

Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ

О.Ю. Виноградова, Е.А. Асеева, А.В. Воронцова, А.Г. Туркина, А.Л. Неверова, О.В. Лазарева, Е.Ю. Чельшева, Г.А. Гусарова, Т.И. Колошейнова, Л.Ю. Колосова, С.Р. Горячева, М.В. Вахрушева, С.М. Куликов, И.А. Тищенко, Л.В. Дяченко, А.И. Удовиченко, Г.А. Алимова, Е.В. Клейна, Л.А. Гребенюк, М.Л. Коннова, С.Ю. Смирнова, Н.Д. Хорошко, Е.В. Домрачева

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Контакты: Ольга Юрьевна Виноградова olgavinz@mail.ru

Возникновение дополнительных молекулярных и хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках обычно рассматривается как генетический маркер прогрессии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Исследовано 457 больных в разных фазах ХМЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) 1-го и 2-го поколения. В процессе терапии выявлено 50 случаев присутствия дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) в Ph⁺ клоне, их них в хронической фазе ХМЛ – 22 больных (Ме наблюдения с момента диагностики ХМЛ составила 117 мес, Ме терапии иматинибом – 62 мес). У 86 % пациентов в хронической фазе с аномалиями в Ph⁺-клетках наблюдали цитогенетическую резистентность, при этом их общая 5-летняя выживаемость составила 80 %, что достоверно ниже, чем у пациентов без ДХА ($p < 0,005$). Результаты терапии ИТК зависели от характера хромосомной аномалии в Ph⁺-клетках: при дополнительной хромосоме 8 терапия иматинибом эффективна, хотя получение полного цитогенетического ответа (ПЦО) возможно лишь в поздние сроки терапии; при дополнительных транслокациях иматиниб или ИТК 2-го поколения также позволили достигнуть ПЦО; при возникновении дополнительной Ph-хромосомы или амплификации гена BCR/ABL добиться полного подавления Ph-позитивного клона возможно только у трети больных лишь при использовании ИТК 2-го поколения; а присутствие дополнительных аномалий хромосомы 7 и комплексных нарушений кариотипа с вовлечением изохромосомы i(17)(q10) является признаком неблагоприятного прогноза, подразумевающего отсутствие эффекта от терапии ИТК и 1-го, и 2-го поколения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дополнительные хромосомные аномалии в Ph-позитивных клетках

Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy

O. Yu. Vinogradova, E. A. Aseeva, A. V. Vorontsova, A. G. Turkina, A. L. Neverova, O. V. Lazareva, E. Yu. Chelysheva, G. A. Gusarova, T. I. Kolosheynova, L. Yu. Kolosova, S. R. Goryacheva, M. V. Vakhrusheva, S. M. Kulikov, I. A. Tishchenko, L. V. Dyachenko, A. I. Udovichenko, G. A. Alimova, E. V. Kleina, L. A. Grebenyuk, M. L. Konnova, S. Yu. Smirnova, N. D. Khoroshko, E. V. Domracheva
Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

The additional molecular and chromosomal abnormalities (ACA) in Ph-positive cells usually considered as a genetic marker of chronic myeloid leukemia (CML) progression. 457 patients in different CML phases received tyrosine kinase inhibitors (1st and 2nd generation) were studied. During therapy 50 cases with additional chromosomal abnormalities in Ph⁺ clone (22 of them in chronic CML phase) were revealed (median follow-up from CML diagnosis – 117 months, median imatinib therapy – 62 months). 86 % of patients in chronic phase with Ph⁺-cell abnormalities were cytogenetic resistance, and their 5-years overall survival was 80 % which was significantly lower than in patients without ACA ($p < 0.005$). The treatment results depend on chromosomal abnormalities detected. In patients with additional chromosome 8 imatinib therapy is effective, although complete cytogenetic response (CCR) is achieved only in the later therapy stages. In patients with additional translocations CCR also achieved with imatinib or 2nd generation TKI. Only a third of patients with additional Ph-chromosome or BCR/ABL amplification achieved complete suppression of Ph⁺ clone using 2nd generation TKI. The presence of additional chromosome 7 abnormalities and complex karyotype disorders involving isochromosome i(17)(q10) are poor prognostic factors of TKI treatment failures.

Key words: chronic myeloid leukemia, additional chromosomal abnormalities, Ph⁺-cells

Введение

Согласно современным представлениям активность аномальной BCR-ABL тирозинкиназы – продукта экспрессии гена BCR/ABL, образующегося в результате транслокации t(9;22)(q34;q11), – инициирует опухолевую трансформацию клеток костного мозга, ведущую к развитию хронического миелолейкоза (ХМЛ). В этом случае последующее возникновение

дополнительных молекулярных и хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках (хорошо известное явление при ХМЛ) с полным основанием рассматривается как генетический маркер прогрессии заболевания. Их появление представляется отражением генетической нестабильности в опухолевых клетках с высоким уровнем пролиферации [1]. Этому в немалой степени способствует и аномально высокая

тирозинкиназная активность патологического белка BCR-ABL, которая приводит к усилению процессов образования свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК, при одновременной дестабилизации репарационных систем, ответственных за восстановление возникающих двойных разрывов нити ДНК, а также к ингибированию апоптоза [2–10].

В клинической практике до начала лечения α -интерферонами и ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) появление дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) однозначно ассоциировали с опухолевой прогрессией, переходом заболевания в терминальную стадию и быстрой гибелью пациентов. У 85 % больных, развивших бластный криз (БК) ХМЛ, и у трети пациентов в фазе акселерации (ФА) в Rh-позитивных клетках обнаруживали различные клональные ДХА [1, 11, 12].

Использование α -интерферонов и ИТК для лечения ХМЛ позволило добиться избирательного подавления Rh-позитивного клона, вплоть до его полного исчезновения.

Однако у больных ХМЛ, получавших α -интерферон, появление ДХА в Rh-позитивных клетках описывалось как этап, предшествующий наступлению ФА ХМЛ, и прогноз лечения по-прежнему оставался крайне неблагоприятным [11]. В некоторых исследованиях, однако, было продемонстрировано, что в отсутствие других признаков акселерации наличие ДХА не влияет на результаты аллогенной трансплантации костного мозга [13].

После появления иматиниба прогностическое значение появления ДХА в Rh-позитивных клетках явно нуждалось в пересмотре. В целом прогноз оказался более оптимистичным. В ряде крупных исследований было показано, что результаты лечения иматинибом пациентов без ДХА и с ДХА в отсутствие других признаков акселерации вполне сравнимы [14]. Согласно данным Гематологического научного центра (ГНЦ), основанным на 4-летнем опыте применения иматиниба у больных в ФА ХМЛ, достоверных различий в частоте получения и характеристике цитогенетического ответа (ЦО) на терапию в группах больных, имевших и не имевших ДХА до начала терапии иматинибом, не получено. Их 4-летняя выживаемость составила 56 % и 62 % ($p > 0,05$) соответственно [15, 16].

К настоящему времени возникновение ДХА перестали расценивать как однозначный признак наступления ФА.

Тем не менее, факт появления ДХА продолжают выделять в разряд неблагоприятных (настораживающих) факторов при лечении ИТК [17–20]. В самом деле, результатом появления дополнительных генетических аномалий является образование потенциально более злокачественного клеточного фенотипа. Пролиферация и выживаемость такого клеточного клона уже зависит не только от присутствия в клетках BCR-ABL тирозинкиназы. Этот момент имеет прямое отношение к эффективности использования для лече-

ния пациентов с дополнительными аномалиями в Rh-позитивном клоне иматиниба и других ИТК, специфической мишенью которых является BCR-ABL тирозинкиназа [1]. Ряд исследователей подчеркивают значение появления ДХА в Rh-позитивных клетках как проявление наиболее общего механизма резистентности к лечению ИТК у пациентов, прогрессирующих в ФА и БК [21, 22].

Таким образом, на сегодняшний день у исследователей нет окончательного представления о прогнозе для больных с ДХА в Rh-позитивных клетках, получающих ИТК. Нам представляется необходимым учитывать не только сам факт появления ДХА, но и характер выявляемых аномалий. Поэтому в ходе проведенного нами исследования мы попытались предварительно оценить степень возможного влияния различных по характеру ДХА на течение ХМЛ и эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы

Исследуемая когорта составила 457 больных, наблюдаемых и получающих терапию ИТК в ГНЦ. Цитогенетические исследования, включающие диагностику и мониторинг эффективности получаемой терапии, проведены в лаборатории кариологии ГНЦ. Анализ результатов исследования использован для оценки возможного влияния дополнительных клональных хромосомных аномалий в Rh-позитивных клетках на течение ХМЛ в условиях терапии ИТК.

Присутствие транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, а также других аномалий кариотипа определяли при стандартном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга, основанном на методе G-дифференциального окрашивания хромосом. Проводился анализ не менее 20 метафазных пластинок в каждом исследуемом образце костного мозга. При отсутствии или недостаточном количестве пригодных для анализа метафаз, а также при проведении необходимых дополнительных исследований применяли метод флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием соответствующих ДНК-зондов фирмы Abbott Mol. При исследовании проводился анализ не менее 200 интерфазных ядер. Цитогенетический мониторинг с целью оценки эффективности терапии ИТК проводили в сроки, определяемые рекомендациями European LeukemiaNet для ХМЛ [23].

Результаты исследования и их обсуждение

I. Общая характеристика пациентов с ДХА в Rh-позитивных клетках и результаты их терапии

Для предварительной оценки возможного влияния дополнительных клональных хромосомных аномалий в Rh⁺-клетках на течение ХМЛ в условиях применения препаратов с антитирозинкиназной активностью были использованы результаты ретроспективного анализа выборки из 457 пациентов во всех фазах заболевания ХМЛ, наблюдаемых в ГНЦ.

Таблица 1. Распределение больных по фазам ХМЛ и по полу

Фаза		Число больных (% больных с ДХА от общего числа)	Число мужчин : женщин
Общая выборка больных ХМЛ ХФ/ФА/БК/всего		358/78/21/457	220 : 237
Больные с ДХА в Ph ⁺ -клетках	ХФ	30 (9 %)	19 : 11
	ФА	11 (14 %)	10 : 1
	БК	9 (43 %)	5 : 4
	Всего	50 (11 %)	34 : 16

В данной группе больных выявлено 50 случаев отсутствия ДХА в Ph⁺ клоне. Распределение пациентов по полу и фазам ХМЛ представлено в табл. 1.

Среди больных с ДХА в Ph⁺ клоне — 34 мужчины и 16 женщин в возрасте от 16 до 77 лет в момент выявления ДХА. Срок наблюдения этих пациентов с момента диагностики ХМЛ — от 19 до 255 мес.

В образовавшейся группе пациентов с ДХА в Ph⁺-клетках обращает на себя внимание **нарушение гендерного соотношения**. В то время как в общей группе из 457 наблюдаемых больных примерно равное соотношение мужчин и женщин с небольшим перевесом в сторону последних, среди пациентов с ДХА в Ph⁺-клетках наблюдается значительное преимущество мужчин, в основном среди больных в ФА и хронической фазе (ХФ). **Обнаруженное нарушение гендерного соотношения наблюдается и при отдельном рассмотрении наиболее распространенных случаев с удвоением числа копий гена BCR-ABL и дополнительной хромосомой 8 в Ph⁺ клоне. Этот факт необычен и, несомненно, требует дальнейшего изучения.**

Основным периодом выявления ДХА в Ph⁺-клетках пациентов является ХФ ХМЛ — наиболее длительный этап лечения иматинибом. При этом частота появления ДХА закономерно нарастает в более продвинутых фазах заболевания. В наибольшей степени ДХА в Ph⁺-клетках характерны, как и следовало ожидать, для пациентов в БК ХМЛ (43 % общего числа пациентов в этой фазе). **Однако следует отметить, что этот процент существенно ниже частоты выявления ДХА у пациентов в БК, наблюдавшейся до начала эпохи терапии ИТК и составлявшей 85 %.** Это различие, по-видимому, связано со сдерживанием прогрессии ХМЛ под воздействием ИТК, несмотря на появление ДХА.

Зависимость появления ДХА в Ph⁺-клетках от этапа проводимой терапии с учетом фазы заболевания представлена в табл. 2.

Следует отметить, что у 11 пациентов ДХА в Ph⁺-клетках появились до начала терапии иматинибом, причем у 2 больных они были обнаружены в ранней ХФ до начала какой-либо терапии, а у 9 пациентов — на фоне терапии, предшествующей применению ИТК.

Таблица 2. Выявление ДХА в зависимости от этапа терапии и фазы ХМЛ

Период лечения	Общее число больных	ХФ	ФА	БК
До начала терапии, <i>n</i>	2	2	—	—
До терапии иматинибом (интерферон- α /миелосан/гидреа), <i>n</i>	9	3	6	—
В процессе терапии иматинибом, <i>n</i>	33	22	5	6
После лечения иматинибом, при ИТК 2 (нилотиниб, дазатиниб), <i>n</i>	3 + 3	3	—	3

У 6 больных ДХА были впервые выявлены лишь на фоне использования для лечения ХМЛ ИТК 2-го поколения (ИТК 2).

Однако у большинства пациентов ДХА в Ph⁺-клетках **были обнаружены в период приема иматиниба**, причем 67 % пациентов находились в ХФ ХМЛ (*n* = 22). Медиана их наблюдения с момента диагностики ХМЛ составила 117 мес, медиана терапии иматинибом — 62 мес. Именно в этой группе был статистически возможен и проведен анализ частоты достижения ЦО и показателей выживаемости у пациентов с ДХА.

Результаты анализа частоты достижения ЦО у больных в ХФ ХМЛ с ДХА в Ph⁺-клетках представлены на рис. 1.

Согласно полученным данным полный ЦО (ПЦО) в процессе терапии иматинибом был достигнут лишь у 5 (24 %) пациентов с ДХА в Ph⁺-клетках, что достоверно ниже (*p* < 0,05) частоты достижения ПЦО у больных в ХФ ХМЛ без ДХА (56 %). Причем у всех

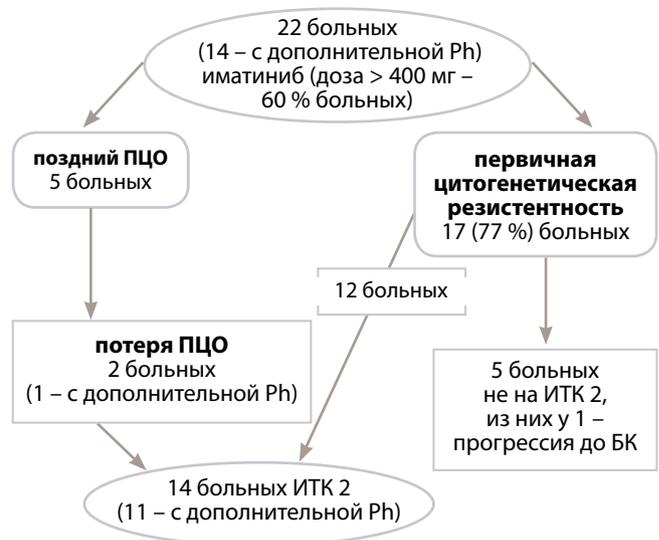


Рис. 1. Характеристика ответа на терапию у больных в ХФ ХМЛ с ДХА в Ph-положительных клетках, резистентных к терапии иматинибом

5 пациентов ПЦО достигнут в поздние (через год и позднее от начала терапии иматинибом) сроки, а у 2 из них он был потерян (вторичная цитогенетическая резистентность). В 77 % случаев ($n = 17$) у пациентов с ДХА в Ph^+ -клетках выявлена первичная цитогенетическая резистентность к терапии иматинибом.

Таким образом, в целом цитогенетическую резистентность наблюдали у 86 % больных с ДХА в Ph^+ -клетках. В случаях, когда дополнительная хромосомная аномалия была представлена удвоением Ph -хромосомы, цитогенетическая резистентность к терапии иматинибом развивалась в 100 % случаев. У пациентов с другими дополнительными аномалиями в Ph^+ -клетках цитогенетическая резистентность развивалась в 50 % случаев.

Проведенный анализ общей и 5-летней выживаемости пациентов с ДХА в Ph^+ -клетках представлен на рис. 2.

У больных в ХФ ХМЛ после обнаружения ДХА общая 5-летняя выживаемость составила 80 %, что достоверно ниже, чем у пациентов в ХФ без ДХА ($p < 0,005$). С помощью модели Кокса с переменным по времени фактором риска была проанализирована зависимость риска смерти от возникновения ДХА. Появление ДХА рассматривалось как появляющийся неблагоприятный фактор, исходя из предположения, что риск летального исхода до и после появления ДХА различен. Было показано, что риск смерти в единицу времени увеличивается с появлением ДХА более чем в 16 раз. Однако, несмотря на теоретические расчеты, появление ДХА не сопровождалось быстрой прогрессией ХМЛ.

Таким образом, появление ДХА в эру лечения ХМЛ ИТК не является фактором быстрого развития БК и гибели пациентов.

II. Особенности течения ХМЛ в зависимости от типа наблюдаемой ДХА в Ph^+ -клетках

Спектр наблюдаемых хромосомных аномалий в Ph -позитивных клетках в анализируемой выборке 457 пациентов представлен на рис. 3.

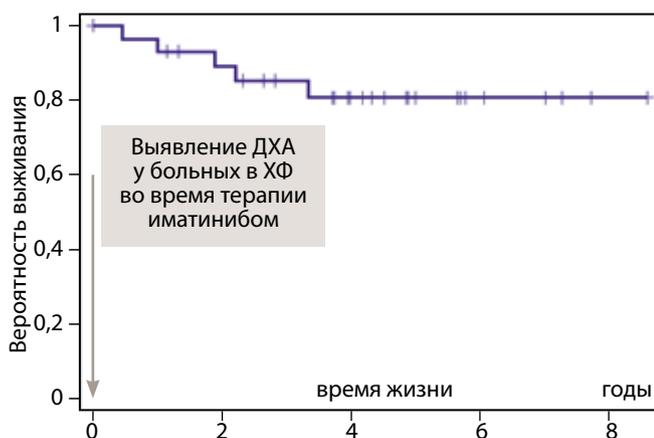


Рис. 2. Общая выживаемость у больных в ХФ ХМЛ ($n = 22$) от момента обнаружения ДХА в Ph -позитивных клетках

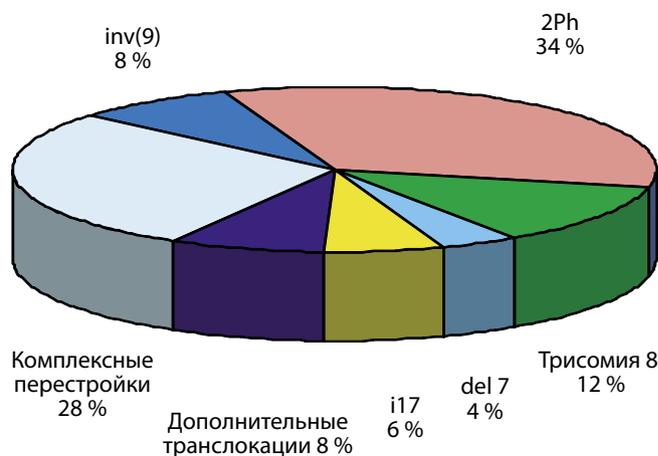


Рис. 3. Частота выявления различных ДХА в Ph -положительных клетках у больных ХМЛ ($n = 50$)

В данном исследовании можно выделить 2 наиболее часто встречающихся варианта ДХА: удвоение Ph -хромосомы и появление дополнительной хромосомы 8. Удвоение Ph -хромосомы наблюдается у 58 % пациентов с ДХА в виде одиночной аномалии или в составе комплексного кариотипа. Дополнительная хромосома 8 зарегистрирована у 24 % пациентов с ДХА либо как одиночная аномалия, либо в составе комплексного кариотипа. Остальные аномалии можно отнести к разряду редких событий.

Группу больных с выявленной $inv(9)(p13;q22)$ в данной статье не рассматривали, так как она относится к конституционным аномалиям кариотипа.

1. Часто встречающиеся варианты ДХА.

Удвоение Ph -хромосомы

Удвоение Ph -хромосомы в опухолевом клоне ранее всегда связывали с прогрессией заболевания. Появление дополнительной Ph -хромосомы и в настоящее время может представлять немалый прогностический интерес, поскольку приводит к увеличению числа копий гена BCR/ABL — основной молекулярной мишени для антитирозинкиназных препаратов, применяемых при лечении ХМЛ. Среди наших пациентов с ДХА в Ph^+ -клетках чаще всего выявляли именно эту аномалию. Она обнаружена в 34 % случаев наблюдения ДХА.

Надо отметить, что у 17 больных дополнительная Ph -хромосома встречалась изолированно, а у 12 пациентов — в сочетании с другими хромосомными аномалиями в составе комплексных кариотипов. Так, в 8 случаях она наблюдалась в сочетании с дополнительной хромосомой 8, в 2 случаях — в сочетании с делецией q-плеча или моносомией хромосомы 7 и в 2 случаях — с другими хромосомными перестройками у пациентов в ФА и БК ХМЛ. Началу терапии иматинибом предшествовало длительное (до выявления дополнительной Ph -хромосомы) лечение (гидреа, бусульфан, 6-меркаптопурин, полихимиотерапия, интерферон).

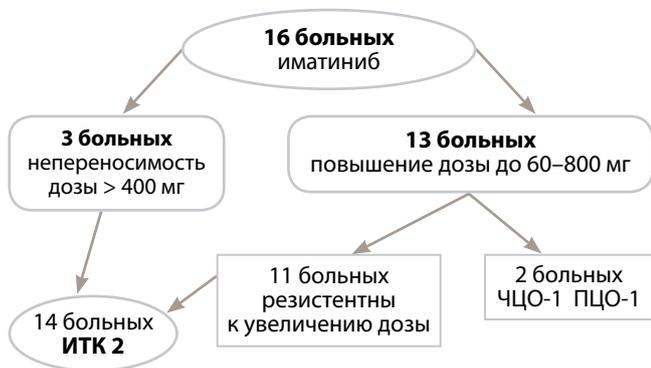


Рис. 4. Выбор терапии у больных с удвоением Ph-хромосомы в ХФ, резистентных к терапии иматинибом

К моменту анализа данных 15 из 29 больных умерли, что составило 52 %. В их число вошли все 8 (100 %) пациентов в фазе БК, 4 (24 %) пациента в ХФ и 3 (60 %) пациента в ФА.

Особый интерес представляет анализ течения заболевания у больных в ХФ ХМЛ с удвоением Ph-хромосомы, достижения ими ответа на лечение (частота получения большого ЦО (БЦО) и ПЦО) и стабильность полученного ЦО.

На рис. 4 представлены результаты лечения пациентов в ХФ ХМЛ с дополнительной Ph-хромосомой ИТК.

У 16 больных, находившихся в ХФ, продолжительность терапии иматинибом до выявления дополнительной Ph-хромосомы различна – от 6 мес до 5,5 лет, длительность наблюдения за указанными больными составляет от 26 до 176 мес. У всех 16 больных, получающих терапию иматинибом, достигнут полный гематологический ответ (ПГО) в срок от 3 до 6 мес.

При возникновении дополнительной Ph-хромосомы во время лечения иматинибом не удалось до-

биться получения БЦО или ПЦО у большинства больных, несмотря на увеличение дозы препарата. В связи с резистентностью к терапии иматинибом 14 больных переведены на терапию ИТК 2 (дазатиниб – 10 пациентов, нилотиниб – 3 пациента, бозутиниб – 1 больной).

Перевод больных в ХФ на терапию ИТК 2 оказался перспективным: у 79 % ($n = 11$) больных достигнут ПГО, у 36 % – БЦО ($n = 5$), у 29 % – ПЦО ($n = 4$). Только у 3 больных наблюдали прогрессию заболевания до ФА, у 2 из них впоследствии выявлена мутация T315I в киназном домене, чем, вероятно, обусловлена неудача проведенной терапии.

Наибольший интерес вызывает динамика Ph⁺ клонов с удвоением Ph-хромосомы при применении ИТК первого и второго поколений. Например, у больного С.П.И. дополнительная Ph-хромосома была выявлена еще при терапии интерфероном, потом ее находили во время терапии иматинибом в ХФ заболевания и дазатинибом в ФА, далее она была зарегистрирована за 8 мес до смерти больного в результате прогрессии ХМЛ. Размер клона при этом колебался от 20 до 100 %.

На рис. 5 представлена динамика ЦО у 4 больных (А.С.А., М.А.Н., С.В.В., Г.В.П.), получавших ИТК 1-й и 2-й линии. Во время приема иматиниба у всех был выявлен клон клеток с удвоением Ph-хромосомы, размер которого варьировал от 10 до 100 % клеток.

Клон выявлялся у некоторых больных постоянно, как, например, у больного Г.В.П. в течение 72 мес (размер клона варьировал в пределах 25–100) или мог персистировать, как у больного А.С.А., то появляясь, то исчезая. После назначения ИТК 2-й линии (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) во всех случаях удалось добиться подавления клона с удвоением Ph-хромосомы, а у больных Г.В.П. и М.А.Н. полного подавления Ph-позитивного клона и достижения

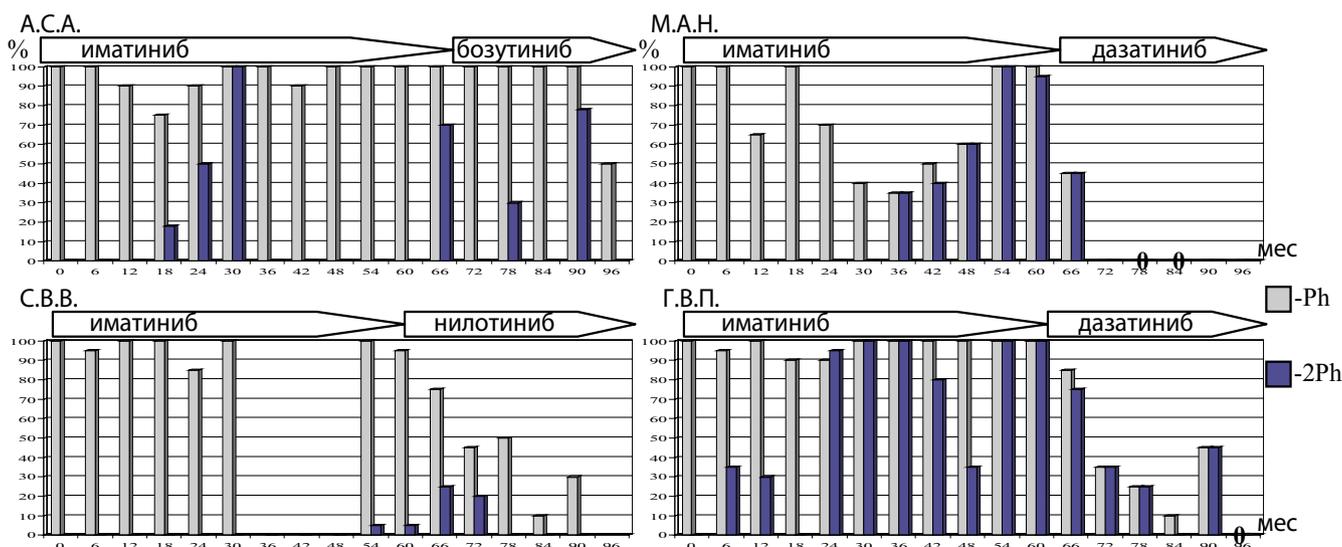


Рис. 5. Длительность и стабильность ЦО у больных ХМЛ в ХФ, имеющих удвоение Ph-хромосомы, при лечении ИТК 1-го и 2-го поколения

ПЦО к 3 и 40 месяцам терапии ИТК 2-й линии. У 2 других больных (А.С.А. и С.В.В.) добиться подавления Rh-позитивного клона к 30 месяцам терапии ИТК 2-й линии не удалось.

Таким образом, переход на терапию ИТК 2-й линии оказался эффективным для достижения ЦО у пациентов с удвоением Rh-хромосомы. Различия в поведении клонов с дополнительной Rh-хромосомой не повлияли на успешность терапии ИТК.

Дополнительная хромосома 8 в Rh⁺-клетках

Появление дополнительной хромосомы 8 в Rh⁺-клетках считалось неблагоприятным признаком, свидетельствующим о быстрой прогрессии заболевания [11, 24, 25]. Среди наших больных трисомия хромосомы 8 в Rh-позитивных клетках обнаружена у 18 человек. Вновь обращает на себя внимание соотношение мужчин и женщин в этой группе: 14 и 4 соответственно. У 6 пациентов дополнительная хромосома 8 выявлена как изолированная аномалия в Rh⁺-клетках. У 14 больных она идентифицирована в составе комплексных нарушений кариотипа: в сочетании с удвоением Rh-хромосомы ($n = 5$), другими хромосомными нарушениями ($n = 9$). На момент выявления дополнительной хромосомы 8 в ХФ ХМЛ находились 6 пациентов, в ФА ХМЛ – 7 пациентов, в БК ХМЛ – 5 пациентов. У 4 пациентов дополнительная хромосома 8 впервые обнаружена до начала лечения иматинибом, у большинства пациентов ($n = 13$) – в период лечения иматинибом, у 1 пациента – после перехода на терапию ИТК 2-й линии.

Все пациенты получали терапию иматинибом (рис. 6). Однако 12 больным (в ФА и БК) иматиниб изначально был назначен в повышенных дозах 600–800 мг. Из 6 пациентов в ХФ ХМЛ, начавших прием препарата в стандартной дозе 400 мг, 3 больным доза иматиниба также была увеличена до 600 мг в процессе терапии (см. рис. 6). При применении высокой дозы препарата у 11 (73 %) больных удалось достичь БЦО или ПЦО. Следует отметить, что ПЦО достигнут у 2 пациентов, находящихся в ФА ХМЛ.

Характерной особенностью лечения иматинибом больных в ХФ с дополнительной хромосомой 8 можно считать более длительные сроки достижения ЦО (БЦО был получен к 12–30 месяцам, ПЦО – к 18–30 месяцам), который, однако, был стабильным. Интересно,



Рис. 6. Результаты терапии иматинибом у больных в ХФ ХМЛ с трисомией хромосомы 8

что после ухода Rh-позитивного клона у 3 больных трисомия хромосомы 8 регистрировалась в Rh-негативном клоне клеток. Наоборот, у больных в ФА, несмотря на быстрое достижение БЦО (к 6 месяцам) и ПЦО (к 12 месяцам), ответ не был стабильным. Четверо таких больных были переведены на терапию ИТК 2-й линии.

Таким образом, все пациенты в ХФ ХМЛ с трисомией хромосомы 8 живы, у всех достигнут ПЦО, но сроки его достижения продолжительные и не соответствуют критериям оптимального ответа на терапию ИТК [23].

2. Редкие варианты ДХА в Rh⁺-клетках.

Аномалии хромосомы 7

Моносомия 7 обычно встречается у больных острым миелобластным и бифенотипическим острым лейкозом, при миелодисплазиях. При ХМЛ, по данным литературы, моносомия 7 и del(7q) в Rh-позитивных клетках выявляются, как правило, в период БК [26].

В данном исследовании среди больных с ДХА в Rh-позитивных клетках в 7 случаях были обнаружены различные аномалии с участием хромосомы 7. Кариотипы пациентов в момент выявления дополнительной аномалии приведены в табл. 3.

Таблица 3. Кариотипы больных с аномалиями хромосомы 7 в Rh-позитивных клетках

ФИО	Кариотип
Ш.Т.В.	46,XX, ider(7q), inv(7), del(5q31), t(9;22)[7] / 46,XX, t(9;22)[18]
В.Н.В.	46,XX, t(9;22), del(7)(p13)[7] / 46,XX, t(9;22)[13]
Б.Ю.А.	46,XY, del(7)(q10), t(9;22) [3] / 46,XY, t(9;22)[22]
Г.Е.С.	46,XX, t(9;22), -7, +8[7] / 46,XX, t(9;22)[25]
С.С.И.	46,XX, t(9;22) der(7) [2] / 46,XX, t(9;22) [17]
Ф.Г.Г.	46,XY, del(7)(q22) [12] / 46,XY, t(9;22) [10] / 46,XY[2]
О.С.В.	51,XXY +9, t(9;22), +13,+19, +21[5] / 46,XY, t(9;22) del(7)(p12)[3] / 47,XY, t(9;22), der(22) t(9;22) [1] / 46,XY, t(9;22)[12]

Среди аномалий хромосомы 7 наблюдались делеции длинных и коротких плечей, моносомия хромосомы 7, ider(7q), inv(7).

В 3 из анализируемых случаев короткое плечо (p) хромосомы 7 было либо делетировано (пациенты В.Н.В. и О.С.В.), либо полностью отсутствовало (пациент Ш.Т.В.). Известно, что на отсутствующем участке плеча (p12 – p13) расположен ген *EGFR*, относящийся к генам тирозинкиназ рецепторного типа, который играет важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе.

У 3 больных наблюдались делеции длинного (q) плеча. Обращает на себя внимание тот факт, что у больного Ф.Г.Г. del(7)(q22) изначально была обнару-

Таблица 4. Характеристика больных ХМЛ с аномалиями хромосомы 7 ($n = 7$)

ФИО	Пол	На момент выявления ДХА			Длительность терапии до ДХА, мес	Длительность заболевания, мес	Статус
		Фаза	Терапия	Возраст, лет			
Ш.Т.В.	ж	ХФ	миелосан	38	36	74	умер
В.Н.В.	ж	ХФ	иматиниб	56	10	80	умер
Б.Ю.А.	м	ХФ	иматиниб	52	21	62	жив*
Г.Е.С.	ж	ФА	интерферон- α	48	45	77	умер
С.С.И.	ж	ФА	интерферон- α	21	58	63	умер
Ф.Г.Г.	м	ФА	иматиниб	49	43	75	умер
О.С.В.	м	БК	иматиниб	44	11	44	умер

* – выявлена мутация гена *BCR/ABL* – *T315I*.

жена в Ph-негативных клетках, однако через 12 мес у него был выявлен клон с *del(7)(q22)* и удвоением Ph-хромосомы, а еще через 3 мес констатирована смерть от прогрессии заболевания.

Все больные получали иматиниб. У 3 пациентов аномалия хромосомы 7 была выявлена до начала терапии иматинибом, в то время как у остальных 4 больных – в процессе проводимой терапии иматинибом (табл. 4).

Только у 1 больной в этой группе удалось получить БЦО и ПЦО, который сохранялся 18 мес. Двое больных переведены в связи со вторичной гематологической резистентностью на терапию ИТК 2 (дазатиниб – 1, нилотиниб и дазатиниб – 1), однако и у них не удалось достичь ЦО.

Из 7 больных с аномалиями хромосомы 7 шестеро умерли от прогрессии заболевания. После выявления ДХА длительность заболевания составила от 1 до 40 мес, с медианой 2 года. У единственного оставшегося пациента отмечается гематологическая резистентность к терапии ИТК (иматинибу, нилотинибу и дазатинибу), что, вероятно, связано с присутствием у него мутации *T315I* в гене *BCR/ABL* (см. табл. 4). Этот пациент также получал терапию ингибитором аураора-киназы без длительного положительного эффекта, в течение 2 последних лет проводится терапия гидреа, поддерживающая сохранение гематологической компенсации.

В целом создается впечатление, что аномалии хромосомы 7, как изолированные, так и в составе комплексных нарушений кариотипа, являются весьма неблагоприятным признаком.

Изохромосома 17

Изохромосома 17 состоит из зеркально отображенных копий q-плеча хромосомы 17 (*i(17)(q10)*) с потерей p-плеча, на котором расположен ген *p53*. Продукт его экспрессии – белок *p53* – регулирует транскрипцию и активирует экспрессию генов, ответственных за остановку клеточного цикла и индукцию апоптотической гибели клеток [27].

Характерной особенностью больных с перестройками хромосомы 17 в период до применения ИТК являлась низкая частота достижения ремиссий и их непродолжительность [28].

Следует отметить, что в данном исследовании изохромосома 17 впервые выявлена при терапии миелосаном – у 1 пациента, интерфероном в сочетании с миелосаном – у другого, при лечении иматинибом – у третьего (табл. 5). При назначении терапии ИТК все пациенты принимали иматиниб в дозе 400–600 мг в сутки.

Больной А.С.В. после диагностики заболевания получал терапию миелосаном и интерфероном в течение 10 лет. После чего при цитогенетическом исследо-

Таблица 5. Характеристика больных ХМЛ с изохромосомой *i(17)(q10)* в Ph-положительном клоне ($n = 3$)

ФИО	ДХА	Пол	На момент выявления ДХА			Длительность терапии до ДХА, мес	Длительность заболевания, мес	Статус
			Фаза	Терапия	Возраст, лет			
А.С.В.	<i>i(17)</i>	м	ХФ	интерферон + миелосан	32	125	214	жив
Т.Н.А.	<i>i(17)</i>	ж	ФА	миелосан	52	108	115	умер
Б.А.И.	8^+ , <i>i(17)</i> , Ph^+	м	БК	иматиниб	32	7	25	умер

вании была выявлена i(17)(q10) во всех Ph-позитивных клетках. Далее ему в течение 9 лет проводилась терапия иматинибом, в результате которой, на поздних сроках терапии, был достигнут ЦО (БЦО – к 4 годам, ПЦО – к 5 годам проведения терапии ИТК).

У пациента Б.А.И. изохромосома 17 выявлена в момент БК наряду с другими неблагоприятными нарушениями кариотипа, включающими удвоение Ph-хромосомы. Пациент прожил только 7 мес.

У больной Т.Н.А. ХМЛ был диагностирован в ХФ. Терапия была начата с 2 курсов полихимиотерапии с последующим длительным приемом миелосана. Через 7 лет заболевания была диагностирована ФА. При цитогенетическом исследовании выявлена дополнительная хромосомная перестройка – изохромосома i(17)(q10).

Далее пациентка получала иматиниб в дозе 600 мг. Через 1,5 года терапии иматинибом у нее был обнаружен комплексный кариотип с присутствием i(17) в 78 % Ph-позитивных клеток. Через 3 мес диагностирован БК ХМЛ и еще через 3 мес наступила смерть от прогрессии заболевания. Динамика изменений кариотипа в процессе терапии приведена в табл. 6.

Следует отметить, что у пациентки изначально была выявлена сложная транслокация с участием не только стандартных локусов 9q34 и 22q11, но и хромосомы 15. В дальнейшем на фоне прогрессии заболевания наблюдалось развитие множественных нарушений и образование нескольких опухолевых клонов, что характерно для опухолевой прогрессии.

В целом анализ этой небольшой группы пациентов показал, что **больные в продвинутых фазах (ФА и БК)**

и комплексным кариотипом с присутствием изохромосомы i(17)(q10) имеют неблагоприятный прогноз, что согласуется с наблюдениями других исследователей [1].

ДХА в виде транслокаций

В исследуемой группе 4 пациента имели дополнительные клональные транслокации в Ph-позитивных клетках. Все больные в момент их выявления были в ХФ ХМЛ. Общая характеристика пациентов с дополнительными клональными транслокациями приведена в табл. 7.

У больной О.А.Ч. при цитогенетическом исследовании в момент первичной диагностики обнаружили дополнительную транслокацию t(5;15) во всех исследованных клетках костного мозга. Кариотип больной: 46,XX,t(9;22)(q34;q11),t(5;15)(q31;q21) [16]. Проводили терапию иматинибом в дозе 400 мг/сутки, которая в дальнейшем была снижена в связи с негематологической токсичностью II–III степени. Через 6 мес терапии иматинибом был получен ПЦО, а к 12 месяцам терапии – полный молекулярный ответ (МО), который сохранялся 1,5 года. Через 2 года терапии иматинибом в связи с токсичностью был сделан перерыв в терапии длительностью 5 мес, что привело к потере ПЦО и МО. При цитогенетическом исследовании Ph-хромосома была выявлена в 10 % метафаз, дополнительная транслокация не определялась. При возобновлении терапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки восстановлен ПЦО и МО, которые сохраняются ко времени анализа данных. Таким образом, выявленная до начала лечения иматинибом дополнительная транс-

Таблица 6. Динамика изменений кариотипа у больной Т.Н.А., выявленных в процессе терапии

Терапия	Длительность терапии, мес	Кариотип	Ph-хромосома, %
До начала терапии	–	46XX,t(9;15;22) (q34;q21;q11) [20]	100
Миелосан	60	46XX,t(9;15;22) (q34;q21;q11) [19]/46XX, t(9;15;22) (q34;q21;q11), i(17)(q10)[3]	100
Иматиниб	18	37-48 XX, +8, +8, der(9), t(9;15;22) (q34;q21;q11), i(17)(q10) [10]/ 41-46 XX, +8,-10, der(9) t(9;15;22)(q34;q21;q11)[3] / 48, XX, +8, +8, der(9), t(9;15;22) (q34;q21;q11), -13, i(17)(q10)[1] / 46XX [4]	88

Таблица 7. Характеристика больных ХМЛ с дополнительными транслокациями (n = 4)

ФИО	Пол	Дополнительные транслокации	На момент выявления дополнительных транслокаций			Другие перестройки	Статус
			Возраст, лет	Терапия	Длительность терапии, мес		
О.А.Ч.	ж	t(5;15)(q31;q21)	53	нет	0	нет	жив
Е.А.Х.	ж	t(1;7)(q10;p10)	34	нилотиниб	12	dup(3p)	жив
М.Г.Л.	м	t(1;15)(q21;q22)	53	иматиниб	54	нет	жив
А.П.Ю.	м	t(5;16)(q31;p13)	45	иматиниб	11	del(5)(p13)	умер

локация t(5;15) в течение последующих 5 лет ни разу не определялась, и не повлияла на сроки достижения ПЦО и ПМО.

Пациентка Е.А.Х. в течение 1 года получала терапию иматинибом в дозе 400–800 мг, однако после развития вторичной гематологической резистентности больной был назначен ИТК 2-й линии – нилотиниб, в дозе 800 мг. Через 12 месяцев терапии нилотинибом при цитогенетическом исследовании в кариотипе выявлены дополнительные аномалии: транслокация t(1;7)(q10;p10) и dup(3p), которые сохранялись в течение 9 месяцев (табл. 8). При контрольном цитогенетическом анализе через 30 месяцев терапии у больной был зарегистрирован нормальный кариотип, т. е. получен ПЦО, а к 33 месяцам – полный МО.

Транслокация t(1;7) встречается у больных острыми, чаще индуцированными, лейкозами, при миелодиспластическом синдроме и является неблагоприятным прогностическим признаком [29]. В случае с больной Е.А.Х. дополнительная транслокация t(1,7) не оказала неблагоприятного влияния, хотя необходимо отметить, что больная была резистентна к терапии иматинибом. Стабильный ПЦО получен при терапии нилотинибом поздно (30 мес терапии) и сохраняется пока только 6 мес.

Больной М.Г.Л. получал химиотерапию и терапию интерфероном- α , далее переведен на терапию иматинибом в дозе 300–400 мг в сутки. Через 4,5 года терапии иматинибом в Ph-позитивных клетках выявлена ДХА – транслокация t(1;15)(q21;q22), которая определялась на протяжении 1 года (табл. 9). В связи с вторичной гематологической резистентностью к терапии иматинибом, больной переведен на лечение дазатини-

бом в дозе 100 мг в сутки. Через 6 мес терапии был достигнут БЦО, а через 12 мес – ПЦО и большой МО. Таким образом, у данного пациента удалось получить ЦО и МО при переходе на терапию ИТК 2. Присутствие дополнительной транслокации t(1;15) не оказало неблагоприятного воздействия на течение заболевания.

У больного А.П.Ю. после работ по ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС был установлен диагноз острая лучевая болезнь III степени, а через 21 год выявлен ХМЛ. На момент диагностики в кариотипе, помимо Ph-хромосомы, определялась del(5)(p13). Терапия иматинибом в дозе 400–600 мг в сутки в течение 11 мес позволила получить ПГО, который потом был утерян. При цитогенетическом исследовании во всех клетках, помимо Ph-хромосомы, определялась дополнительная транслокация t(5;16)(q31;p13). Динамика изменений в кариотипе пациента представлена в табл. 10.

В связи с вторичной гематологической резистентностью к иматинибу больной был переведен на лечение нилотинибом. В результате был достигнут только ПГО, однако через 6 мес ответ был вновь утерян и констатирована ФА ХМЛ. Пациенту был назначен дазатиниб в дозе 100–140 мг в сутки, который позволил добиться лишь гематологической компенсации. Через 4 мес терапии дазатинибом при цитогенетическом исследовании была обнаружена Ph-хромосома в 90 % клеток костного мозга без дополнительных аномалий. Однако в 20 % Ph⁺-клеток методом FISH выявлена амплификация гена *BCR/ABL*. Таким образом, в данном клиническом случае наблюдалась гематологическая резистентность к терапии тремя ИТК: к иматини-

Таблица 8. Динамика изменений кариотипа у больной Е.А.Х.

Терапия	Продолжительность, мес	Кариотип	Ph-хромосома, %	Дополнительные хромосомные перестройки
нилотиниб	12	46XX,t(1;7)(q10;p10),dup(3p),t(9;22)(q34;q11), [18]/ 46XX[2]	90	t(1,7), dup(3p)
нилотиниб	18	46XX,t(1;7)(q10;p10),dup(3),t(9;22)(q34;q11) [11]/ 46XX[9]	55	t(1,7), dup(3p)
нилотиниб	21	46XX,t(1;7)(q10;p10),dup(3),t(9;22)(q34;q11) [3]/ 46XX[17]	15	t(1,7), dup(3p)
нилотиниб	30	46XX[20]	0	нет

Таблица 9. Динамика изменений кариотипа у больного М.Г.Л.

Терапия	Продолжительность, мес	Кариотип	Ph-хромосома, %	Дополнительные транслокации
иматиниб	54	46XY,t(1;15)(q21;q22),t(9;22)(q34;q11) [18]/ 46XY [2]	90	t(1;15)
иматиниб	60	46XY,t(1;15)(q21;q22),t(9;22)(q34;q11)[20]	55	t(1;15)
иматиниб	66	46XY,t(1;15)(q21;q22),t(9;22)(q34;q11)[20]	15	t(1;15)
дазатиниб	6	46XY,t(9;22)(q34;q11)[6]/ 46XY [14]	30	нет
дазатиниб	12	46XY [20]	нет	нет

Таблица 10. Динамика изменений кариотипа у больного А.П.Ю.

Терапия	Длительность ХМЛ, мес	Кариотип	Ph-хромосома, %	Дополнительные хромосомные перестройки
начало заболевания	0	46XY, t(9;22)(q34;q11), del (5)(p13) [16]	100	del (5p)
иматиниб	11	46XY, t(9;22)(q34;q11), t(5;16)(q31;p13) [20]	100	t(5;16)
дазатиниб	22	46XY, t(9;22)(q34;q11) [18]/46XY [2]	90	20 % амплификация гена <i>BCR/ABL</i>

нибу, нилотинибу и дазатинибу. Смерть больного в результате прогрессии заболевания наступила через 2 года с момента установления диагноза ХМЛ.

Следует отметить, что в данном случае имел место случай вторичного индуцированного лейкоза, возникшего через 20 лет после воздействия ионизирующей радиации. У пациента была выявлена дополнительная хромосомная перестройка на момент диагностики ХМЛ, что могло свидетельствовать о развитии нестабильности генома. Это единственный из 4 наблюдавшихся пациентов, у которого последовательная терапия тремя различными ИТК на протяжении 2 лет не позволила получить ЦО и закончилась прогрессией заболевания и летальным исходом.

Таким образом, дополнительные транслокации у 4 исследованных больных выявлялись в разное время, как в процессе применения иматиниба или других ИТК, так и до начала лечения ИТК. В 3 из 4 случаев получен ЦО, который достигнут в различные сроки (6–30 мес) при терапии различными ИТК (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб).

Заключение

До начала терапии ИТК появление ДХА в Ph-позитивных клетках костного мозга означало быструю гибель больных от прогрессии заболевания. **Результаты проведенного нами анализа свидетельствуют, что в условиях применения ИТК 62 % таких больных продолжают жить, несмотря на неблагоприятный прогноз и неудачи терапии у большинства из них.** Появление ДХА зарегистрировано не только до начала терапии иматинибом, но и в период лечения, а в ряде случаев при использовании ИТК 2-й линии, однако эффективность достижения ЦО не зависит ни от времени возникновения ДХА, ни от динамики изменений Ph-позитивного клона с ДХА в процессе лечения. **Однако, как показал**

анализ, результаты терапии ИТК у больных с ДХА в Ph-позитивном клоне зависят от характера ДХА.

Так, если в качестве ДХА наблюдается дополнительная хромосома 8, то терапия иматинибом остается эффективной, хотя получение ПЦО возможно лишь в поздние сроки терапии.

Нами показано, что в случае выявления дополнительных транслокаций терапия иматинибом или ИТК 2-й линии в 3 из 4 рассмотренных случаев также позволила достигнуть ПЦО. Однако следует отметить, что мы наблюдали разные хромосомные перестройки. Из них лишь 1 транслокация t(1;7)(q10;p10) относится к числу перестроек, характерных для индуцированных миелопролиферативных заболеваний, остальные носят случайный характер. Было бы опрометчиво пытаться прогнозировать результаты терапии для редких случаев наблюдения случайных хромосомных перестроек в Ph-позитивных клетках.

При возникновении дополнительной Ph-хромосомы или амплификации гена *BCR/ABL* можно вполне определенно рекомендовать использовать ИТК 2, которые в конечном итоге позволяют добиться полного подавления Ph-позитивного клона.

Вместе с тем, присутствие дополнительных аномалий хромосомы 7 и комплексных нарушений кариотипа с вовлечением изохромосомы i(17)(q10) является признаком неблагоприятного прогноза, подразумевающего отсутствие эффекта от терапии ИТК как первой (иматиниб), так и 2-й (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) линии.

Полученные результаты, несомненно, требуют подтверждения дальнейшими исследованиями на большем числе пациентов. Однако они позволяют ставить вопрос о прогностической значимости конкретных дополнительных аномалий в Ph-позитивном клоне в условиях лечения пациентов ИТК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18(3):671–84.
2. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M.W. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug

resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110(7):2242–9.
3. Sattler M., Verma S., Shrikhande G. et al. The BCR/ABL tyrosine kinase induces production of reactive oxygen species in

hematopoietic cells. *J Biol Chem* 2000;275(32):24273–8.
4. Branford S., Rudzki Z., Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually

- always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276–83.
5. Willis S.G., Lange T., Demehri S. et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood* 2005;106(6):2128–37.
 6. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009;115(13):2912–21.
 7. Koptyra M., Falinski R., Nowicki M.O. et al. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. *Blood* 2006;108(1):319–27.
 8. Nowicki M.O., Falinski R., Koptyra M. et al. BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double-strand breaks. *Blood* 2004;104(12):3746–53.
 9. Dierov J., Sanchez P.V., Burke B.A. et al. BCR/ABL induces chromosomal instability after genotoxic stress and alters the cell death threshold. *Leukemia* 2009;23(2):279–86.
 10. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma* 2008;49(4):610–4.
 11. Cortes J.E., Talpaz M., Giles F. et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101(10):3794–800.
 12. Calabretta B., Perotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood* 2004;103:4010–22.
 13. Clift R.A., Buckner C.D., Thomas E.D. et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1994;84(12):4368–73.
 14. O'Dwyer M.E., Mauro M.J., Kurilik G. et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100(5):1628–33.
 15. Круглов С.С. Резистентность к ингибитору тирозинкиназ BCR-ABL у пациентов в фазе акселерации хронического миелолейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
 16. Круглов С.С., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Резистентность при терапии гливеком у больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации. *Гематол и трансфузиол* 2005;50(4):17–24.
 17. Vaccarani M. // Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia-net. // *JCO*, 2009, W. 27, № 35, P. 6041–51.
 18. Домрачева Е.В., Захарова А.В., Асеева Е.А. Прогностическое значение дополнительных цитогенетических аномалий при хроническом миелолейкозе. *Гематол и трансфузиол* 2005;50(4):37–42.
 19. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. и др. Дополнительные хромосомные aberrации у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Гематол и трансфузиол* 2007;52(2):28–35.
 20. Куцев С.И., Морданов С.В., Зельцер А.Н. Прогностическое значение дополнительных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках в терапии иматинибом хронического миелолейкоза. *Мед ген* 2009; 8(10):23–8.
 21. Hochhaus A., Kreil S., Corbin A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002;16(11):2190–6.
 22. Marktel S., Marin D., Foot N. et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica* 2003;88:260–7.
 23. Vaccarani M., Saglio G., Goldman J.M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–20.
 24. Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1997;63(1):125–30.
 25. Hild F., Freund M., Fonatsch C. Chromosomal aberrations during interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:132.
 26. Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics. Chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells.* Wiley-Liss, New York, 1995.
 27. Levine A.J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88(3):323–31.
 28. Wätzel E., Preudhomme C., Hesquet B. et al. P53 are mutation associated with resistance to chemotherapy and short survival in gematological malignancies. *Blood* 1994;84:3148–57.
 29. Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 112.