

DOI: 10.33741/3083-6883.43.02

УДК: 576.312.36+616.155.392.-037-071

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФІЛАДЕЛЬФІЙСЬКОЇ ХРОМОСОМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ

Зотова О. В.^{1*}, Шалай О. О.¹, Шмигельська С. М.¹, Кароль Ю. С.²,
Логінський В. Є., Новак В. Л.¹

¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» Львів,
Україна;

²КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги», Львів, Україна

Анотація

Вступ. Гострі лейкемії (ГЛ) характеризуються різноманітним клінічним перебігом і різною чутливістю до терапії. Враховуючи значну їхню поширеність, проводиться інтенсивний пошук нових прогностичних критеріїв, які можуть визначити індивідуальний прогноз та підібрати найоптимальнішу тактику лікування хворих на ГЛ. Одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ – філадельфійська (Ph) хромосома – результат транслокації $t(9;22)(q34;q11)$. Частота такої перебудови при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ) становить 1-3 %, при гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) – 15-30 % та при біфенотипових ГЛ – близько 20 %.

Метою дослідження була оцінка діагностичного та прогностичного значення змін каріотипу, зокрема Ph-хромосоми, у хворих на ГЛ.

Матеріали і методи. Цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку та/або периферичної крові проведено у 211 хворих на ГЛ (113 чоловіків та 98 жінок віком від 18 до 85 років). Використовували метод класичної цитогенетики (GTG) та флуоресцентну *in situ* гібридизацію (FISH). Цитогенетичні дослідження було виконано згідно стандартних методик, а каріотипи – описано відповідно до International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024).

Результати. Хромосомні аномалії різного характеру виявлено у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % хворих на ГЛЛ і біфенотипову ГЛ. З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій пацієнтів класифіковано на три групи ризику: з несприятливими цитогенетичними маркерами (26 %), без прогностично значущих маркерів (57 %) та зі сприятливими факторами прогнозу (17 %). Всі Ph-позитивні ГЛ віднесено до групи ризику з несприятливими маркерами. Найчастіше Ph-хромосому виявляли при ГЛЛ (21 %) та біфенотиповій ГЛ (17 %).

Висновки. Частота виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипову ГЛ становила 1 %, 21 % та 17 %, відповідно. Пацієнтів з Ph-хромосомою віднесено до підгрупи ГЛ з найгіршим прогнозом. У 64 % обстежених пацієнтів з Ph-позитивними ГЛЛ спостерігали додаткові аномалії різного характеру. Крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, біфенотипова гостра лейкемія, каріотип, цитогенетичні аберації, філадельфійська хромосома, діагноз, прогноз.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PHILADELPHIA CHROMOSOME IN ACUTE LEUKEMIA

Zotova O. V.^{1*}, Shalay O. O.¹, Shmyhelska S. M.¹, Karol Y. S.², Loginsky V. Ye.,
Novak V. L.¹

¹SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²MNE «Lviv Territorial Medical Union «Clinical Hospital for Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care»», Lviv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Acute leukemias (AL) are characterized by different clinical courses and different sensitivity to therapy. Taking into consideration their significant prevalence, an intensive search for new prognostic criteria is conducted that may determine individual prognosis and define the most appropriate treatment approach for patients with AL. One of the most prognostically unfavorable rearrangements in AL is the Philadelphia (Ph) chromosome, resulting from the t(9;22)(q34;q11) translocation. The frequency of such rearrangement is 1-3 % in acute myeloid leukemia (AML), 15-30 % in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and about 20 % in mixed-phenotype AL.

Aim of the investigation was to detect diagnostic and prognostic significance of karyotype changes, in particular the Ph chromosome, in patients with AL.

Materials and methods. Cytogenetic investigations of bone marrow and/or peripheral blood cells from 211 patients with AL was performed (range: 18-85 years, 113 males and 98 females). The method of conventional cytogenetics (GTG) and fluorescence in situ hybridization (FISH) were used. Cytogenetic methods were performed using standard techniques and karyotypes were described according to the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024).

Results. Chromosomal abnormalities of various kinds were found in 58 % patients with AML and 67 % patients with ALL and mixed-phenotype AL. Taking into consideration the identified cytogenetic abnormalities patients were classified by risk groups: with unfavorable cytogenetic markers (26 %), without significant prognostic markers (57 %) and with favorable prognostic factors (17 %). All Ph-positive AL were classified to the risk group with unfavorable markers. The Ph chromosome was most frequently detected in ALL (21 %) and mixed-phenotype AL (17 %).

Conclusions. The frequency of Ph chromosome in patients with AML, ALL and mixed-phenotype AL was 1 %, 21 % and 17 %, respectively. Patients with Ph chromosome were classified to the subgroup of AL with the worst prognosis. Additional abnormalities of various kinds were observed in 64 % of examined patients with Ph-positive ALL. Besides the analysis of differential banding pattern chromosomes for AL patients it is necessary to apply molecular genetic studies.

Keywords: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, mixed-phenotype acute leukemia, karyotype, cytogenetic aberration, Philadelphia chromosome, diagnosis, prognosis.

Вступ

Гострі лейкемії (ГЛ) характеризуються різноманітним клінічним перебігом і різною чутливістю до терапії. Враховуючи значну їх поширеність, проводиться інтенсивний пошук нових прогностичних критеріїв, які можуть визначити індивідуальний прогноз та підібрати найоптимальнішу тактику лікування хворих на ГЛ. Ключова подія у розвитку ГЛ – перебудова геному

клітин-попередників, внаслідок чого на молекулярному рівні настає порушення контролю клітинного циклу, процесів транскрипції та трансляції основних білків-регуляторів. На сучасному рівні знань стала очевидною потреба переоцінки відомих прогностичних критеріїв, що базуються, переважно, на клінічних та рутинних гематологічних тестах. Набула актуальності проблема розробки нових прогностичних систем, що паралельно із загальноприйнятими дослідженнями, враховували б найбільш специфічні ознаки патологічних клонів: геном клітин лейкоемічного клону та його аномалії. Пошкодження геному лейкоемічних клітин супроводжуються хромосомними перебудовами (транслокації, інверсії, делеції, моносомії, додаткові копії хромосом та ін.) і можуть бути виявлені з допомогою методів класичної цитогенетики та молекулярно-генетичних методів. Хромосомні аномалії різного характеру виявляються у 50-60 % хворих на гостру мієлоїдну лейкоемію (ГМЛ) [1, 2], 60-85 % хворих на гостру лімфобластну лейкоемію (ГЛЛ) [1, 3] та 60-90 % [4] хворих на змішано-лінійні ГЛ. Спектр цих аберацій при ГЛ має важливе прогностичне значення. Одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ – філадельфійська (Ph) хромосома – результат транслокації $t(9;22)(q34;q11)$. Частота такої перебудови при ГМЛ становить 1-3 % [5], при ГЛЛ – 15-30 % [6] та при біфенотипових ГЛ – близько 20 % [7].

В останні роки показано, що деякі генетичні перебудови при ГЛ (субмікроскопічні або «приховані» перебудови, які не викликають змін морфології хромосом; мутації генів різного типу) можна виявити лише з допомогою молекулярно-генетичних методів. Тому, крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження для виявлення «прихованих» змін, зокрема метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Метою дослідження була оцінка діагностичного і прогностичного значення змін каріотипу, зокрема філадельфійської хромосоми, у хворих на ГЛ.

Матеріали і методи

Цитогенетичні дослідження клітин периферичної крові (ПК) та/або кісткового мозку (КМ) проведено у 211 пацієнтів з ГЛ, що перебували у гострій стадії захворювання. Серед яких у 148 діагностовано ГМЛ, у 57 – ГЛЛ та у 6 – біфенотипову ГЛ. Діагностику ГЛ здійснювали на основі результатів клінічного обстеження, цитологічного, цитохімічного та імунофенотипового дослідження. Пацієнтів з ГМЛ розділено на варіанти за класифікацією ФАБ: М0 (10 хворих), М1 (24), М2 (33), М3 (28), М4 (31), М5 (11), М6 (4), не встановлено (7), а при ГЛЛ виділено В-клітинну (44 хворих) та Т-клітинну (13) лейкемію. Обстежено пацієнтів віком від 18 до 85 років, серед них 113 чоловіків і 98 жінок. Усі хворі були госпіталізовані до гематологічного відділення ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» (ДУ ІПКТМ) або відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги». Відповідність дослідження етичним стандартам схвалено комітетом з етики ДУ ІПКТМ. Усі хворі дали свою згоду на участь у дослідженні.

Зразки бластних клітин від хворих отримували шляхом аспіраційної біопсії КМ та під час венепункції. Використовували загальноприйнятий метод 24- та 48-годинного культивування клітин КМ та/або ПК *in vitro*. Обробку клітин проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дію колхіцину, гіпотонізацію, фіксацію і приготування препаратів. Аналіз метафазних хромосом проводили із застосуванням G-методики диференційного забарвлення [8-11]. Забарвлені препарати аналізували при збільшенні $\times 1000$ під світловим мікроскопом Olympus BX41 (Olympus, Японія) з використанням системи для хромосомного аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). Проводили аналіз не менше 20 метафазних пластинок. Роздільна здатність аналізу становила 200-500 сегментів на гаплоїдний набір. У частині випадків мітози були відсутні або ж їх якість незадовільна. За відсутності придатних до аналізу метафазних пластинок додатково

застосовували метод FISH з мітками AML1/ETO Translocation, Dual Fusion Probe; PML/RARA Translocation, Dual Fusion Probe; CBFB/MYH11 Translocation, Dual Fusion Probe; BCR/ABL Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія). Підготовку препаратів та процедуру гібридизації здійснювали за Pinkel et al. [12] з урахуванням рекомендацій виробника мітки. Аналізували не менше 400 клітин.

Всі дослідження виконано у лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ ІПКТМ, зав. лабораторії – к.мед.н., с.н.с. Шалай О.О., свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 050/24, чинне до 11 серпня 2029 року. При аналізі та описі результатів дотримувались критеріїв International System for Human Cytogenomic Nomenclature – ISCN, 2024 [13].

Статистичну обробку результатів цитогенетичного аналізу виконали за допомогою пакетів прикладних програм IBM SPSS Staticstics Version 28 (IBM, USA).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів цитогенетичних досліджень проведено окремо у трьох групах хворих залежно від типу ГЛ. Перша група включала 148 хворих на ГМЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 79 (53 %) пацієнтів. Серед них в 24 хворих встановлено наявність множинних змін каріотипу (≥ 3), в 14 пацієнтів – двох перебудов у каріотипі та у 41 – однієї аномалії. У 7 хворих придатних для аналізу метафазних пластинок не отримано, однак дослідження FISH показало наявність химерних генів *PML::RARa* (6 пацієнтів) і *CBFB::MYH11* (1 хворий). Загалом, у 86 (58 %) із 148 обстежених пацієнтів з ГМЛ спостерігали різного характеру цитогенетичні перебудови. У зразках, отриманих від 62 (42 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

Серед 148 обстежених пацієнтів з ГМЛ Ph-хромосому виявлено лише в 2 хворих (за класифікацією ФАБ варіант M1), що становило 1 %. Це була єдина зміна каріотипу в обидвох пацієнтів (табл. 1, № № 1-2, рис. 1). Наявність химерного гена *BCR::ABL1* було підтверджено дослідженням FISH.

Таблиця 1. Результати цитогенетичних досліджень у хворих на Рн-
позитивні ГЛ

№ з/п	Вік	Стать	Варіант ГЛ	Каріотип	FISH
1	43	Ч	ГМЛ М1	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY[6]	<i>BCR::ABL1</i> (50 %)
2	66	Ж	ГМЛ М1	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[18]/46,XY[2]	<i>BCR::ABL1</i> (78 %)
3	28	Ж	В-ГЛЛ	57,XX,+X,+2,+4,+6,+8,t(9;22) (q34;q11),+11,+14,+17,+21,+21, +der(22)t(9;22)[20]	<i>BCR::ABL1</i> (73 %)
4	36	Ж	Т-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11), +der(22)t(9;22)[9]/46,XX[11]	<i>BCR::ABL1</i> (70 %)
5	50	Ж	В-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22) t(9;22)[10]/46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX [4]	<i>BCR::ABL1</i> (87 %)
6	34	Ч	В-ГЛЛ	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY, del(7)(q31),t(9;22)(q34;q11)[3]/47,XY, t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[3]	<i>BCR::ABL1</i> (96 %)
7	73	Ж	В-ГЛЛ	48,XX,t(9;22)(q34;q11),+12, +der(22)t(9;22)[8]/47,XX,+12[12]	<i>BCR::ABL1</i> (71 %)
8	58	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,del(11)(q23),t(9;22) (q34;q11)[4]/46,XX,-7,del(11)(q23), t(9;22)(q34;q11),+mar[5],46,XX,-7, t(1;11)(q25;q23),t(9;22)(q34;q11), +mar[3]/47,XX,-7,t(1;11)(q25;q23), t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22), +mar[3]/46,XX[6]	<i>BCR::ABL1</i> (77 %)
9	18	Ч	В-ГЛЛ	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17[3]/ 46,XY[17]	<i>BCR::ABL1</i> (81 %)
10	22	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XX[32]	<i>BCR::ABL1</i> (12 %)
11	27	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[14]	<i>BCR::ABL1</i> (93 %)
12	33	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	<i>BCR::ABL1</i> (91 %)
13	35	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[22]	<i>BCR::ABL1</i> (63 %)
14	45	Ч	В-ГЛЛ	Відсутні метафази	<i>BCR::ABL1</i> (79 %)
15	20	Ч	Біфено- типова ГЛ	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[20]	<i>BCR::ABL1</i> (66 %)

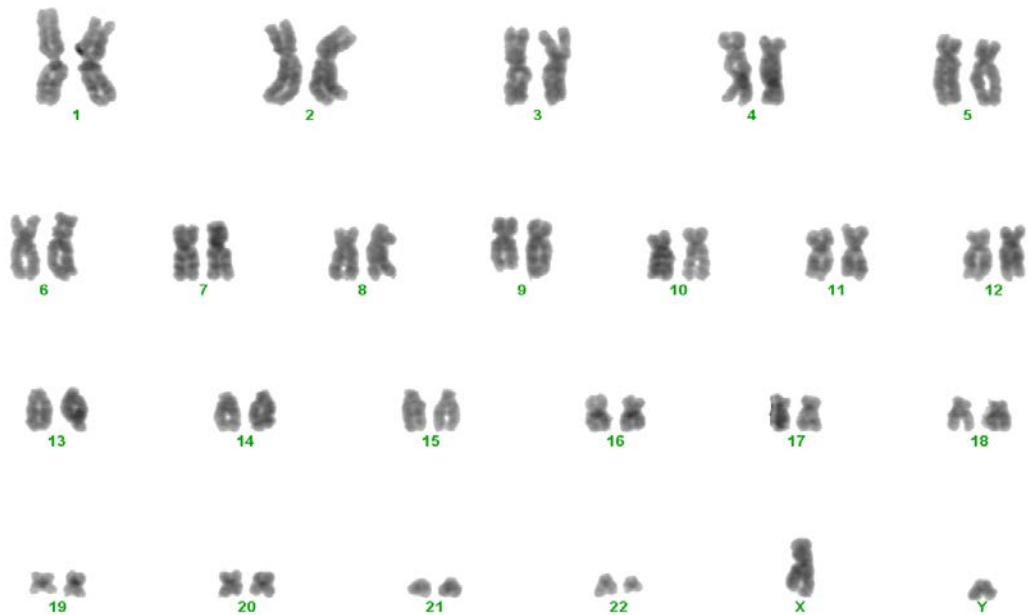


Рисунок 1. Каріотип хворого № 1 – 46,XY,t(9;22)(q34;q11).
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

У другу групу увійшло 57 хворих на ГЛЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 37 (65 %) пацієнтів. Серед них у 17 хворих виявлено множинні зміни каріотипу (≥ 3), в 8 пацієнтів – дві перебудови в каріотипі та у 12 – одну аномалію. У 1 хворого придатних для аналізу метафазних пластинок не отримано, однак дослідження FISH показало наявність химерного гена *BCR/ABL*. Загалом, у 38 (67 %) із 57 обстежених хворих на ГЛЛ встановлено цитогенетичні аномалії різного характеру. У зразках, отриманих від 19 (33 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

Серед 57 обстежених пацієнтів з ГЛЛ Ph-хромосому виявлено в 11 хворих (табл. 1, № № 3-14). В 4 (36 %) із них була це була єдина зміна у каріотипі, тоді як у 7 (64 %) хворих, крім Ph-хромосоми, виявлено додаткові аберації. Серед них в 1 пацієнта, поряд з Ph-хромосомою, спостерігали трисомію 17 (+17) (рис. 2). У 6 хворих виявлено додаткові похідні хромосоми 22, що утворились в результаті t(9;22)(q34;q11), які входили до складу комплексного каріотипу поряд з іншими множинними аномаліями (рис. 3).

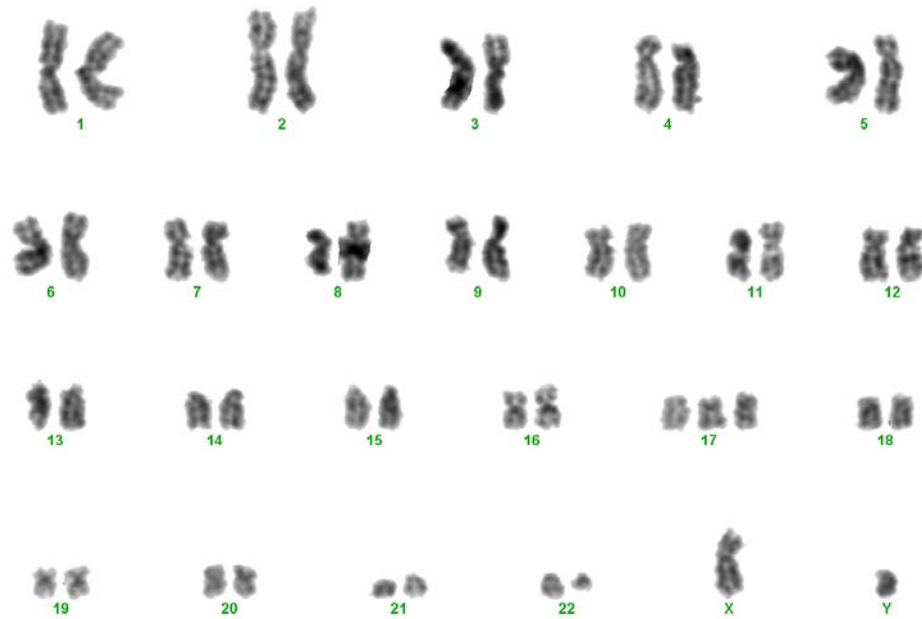


Рисунок 2. Каріотип хворого № 9 – 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17.
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

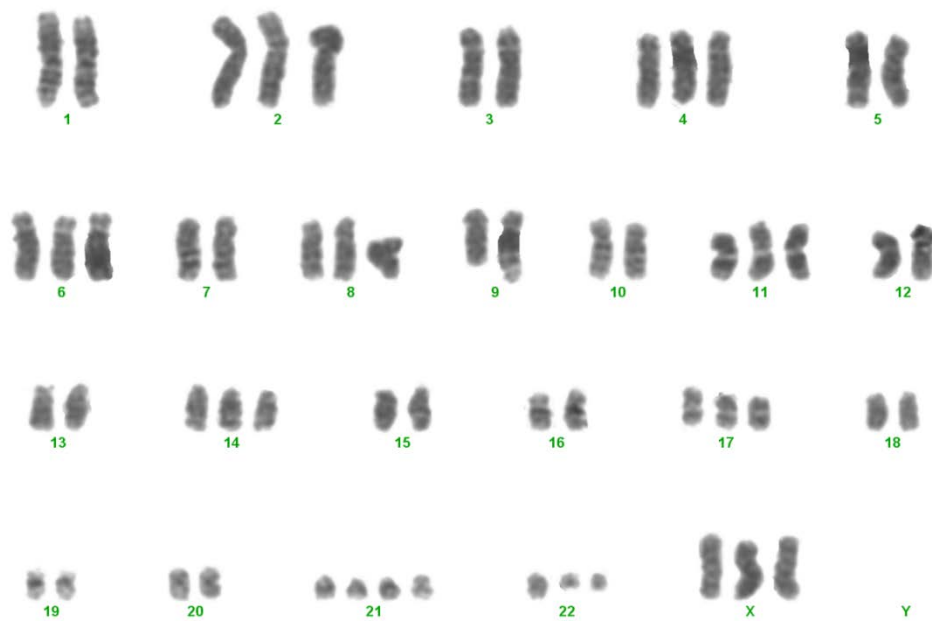
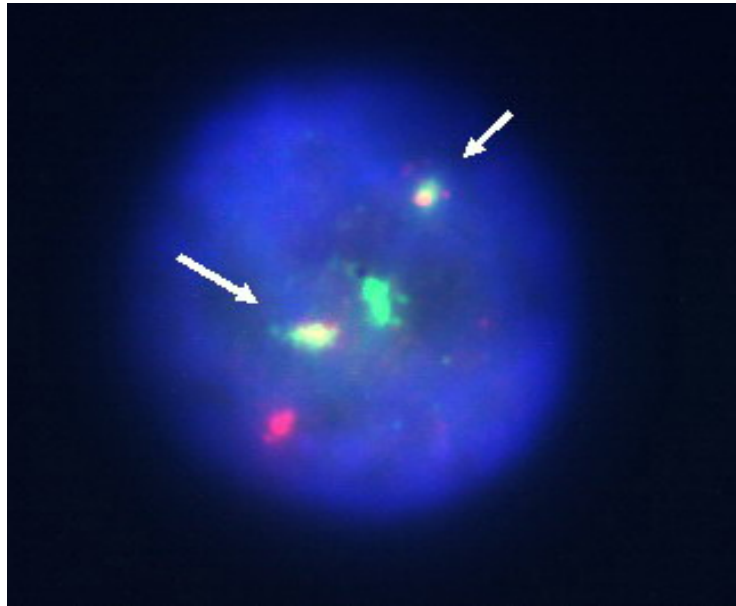


Рисунок 3. Каріотип хворої № 3 – 57,XX,+X,+2,+4,+6,+8,t(9;22)(q34;q11),
+11,+14,+17,+21,+21,+der(22)t(9;22).
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

У всіх вищезгаданих хворих на Rh-позитивну ГЛЛ наявність химерного гена *BCR::ABL1* було підтверджено дослідженням FISH. Крім цього в одного хворого провести каріотипування було неможливо через відсутність придатних

для аналізу метафазних пластинок у дослідженому матеріалі, однак підтверджено наявність фузійного гена *BCR::ABL1* з допомогою FISH (рис. 4).



*Рисунок 4. Результат FISH-аналізу при виявленні химерного гена *BCR::ABL1* із застосуванням флуоресцентної мітки *BCR/ABL Translocation, DF Probe* у хворого № 14. Стрілками вказані два колокалізаційні сигнали жовтого кольору*

Таким чином, загалом, у 12 із 57 обстежених пацієнтів з ГЛЛ (11 випадків В-клітинної та 1 випадок Т-клітинної ГЛЛ) було виявлено Ph-хромосому та/або відповідний химерний ген *BCR::ABL1*, що становило 21 %.

Третя група включила 6 пацієнтів з біфенотиповою ГЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 4 (67 %) пацієнтів. Серед них у 3 хворих виявлено дві перебудови в каріотипі, а у 1 – одну аномалію. У зразках, отриманих від 2 (33 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. В цій групі Ph-хромосому встановлено в одного пацієнта (табл. 1, № 15, рис. 5), крім якої спостерігали ще й додаткову перебудову – трисомію 21 хромосоми (+21), що становило 17 %.

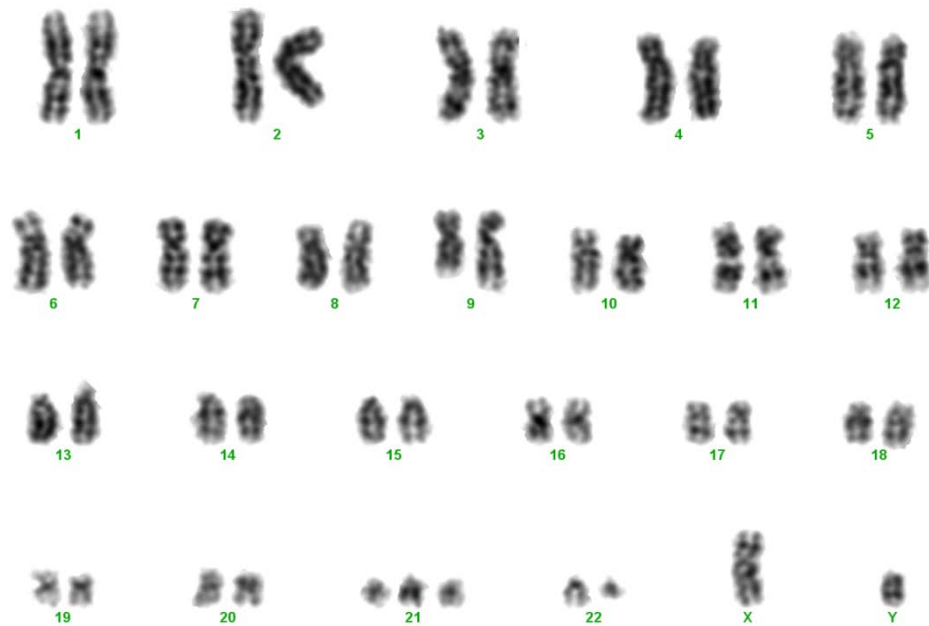


Рисунок 5. Каріотип хворого № 15 – 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21.
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

За повідомленнями літератури при цитогенетичному дослідженні клональні хромосомні аномалії різного характеру виявляються у 50-60 % хворих на ГМЛ [1, 2], 60-85 % пацієнтів з ГЛЛ [1, 3] та 60-90 % хворих на змішано-лінійні ГЛ [4]. Слід зазначити, що в дослідній групі аномалії каріотипу спостерігали у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % пацієнтів з ГЛЛ і біфенотиповими ГЛ, і ці показники збігаються з повідомленнями літератури [1-4].

В обстеженій групі хворих було виявлено діагностичні аномалії та підтверджено варіант ГЛ відповідно до останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [14-16]. Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГЛ згідно рекомендацій ELN [17, 18] на три групи ризику прогнозу хвороби. Перша група включила 54 хворих (26 %) з несприятливими цитогенетичними маркерами, а саме: перебудовами 3q21q26, del(5q), del(7q), моносомією 7 при ГМЛ, гіподиплоїдним набором хромосом, t(4;11)(q21;q23) при ГЛЛ та t(9;22)(q34;q11), химерним геном *BCR::ABL1*, комплексним каріотипом (≥ 3 перебудов) при усіх типах ГЛ. До другої групи увійшли 121 пацієнт (57 %), у яких не було виявлено прогностично значущих

цитогенетичних маркерів. Це група з проміжним або нез'ясованим прогнозом, до її складу включено хворих з нетиповими чи рідкісними абераціями та з нормальним каріотипом. Третя група об'єднала 36 хворих на ГЛ (17 %) зі сприятливими факторами прогнозу – ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q21)$, $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$, химерними генами *RUNX1::RUNX1T1*, *PML::RARA*, *CBFB::MYH11* та ГЛЛ з масивною гіпердиплоїдією (51-67 хромосом).

На основі проведеного цитогенетичного аналізу було побудовано кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра хворих на ГЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3). Встановлено вірогідну різницю виживання пацієнтів з ГМЛ різних прогностичних груп (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 24,82; $p = 0,001$) (рис. 6). Різниця у виживанні хворих на ГЛЛ різних груп – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 5,71; $p = 0,058$) (рис. 7).

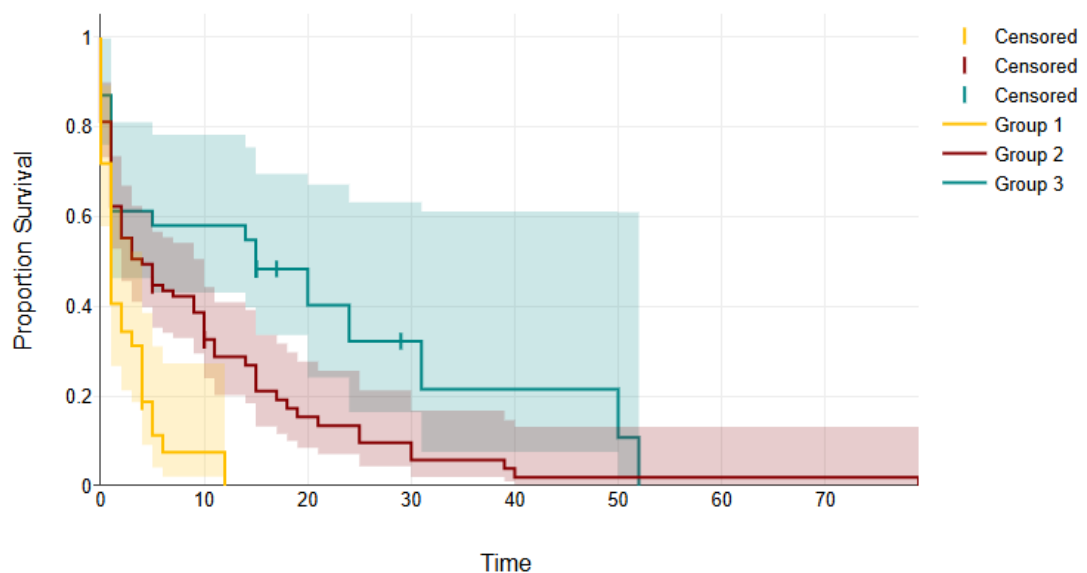


Рисунок 6. Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГМЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 24,82; $p = 0,001$

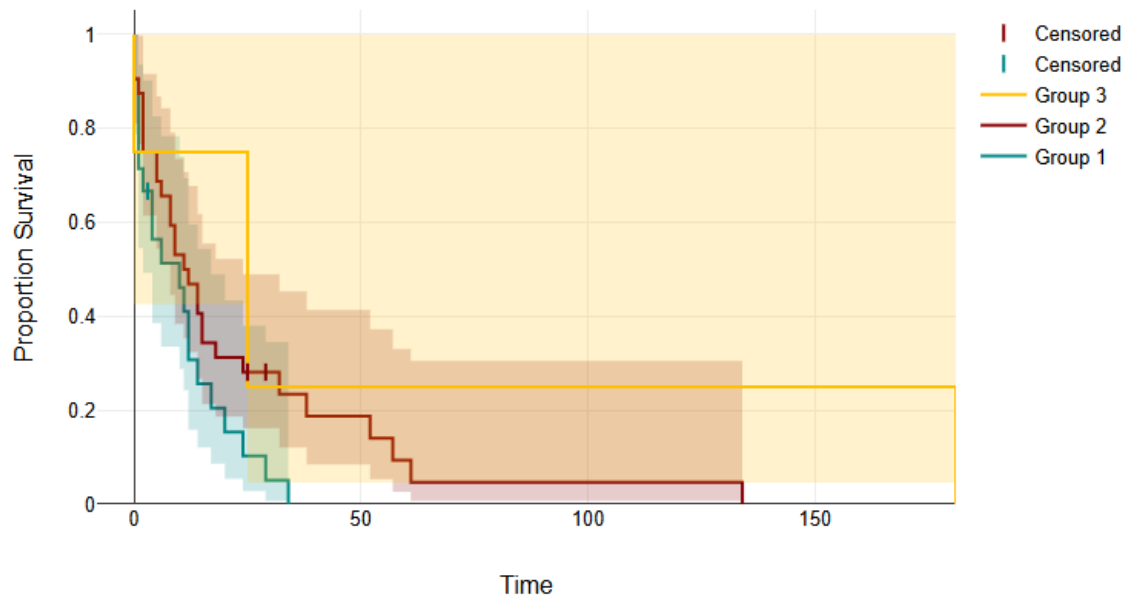


Рисунок 7. Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГЛЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 5,71; $p = 0,058$

Пацієнтів з філадельфійською хромосомою згідно рекомендацій ELN [17, 18] віднесено до першої групи ризику. Транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ – одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ. Цю аномалію спостерігають у 1-3 % пацієнтів з ГМЛ [5], 15-30 % хворих на ГЛЛ [6] та близько 20 % пацієнтів з біфенотиповими ГЛ [7]. В результаті цієї аберації утворюється химерний ген $BCR::ABL1$, білковий продукт якого характеризується сильною тирозинкіназною активністю та відіграє ключову роль в патогенезі, як хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), так і Ph-позитивних ГЛ. Молекулярна маса цього білка у 1/3 хворих на Ph-позитивну ГЛЛ, як і у більшості хворих на ХМЛ, становить 210-kD (P210), тоді як у 2/3 хворих на Ph-позитивну ГЛЛ молекулярна маса білка рівна 190-kD (P190), що не характерно для пацієнтів з ХМЛ, хоча зустрічається в поодиноких випадках [1]. Частота виявлення Ph-хромосоми при ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипових ГЛ в нашому дослідженні співпадає з літературними даними (1 %, 21 % та 16 %, відповідно) [5-7]. У 50 % хворих на Ph-позитивну ГЛЛ, крім $t(9;22)(q34;q11)$, виявляють додаткові перебудови каріотипу [1]. Так, у 64 % обстежених пацієнтів з Ph-

позитивними ГЛЛ ми спостерігали додаткові аномалії різного характеру (+8, +17, del(7)(q31), del(11)(q23), t(1;11)(q25;q23), +der(22)t(9;22)(q34;q11) та інші). В 1 хворої t(9;22)(q34;q11) була виявлена у складі гіпердиплоїдного каріотипу (57 хромосом у наборі). Такі показники відповідають даним літератури [1].

Виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на ГЛ передбачає включення у схеми поліхіміотерапії інгібіторів тирозинкінази. Для пацієнтів з t(9;22)(q34;q11) рекомендовано проведення аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин вже у першій ремісії [5-7].

Таким чином, сучасний стандарт діагностики ГЛ повинен поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою бластів, включати також і дослідження цитогенетичних та молекулярно-генетичних ознак лейкоемічних клітин. Сукупність цих методів дозволяє не тільки індивідуалізувати лікування відповідно до прогностичних факторів ризику, але й є основою для розуміння патогенезу і біологічної природи ГЛ. Дуже важливе проведення цитогенетичного дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи були виявлені аномалії первинно, чи вони виникли під час еволюції хвороби або індуковані лікуванням.

Висновки

Цитогенетичні методи дослідження дозволили виявити хромосомні аномалії різного характеру у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % пацієнтів з ГЛЛ і біфенотиповими ГЛ. Частота виявлення Ph-хромосоми при ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипових ГЛ становила 1 %, 21 % та 16 %, відповідно. У 64 % обстежених пацієнтів з Rh-позитивними ГЛЛ спостерігали додаткові аномалії різного характеру. Хворих класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (26 %), група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів (57 %) та група із сприятливими факторами прогнозу (17 %). Встановлено вірогідну різницю виживання пацієнтів з ГМЛ різних прогностичних груп ($p = 0,001$). Різниця у виживанні

хворих на ГЛЛ різних груп – на межі статистичної достовірності ($p = 0,058$). Пацієнти з $t(9;22)(q34;q11)$ віднесені до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу. Підтверджено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження для діагностики, прогнозування перебігу та підбору тактики лікування ГЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження хворих на ГЛ. Крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" "Дослідити особливості цитоморфологічних, імунофенотипових, цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних ознак лейкоцитарних клітин та факторів пухлинного мікрооточення при BCR/ABL-позитивних гострих лейкеміях та оцінити взаємозв'язок з клінічними проявами, перебігом та відповіддю на лікування" (№ державної реєстрації: 0124U003739).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Heim S., Mitelman F. Cancer Cytogenetics. 4 ed. NY: Wiley-Blackwell; 2015. 648 p. DOI: 10.1002/9781118795569.
2. Snaith O., Poveda-Rogers C., Laczko D., Yang G., Morrisette J.J. Cytogenetics and genomics of acute myeloid leukemia. Best Practice and Research Clinical Haematology. 2024; 37(1):101533. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101533.
3. Iacobucci I., Mullighan C.G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(9):975-83. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
4. Manola K.N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. British Journal of Haematology. 2013; 163:24-39. DOI: 10.1111/bjh.12484.
5. Gajendra S., Sahoo M.K. Philadelphia-positive acute myeloid leukemia: a rare entity. Journal of Neoplasm. 2016; 1(1-2):1-3. DOI: 10.217672576-3903.100002.
6. Passet M., Kim R., Clappier E. Genetic subtypes of B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood. 2025; 45(14):1451-63. DOI: 10.1182/blood.2023022919.
7. Patel S.S., Weinberg O.K. Diagnostic workup of acute leukemias of ambiguous lineage. American Journal of Hematology. 2020; 95(6):718-22. DOI: 10.1002/ajh.25771.
8. Андреева С.В., Дроздова В.Д. Стандарти аналізу препаратів хромосом при неоплазіях кровотворення (методичні рекомендації). Київ; 2007. 44 с.
9. Pienkowska-Grela B. Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematologicznych (poradnik). Warszawa: Centrum Onkologii; 2004. 59 p.
10. Hui E.K.C., Wan T.S.K., Ng M.H.L. Chromosome preparation for myeloid malignancies. Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology. 2017; 1541(11-7). DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_2.
11. Shago M. Chromosome preparation for acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology. 2017; 1541(19-31). DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2.

12. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1986; 83(9):2934-8. DOI: 10.1073/pnas.83.9.2934.
13. Hastings R.J., Moore S., Chia N. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Basel: S. Karger; 2024. 224 p. DOI: 10.1159/000538512.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
15. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7):1703-19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., de Oliveira Araujo I.B., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7):1720-48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
17. Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12):1345-77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
18. Gokbuget N., Boissel N., Chiaretti S., Dombret H., Doubek M., Fielding A., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024; 143(19):1903-30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.

Стаття надійшла 08.09.2025 р.

Контакти: Олена Зотова lnkzotova@gmail.com