

DOI: 10.33741/0435-1991.41.02

ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРІАНТНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ t(9;22)(q34;q11) У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ДІАГНОСТУВАННІ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

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

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

² ТОВ «ІММД» Київ, Україна

³ ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України» Київ, Україна

Резюме

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є набутим генетичним мієлопроліферативним новоутворенням, яке виникає внаслідок збалансованої транслокації t(9;22)(q34;q11) – філадельфійської (Ph⁺) хромосоми, в результаті якої формується химерний ген BCR-ABL1. За даними деяких досліджень варіантні форми транслокації t(9;22)(q34;q11) (vPh⁺) є нечутливими до терапії інгібіторами BCR-ABL тирозинкінази.

Метою роботи було встановлення частоти та форм варіантних транслокацій t(9;22) у пацієнтів на час встановлення діагнозу ХМЛ.

Матеріали і методи. Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження виконані для 211 пацієнтів на час встановлення діагнозу ХМЛ, які зареєстровані впродовж 2017–2021 рр. Препарати метафазних хромосом готували згідно із загальноприйнятою методикою і забарвлювали GTG-методом. Аналізували не менше 20 метафазних пластинок при каріотипуванні та 100 інтерфазних ядер при i-FISH.

Результати. Отримані результати каріотипування 95 випадків були поділені на чотири групи: 1) випадки з класичною транслокацією t(9;22) – 83,1 %; 2) класична транслокація t(9;22) у поєднанні з кількісними та структурними аномаліями хромосом – 9,5 %; 3) варіантні форми vPh⁺ – 6,3 % і 4) vPh⁺ у поєднанні з кількісними та структурними аномаліями хромосом – 1,0 % випадків. Серед кількісних аномалій хромосом реєстрували трисомії хромосом 8, 9, 11, 18, 19 та моносомії статевих хромосом X, Y і аутосом 13, 20. Додатковий білятетраплоїдний клон зареєстровано у 37 каріотипах. У 9 випадках встановлено подвоєння первинної транслокації t(9;22) у білятетраплоїдному клоні (6 випадків) і наявність однієї t(9;22) у білятетраплоїдному клоні (3 випадки). Це ставить питання про можливі два шляхи формування білятетраплоїдних клонів. I-FISH дослідження виконано у 150 випадках, з яких у 34 було проведено також

каріотипування. Частота атипичної гібридизації склали – 31,3 % (47 випадків). З них було виділено чотири домінуючі форми $vPh+$: 2R2G1F – 13,3 %; 3R3G1F – 7,3 %; 2R3G1F – 5,3 %; 3R2G1F – 4,0 %. Одночасне виконання каріотипування та *i*-FISH доводить необхідність проведення обох методів дослідження на час встановлення діагнозу ХМЛ, оскільки вони доповнюють один одного, що допомагає розкриттю повної цитогенетичної картини формування аномального клону.

Висновки. Відповідно до отриманих нами результатів та у порів'янні з даними інших авторів підтверджується думка, що для розкриття повної цитогенетичної картини необхідно одночасне проведення двох методів дослідження. Зроблено припущення про різні шляхи формування білятрапаллоїдних клонів та багатоступеневий процес формування $vPh+$. Більш чутливим для виявлення $vPh+$ клонів є *i*-FISH метод (31,3 % проти 6,3 % методом каріотипування).

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, філадельфійська хромосома, варіантна транслокація, флюорисцентна *in situ* гібридизація.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CYTOGENETIC CHARACTERISTICS TYPES OF VARIANT TRANSLOCATIONS $t(9; 22)(q34; q11)$ IN PATIENTS AT DIAGNOSIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

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

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

² LLC «IMMD», Kyiv, Ukraine

³ SI «Scientific and Practical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine» Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) is an acquired genetic disease that results from a balanced translocation $t(9;22)(q34;q11)$ – Philadelphia ($Ph+$) chromosome, as a result of this translocation is formed chimeric BCR-ABL1 gene. According to some studies, variant forms of translocation $t(9;22)(q34;q11)$ ($vPh+$) are insensitive to BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors.

The aim of the study was the establishment of the frequency and forms of variant translocations $t(9,22)$ in patients at the time of diagnosis of CML.

Materials and methods. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies were performed for 211 patients at the time of diagnosis of CML, that were registered during 2017–2021. Slides of metaphase chromosomes were prepared according to standard procedure and stained by the GTG method. At least 20 metaphase plates by karyotyping and 100 interphase nuclei by *i*-FISH were analyzed.

Results. The obtained results of 95 cases karyotyping were divided into four groups: 1) cases with classical translocation $t(9;22)$ – 83.1 %; 2) classical translocation $t(9;22)$ in combination with quantitative and structural chromosome abnormalities – 9.5 %; 3) variant forms of $vPh+$ – 6.3 % and 4) $vPh+$ in combination with quantitative and structural chromosome abnormalities – 1.0 % of cases. Among the quantitative chromosome abnormalities, trisomy of chromosomes 8, 9, 11, 18, 19 and monosomy of sex chromosomes X, Y, and autosomes 13, 20 were registered. An additional near tetraploid clone was registered in 37 karyotypes. In 9 cases, the doubling of the primary translocation $t(9;22)$ in the near tetraploid clone (6 cases) and the presence of one $t(9;22)$ in the near tetraploid clone (3 cases). This raises the question of two possible ways of forming near tetraploid clones. The *i-FISH* study was performed in 150 cases, of which 34 were also karyotyped. The frequency of atypical hybridization was 31.3 % (47 cases). Of these, four dominant forms of $vPh+$ were identified: $2R2G1F$ – 13.3 %; $3R3G1F$ – 7.3 %; $2R3G1F$ – 5.3 %; $3R2G1F$ – 4.0 %. Simultaneous performance of karyotyping and *i-FISH* proves the need for both research methods at the time of diagnosis of CML, as they complement each other, at helps to reveal the complete cytogenetic picture in the abnormal clone formation.

Conclusions. According to our results and in comparison with the data of other authors, the opinion is confirmed that the disclosure of the complete cytogenetic picture requires the simultaneous conduct of two research methods. Assumptions have been made about different ways of forming near tetraploid clones and the multistage process of $vPh+$ formation. More sensitive for the detection of $vPh+$ clones is the *i-FISH* method (31.3 % vs. 6.3 % by karyotyping).

Keywords: chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, variant translocation, fluorescence in situ hybridization.

Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – набуте клональне мієлопроліферативне новоутворення, що характеризується порушенням регуляції формування та неконтрольованої проліферації зрілих гранулоцитів з нормальною диференціацією. Захворювання виникає в результаті мутацій в геномі мультипотентної гемопоетичної стовбурової клітини та складає приблизно 15 % всіх новоутворень кровотворної тканини і зустрічається з частотою 1,9 випадів на 100 000 дорослого населення [1]. ХМЛ – захворювання середнього віку з піком прояву 40–50 років. Причина виникнення – невідома, але у деяких пацієнтів в анамнезі зафіксовано хіміо-та/або радіотерапію [2]. ХМЛ є результатом формування збалансованої транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ – філадельфійська ($Ph+$) хромосома, в результаті якої формується химерний ген *BCR-ABL1* [3]. Вперше аномалія була описана в 1960 році Nowell та Hungerford [4].

Класична транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ реєструється у 90–95 % пацієнтів з ХМЛ. У результаті даної перебудови формуються два химерних

гена: на хромосомі 9 – ген *ABL1-BCR*, а на хромосомі 22 – ген *BCR-ABL1*. Провідну роль у патогенезі захворювання відіграє гібридний ген *BCR-ABL1* та лише у 5–8% хворих виявляють варіантні комплексні транслокації (*vPh+*), що пов'язані із злиттям гену *BCR* з однією або більше хромосом [5]. Окрім того, менше ніж у 1% випадків фіксують приховані (криптичні) перебудови (дану транслокацію не можливо зареєструвати при каріотипуванні, але можна виявити за допомогою молекулярно-цитогенетичного (FISH) та молекулярно-генетичного досліджень (ПЛР) за наявністю химерного гена *BCR-ABL1*. Таку перебудову називають «замаскована філадельфійська хромосома» [6].

Механізми формування варіантних транслокацій не повністю зрозумілі та вивчені. На даний момент запропоновано два основних механізми їх формування: одноступеневий (точки розривів відбуваються одночасно на трьох і більше хромосомах, які залучені до перебудови) та двоступеневий (після утворення типової транслокації *t(9;22)* утворюється наступна хромосомна аномалія із залученням інших хромосом) [7].

Прогностичне значення *vPh+* досить суперечливе. Одні дослідники вказують, що пацієнти з *vPh+* мають гірший прогноз перебігу захворювання, ніж з класичною *Ph+*, інші ж – зазначають, що пацієнти з *vPh+* не відрізняються результатами лікування від пацієнтів із класичною *Ph+* при лікуванні інгібіторами тирозинкінази першої лінії [8–11].

Мета. Визначити частоту та форми варіантних транслокацій *t(9;22)(q34;q11)* у пацієнтів на час встановлення діагнозу хронічна мієлоїдна лейкемія.

Матеріали і методи

До аналізу включено 211 пацієнтів на час встановлення діагнозу ХМЛ із підтвердженою класичною транслокацією *t(9;22)(q34;q11)* або її варіантними формами, які зареєстровані впродовж 2017–2021 рр. Серед пацієнтів було 103 чоловіка та 108 жінок віком від 22 до 80 років (середній вік – 52,2 р.). Аналіз каріотипів на момент встановлення діагнозу проводили в клітинах кісткового мозку (КМ) 95 пацієнтів, і-FISH аналіз проведено на клітинах КМ та периферичної крові (ПК) для 150 пацієнтів, з яких для 34 було виконано і цитогенетичне дослідження. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

У гематологічній характеристиці обстежених пацієнтів вміст лейкоцитів визначався для 163 пацієнтів у хронічній фазі ХМЛ коливалася у межах від $(11,2 \text{ до } 100,0) \times 10^9/\text{л}$, гемоглобіну – від 80 до 102 г/л, тромбоцитів – (від 84 до $304) \times 10^9/\text{л}$; для 48 пацієнтів у фазі акселерації

захворювання – у межах від $(112 \text{ до } 560) \times 10^9/\text{л}$, гемоглобіну – від 80 до 91 г/л, тромбоцитів – (від $109 \text{ до } 456) \times 10^9/\text{л}$.

Для цитогенетичних досліджень препарати метафазних хромосом готували згідно із загальноприйнятою методикою [12] після 24-годинного культивування у поживному середовищі RPMI 1640 з 20,0 % вмістом ембріональної телячої сироватки та гентаміцином і забарвлювали GTG-методом. Роздільна здатність попереккових смужок становила 300–500 на гаплоїдний набір хромосом.

Виявлені хромосомні аномалії описували згідно з міжнародною номенклатурою хромосом людини ISCN 2016 [13]. У дослідженні враховували тільки клональні аномалії хромосом. Нормальним вважали каріотип, коли не менше ніж у 20 проаналізованих і 10 каріотипованих метафазних пластинках не було виявлено хромосомних аномалій.

Каріотиби клітин КМ за структурою клонів були згруповані наступним чином: нормальний (Н), аномальний (А), аномальний та нормальний (А/Н), аномальний та білятетраплоїдний (А/4n), аномальний, білятетраплоїдний та нормальний (А/4n/Н), еволюція клональних аномалій (Е) та еволюція клональних аномалій та білятетраплоїдний (Е/4n).

Дослідження методом FISH проводили на ядрах інтерфазних клітин (i-FISH) після короткотривалого (24-годинного) культивування. Для цього використовували набір: XL *BCR/ABL1* plus (Metasystems, Німеччина). Аналізували щонайменше 100 інтерфазних ядер.

Відсутність транслокації $t(9;22)$ описували як 2R2G, типовий розподіл сигналів при транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ (Ph+) – як 3R3G2F (R – червоний сигнал (хромосома 9), G – зелений сигнал (хромосома 22), F – «зливний» сигнал) (рис. 1).

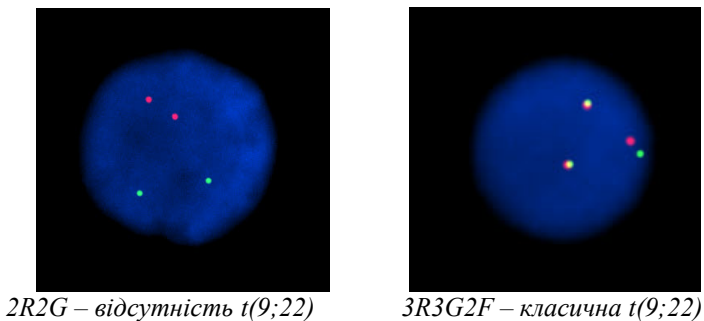


Рисунок 1. Варіанти розподілу сигналів при i-FISH дослідженні на наявність химерного гену *BCR-ABL1*

Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Olympus BX40 (Olympus, Japan) з використанням програмного забезпечення «Lucia FISH Кагуо 3.1». Зображення метафазних пластинок (каріотипування) та інтерфазних ядер (i-FISH) аналізували і фотографували при збільшенні $\times 1000$ з відповідними фільтрами.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програми «Excel».

Результати та їх обговорення

Цитогенетичний аналіз клітин КМ на час встановлення діагнозу проведено для 95 пацієнтів. Отримані результати були згруповані за структурою клонів. Відсотковий розподіл каріотипів представлено на рисунку 2. За сукупними показниками аномальні клони (A, A/H, A/4n та A/4n/H) склали 89,5 %. У клоні A/H відсоткова доля цитогенетично нормального каріотипу становила 15,6 %. Еволюція клональних аномалій хромосом була представлена у 10,5 % випадків. У 1 випадку (1,0 %) було зареєстровано цитогенетично нормальний каріотип. Даний випадок потрапив до нашої вибірки за рахунок підтвердженої транслокації t(9;22) (q34;q11) методом i-FISH [6].

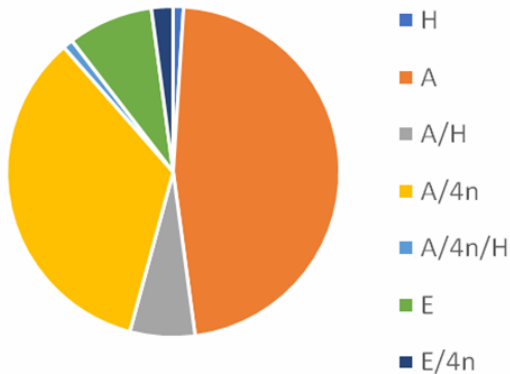


Рисунок 2. Відсотковий розподіл каріотипів за структурою клонів в клітинах кісткового мозку на час встановлення діагнозу ХМЛП

Отримані результати каріотипування умовно поділили на чотири групи: 1) випадки з класичною транслокацією t(9;22); 2) класична транслокація t(9;22) у поєднанні з кількісними та структурними аномаліями

хромосом; 3) варіантні форми $vPh+$ і 4) $vPh+$ у поєднанні з кількісними та структурними аномаліями хромосом.

У першій групі класична транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ реєструвалася у 79 випадках (83,1 %).

У другій групі кількісні аномалії хромосом зустрічалися у 9 випадках (9,5 %). Трисомії хромосом виявлені у 5,2 % випадків (трисомія хромосом 8, 9, 11, 18 та 19, по одному випадку). Втрати зафіксовані серед статевих хромосом X, Y, 13 та 20 (по одному випадку). Додаткові структурні хромосомні перебудови були зафіксовані у 10,4 % каріотипів, що співпадає з даними літератури [14]. Серед них зареєстровано додаткову похідну хромосоми 22 ($+der(22)t(9;22)$), яка утворилася в результаті транслокації $t(9;22)$ (4,2 %), ізохромосому довгого плеча хромосоми 17 ($i(17)(q10)$) (3 випадки, 3,1 %), втрату генетичного матеріалу похідної хромосоми 9 ($der(9)t(9;22)del(9)(q34)$), яка виникла в результаті транслокації $t(9;22)$ (2,1 %), делецію похідної хромосоми 22 ($der(22)t(9;22;7)del(22)(q11q12)$) та інверсію хромосоми 17 ($inv(17)(p11q21)$) (по 1,0 %, відповідно). Отримані нами раніше дані каріотипування на час встановлення діагнозу ХМЛ у попередньому дослідженні частково співпадають, а саме: у формування трисомій залучалися хромосоми 8, 9, 10, додаткова похідна $der(22)$, похідна $der(X)$, $t(4;20)(q11;q13)$, $t(7;8)(q32;q21)$; втрата статевих хромосом X та Y [15].

Варіантні транслокації $vPh+$ виявлені у 6 випадках (6,3 %), які формувалися за рахунок залучення додаткових хромосом по смужкам: $3q11$, $7q11$, $11p15$, $16q22$, $18q23$ та в одному випадку не встановленої додаткової хромосоми. Частота варіантних форм у проведених нами раніше дослідження становила 20,9 % випадків, що у три рази вище, ніж у представлених результатах, та із залученням інших локусів хромосом: $1p34$, $2q14$, $3p24$, $6q23$, $7q22$, $8p23$, $14q10$ [15]. Ці дані потребують подальших досліджень.

Четверта група представлена одним випадком (1,0 %), в якому поєдналися трисомія хромосоми 9, $vPh+$ та інверсія хромосоми 17 ($inv(17)(p11q21)$).

Додатковий біятетраплоїдний клон зареєстровано у 37 випадках (38,9 %). У 9 випадках була можливість провести каріотипування, яке показало подвоєння первинної транслокації $t(9;22)$ у біятетраплоїдному клоні (6 випадків) і наявність однієї $t(9;22)$ у біятетраплоїдному клоні (3 випадки). Це ставить питання про можливі два шляхи формування біятетраплоїдних клонів. Перше, коли формується клон з класичною $t(9;22)$, який проходить етап подвоєння в результаті ендоредуплікації,

друге – відбувається подвоєння генетичного матеріалу гемопоетичної клітини, в якій в подальшому виникає транслокація t(9;22).

Проведені раніше каріотипування клітин КМ на час встановлення діагнозу ХМЛ у дітей та підлітків з класичною Ph⁺ та vPh⁺ показало тільки перший шлях формування білятетраплоїдних клонів [15].

i-FISH дослідження проведено у 150 випадках, з яких у 34 було проведено також каріотипування. Частота атипової гібридизації склала – 31,3 % (47 випадків). З них було виділено чотири домінуючі форми vPh⁺: 2R2G1F – 13,3 %; 3R3G1F – 7,3 %; 2R3G1F – 5,3 %; 3R2G1F – 4,0 %. Окрім того, було виявлено ще два типи – 4R3G1F та 4R4G3F, по 0,7 %, відповідно (рис. 3, 4).

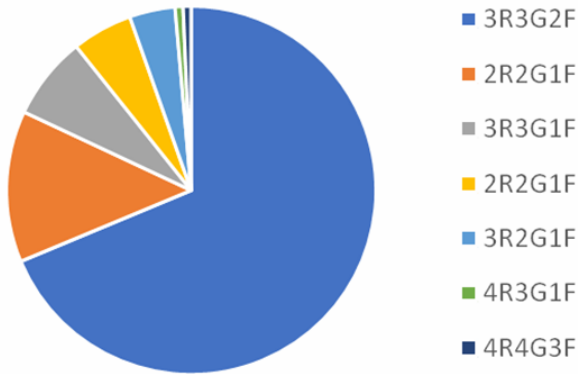


Рисунок 3. Відсотковий розподіл типів гібридизації при i-FISH дослідженні на час встановлення діагнозу ХМЛ

Також було зафіксовано поєднання класичної Ph⁺ з різними формами vPh⁺ в одному каріотипі: 3R3G2F/2R2G1F – 4,7 %; 3R3G2F/2R3G1F – 1,3 %; 3R3G2F/3R2G1F та 3R3G2F/2R3G2F/3R2G3F, по 0,7 %, відповідно.

Співставлення результатів каріотипування та i-FISH методу, які допомогли відтворити механізми становлення аномального клону, представлено в таблиці 1.

У першому та другому випадках i-FISH аналіз дозволив встановити наявність класичної транслокації Ph⁺ та vPh⁺, відповідно. Це дозволило підтвердити діагноз ХМЛ за відсутності транслокації t(9;22) методом каріотипування у першому випадку, а у другому виявити vPh⁺ за наяв

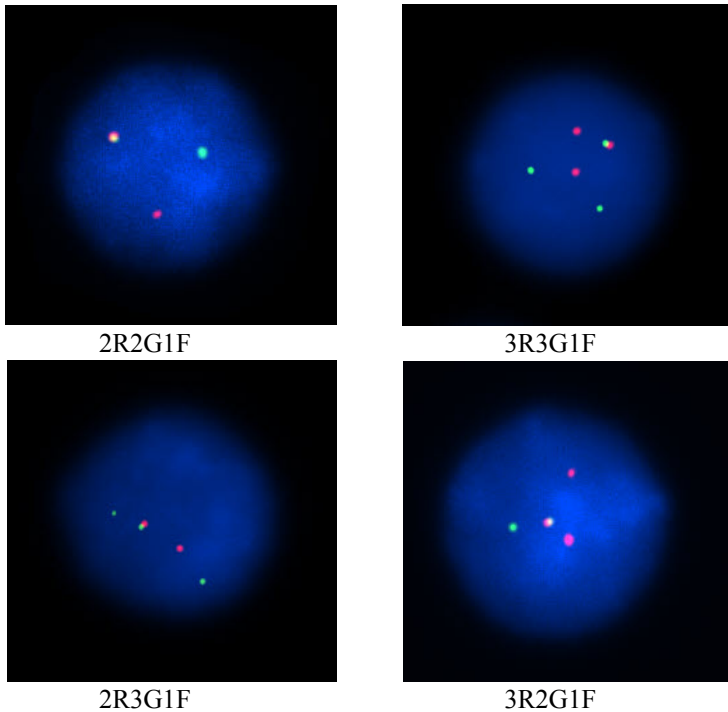


Рисунок 4. Домінуючі форми атипової гібридизації при i-FISH дослідженні на час встановлення діагнозу хронічної мієлоїдної лейкемії

ності класичної Ph⁺ під час каріотипування. Наявність цитогенетично нормального каріотипу у першому випадку відноситься до випадків замаскованих Ph⁺, які формуються внаслідок подальших обмінів генетичного матеріалу похідних хромосом 9 і 22 з іншими хромосомами [6].

У третьому та четвертому випадках молекулярно-цитогенетичне дослідження показало розділення одного зливного сигналу на зелений і червоний, що вказує на наявність варіантної транслокації t(9;22)(q34;q11). Цитогенетичне дослідження підтвердило цей висновок і показало, що до варіантної форми t(9;22) залучилася хромосома 11 по смужці p15 та 16 по смужці q22, відповідно.

У п'ятому випадку обидва результати каріотипування та i-FISH мають суперечливий характер. Враховуючи домінуючі клони в обох методах,

Таблиця 1. Співставлення результатів каріотипування та i-FISH методу на час встановлення діагнозу ХМЛ

№ з/п	Каріотип	i-FISH
1	46,XX [20]	nuc ish(ABL1,BCR)x3(ABL1 con BCRx2)[100]
2	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]	nuc ish(ABL1,BCR)x3 (ABL1 con BCRx1)[100]
3	46,XX,t(9;22;11)(q34;q11;p15)[12]/4n±[2]	nuc ish(ABL1,BCR)x3(ABL1 con BCRx1)[40/100]
4	46,XX,t(9;22;16)(q34;q11;q22)[20]	nuc ish(ABL1,BCR)x3(ABL1 con BCRx1)[100]
5	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[12]/47,XX,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[5]/4n±[3]	nuc ish(ABL1,BCR)x3(ABL1 con BCRx2)[23/100]/(ABL1,BCR)x2(ABL1 con BCRx1)[77/100]
6	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XY,der(22)t(9;22;v)(q34;q11;v)[14]	nuc ish(ABL1x2,BCRx3)(ABL1 con BCRx1)[100]
7	46,XY,der(7)t(9;22;7)(q34;q11;q11),del(22)(q11q12)[20]	nuc ish(ABL1x3,BCRx2) (ABL1 con BCRx1) [100]
8	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[17]/46,XY,t(9;22)q34;q11,der(9)t(9;22)del(9)(q34)[3]	nuc ish(ABL1x2,BCRx3)(ABL1 con BCRx1)[76/100]/(ABL1,BCR)x2(ABL1 con BCRx1)[24/100]
9	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XX,idem,i(17)(q10)[6]	nuc ish(ABL1,BCR)x2(ABL1 con BCRx1)[100]
10	47,XX,+9,?(9;22)(q34;q11;?),?inv(17)(p11q21)[20]	nuc ish(ABL1,BCR)x3(ABL1 con BCRx2)[5/100]/(ABL1x1,BCRx2)[75/100]

можна зробити припущення, що методом каріотипування неможливо було встановити vPh+, а метод i-FISH, в даному випадку був більш чутливий. Виходячи з цього, найменший за розміром клон сформувався за рахунок появи додаткової похідної хромосоми 22.

У шостому та сьомому випадках, виконання двох методів підтвердило наявність vPh+, при чому методом i-FISH показана втрата локусу ABL1, а у другому – BCR за рахунок делеції 22q11-12, що підтверджено методом каріотипування.

У восьмому випадку метод i-FISH показав наявність класичної транслокації t(9;22)(q34;q11) та її варіантної форми. Методом каріотипування було встановлено, що варіантна форма t(9;22) утворилася за рахунок делеції у смужці 9q34.

У дев'ятому випадку i-FISH аналіз на інтерфазних ядрах і метафазних пластинках дозволив встановити vPh+ з подальшою делецією на

хромосомі 9 смужка q34, що супроводжувалося втратою химерного гена *ABL1-BCR*.

У десятому випадку i-FISH показало наявність vPh⁺, в той час як при каріотипуванні встановлено клон із трисомією хромосоми 9, можливою варіантною транслокацією t(9;22)(q34;q11) та невстановленою(ими) хромосомами, внаслідок чого хромосома 22 виглядає незміненою, а також можливою перичентричною інверсією хромосоми 17 по дисках 17p11 і 17q21.

Представлені результати підтверджують необхідність виконання обох методів дослідження на час встановлення діагнозу ХМЛ, оскільки вони доповнюють один одного, що допомагає розкриттю повної цитогенетичної картини формування аномального клону.

Окрім того, відповідно до публікацій в міжнародних текстових медичних базах, рання діагностика vPh⁺ може впливати на внесення корегувальних дій у підбір таргетної терапії для хворих з ХМЛ.

Висновки

1. Відповідно до отриманих нами результатів та у порівнянні з даними інших авторів підтверджується думка, що для розкриття повної цитогенетичної картини необхідно одночасне проведення двох методів дослідження.

2. У формування трисомій залучалися аномалії хромосоми 8, 9, 11, 18 та 19; моносомій X, Y, 13 та 20. У додаткові структурні аномалії хромосом залучалися додаткова похідна хромосоми 22 (+der(22)t(9;22)), ізохромосома довгого плеча хромосоми 17 (i(17)(q10)), інверсія хромосоми 17 (inv(17)(p11q21)), втрата генетичного матеріалу похідної хромосоми 9 і 22, які сформувалися в результаті t(9;22)

3. Запропоновано два шляхи формування білітетраплоїдних клонів з однією і двома t(9;22).

4. Одночасна наявність класичної та варіантної форм t(9;22) свідчить про багатоступеневий процес формування vPh⁺.

5. I-FISH метод є більш чутливим для виявлення vPh⁺ клонів (31,3 % проти 6,3 % методом каріотипування).

6. I-FISH метод може вказувати на варіантну форму транслокації, а каріотип дозволяє виявити хромосоми-партнери, що залучені до транслокації t(9;22) та додаткові перебудови, які можуть бути не пов'язані з варіантною формою t(9;22)(q34;q11) або бути її складовою.

Література

1. Siegel RL, Miller KD, Hannah EF, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan; 71(1):7-33
2. Iriyama N, Tokuhira M, Nakaku T, Sato E, Ishikawa M, Nakazato T, et al. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: Surveillance of the CML Cooperative study group. *Leuk Res.* 2017 Mar; 54:55-58.
3. Torii Y, Nanjo K, Toubai T, Hosokawa M, Sato R, Yamada A, et al. A unique tree-way Philadelphia chromosome variant t(4;9;22)(q21;q34;q11.2) in a newly diagnosed patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 May 25;15(1):285.
4. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science.* 1960; 132:1197.
5. Eyüpoglu D, Bozkurt S, Haznedaroglu I, Büyüksak Y, Güven D. The impact of variant Philadelphia chromosome translocations of the clinical course of chronic myeloid leukemia. *Turk J Haematol.* 2016 Mar 5; 33(1):60-5.
6. Kadir A, Burak U. A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation t(11;22)(q23;q11.2): masked Philadelphia or simple variant translocation? *Pan Afr Med J.* 2018; 30:161.
7. Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terre C, et al. Mechanisms of genesis of

References

1. Siegel RL, Miller KD, Hannah EF, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan; 71(1):7-33
2. Iriyama N, Tokuhira M, Nakaku T, Sato E, Ishikawa M, Nakazato T, et al. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: Surveillance of the CML Cooperative study group. *Leuk Res.* 2017 Mar; 54:55-58.
3. Torii Y, Nanjo K, Toubai T, Hosokawa M, Sato R, Yamada A, et al. A unique tree-way Philadelphia chromosome variant t(4;9;22)(q21;q34;q11.2) in a newly diagnosed patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 May 25;15(1):285.
4. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science.* 1960; 132:1197.
5. Eyüpoglu D, Bozkurt S, Haznedaroglu I, Büyüksak Y, Güven D. The impact of variant Philadelphia chromosome translocations of the clinical course of chronic myeloid leukemia. *Turk J Haematol.* 2016 Mar 5; 33(1):60-5.
6. Kadir A, Burak U. A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation t(11;22)(q23;q11.2): masked Philadelphia or simple variant translocation? *Pan Afr Med J.* 2018; 30:161.
7. Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terre C, et al. Mechanisms of genesis of

- variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Apr 15; 182(2): 95-102.
8. Ciftciler R, Saglam EA, Inanc A, Ozcebe O, Haznedaroglu IC. A unique case of complex translocation of t(6;9;22)(p22;q34;q11.2),der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. *Cancer genet.* 2019 Sep;237:78-81.
 9. Tirro E, Massimo M, Stella S, Zammit V, Consoli ML, Pennisi MS. Efficacy of nilotinib in a CML patient expressing the tree-way complex variant translocation t(2;9;22). *Anticancer Res.* 2019 Jul;39(7):3893-9.
 10. Li Q, Lin XJ, Gong J, Li Z, Chen XN. Co-existence of isodicentric Ph chromosomes and the three-way Ph chromosome variant t(3;9;22)(p21;q34;q11) in a rare case of chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett.* 2018 Apr;15(4): 4599-4603.
 11. Chronic Myeloid Leukemia / NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / NCCN Evidence Blocks / Version 3/2021 – January 13, 2021. – 63 p.
 12. 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.
 13. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on*
- variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Apr 15; 182(2): 95-102.
 8. Ciftciler R, Saglam EA, Inanc A, Ozcebe O, Haznedaroglu IC. A unique case of complex translocation of t(6;9;22)(p22;q34;q11.2),der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. *Cancer genet.* 2019 Sep;237:78-81.
 9. Tirro E, Massimo M, Stella S, Zammit V, Consoli ML, Pennisi MS. Efficacy of nilotinib in a CML patient expressing the tree-way complex variant translocation t(2;9;22). *Anticancer Res.* 2019 Jul;39(7):3893-9.
 10. Li Q, Lin XJ, Gong J, Li Z, Chen XN. Co-existence of isodicentric Ph chromosomes and the three-way Ph chromosome variant t(3;9;22)(p21;q34;q11) in a rare case of chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett.* 2018 Apr;15(4): 4599-4603.
 11. Chronic Myeloid Leukemia / NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / NCCN Evidence Blocks / Version 3/2021 – January 13, 2021. – 63 p.
 12. 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.
 13. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on*

Human Cytogenomic Nomenclature.
Karger; 2016. 140 p.

14. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, Hosseini M. Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. Blood Res. 2018 Mar;53(1):49-52.
15. Andreieva SV, Korets KV, Ruzhinskaya EE. Variant translocations t(9;22)(q34;q11) or additional chromosomal abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia. Гематологія і переливання крові: збірник. 2014;37:16-23.

Надійшла: 16.08.2021

Контакти: office@immd.kiev.ua

Human Cytogenomic Nomenclature.
Karger; 2016. 140 p.

14. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, Hosseini M. Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. Blood Res. 2018 Mar;53(1):49-52.
15. Andreieva SV, Korets KV, Ruzhinskaya EE. Variant translocations t(9;22)(q34;q11) or additional chromosomal abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia. Hematologiya i perelyvannia krovi: zbirnyk. 2014;37:16-23.