

DOI: 10.33741/0435-1991.42.02

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РЕЦИДИВІВ ГОСТРИХ ЛЕЙКОЗІВ

Андрєєва С. В.^{1,2}, Корець К. В.²,
Скороход І. М.², Сербін І. М.³

¹ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

² Медична лабораторія ТОВ «ІММД», Київ, Україна

³ КНП Київська міська клінічна лікарня № 9, Київ Україна

Резюме

Вступ. Цитогенетичні дослідження відіграють важливу роль у визначенні прогнозу перебігу гострих лімфобластних (ГЛЛ) і гострих мієлоїдних лейкозів (ГМЛ), що впливає на вибір стратегії лікування. Однак, розподіл на групи цитогенетичного прогнозу може втрачати своє значення у зв'язку з відсутністю відповіді на хіміотерапію (ХТ) і розвитком рецидивів. На сьогоднішню ефективність лікування пацієнтів з рецидивами і рефрактерними формами ГЛЛ та ГМЛ залишається недостатньою.

Метою дослідження було визначення цитогенетичних особливостей механізмів формування аномальних клонів в рецидивах ГЛЛ та ГМЛ.

Матеріали і методи. Цитогенетичні дослідження проводили в клітинах кісткового мозку (КМ) 31 пацієнта з рецидивом гострих лейкозів, серед яких у 22 діагностовано ГЛЛ та у 9 – ГМЛ, що надходили до лабораторії продовж 2012-2021 років. Препарати метафазних хромосом готували за загальною методикою і забарвлювали на G-смужки. Аналізували не менше 20 метафазних пластинок для кожного пацієнта.

Результати. У рецидивах ГЛЛ відмічено значний відсоток мозаїчних каріотипів, що сумарно склало 77,3%, серед яких домінував A/4n/H (55,6%). Трисомії хромосом привели до формування гіпердиплоїдних клонів. Серед додаткових аномалій хромосом найчастіше зустрічали трисомії хромосом 6, 21 і 5. Найчастіше реєстрували додаткові маркерні хромосоми (31,8%). У рецидивах ГМЛ трисомії хромосом були поодинокими. За механізмами формування аномальних клонів у рецидивах ГЛЛ фіксували структурні аномалії хромосом, серед яких визначали збалансовані (транслокації, інверсії) і незбалансовані (делеції, ізохромосоми, додатковий матеріал нестановленого походження, дуплікації). Частіше виявляли втрати генетичного матеріалу (делеції) (33,3%) і транслокації (41,0%). Загальна кількість випадків з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) становить 21,1%. В структурні перебудови були залучені хромосоми 1, 3, 5, 6, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22 та статеві хромосоми X. У рецидивах ГМЛ серед структурних аномалій частіше виявляли делеції та транслокації (по 41,7%). До структурних перебудов було

залучено хромосоми 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16 та 22. До групи несприятливого цитогенетичного прогнозу при ГЛЛ віднесено 95,4% каріотипів, при ГМЛ – 55,6%.

Висновки. При ГЛЛ аномальні каріотипи формувалися за рахунок кількісних (трисомій, моносомій, маркерних хромосом) і структурних аномалій хромосом, частіше це були транслокації (41,0%) та делеції (33,3%). При ГМЛ частіше реєстрували делеції і транслокації (по 41,7%). При ГЛЛ реєстрували маркерні хромосоми (31,8%) та $t(9;22)(q34;q11.2)$ (21,1%). При ГЛЛ до групи несприятливого прогнозу віднесено 95,4% каріотипів, при ГМЛ – 55,6%. Наявність еволюції аномалій хромосом і незалежних клонів як у рецидиві, так і на час встановлення діагнозу при ГЛЛ і ГМЛ може свідчити про формування резистентності до ХТ.

Ключові слова: гострі лейкози, рецидиви, кількісні та структурні аномалії хромосом.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CYTOGENETIC MECHANISMS OF FORMATION OF RESISTANCE OF RECURRENCE OF ACUTE LEUKEMIAS

Andreieva S. V.^{1, 2}, Korets K. V.², Skorokhod I. M.², Serbin I. M.³

¹ SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

² LLC «IMMD», Kyiv, Ukraine

³ Municipal non-profit enterprise Kyiv City Clinical Hospital No. 9, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Cytogenetic studies play an important role in determining the prognosis of acute lymphoblastic (ALL) and acute myeloid leukemias (AML), which affects the choice of treatment strategy. However, the division into groups of cytogenetic prognosis may lose its importance due to the lack of response to chemotherapy (CT) and the development of relapses. Today, the effectiveness of treatment of patients with relapses and refractory forms of ALL and AML remains insufficient.

The aim of the study was to determine the cytogenetic features of the mechanisms of formation of abnormal clones in the recurrence of ALL and AML.

Materials and methods. Cytogenetic studies were carried out in bone marrow (BM) cells of 31 patients in relapses of acute leukemia, among whom 22 were diagnosed with ALL and 9 with AML, received in the laboratory during 2012-2021. Preparations of metaphase chromosomes were prepared according to a generally accepted method and stained with G-bands. At least 20 metaphase plates were analyzed for each patient.

Results. A significant percentage of mosaic karyotypes was noted in relapses of ALL, which totaled 77.3%, among which $A/4n/H$ dominated (55.6%). Trisomies

of chromosomes led to the formation of hyperdiploid clones. Among additional chromosome abnormalities, trisomies of chromosomes 6, 21, and 5 were most often encountered. Most often, additional marker chromosomes were registered (31.8%). Chromosome trisomies were single in AML relapses. According to the mechanisms of formation of abnormal clones in relapses of ALL, structural abnormalities of chromosomes were recorded, among which balanced (translocations, inversions) and unbalanced (deletions, isochromosomes, additional material of unknown origin, duplications) were determined. Losses of genetic material (deletions) (33.3%) and translocations (41.0%) were detected more often. The total number of cases with translocation t(9;22)(q34;q11.2) is 21.1%. Chromosomes 1, 3, 5, 6, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22 and sex chromosome X were involved in structural rearrangements.

In relapses of AML, among structural abnormalities, deletions and translocations were more often detected (41.7% each). Chromosomes 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16, and 22 were involved in the structural rearrangements. 95.4% of karyotypes were assigned to the group of unfavorable cytogenetic prognosis in ALL, 55.6% in AML.

Conclusions. In ALL, abnormal karyotypes were formed due to quantitative (trisomies, monosomies, marker chromosomes) and structural abnormalities of chromosomes, more often they were translocations (41.0%) and deletions (33.3%). In AML, deletions and translocations were more often registered (41.7% each). In ALL, marker chromosomes (31.8%) and t(9;22)(q34;q11.2) (21.1%) were recorded. In ALL, 95.4% of karyotypes belong to the unfavorable prognosis group, in AML – 55.6%. The presence of the evolution of chromosome abnormalities and independent clones both in relapse and at diagnosis in ALL and AML may indicate the formation of resistance to CT.

Keywords: acute leukemias, relapses, quantitative and structural chromosome abnormalities.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Численні сучасні результати цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень підтвердили важливість цитогенетичної характеристики як незалежного прогностичного фактору при гострих лімфобластних (ГЛЛ) та гострих мієлоїдних лейкозах (ГМЛ). Ці характеристики відіграють важливу роль у встановленні клінічної групи ризику, що, у свою чергу, впливає на вибір стратегії лікування.

Так, при ГЛЛ виділяють тільки дві групи цитогенетичного прогнозу, а саме: сприятливого – гіпердиплоїдія 51–65 хромосом (наявність у таких клонах трисомії хромосом 4, 10, 17 мають більш сприятливий прогноз), t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1* та несприятливого – гіподиплоїдія (<44 хромосом), перебудови 11q23 *KMT2A* (t(4;11)(q21;q23) та ін); t(v;14q32)

IGH; t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1*, комплексний каріотип (5 або більше аномалій хромосом);внутрішньохромосомна ампліфікація хромосоми 21 (*iAMP21*); t(17;19) *TCF3-HLF* [1].

При ГМЛ на сьогодні виділяють три групи цитогенетичного прогнозу: сприятливого – t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22) (незалежно від додаткових аномалій хромосом); проміжного – (9;11)(p21.3;q23.3), а також аномалії, які не класифікуються як сприятливі або несприятливі; несприятливого – t(6;9)(p23;q34.1), t(v;11q23.3), t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2), -5/del(5q),-7, -17/аномалії (17p), комплексний та моносомальний каріотиби (включаючи випадки наявності другого клону із сприятливим прогнозом) [2].

На відміну представлених аномалій, задокументованих у 2022 році, раніше при ГМЛ до групи сприятливого прогнозу додавали транслокацію t(15;17)(q24;q21) [3], а при ГЛЛ у групі сприятливого прогнозу додатково розглядали дицентричну транслокацію dic(9;12)(p12;p13). До групи несприятливого прогнозу,окрім раніше перерахованих аномалій, відносили t(X;14)(p22;q32), аномалії із залученням 7p12, t(8;14)(q24.1;q32.3), складний каріотип, але тільки за рахунок більше 4 аномалій і білятриплоїдії. І ще однією відмінністю у порівняння з сучасними групами прогнозу при ГЛЛ була група проміжного цитогенетичного прогнозу з t(1;19)(q23;p13) [4].

Незважаючи на це, розподіл на групи цитогенетичного прогнозу може втрачати своє значення у зв'язку з відсутністю відповіді на хіміотерапію (ХТ) і розвитком рецидивів. Епігенетичні та генетичні зміни визначають варіабельність і проліферативну активність лейкомічних клітин у розвитку рецидивів.Стратифікація пацієнтів за групами ризику і розвиток протоколів інтенсифікованої ХТ покращили результативність лікування пацієнтів з ГЛЛ та ГМЛ як для вікової групи 15–29 років, так і для хворих старших 40 років [5]. Однак, ефективністьлікування пацієнтів з рецидивами і рефрактерними формами ГЛЛ та ГМЛ залишається недостатньою [6, 7].

Мета. Встановити цитогенетичні особливості механізмів формування аномальних клонів в рецидивах гострих лімфобластних та гострих мієлоїдних лейкозів.

Матеріали і методи

Цитогенетичні дослідження (каріотипування) було проведенона суспензії клітин кісткового мозку (КМ) 31 пацієнта у рецидиві гострих лейкозів, серед яких у 22 діагностовано ГЛЛ та у 9 – ГМЛ, що надходили до лабораторії впродовж 2012–2021 років.

При ГЛЛ співвідношення жінок та чоловіків становило 1:1,75, а середній вік пацієнтів – 28,9 років. При ГМЛ співвідношення за статтю склало 1:1, середній вік – 31,3 років.

Діагноз встановлювали у відділі імунцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. С. Кавецького НАН України та приватних медичних лабораторіях України.

Підставою для підтвердження рецидиву при ГЛЛ та ГМЛ слугували наявність більше 5% бластних клітин в КМ та констатація мінімального залишкового захворювання (МЗЗ) $>0,0001-+0,0002\%$ (методом імунофенотипування) та/або наявність екстрамедулярного ураження аномальними клітинами.

Пацієнти з ГМЛ проходили лікування за протоколом «7+3» (цитозар 200–400 мг/м², ідарубіцин 12 мг/м², мітоксантрон 10 мг/м²). Пацієнти з ГЛЛ отримували лікування з урахуванням клінічного ризику.

Аналіз проводили на препаратах метафазних хромосом, забарвлених на G-смужки (GTG-метод). Препарати готували за загальноприйнятою методикою [8] після 24-годинного культивування у поживному середовищі RPMI 1640 з 20,0% вмістом ембріональної телячої сироватки та гентаміцином. Зареєстровані хромосомні аномалії описували відповідно до міжнародної номенклатури хромосом людини ISCN 2020 [9].

Каріотиби клітин КМ за структурою клонів були згруповані наступним чином: аномальний (А), аномальний та нормальний (А/Н), аномальний, білатетраплоїдний та нормальний (А/4n/Н), еволюція клональних аномалій (Е) та незалежні клони. Каріотипування проводили за допомогою мікроскопів OlympusBX40 та NikonEclipseCi. Зображення аналізували за допомогою програми Luciaserversia 3.1.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів ми поділили на декілька етапів. Спочатку оцінювали каріотиби за структурою клонів, що представлено у таблиці 1.

У рецидивах ГЛЛ встановлено значний відсоток мозаїчних каріотипів, а саме: А/Н (36,4%), А/4n(9,1%), А/4n/Н (13,6%), Е (13,6%) та НК (4,5%), що сумарно склало 77,3%. У рецидивах ГМЛ каріотиби були представлені виключно мозаїчними формами, серед яких домінував А/4n/Н (55,6%). Додатковий цитогенетично нормальний каріотип при ГЛЛ виявлено у 50,0% каріотипів, а при ГМЛ – у 66,7%.

Наявність кількісних аномалій хромосом у рецидиві ГЛЛ привела до формування дев'яти гіпердиплоїдних клонів (№ 2, 6, 9, 11, 14-17, 21), серед

Таблиця 1. Розподіл каріотипів за структурою клонів у рецидивах ГЛЛ та ГМЛ

Каріотипи за структурою клонів	Рецидиви	
	ГЛЛ	ГМЛ
	% (n)	
A	22,7 (5)	–
A/H	36,4 (8)	11,1 (1)
A/4n	9,1 (2)	11,1 (1)
A/4n/H	13,6 (3)	55,6 (5)
E	13,6 (3)	22,2 (2)
HK	4,5 (1)	–

яких два відносились до високої гіпердиплоїдії (більше 50 хромосом, № 2, 6), за рахунок трисомії хромосом 4, 5, 6, 8–12, 14, 15, 17, 18, 21 та додаткової статеві хромосоми, що показано у таблиці 2. Ще було встановлено один білятриплоїдний (№ 13) і два білятетраплоїдні клони (№ 20, 22), в яких вдалося встановити кількісні та структурні аномалії хромосом. Відповідно до літературних даних висока гіпердиплоїдія без додаткових структурних аномалій хромосом відноситься до групи сприятливого цитогенетичного прогнозу (№ 6) [1], інший випадок був зі структурними аномаліями (№ 2). Серед додаткових аномалій хромосом найчастіше реєстрували трисомії хромосом 6 (6 випадків (№ 2, 6(×2), 11, 16, 21), 21 (5 випадків № 2, 6(×2), 16, 22) і 5 (4 випадки № 2, 6(×2), 12). Привертає увагу високий відсоток наявності додаткових маркерних хромосом, що відносять до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу при всіх гострих лейкозах, проте частіше цей феномен реєструється при ГМЛ [10] (10 випадків, № 2(×3), 10, 13(×2), 14, 15, 17, 20). У мозаїчних каріотипах з аномальними клонами додаткові білятетраплоїдні клони неможливо було каріотипувати. Моносомії хромосом були поодинокими (№ 10, 12, 20).

У рецидивах ГМЛ трисомії хромосом також були поодинокими (хромосоми 11 і 17 № 8), так як і моносомії хромосом 4, 7, 8(×2), 12 № 1, 5), представлено у таблиці 2.

В структурні перебудови при ГЛЛ були залучені майже всі хромосоми 1, 3, 5, 6, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22 та статеві хромосома X. За механізмами формування аномальних клонів у рецидивах ГЛЛ фіксували збалансовані і незбалансовані структурні аномалії хромосом (табл. 2), серед яких частіше виявляли втрати генетичного матеріалу (делеції) (13 випадків, 33,3%, № 2, 3, 7, 9, 11, 14, 17, 22), а також ізохромосоми (4 випадки, 10,3%, № 10, 13, 16, 17),

Таблиця 2. Результати каріотипування клітин кісткового мозку
в рецидивах ГЛЛ та ГМЛ

№ з/п	Вік (р.)	Підтип гострого лейкозу	Каріотипи
ГЛЛ			
1	22	Common	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[15]
2	24	В-кл.	52~57,XX,der(1),+4,+5+6,+del(6)(q23),+9,+17,+18,+21,+mar1,+mar2,+mar3[cp16]/5n±[6] /46,XX[3]
3	49	В-кл.	46,XX,del(11)(q23)[6]/4n±[3]/46,XX[16]
4	18	В-кл.	46,XY,der(22)add(22)(p11)[3]/4n±[3]/46,XY[13]
5	27	preB	46,XY,der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[1]/4n±[2]/6n±[2]/46,XY[25]
6	28	В-кл.	53~56,XXY,+5,+5,+6,+11,+12,+12,+14,+15,+21,+21[cp6]
7	26	В-кл.	46,Y,t(X;10)(p10;p10),inv(14)(q11q32)[2]/46,Y,t(X;10)(p10;p10),del(8)(q24.1q24.2),inv(14)(q11q32)[20]/4n±[2]
8	30	preB	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[9]/46,XY[15]
9	31	Т-кл.	46~47,XY,+11,del(12)(p10)[cp3]/46,XY[17]
10	20	В-кл.	46,XY,t(1;19)(q23;p13),i(7)(q10),t(9;17)(p11;q11),-16,+mar[16]/46,XY[4]
11	24	В-кл.	44~47,XX,+6,del(6)(q23)?2[cp16]/4n±[4]
12	22	В-кл.	43~45,X,-X,+5,-7,-17[cp11]/46,XX[9]
13	28	В-кл.	62~79,XXYY,der(19)t(19;?),der(22)?t(9;22)(q34;q11.2)?2,+mar1,+mar2[cp20]
14	33	В-кл.	47,XY,t(9;10)(p22;q26),i(11)(q10),+mar[14]/47,XY,del(5)(q22q35),t(9;10)(p22;q26),i(11)(q10),+mar[4]/46,XY[2]
15	32	Common	47,XY,+mar[2]/46,XY[11]
16	30	В-кл.	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[15]/47,XX,+6,i(21)(q10)[5]
17	22	В-кл.	47~48,XY,+Y,+8,del(9)(p13),+10,i(17)(q10),add(19)(q13),+mar[cp20]/46,XY[2]
18	46	В-кл.	46,XX,+8[cp3]/46,XX[15]
19	51	Т-кл.	92~93,XXYY,der(22)t(9;22)(q34;q11.2)?2[12]/46,XY[8]
20	30	Т-кл.	44~45,XX,t(1;5)(p32;q31),t(3;3)(q21;q26),-21,+mar[cp20]
21	19	В-кл.	46,XY,dup(1)(q11q44),t(9;22)(q34;q11.2)[2]/47,XY,t(9;22)(q34;q11.2),+17[2]/46,XY[15]
22	18	В-кл.	85~100[4n],XXXX,+del(6)(q23),+9?2,der(9)t(9;22)(q34;q11.2)del(9)(q34),del(11)(q23)?3,+21,+22,der(22)t(9;22)?2[cp20]

Продовження табл. 1

№ з/п	Вік (р.)	Підтип гострого лейкозу	Каріотипи
ГМЛ			
1	31	M5a	44,XX,-4,-8,i(17)(q10)[1]/4n±[4]/46,XX[25]
2	19	M2	46,XX,del(8)(q24)[4]/4n±[5]/46,XX[11]
3	45	M4	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[16]/46,XY,t(9;22)(q34;q11.2), inv(16)(p13q22)[9]
4	28	M2	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[14]/46,XY[6]
5	34	M5	41~44,XX,t(5;12)(q33;p12),-7,-8,-12[cp13]/4n±[2]/46,XX[5]
6	27	M5	46,XY,del(9)(q22)[2]/85<4n>,XXYY[2]/46,XY[16]
7	32	M2	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[6]/4n±[3]/46,XX[11]
8	31	M0	47,XY,del(5)(q31),del(7)(q22),+17[cp16]/48,XY,+11,+17[cp2]/4n±[2]
9	31	M4	46,XX,t(11;16)(q23;p13.3)[18]/4n±[2]

додатковий матеріал невстановленого походження (2 випадки, 5,1%, № 4, 17) і дуплікацію (1 випадок, 2,6%, № 21). Серед збалансованих структурних аномалій фіксували транслокації (обмін генетичним матеріалом) (16 випадків (41,0%), № 1, 5, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 19-22), серед яких домінували клони з t(9;22)(q34;q11.2) (4 випадки, № 1, 8, 16, 21). Окрім того, виявлено 1 випадок з інверсією ((2,6%) № 7). В свою чергу, більшість похідних хромосом, були результатом додаткових структурних перебудов після t(9;22)(q34;q11.2) (4 випадки, № 5, 13, 19, 22). Таким чином, найчастіше в рецидиві ГЛЛ фіксували t(9;22)(q34;q11.2). Загальна кількість випадків з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) становить 21,1%. Високу частоту рецидивів при ГЛЛ з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) можна пояснити наявністю мутацій в генах CRLF2 (64,2%), ABL класу (18,7%), JAK2 (9,0%) EPOR (5,7%), що призводять до резистентності інгібіторів тирозинкіназ покоління клонів з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) [11]. Як показали наші попередні дослідження, які були виконані для пацієнтів з хронічним мієлолейкозом, поява похідних хромосоми der(22) є результатом ускладнення первинних аномалії [12]. Окрім того, відповідно до літературних джерел, зазначено, що включення понатінібу у протоколи лікування дорослих пацієнтів з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) покращує загальну виживаність [13, 14]. В одному випадку (№ 9) була встановлена парацентрична інверсія із можливим залученням Т-клітинних рецепторів (14q11.2) та важких ланцюгів імуноглобулінів (14q32) (рис. 1a).

Співставлення з групами цитогенетичного прогнозу показало, що до групи сприятливого прогнозу відноситься тільки один випадок (№ 6), у решти випадків зареєстрована група несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу ГЛЛ, що становило 95,4%.

У рецидивах ГМЛ, на противагу рецидивам ГЛЛ, збалансовані та незбалансовані структурні аномалії хромосом реєструвались порівну (по 6 випадків). Серед незбалансованих аномалій частіше виявляли делеції (5 випадків, 41,7%, № 2, 4, 6, 8) та ізохромосома (№ 1), а серед збалансованих – транслокації (5 випадків, 41,7%, № 3, 4, 5, 7, 9), а також перичентрична інверсія (№ 3) (рис. 16). Привертає увагу те, що у двох випадках аномальні клони формувалися за рахунок структурних аномалій хромосом, що належать до групи сприятливого цитогенетичного прогнозу, а саме: $t(8;21)(q22;q22)$ (№ 4, 7), проміжного (3 випадки № 2, 6) та несприятливого (5 випадків № 3–5, 7, 8), що становило 55,6%. До структурних перебудов було залучено хромосоми 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16 та 22.

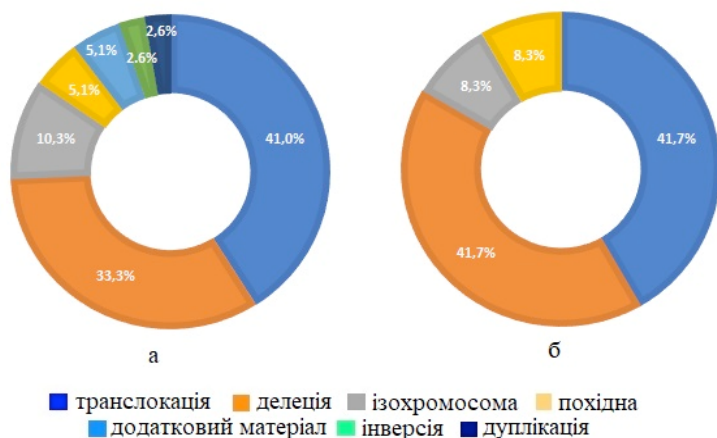


Рисунок 1. Відсотковий розподіл типів структурних перебудов у рецидивах ГЛЛ (а) та ГМЛ (б)

У трьох випадках еволюції клональних аномалій хромосом при ГЛЛ було проведено кодування аномалій з метою реконструкції механізмів у становленні цього феномену:

випадок № 7 $t(A;B),inv(C) \Rightarrow t(A;B),inv(C),del(D)$

$$\begin{aligned} \text{випадок № 14 } & \boxed{t(A;B),i(C),+mar} \Rightarrow \boxed{t(A;B),i(C),+mar, del(D)} \\ \text{випадок № 21 } & \boxed{t(A;B),dup(C)} \Rightarrow \boxed{t(A;B),+D} \end{aligned}$$

Тобто, еволюція формувалася в клонах із збалансованими транслокаціями внаслідок втрати генетичного матеріалу, що може призводити або до втрати генів супресорів пухлин [15], або до зняття контролю з природної загибелі клітин (апоптоз) [16, 17]. Іншим механізмом формування еволюції може бути поява в клітинах первинного клону двох різних подій за рахунок яких вже два клони формують резистентність до ХТ.

В одному випадку формування незалежного клону представлено:

$$\text{№ 16 } \boxed{t(A;B)} \Rightarrow \boxed{+C,+D,i(E)}$$

Наявність двох незалежних клонів може свідчити на користь ураження двох гемопоетичних клітин, що призводить до формування двох незалежних клонів.

У двох випадках еволюції клонів при ГМЛ кодування дало наступну картину:

$$\begin{aligned} \text{№ 3 } & \boxed{t(A;B)} \Rightarrow \boxed{t(A;B),inv(C)} \\ \text{№ 8 } & \boxed{del(A),del(B),+C} \Rightarrow \boxed{+C,+D} \end{aligned}$$

Так, у одному випадку еволюції клональних аномалій хромосом як і при ГЛЛ, реєстрували на першому етапі збалансовану транслокацію, на другому етапі додалась збалансована перичентрична інверсія. У другому ж випадку, виявлено два незбалансованих клони, які поєднувала між собою трисомія однієї хромосоми, інші аномалії були різними.

Підсумовуючи вищезазначені схеми можна зробити припущення, що на першому етапі у формуванні еволюції клональних аномалій хромосом з'являється збалансована транслокація, до якої в подальшому додаються інші збалансовані, незбалансовані структурні та кількісні аномалії хромосом.

Висновки

1. У рецидивах не виявлено випадків з цитогенетично нормальним каріотипом. Як додатковий цитогенетично нормальний каріотип реєструвався у 50% при ГЛЛ та у 66,7% при ГМЛ.

2. Більшість клонів при ГЛЛ були представлені мозаїчними каріотипами (77,3%), а при ГМЛ – у 100% випадків, що формувалися за рахунок як кількісних (трисомій, моносомій, маркерних хромосом), так і структурних збалансованих та незбалансованих аномалій хромосом.

3. Серед незбалансованих структурних аномалій при ГЛЛ фіксували додатковий матеріал, делеції, дуплікації та ізохромосоми, де переважали делеції (33,3%); серед збалансованих – транслокації та інверсія, домінували транслокації (41,0%). При ГМЛ серед структурних аномалій виявляли збалансовані транслокації, інверсії, а незбалансовані – делеції та ізохромосому. І частіше це були делеції і транслокації (по 41,7%).

4. Характерними рисами рецидивів ГЛЛ були маркерні хромосоми (31,8%) та транслокація $t(9;22)(q34;q11.2)$ з її варіантними формами (21,1%).

5. До групи несприятливого цитогенетичного прогнозу при ГЛЛ віднесено 95,4% каріотипів, при ГМЛ – 55,6%.

6. Можливим механізмом формування резистентності до аномальних гемопоетичних клітин ХТ може бути поява у клонах із збалансованою структурною перебудовою додаткових кількісних та структурних аномалій хромосом.

Література

1. Acute lymphoblastic leukemia/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / NCCN Evidence Blocks / Version 1.2022 – April 4, 2022. – 91 p.
2. Acute myeloid leukemia / NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/ NCCN Evidence Blocks / Version 3. 2022 – January 13, 2023. – 96 p.
3. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome/ Professional guidelines for clinical cytogenetics / Association for clinical cytogenetics/ Version 1.00. 2012 – March, 2012. – 16 p.
4. Acute lymphoblastic leukemia/ Professional guidelines for clinical cytogenetics / Association for clinical cytogenetics / Version 1.00. 2011 – July, 2011. – 13 p.
5. Thol F, Ganser A. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(8):66.
6. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of

References

1. Acute lymphoblastic leukemia / NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / NCCN Evidence Blocks / Version 1.2022 – April 4, 2022. – 91 p.
2. Acute myeloid leukemia/ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology/ NCCN Evidence Blocks / Version 3.2022 – January 13, 2023. – 96 p.
3. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome/ Professional guidelines for clinical cytogenetics / Association for clinical cytogenetics / Version 1.00. 2012 – March, 2012. – 16 p.
4. Acute lymphoblastic leukemia/ Professional guidelines for clinical cytogenetics / Association for clinical cytogenetics / Version 1.00. 2011 – July, 2011. – 13 p.
5. Thol F, Ganser A. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(8):66.
6. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of

- acute myeloid leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2017 Feb;10(1):51.
7. Haddad FG, Sawyers J, Short NJ. Treatment de-escalation in Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of chemotherapy-free regimens. *Ther Adv Hematol*. 2023 Feb 3;14: 20406207231151294.
 8. Rooney DE, Czepulkovsky BH. *Human Cytogenetics. A practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities*. 2nd ed. Oxford, New York, Tokyo: IRL Press at Oxford University Press, 1995. 293 p.
 9. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Karger, 2020. 163 p.
 10. Amiani S, Pierini V, Pellanera F, et al. Chromotripsis is a frequent event and underlies typical genetic changes in early T-cell precursor lymphoblastic leukemia in adult. *Leukemia*. 2022 Aug 16;36(11):3677–2585.
 11. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostic and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2020 Jan 14;4(1):218–228.
 12. Андреева С. В., Корещ К. В., Скороход І. М. Цитогенетична характеристика варіантних транслокацій t(9;22)(q34;q11) у пацієнтів при діагностуванні хронічної мієлоїдної лейкемії. *Гематологія та переливання крові: міжвідомчий збірник*. 2021; 41:24–37.
 13. Kantarjian H, Short JN, Jain N, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-month-follow-up results. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):493–501.
 - acute myeloid leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2017 Feb;10(1):51.
 7. Haddad FG, Sawyers J, Short NJ. Treatment de-escalation in Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of chemotherapy-free regimens. *Ther Adv Hematol*. 2023 Feb 3;14: 20406207231151294.
 8. Rooney DE, Czepulkovsky BH. *Human Cytogenetics. A practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities*. 2nd ed. Oxford, New York, Tokyo: IRL Press at Oxford University Press, 1995. 293 p.
 9. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Karger, 2020. 163 p.
 10. Amiani S, Pierini V, Pellanera F, et al. Chromotripsis is a frequent event and underlies typical genetic changes in early T-cell precursor lymphoblastic leukemia in adult. *Leukemia*. 2022 Aug 16;36(11):3677–2585.
 11. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostic and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2020 Jan 14;4(1):218–228.
 12. Andreiva SV, Korets KV, Skorokhod IM. Cytogenetic characteristics types of variant translocations t(9; 22)(q34; q11) in patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia. *Hematology & blood transfusion: interdepartmental collection*. 2021;41:24–37.
 13. Kantarjian H, Short JN, Jain N, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-month-follow-up results. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):493–501.

14. Haddad FG, Short NJ. Evidence-based-minireview: What is the optimal tyrosine kinase inhibitor for adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1): 213–217
15. Wanl LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. Cell Physiol Biochem 2018; 51:2647-2693
16. Galuzzi L, Vitale I, Aaronson S, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. Cell Death Differ. 2018.25:486–541.
17. McBride A, Houtmann S, Wilde L, et al. The role of inhibitors of apoptosis in acute leukemias and myelodysplastic syndrome. Front Oncol. 2019 March 27;9:192.
14. Haddad FG, Short NJ. Evidence-based-minireview: What is the optimal tyrosine kinase inhibitor for adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1): 213–217
15. Wanl LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. Cell Physiol Biochem 2018; 51:2647–2693
16. Galuzzi L, Vitale I, Aaronson S, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. Cell Death Differ. 2018.25:486–541.
17. McBride A, Houtmann S, Wilde L, et al. The role of inhibitors of apoptosis in acute leukemias and myelodysplastic syndrome. Front Oncol. 2019 March 27;9:192.

Стаття надійшла 19.03.2023 р.
Контакти: office@immd.kiev.ua