

Лукьянова А. С.¹, Зотова Е. В.¹, Вальчук М. А.¹, Ризер И.², Котлярчук К. Б.¹, Кароль Ю. С.¹,
Корольчук О. С.¹, Лукавецкий Л. М.¹, Логинский В. Е.¹, Пеньковска-Греля Б.², Масляк З. В.¹

¹ ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», г. Львов.

² Онкологический центр — Институт им. М. Склодовской-Кюри, г. Варшава.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К УВЕЛИЧЕНИЮ КОЛИЧЕСТВА КОПИЙ ГЕНА *BCR/ABL* ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЕЙКОЗЕ

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием специфической хромосомной аномалии — $t(9;22)(q34;q11)$ — филадельфийской (Ph) хромосомы. Результатом этой транслокации является появление химерного гена *BCR/ABL*, продукт которого вызывает неконтролируемую пролиферацию клеток миелоидного ряда. Увеличение количества копий Ph-хромосомы и, как следствие, количества копий химерного гена, является одним из проявлений клональной эволюции и может являться одной из причин резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Цель исследования — проанализировать частоту и характер аномалий, приводивших к увеличению количества копий гена *BCR/ABL*.

Материал и методы. Обследовано 285 больных с клинически и цитогенетически подтвержденным диагнозом ХМЛ. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга было проведено по стандартной методике. При проведении метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) использована метка *BCR/ABL* DC DF (Vysis, США). Все FISH-исследования проведены в лаборатории цитогенетики Онкологического центра — Института им. М. Склодовской-Кюри (Варшава, Польша). При кариотипировании анализировали 20 метафазных пластинок, при FISH-исследовании — не менее 200 интерфазных ядер. При анализе и описании кариотипа руководствовались критериями *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* — ISCN, 2009.

Результаты. Из 285 больных ХМЛ клональная эволюция в Ph-позитивных клетках была обнаружена в 50 случаях (17,5% обследованной группы). Среди этих 50 больных цитогенетические аномалии, приводившие к увеличению количества копий гена *BCR/ABL*, были выявлены у

29 (58% случаев клональной эволюции). Данная группа из 29 больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от характера аберраций.

В первой подгруппе (25 больных, 86% больных с увеличением количества копий гена *BCR/ABL*) представлены случаи с увеличением количества копий Ph-хромосомы без изменения ее структуры. У 23 больных были обнаружены нормальная и измененная хромосомы 9, нормальная копия хромосомы 22 и от 2 до 5 копий Ph-хромосомы. В 1 случае анализ кариотипа показал наличие двух измененных вследствие транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ хромосом 9 и 22 без наличия их нормальных копий. В последнем случае выявлены клетки с нормальными хромосомами 9 и 22 и двумя измененными вследствие транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ хромосомами 9 и 22.

К подгруппе 2 (4 больных, 14%) отнесли случаи, в которых наблюдали изменение структуры производной хромосомы 22. У 3 больных был обнаружен изодериват Ph-хромосомы в количестве 1–2 копий. В 1 случае выявлен изодицентрический дериват Ph-хромосомы в количестве 1–5 копий.

Во всех случаях наличие и характер выявленных нами аберраций были подтверждены с помощью метода FISH на метафазных пластинках. Количество копий гена *BCR/ABL* в описанных случаях составляло 2–10 копий, в зависимости от характера аберраций.

Из 29 больных с описанными аберрациями терапию ИТК (иматиниб) получали 24. Из них в 2 случаях после обнаружения дополнительных аномалий был назначен нилотиниб, в 1-дазатиниб. У одного больного (с одной дополнительной копией Ph-хромосомы) после назначения нилотиниба был достигнут полный цитогенетический и молекулярный ответ. У двух остальных больных цитогенетический ответ после смены лечения от-

существовал, а дополнительные аномалии сохранялись. Все остальные пациенты являлись резистентными к терапии ИТК, а смертность в описанной группе составила 62% (18 случаев из 29).

Выводы. Частота клональной эволюции в обследованной группе пациентов превысила 17%. Цитогенетические аномалии, вследствие которых увеличивалось количество копий гена *BCR/ABL*, были обнаружены в 58% всех случаев клональной эволюции. Наиболее частым (86% случаев) механизмом увеличения количества копий гена *BCR/ABL* было появление дополнительных

копий Ph-хромосомы без изменений ее структуры. В то же время, в 14% случаев обнаружены изодериваты Ph-хромосомы различного характера. Обнаружение подобных аномалий является прогностически неблагоприятным и требует незамедлительной коррекции лечения, поскольку увеличение количества копий гена *BCR/ABL* является одной из причин неудовлетворительности терапии ИТК. Описанные аберрации также могут представлять интерес с точки зрения исследования механизмов клональной эволюции и патогенеза ХМЛ.

Лямкина А. С., Поспелова Т. И.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В НОВОСИБИРСКЕ

Актуальность. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) значительно изменило прогноз у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Благодаря проведению современных цитогенетических и молекулярных методов исследования с целью диагностики и мониторинга эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы, широкому диапазону доступных в настоящее время подходов к терапии ХМЛ, стало возможным эффективно контролировать ранее неизлечимое заболевание.

Цель. Оценить восьмилетние результаты терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназы в г. Новосибирске с помощью современных цитогенетических и молекулярных методов исследования.

Методы. С января 2004 г. по настоящее время в Городском гематологическом центре г. Новосибирска наблюдались 76 больных ХМЛ: в хронической фазе (ХФ) 65 человек, фазе акселерации (ФА) 7 человек и фазе бластного криза (БК) 5 человек. Из 76 пациентов было 29 мужчин (38,2%) и 47 женщин (61,8%), возраст варьировал от 16 до 78 лет, средний возраст составляет $44,7 \pm 15,17$ года. У всех пациентов диагноз был подтвержден с помощью цитогенетического исследования костного мозга (Ph-хромосома) и молекулярного метода исследования периферической крови (ген *bcr/c-abl*). В анализ вошли 82,9% пациентов (63 человека): 56 человек в хронической фазе, 5 — в фазе акселерации и 2 в фазе

бластного криза. Больные в хронической фазе начали принимать ИТК в первые 6 месяцев с момента диагностики ХМЛ. Больным в фазе акселерации и бластного криза диагноз был установлен до 2003 года, эти больные были значительно предпочтены различными цитостатическими препаратами. Все пациенты в настоящее время получают терапию различными ингибиторами тирозинкиназы (иматиниб в дозе 400–800 мг в сутки, 3 пациента — нилотиниб в дозе 800 мг в сутки, из них 2 — как терапию первой линии, 2-дазатиниб 100–140 мг в сутки). На фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы всем пациентам, согласно международным рекомендациям ELN (European Leukemia Net), проводилось цитогенетическое исследование костного мозга через 6 и 12 месяцев от начала терапии, после достижения полного цитогенетического ответа — 1 раз в год; молекулярное исследование периферической крови — каждые 3 месяца от начала терапии. При недостижении оптимального ответа по данным цитогенетических и молекулярных методов исследования проводилось повышение дозы ИТК или замена препарата. Умерли 13 пациентов (17,1%): 8 больных в хронической фазе по причинам, не связанным с гемобластозом, 2 больных в фазе акселерации и 3 пациентов в фазе бластного криза из-за прогрессирования основного заболевания (6,6%).

Результаты. На фоне монотерапии ИТК у больных в хронической фазе полная клинико-ге-