

СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С СОЧЕТАНИЕМ *bcr/abl*-ТРАНСЛОКАЦИИ И МУТАЦИИ ГЕНА *Jak2 V617F*

Галина Анатольевна ГУСАРОВА, Елена Александровна СЕМЕНОВА,
Манана Александровна СОКОЛОВА, Анастасия Витальевна БЫКОВА,
Анна Григорьевна ТУРКИНА

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

В статье представлен редкий случай сочетания двух молекулярных дефектов, а именно обнаружение транскрипта *bcr/abl* и мутации *Jak2 V617F* у больного 67 лет. Изначально был установлен диагноз Ph⁺ хронического миелолейкоза, гранулоцитарно-мегакариоцитарный вариант по данным трепанобиопсии. В ходе начатого лечения обращало на себя внимание быстрое подавление Ph-позитивного клона со стабильными полными цитогенетическим и молекулярным ответами при отсутствии гематологической ремиссии, а также при сохраняющейся спленомегалии. Наличие у больного биклонального миелопролиферативного заболевания (хронического миелолейкоза и идиопатического миелофиброза) было подтверждено лишь спустя 5 лет терапии иматинибом: выявлен очаговый миелофиброз костного мозга, а при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация *Jak2 V617F*, что послужило поводом к смене терапии. Приведен краткий обзор зарубежных литературных данных о частоте встречаемости подобных случаев сочетания *bcr/abl* и *Jak2 V617F*. В большинстве случаев общим феноменом было быстрое подавление Ph-позитивного клона при терапии ингибиторами тирозинкиназ как более «слабого» по отношению к активации *Jak2 V617F*, что также было показано двумя группами авторов в ходе эксперимента при анализе эритроидных и гранулоцитарно-макрофагальных колоний, выращенных на метилцеллюлозе. Актуальным также является вопрос, не является ли обнаружение в трепанобиоптате при хроническом миелолейкозе выраженной пролиферации мегакариоцитарного ростка с наличием гигантских уродливых форм, наличием фиброза, признаком второго, Ph-негативного хронического миелопролиферативного заболевания. Обсуждаются вопросы выбора оптимальной тактики терапии подобных состояний.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хронические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания, идиопатический миелофиброз, *bcr/abl*, *Jak2 V617F*.

В последние годы множество открытий в области молекулярной генетики привели к пониманию патогенетических основ значительного числа онкологических заболеваний, к созданию препаратов направленного молекулярного действия, произведших кардинальный переворот в прогнозе и самой биологии заболеваний, при которых они оказались эффективны.

Но нередко бывает, что понимание ключевого механизма патогенеза той или иной болезни затрудняют случаи, не укладывающиеся в только что сложившуюся и казавшуюся безупречной картину.

В качестве примера одного из таких феноменов можно привести сочетание в гемопоэтических клетках одного больного транслокации (9; 22), патогномоничной для хронического миелолейкоза (ХМЛ), и мутации гена *Jak2 V617F*, роль которой с 2005 г. считается ключевой в развитии Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ).

ХМЛ – заболевание, как будто специально созданное природой как модель для изучения онкогенеза: одна генетическая поломка – один химерный ген, кодирующий онкопротеин, вызы-

Гусарова Г.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: galina1966@bk.ru

Семенова Е.А. – к.м.н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения

Соколова М.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

Быкова А.В. – аспирант научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

Туркина А.Г. – д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

вающий трансформацию нормальной стволовой кроветворной клетки в опухолевую [1].

ХМПЗ – заболевания с более сложным, не до конца расшифрованным патогенезом. Открытие соматической мутации гена *Jak2*, приводящей к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 полипептидной цепи тирозинкиназы JAK2 (V617F), казалось, дало ключ к пониманию патогенеза ХМПЗ. Данная мутация приводит к потере инактивирующей активности кодона JH1 и, следовательно, к повышению активности кодона JH2, транскрипционных факторов STAT 5, 3 и 1 и, в итоге, к избыточной, независимой от экзогенной цитокиновой стимуляции, продукции тех или иных зрелых клеток крови [2]. Но, к сожалению, мутация *Jak2* V617F не стала такой же патогномоничной ни для одной из форм ХМПЗ, как транслокация (9; 22) для ХМЛ. Это относится даже к истинной полицитемии, при которой данная мутация выявляется у 95 % больных.

Несмотря на открытие мутации *Jak2* V617F, а также мутаций в 12 экзоне этого гена, гена *MPL* (W515A,L и др.), *LNK*, мутаций в эпигенетических регуляторах (*TET2*, *IDH 1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2* и др), остается множество нерешенных вопросов.

– Феномен «одна мутация – три нозологические формы» остается не до конца объясненным. Исследования в этом направлении дали несколько теорий, но ни одна из них не стала пока аксиомой.

– Мутация гена *Jak2* V617F встречается не только при трех Ph-негативных ХМПЗ (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический идиопатический миелофиброз), но и при других миелоидных неоплазмах [3].

– Каков патогенез тех ХМПЗ, при которых не выявляется мутация гена *Jak2* V617F, – примерно 5 % больных с истинной полицитемией, 30–40 % – с эссенциальной тромбоцитемией, 50–60 % – с хроническим идиопатическим миелофиброзом.

В нашем центре мы наблюдаем четырех пациентов с сочетанием BCR/ABL- и JAK2 V617F-позитивных клонов. Приводим один из клинических случаев.

Пациент М, 67 лет.

В декабре 2003 г. при ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлено увеличение селезенки (150×83 мм), печени до +2 см из-под реберной дуги. В анализе крови на тот момент наблюдался небольшой лейкоцитоз – $13,7 \times 10^9/\text{л}$. В течение года к гематологу не обращался, соответственно, никакого лечения не получал.

В марте 2004 г. проведено комплексное обследование.

Клинический анализ крови 02.03.04: содержание гемоглобина (Hb) 131 г/л, эритроцитов (эр) $4,47 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов (тр) $141 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов (л) $16,4 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов (мц) 3 %, палочкоядерных нейтрофилов (п/я) 2 %, сегментоядерных нейтрофилов (с/я) 61 %, эозинофилов (э) 2 %, базофилов (б) 2 %, моноцитов (м) 12 %, лимфоцитов (лф) 18 %, СОЭ 4 мм/ч.

Миелограмма 18.03.04: содержание бластов 1 %, мц 1 %, п/я 6 %, с/я 66 %, э 2 %, б 1 %, м 6 %, ретикулярных клеток 17 %, эритробласты 7 %, количество кариоцитов резко уменьшено.

Цитогенетическое исследование 18.03.04: митозов не обнаружено. Методом FISH выявлено 55 % BCR/ABL-позитивных ядер из 200 проанализированных.

Гистологическое исследование костного мозга 22.03.04: костные балки не утолщены, с признаками гладкой резорбции и с очаговым новообразованием в виде напластований остеоида на старую кость, пролиферации остеобластов; костно-мозговые полости широкие; жировой костный мозг существенно редуцирован – сохранены лишь небольшие группы липоцитов, преимущественно вдоль костных трабекул; ядросодержащие клетки лежат довольно плотно; резко гиперплазирован гранулоцитарный росток, представлен преимущественно зрелыми формами, существенно увеличено количество мегакариоцитов, среди них преобладают микроформы, но есть уродливые клетки обычных размеров, расположены мегакариоциты поодиночке, группами и единичными мелкими кластерами возле синусов в центральных отделах полостей; элементы эритроидного ростка выявляются в немного сниженном количестве, видны небольшие очажки фиброза в участках расположения кластеров мегакариоцитов; синусы слегка расширены, заполнены кровью. Заключение: хронический миелолейкоз, гранулоцитарно-мегакариоцитарный вариант (рис. 1 и 2) (по классификации, разработанной в ГНЦ [4]).

На основании полученных данных был установлен диагноз: хронический миелолейкоз, хроническая фаза.

В течение 9 месяцев после установления диагноза проводилось лечение препаратами α -интерферона. Полного гематологического ответа не достигнуто – сохранялся умеренный лейкоцитоз (л до $16 \times 10^9/\text{л}$), миелоцитарный сдвиг, тромбоцитоз (тр до $500 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия. Интересно, что еще до начала лечения глиевком был зафиксирован полный цитогенетический ответ (ПЦО) и полный молекулярный ответ (ПМО), однако гематологический ответ так и не

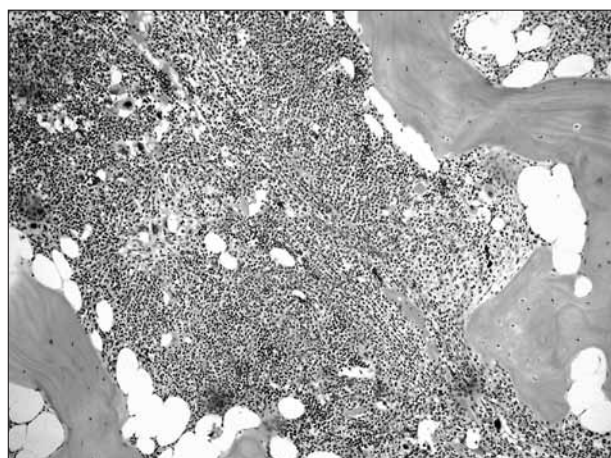


Рис. 1. Трепанобиоптат подвздошной кости в 2004 г. Гематоксилин-эозин. $\times 100$. Признаки несовершенного остеогенеза в виде наложений остеоида на старую кость. Редукция жирового костного мозга – сохранены лишь отдельные липоциты. Ядросодержащие клетки лежат рыхловато. Видны группы и кластеры атипичных мегакариоцитов

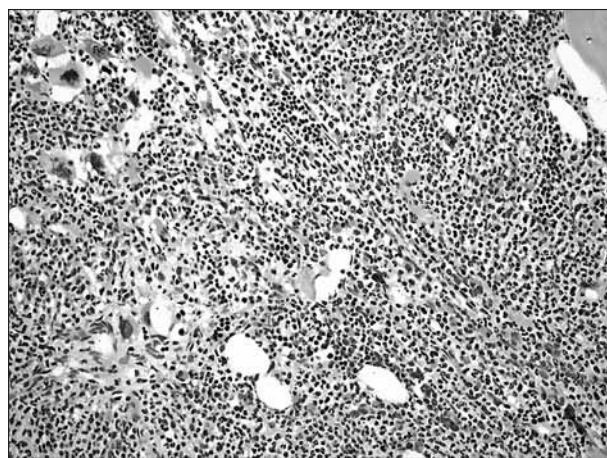


Рис. 2. Фрагмент того же препарата. $\times 200$. Резко преобладают элементы гранулоцитопоза. Среди мегакариоцитов преимущественно микроформы

был достигнут, отмечалось нарастание анемии, тромбоцитоза, активности лактатдегидрогеназы. В марте 2005 г. начата терапия гливеком по 400 мг/сут, но клинико-гематологическая картина не изменилась, отмечалось нарастание анемии (Hb 105–109 г/л), тромбоцитоза (тр 483–564 $\times 10^9$ /л). Состояние было расценено как резистентность, в связи с чем через год от начала лечения гливеком доза последнего была увеличена до 600 мг/сут. Улучшения гематологических показателей, уменьшения размеров селезенки не достигнуто. Отмечено резкое нарастание анемии до 2–3 степени (Hb 79–82 г/л), что было расценено как гематологическая токсичность, доза гливека снижена вновь до 400 мг/сут. Терапия гливеком продолжалась до 2010 г., т.е. в течение 5 лет. За все это время сохранялись ПЦО и ПМО, но в течении болезни наметилась тенденция к прогрессии – увеличение размеров селезенки (179 $\times$ 100 мм), появление эпизодов немотивированного субфебрилитета, сохранялись лейкоцитоз (л (15–17) $\times 10^9$ /л) с миелоцитарным сдвигом, тромбоцитоз (тр (430–500) $\times 10^9$ /л), повышение активности лактатдегидрогеназы. Это послужило основанием для дополнительного обследования. 24.08.10 повторно выполнена трепанобиопсия: костные балки правильной формы, с признаками рассасывания и выраженной очаговой остеобластической реакцией. Полости широкие. Жировые клетки распределены очень неравномерно: в части полостей единичные, в некоторых содержание увеличено. Строма отечная, с множественными очагами огрубения. Миелокариоциты

лежат очень рыхло, их содержание крайне мало. Выявляются отдельные мелкие группы эритрокариоцитов, среди которых относительно много молодых, есть мегалоидные формы. Обнаруживаются отдельные созревающие гранулоциты, отдельные мегакариоциты мелкие и плеоморфные. Сохранившиеся синусы расширены, склерозированы, просветы их пусты. Число капилляров очагово увеличено. Заключение: картина трепаната не поддается однозначной трактовке, четких признаков какого-либо заболевания системы крови нет, выявлены очаговый миелосклероз и опустошение костного мозга неясного генеза. При сопоставлении с результатами исследования первого трепанобиоптата сделано заключение о развитии остеомиелосклероза в исходе миелопролиферативного заболевания.

Впервые было высказано предположение о наличии у больного биклонального миелопролиферативного заболевания – хронического миелолейкоза и идиопатического миелофиброза (сублейкемического миелоза), что было подтверждено при молекулярно-генетическом исследовании методом качественной ПЦР от 16.09.10 – выявлена мутация *Jak2* V617F. Мутаций в 12 экзоне гена *Jak2*, гене *MPL-1* не выявлено. При количественной ПЦР экспрессия мутантного гена составила 87,5 %. Все ПЦР-исследования проводились с помощью коммерческих наборов «Интерлабсервис».

Исходя из наличия стабильного полного молекулярного ответа (отрицательный результат ПЦР-исследования на наличие *bcr/abl*-транскрипта в течение более 1,5 лет) и прогрессии сублейкемического миелоза (увеличение селезенки до 8–10 см из-под ребра, нарастание анемии, симптомы интоксикации), принято решение о смене

терапии. Гливек был отменен с целью назначения адекватных доз гидроксимочевины. В связи с тромбоцитопенией не удавалось проводить лечение гидреа в дозах более 0,5–1 г/сут. На этом фоне достигнута частичная клинико-гематологическая ремиссия (нормализация гемограммы, уменьшение размеров селезенки), уменьшение количества *Jak2* V617F-положительных клеток в костном мозге (до 45,5 %). С июля 2012 г. в связи с сохраняющейся спленомегалией, увеличением содержания *Jak2* V617F-клеток (до 81,5 %), больной переведен на терапию рофероном А в дозе 3 млн МЕ 2 раза в неделю, продолжающуюся по настоящее время. На этом фоне достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. В гемограмме 08.08.12: Нб 139 г/л, эр $4,29 \times 10^{12}/л$, тр $223 \times 10^9/л$, л $8,6 \times 10^9/л$, п/я 7 %, с/я 74 %, э 1 %, б 0 %, м 7 %, лф 11 %, СОЭ 2 мм/ч. Селезенка уменьшилась в размерах (до 5–6 см из-под ребра). Проводится ПЦР-мониторинг уровня *bcr/abl* каждые 3 месяца – сохраняется полный молекулярный ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая видны сложности диагностики и отсутствие общих подходов к лечению подобных состояний. Так, уже на первом этапе у пациента имело место несколько не типичных для ХМЛ особенностей: отсутствие прогрессии заболевания при неблагоприятном (гранулоцитарно-макрофагальном) варианте течения ХМЛ [4], в том числе в течение года без лечения, довольно низкий для «нелеченного» ХМЛ процент BCR/ABL-позитивных ядер при FISH-исследовании; изменения в трепатобиоптате (фиброз, новообразование кости, дисплазия мегакариоцитов), более характерные для сублейкемического миелоза.

Мы видим, что, несмотря на очень быструю элиминацию Ph-позитивного клона, что было доказано повторными цитогенетическими и молекулярными исследованиями, отсутствие нормализации показателей крови и размеров селезенки было расценено врачами, ведущими больного, как проявление гематологической резистентности, в связи с чем было принято решение о повышении дозы гливека. Развившаяся анемия была расценена как гематологическая токсичность гливека, что привело к отсрочке назначения гидроксимочевины, показанной при прогрессии сублейкемического миелоза. Таким образом, правильный диагноз был установлен лишь через 5 лет после дебюта заболевания.

В зарубежных публикациях нам встретилось несколько описаний клинических случаев соче-

тания *bcr/abl* и *Jak2* V617F [5–15]. По-видимому, впервые описан случай развития ХМЛ у пациента с истинной полицитемией в 1990 г. [5]. В четырех случаях вначале был установлен диагноз ХМПЗ, затем присоединялись клинические признаки ХМЛ и обнаруживался *bcr/abl*-транскрипт. В остальных 6 случаях молекулярные маркеры обоих заболеваний выявлялись одновременно на момент установления диагноза (чаще всего для этого требовалось обнаружение мутации *Jak2* V617F ретроспективно, в сохранявшихся с момента дебюта заболевания образцах). В подавляющем большинстве случаев, где указывался ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназ, как и у 3 наших пациентов (в одном случае ответ оценивать рано), общим феноменом было быстрое подавление Ph-позитивного клона со стабилизацией ПЦО и ПМО. Это позволяло назначать адекватную дозу гидроксимочевины для лечения ХМПЗ. Лишь в одном случае потребовалось повторное кратковременное назначение гливека в связи с потерей *bcr/abl*-негативности [6].

Естественно, исследователи задавались вопросами, какое событие первично – мутация гена *Jak2* или транслокация (9; 22); существуют ли 2 патологических клона происхождением из разных стволовых клеток крови или более поздних предшественников миелопоэза, или обе мутации происходят в одной клетке. Доказать то или иное положение на данном этапе очень сложно.

По мнению большинства авторов [6–10, 12, 13], транслокация (9; 22) возникает как вторичное событие при уже существующем *Jak2* V617F-позитивном заболевании. Это подтверждается, во-первых, тем, что мутация *Jak2* V617F выявлялась всегда раньше, чем *bcr/abl*, или одновременно с ним, но никогда – изолированно. Во-вторых, Ph-позитивный клон иногда был представлен лишь в части анализируемых клеток, тогда как мутация *Jak2* V617F выявлялась в 100 % случаев [6, 7]. В-третьих, во всех случаях после лечения иматинибом наблюдалось быстрое и стабильное подавление Ph-позитивного клона. По-видимому, более сильная активация *Jak2* во всех общих клетках-предшественниках препятствовала клональному увеличению BCR/ABL-позитивных клеток. Ph-позитивный клон оказывался более «слабым»: так, у описанного нами пациента он был довольно быстро элиминирован даже при лечении интерфероном. Интересными являются факты, полученные в ходе эксперимента двумя группами авторов [6, 8]. В замороженных образцах моноклеаров больного, полученных путем лейкофереза, на момент установления диагноза ХМПЗ мутация *Jak2* V617F была выявлена во всех клетках CD34+, CD15+, CD14+, но не CD3+,

CD19+, *bcr/abl* – ни в одном из клеточных компартментов. При анализе эритроидных (БОЕ-Э) и гранулоцитарно-макрофагальных (КОЕ-ГМ) колоний, выращенных на метилцеллюлозе, в большинстве колоний были найдены обе мутации, в немногих – только *Jak2* V617F и ни в одной – только *bcr/abl*. В работе M. Bornhäuser et al. [6] *bcr/abl*-транскрипт не был выявлен даже в БОЕ-Э. Таким образом, создается впечатление, что t (9; 22) действительно возникает в более поздние сроки при уже существующей мутации гена *Jak2*, причем в более коммитированных гранулоцитарно-макрофагальных предшественниках, а не в полипотентной стволовой кроветворной клетке. Известно, что присутствие в геноме мутантного *Jak2* приводит к его нестабильности и способствует возникновению дополнительных генетических поломок. Так, известны случаи сочетания мутаций *Jak2* V617F и в 12 экзоне, а также *MPL* W515L. Поэтому данное событие вполне возможно и для *bcr/abl*. G. Búshe с соавторами высказали логичное предположение, что и мутация *Jak2* V617F, и транслокация (9; 22) могут быть вторичными по отношению к уже существующему неизвестному дефекту стволовой кроветворной клетки, который индуцирует клональный гемопоэз [17].

Представленные случаи показывают важность проведения трепанобиопсии при установлении диагноза. Сейчас она практически исключена из плана обследований больных. Давно была показана гистологическая неоднородность ХМЛ, при этом вариант с расширением и выраженной дисплазией в мегакариоцитарном ростке, тенденцией к фиброзу считался прогностически неблагоприятным: более частая резистентность к терапии, более быстрое развитие бластной трансформации [4]. В свете данных, содержащихся в вышеперечисленных работах, возникает вопрос: не является ли обнаружение в трепанобиоптате при ХМЛ выраженной пролиферации мегакариоцитарного ростка с большим числом гигантских уродливых форм и фиброза признаком наличия второго, Ph-негативного ХМПЗ? В этих случаях показано молекулярно-генетическое исследование на мутации, характерные для ХМПЗ. И, конечно, если у больного ХМЛ на фоне стабильного цитогенетического/молекулярного ответа нет полной клинико-гематологической ремиссии, необходимо выполнение трепанобиопсии и дополнительное молекулярно-генетическое обследование на мутации гена *Jak2* (V617F, 12 экзоне), мутацию W515L гена *MPL*.

Тактика ведения описанных больных пока не разработана. Ясно, что наличие в арсенале гематологов ингибиторов BCR/ABL-тирозинкиназы

дает возможность быстрой и длительной элиминации Ph-позитивного клона, что позволяет в дальнейшем сосредоточить усилия на терапии сопутствующего ХМПЗ, причем применяя не только гидроксимочевину и интерфероны, но и новые терапевтические средства, предназначенные для молекулярно-направленной терапии при ХМПЗ. В зависимости от признаков проявления обоих заболеваний и возможностей костно-мозгового резерва кроветворения возможна сочетанная терапия или первоначальное подавление BCR/ABL-клона ингибиторами тирозинкиназ с последующей их отменой под контролем регулярного ПЦР-исследования, а затем проведение терапии, направленной на подавление второго мутантного клона, характерного для Ph-негативного ХМПЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z. et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy // Ann. Intern. Med. 1999. 131. 207–219.
2. Vainchenker W. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms // Hematology Education: The education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2012. 6. 261–272.
3. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasm: The 2008 World Health Organisation criteria and point-of-care diagnostic algorithms // Leukemia. 2008. 22. 14–22.
4. Семенова Е.А., Хохлова М.П., Хорошко Н.Д. и др. Гистологические варианты хронического миелолейкоза и их клиническое значение // Гематол. трансфузиол. 1988. 3. 24–28.
5. Haq A.U. Transformation of polycythemia vera to Ph-positive chronic myelogenous leukemia // Am. Hematol. 1990. 35. 110–113.
6. Bornhäuser M., Mohr B., Oelschlaegel U. et al. Concurrent *Jak2* (V617F) mutation and BCR-ABL translocation within committed myeloid progenitors in myelofibrosis // Leukemia. 2007. 21. 1824–1826.
7. Jallades L., Hayette S., Tigaud I. et al. Emergence of therapy-unrelated CML on background of BCR-ABL-negative *Jak2* V617F-positive chronic idiopathic myelofibrosis // Leuk. Res. 2008. 32. 1608–1610.
8. Bocchia M., Vannucci A.M., Galletti A. et al. Insights into *Jak2* V617F mutation in CML // Lancet Oncol. 2007. 8. 864–866.
9. Conchon M.R., Costa J.L., Novaes M.M.Y. et al. Simultaneous detection of *Jak2* V617F mutation and BCR-ABL translocation in a patient with chronic myelogenous leukemia // Int. J. Hematol. 2008. 88. 243–245.
10. Hussein K., Bock O., Seegers A. et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting

BCR-ABL translocation and *Jak2* V617F mutation // Blood. 2007. 109. 4106–4107.

11. Inami M., Inokuchi K., Okabe M. et al. Polycythemia associated with the *Jak2* V617F mutation emerged during treatment of chronic myelogenous leukemia // Leukemia. 2007. 21. 1103–1104.

12. Kramer A., Reiter A., Kruth J. et al. *Jak2* V617F mutation in a patient with Philadelphia- chronic-positive chronic myeloid leukemia // Lancet Oncol. 2007. 8. 658–660.

13. Mirza I., Frantz C., Clarke G. et al. Polycythemia vera to chronic myelogenous leukemia // Arch. Pathol. Lab. Med. 2007. 131. (11). 1719–1724.

14. Nadali F., Federdowski S., Karimzadeh P. et al. *Jak2* V617F mutation and Philadelphia positive chronic myeloid leukemia // Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res. 2009. 3. (3). 43–45.

15. Yokus O., Kurnaz F., Balcik O.S. et al. Coexistence of *Jak2* V617F mutation and BCR-ABL translocation in one patient // J. Clin. Exp. Invest. 2010. 1. (2). 138–140.

16. Vainchenker W. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms // Hematol. Educ. 2012; 6. 261–272.

17. Büsche G., Hussein K., Bock O., Kreipe H. Insights into *Jak2*-V617F mutation in CML // Lancet Oncol. 2007. 8. 863–864.

THE CASE OF CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDER WITH COMBINATION OF A *bcr-abl* TRANSLOCATION AND *Jak2* V617F MUTATION

**Galina Anatol'evna GUSAROVA, Elena Aleksandrovna SEMENOVA,
Manana Aleksandrovna SOKOLOVA, Anastasiya Vital'evna BYKOVA,
Anna Grigor'evna TURKINA**

*FSBI Hematological Scientific Center of Minzdrav of Russia
125167, Moscow, Novy Zhykovsky proezd, 4a*

A rare case of a combination of two molecular defects in a male patient of 67 years old such as simultaneous detection of *Jak2* V617F mutation and BCR-ABL translocation has been presented. According to marrow histology a chronic myeloid leukemia (CML), granulocyte-megakaryocytoid variant, was initially diagnosed. During the treatment a fast suppression of Ph-positive clone with stable complete cytogenetic and molecular responses with lack of hematologic remission and also with splenomegaly persisted was noticed. Biclinal myeloproliferative disorders (CML and chronic idiopathic myelofibrosis) was diagnosed 5 years after imatinib mesylate therapy: bone marrow local myelofibrosis was discovered and *Jak2* V617F mutation was also found at molecular genetic testing. All this led to a change in therapy. Also in the article a short review of foreign literature data about incidence with combination of a BCR-ABL translocation and *Jak2* V617F mutation is presented. In most cases the common factor was the fast suppression of a Ph-positive clone due to its weakness compared with *Jak2* V617F activation on-treatment tyrosine kinase inhibitors. It was reported by two groups of researchers during experimental analysis of erythroid and granulocytic-macrophage colonies based on methylcellulose. There is an important question if discovering of evident proliferation of megakaryocytic lineage with giant ugly forms and fibrosis found in bone marrow histology at CML is the evidence of the second Ph-negative myeloproliferative disorders. Optimal treatment strategy in similar cases is discussed.

Key words: chronic myeloid leukemia, Ph-negative chronic myeloproliferative disorders, idiopathic myelofibrosis, *bcr/abl*, *Jak2* V617F.

Gusarova G.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department for chemotherapy of myeloproliferative disorders, e-mail: galina1966@bk.ru

Semenova E.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the department for morbid anatomy

Sokolova M.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the scientific advisory department for chemotherapy of myeloproliferative disorders

Bykova A.V. – postgraduate student of the scientific advisory department for chemotherapy of myeloproliferative disorders

Turkina A.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the scientific advisory department for chemotherapy of myeloproliferative disorders