователей включает в анализ случаи потери хромосомы Y при лечении ХМЛ препаратами ИТК [10], в то вре-

мя как потеря хромосомы Y нередко (с частотой до 6%) выявляется у здоровых мужчин старше 60 лет, а у больных гемобластозами клон Y определяют с частотой 10–12% [14]. Этот феномен может быть проявлением генетической нестабильности гемопоэтических клеток у больных гематологическими новообразованиями [14], однако наблюдения немногочисленны и вопрос требует дальнейшего изучения.

Е. Jabbour и соавт. [10] в группе из 258 больных ХМЛ, получавших препараты ИТК, при среднем сроке наблюдения 37 мес, проводили детальный анализ результатов повторных СЦИ. Частота выявления ими ХА составила 9%, при этом у 70% больных доказан клональный характер ХА. При исключении случаев неклональных ХА и потери хромосомы Y частота регистрации ХА оказалась 3%.

Срок появления клональных ХА в Rh-клоне после начала терапии ХМЛ препаратами ИТК составляет от 2,8 до 47 мес, средний показатель 8,6 мес [5]. Есть единичные случаи выявления аномалий кариотипа практически сразу же после назначения ИМ у ранее нелеченых больных ХМЛ [15]. В нашем наблюдении клональные ХА в КМ впервые были зарегистрированы у больного через 43 мес после начала терапии ИМ и спустя 31 мес после достижения полного ЦО.

Наиболее часто выявляемыми ХА в Rh-клоне являются: трисомия хромосомы 8 (до 50%), потеря хромосомы Y (до 43%) [10], третьей по частоте выявления регистрируется моносомия хромосомы 7

или делеция длинного плеча хромосомы 7 (до 10% от всех случаев клональных ХА). Реже обнаруживаются моносомия хромосомы 5 или del(5q), дополнительную хромосому X, трисомию хромосомы 1, трисомию хромосом 6 или 7, моносомию хромосомы 9 или del(9q), del(11q), del(12q), del(20q), t(8;11), комплексные хромосомные аномалии. Единичные сообщения описывают у больных ХМЛ, получающих препараты ИТК, inv(1)(p32p31) [16], (3;21)(q26;q22) [17], выявление двух клонов с различными хромосомными аномалиями одновременно.

По данным E. Jabbour и соавт. [10], клональные ХА в Ph<sup>-</sup>метафазах у 62% больных ХМЛ, леченных ИМ, регистрируются непостоянно. Однако у описанного нами больного клональные ХА определялись при повторных исследованиях многократно на протяжении 3,5 года, их присутствие в КМ было подтверждено как методом СЦИ, так и методом FISH с использованием ДНК-зонда, специфического для выявления перестроек локуса гена *EVI1*. При исследовании методом FISH с ДНК-зондом для *EVI1* образцов КМ больного, заготовленных в 2007 и в 2008 гг., получены отрицательные результаты, что свидетельствует об отсутствии клональных ХА в Ph<sup>-</sup>-клон в тот период.

Клиническое значение клональных ХА в Ph<sup>-</sup>-клоне остается не до конца изученным. В подавляющем большинстве случаев регистрация ХА в Ph<sup>-</sup>-клон не связана с проявлениями МДС/ОМЛ, клиническое течение заболевания в группе больных ХМЛ с ХА не отличается от такового у больных без ХА в Ph<sup>-</sup>-клон [17]. Первые сообщения о единичных случаях развития МДС или ОМЛ у больных ХМЛ с ХА в Ph<sup>-</sup>-клон появились в 2003 г. [157]. При анализе результатов наблюдения за 1701 больным ХМЛ, получавшим ИМ, С. Kovitz и соавт. [3] в группе из 21 больного с ХА в Ph<sup>-</sup>-клон отметили случай развития МДС с быстрой (спустя 2 мес) трансформацией в ОМЛ и 2 случая исходного ОМЛ. В этом исследовании частота МДС/ОМЛ составила в группе из 1701 пациента 0,18% и 14% среди больных, имевших клональные ХА в Ph<sup>-</sup>-клон. M. Deininger и соавт. [5] наблюдали 532 больных ХМЛ, получавших лечение препаратами ИТК: персистирующие клональные ХА в Ph<sup>-</sup>-клон определены у 30 (5,8%) больных, МДС развился у 2 (0,7%) из 532 больных и у 6,7% в группе больных с ХА. В 2006 г. С. Kovitz и соавт. [3] провели детальный анализ 17 известных в литературе случаев развития МДС/острого лейкоза у больных ХМЛ с регистрацией клональных ХА в КМ, получавших лечение ИТК. У 7 из 17 этих больных выявляли моносомию хромосомы 7. Вызывает интерес описание двух случаев [18, 19] развития Ph<sup>-</sup> острого лимфобластного лейкоза у больных ХМЛ, леченных ИМ, но эти случаи следует рассматривать отдельно, так как при этом не выявлено ХА в Ph<sup>-</sup>-клон, и в клетках КМ больных зарегистрирован нормальный кариотип. К 2014 г. представлено описание еще 6 случаев развития МДС/ОМЛ у больных ХМЛ, леченных препаратами ИТК, у которых выявлены клональные ХА в Ph<sup>-</sup>-негативном клоне [5, 20–22]. Интересным представляется случай, описанный J. Wakim и соавт. [23],

когда после 11-летней истории лечения ХМЛ выявили специфичную для острого промиелоцитарного лейкоза транслокацию t(15;17) в Ph<sup>-</sup>-клон и развитие у больной PML/RARA-положительного острого промиелоцитарного лейкоза. Таким образом, на сегодня описано 23 случая МДС/ОМЛ с выявлением ХА в Ph<sup>-</sup>-клон у больных ХМЛ [3, 17, 20, 21], но вопрос о клинической значимости клональных ХА при ХМЛ требует дальнейшего изучения.

Аномалии кариотипа с вовлечением региона 3q26 встречаются у 5–13% больных МДС и у 1–3% – ОМЛ. Установлено, что при участии в хромосомных перестройках региона 3q26, как это происходит при inv(3)(q21q26) (эта ХА выявлена в описанном нами случае), t(3;3)(q21;q26), ins(3;3)(q26;q21q26) и t(3;21)(q26;q22), вовлекается прото-онкоген *EVI1*. Указанный прото-онкоген осуществляет регуляцию ряда важных путей передачи сигнала и по результатам экспериментов *in vitro*, контролирует пролиферацию, апоптоз и трансформацию клеток миелоидного ряда [24]. W. Cui и соавт. [25] показали, что случаи как первичного, так и вторичного МДС с участием в хромосомных перестройках указанного локуса являются прогностически неблагоприятными и характеризуются высоким риском прогрессии в ОМЛ в первый же год наблюдения: в анализируемой группе у 13 из 20 больных МДС отмечали трансформацию в ОМЛ со средним показателем сроков трансформации 7 мес. По данным N. Testoni и соавт. [26], накопленный клинический опыт доказывает прогностически неблагоприятную значимость выявления ХА с вовлечением 3q21 и 3q26 районов хромосомы 3 при остром миелобластном лейкозе.

Описаний случаев развития МДС с inv(3)(q21q26) как клональной ХА в Ph<sup>-</sup>-клон у больных ХМЛ, в литературе найти не удалось. T. Vumm и соавт. [17] наблюдали развитие МДС у больного ХМЛ с ЦО на лечение ИМ и выявление t(3;21)(q27;q22) в Ph<sup>-</sup>-клон. Описанный этими авторами случай близок к представленному нами наблюдению, так как у обоих больных выявлены нарушения кариотипа с вовлечением 3q26. T. Vumm с соавт. [17] выявили у больного клональные ХА после 9 мес терапии препаратами ИТК, и далее на протяжении последующих 34 мес наблюдения симптомом МДС была тромбоцитопения, в миелограмме больного выявляли 10% бластных клеток. Дальнейшая судьба больного неизвестна. У наблюдаемого нами больного клональные ХА в КМ впервые зарегистрировали у через 43 мес после начала терапии ИМ и спустя 31 мес после достижения полного ЦО. В описанном нами случае симптомы МДС (первоначально лейкопения, позже – анемия и тромбоцитопения) определялись с момента выявления клональных ХА на протяжении последующих 42 мес, количество бластных клеток в миелограмме нарастало, достигнув 11,5% в феврале 2014 г. В этот период по результатам гистологического исследования КМ больного было сделано заключение об ОМЛ, возможно, развившемся из МДС, так как в КМ больного присутствовали признаки дисплазии кроветворения. Таким образом, как наше наблюдение, так и описанный T. Vumm и соавт. [17]

случай развития МДС, свидетельствуют о более длительном периоде МДС без трансформации в ОМЛ, чем в случаях первичных и вторичных МДС с ХА и вовлечением локуса 3q26, но без связи с лечением ХМЛ препаратами ИТК. Однако эти наблюдения пока малочисленны.

Обращает на себя внимание тот факт, что у наблюдаемого нами больного при повторных СЦИ на разных сроках наблюдения после выявления клональных ХА в Ph-клоне никогда не отмечали одновременной регистрации  $inv(3)(q21q26)$  и  $t(9;22)(q34;q11)$ . По данным литературы [3, 17–22], у всех 23 описанных больных МДС/ОМЛ, развившейся на фоне терапии ХМЛ препаратами ИТК, не определялась  $t(9;22)(q34;q11)$  после появления клональных ХА в Ph-клоне. С учетом этого, общепринятой является тактика отмены препаратов ИТК при установлении диагноза МДС или ОМЛ в обсуждаемой группе больных. После отмены препаратов ИТК ни в одном из описанных 23 случаев не отмечали появления и персистенции  $t(9;22)(q34;q11)$  в клетках КМ.

Конкретные механизмы развития МДС или ОМЛ в этой группе больных пока неясны. Можно предположить, что развитие МДС/ОМЛ у больных ХМЛ с клональными ХА на фоне терапии ИТК связано с проявлением доминирования и экспансии вновь возникшего клеточного клона с ХА. Этот «новый» агрессивный клон может полностью вытеснить подавленный за счет продолжительной терапии препаратами ИТК клон Ph-позитивных клеток.

Хотя развитие МДС/ОМЛ на фоне ЦО является редким событием, больные ХМЛ, у которых выявлены клональные ХА в Ph-клоне клеток КМ, должны находиться под динамическим наблюдением с регулярным проведением клинико-лабораторных исследований и мониторингом цитогенетических и молекулярно-цитогенетических показателей для ранней диагностики и, при необходимости, начала лечения МДС/ОМЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Kantarjian H., Sawyers C.L., Hochhaus A., Guilhot F., Schiffer C., Gambacorti-Passerini C., et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. The International ST1571 CML Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(4): 645–52.
- Bacher U., Hochhaus A., Berger U., Hiddemann W., Hehlmann R., Haferlach T., et al. Clonal aberrations in Philadelphia chromosome negative hematopoiesis in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib or interferon  $\alpha$ . *Leukemia*. 2005; 19(3): 460–3.
- Kovitz C., Kantarjian H., Garcia-Manero G., Abruzzo L.V., Cortes J. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2006; 108(8): 2811–3.
- Hild F., Freund M., Fonatsch C. Chromosomal aberrations during interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(1): 132–6.
- Deininger M., Cortes J., Paquette R., Park B., Hochhaus A., Baccarani M., et al. The prognosis for patients with chronic myelogenous leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells. *Cancer*. 2007; 110(7): 1509–19.
- Туркина А.Г., Домрачева Е.В., Воронцова А.В., Асеева Е.А., Виноградова О.Ю., Стахина О.В. и др. Трисомия 8 хромосомы в Ph-негативных клетках костного мозга у больных хроническим миелолейкозом при лечении ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназ. *Терапевтический архив*. 2009; 7: 29–36. [Turkina A.G., Domracheva E.V., Vorontsova A.V., Aseeva E.A., Vinogradova O.Yu., Stahina O.V., et al. Chromosome 8 trisomy in bone marrow Ph-negative cells of chronic myeloid leukemia patients treated with Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Терапевтический архив*. 2009; 7: 29–36]. (in Russian)
- Jabbour E., Kantarjian H., Abruzzo L.V., Gile F., Rios M.B., Cortes J. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome (Ph)-negative metaphases appearing during novel tyrosine kinase inhibitors (NTKI) therapy in patients (pts) with chronic myeloid (CML) leukemia after imatinib-failure. *Blood*. 2006; 108(10): 2125–32.
- Fialkow P.J., Martin P.J., Najfeld V., Penfold J.K., Jacobson R.J., Hansen J.A. Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1981; 58(1): 158–63.
- Lisker R., Casas L., Mutchinick O., Perez-Chavez F., Labardini J. Late-appearing Philadelphia chromosome in two patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1980; 56(6): 812–14.
- Jabbour E., Kantarjian H., Abruzzo L.V., O'Brien S., Garcia-Manero G., Verstovsek S. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome (Ph)-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2007; 110(8): 2991–5.
- Loriaux M., Deininger M. Clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45(11): 2197–203.
- Medina J., Kantarjian H., Talpaz M. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2003; 98(4): 1905–11.
- Terre C., Eclache V., Rousselot P. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells during imatinib treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004; 18(5): 1340–6.
- Wiktorin A., Rybicki B.A., Piao Z.S. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosome Cancer*, 2000; 27(1): 11–6.
- McMullin M.F., Humphreys M., Byrne J., Russel N.H., Cuthbert R.J., O'Dwyer M.E. Chromosomal abnormalities in Ph-negative cells of patients on imatinib. *Blood*. 2003; 102(10): 2700–1.
- O'Dwyer M.E., Gatter K.M., Loriaux M. Demonstration of Philadelphia chromosome negative clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. *Leukemia*. 2003; 17(3): 481–7.
- Bumm T., Muller C., Al-Ali H.K. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Blood*. 2003; 101(8): 1941–9.
- Cherrier-De Wilde S., Rack K., Vannuffel P., Delannoy A., Hagemeyer A. Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia developing in CML patient in imatinib mesylate-induced complete cytogenetic remission. *Leukemia*. 2003; 17(8): 2046–8.
- Jin Huh H., Won Huh J., MyongSeong C., Lee M., Soon Chung W. Acute lymphoblastic leukemia without Philadelphia chromosome occurring in chronic myelogenous leukemia with Philadelphia chromosome. *Am. J. Hematol.* 2003; 17(2): 218–20.
- Karimata K., Masuko M., Ushiki T., Kozakai T., Shibasaki Y., Yano T., et al. Myelodysplastic syndrome with Ph-negative monosomy 7 chromosome following transient bone marrow dysplasia during imatinib treatment chronic myeloid leukemia. *Inter. Med.* 2011; 50(3): 481–5.
- Larsson N., Billstrom R., Lilljebjorn H., Lassen C., Richter J., Ekblom M. Genetic analysis of dasatinib-treated chronic myeloid leukemia rapidly developing into acute myeloid leukemia with monosomy 7 in Philadelphia-negative cells. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010; 199(2): 89–95.
- Hackanson B., Ruckert A., Lubbert M. Hyperleukocytotic secondary acute myeloid leukemia (AML) with sole monosomy 7 as sequel of Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia. *Eur. J. Hematol.* 2009; 83(6): 611–2.
- Wakim J.J., Tirado C.A., Dowell J., Chen W. The first case of Philadelphia chromosome-negative acute promyelocytic leukemia following imatinib for chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet.* 2012; 205(3): 124–7.
- Martinelli G., Ottaviani E., Buonamici I.S. Association of 3q21q26 syndrome with different RPN1/EVI1 fusion transcripts. *Hematologica*. 2003; 88(10): 1221–8.
- Cui W., Sun J., Cotta C.V., Medeiros L.J., Lin P. Myelodysplastic syndrome with  $inv(3)(q21q26.2)$  or  $t(3;3)(q21;q26.2)$  has risk for progression to acute myeloid leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 136(2): 282–8.
- Testoni N., Borsaru G., Martinelli G., Carboni C., Ruggeri D., Ottaviani E. 3q21 and 3q26 cytogenetic abnormalities in acute myeloblastic leukemia: biological and clinical features. *Hematologica*. 1999; 84(8): 690–4.