

РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ПЕРЕБУДОВ У ФОРМУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ РЕЦИДИВАХ ГОСТРИХ ЛІМФОБЛАСТНИХ ЛЕЙКЕМІЙ

С.В. АНДРЕЄВА^{1,2}, К.В. КОРЕЦЬ², І.М. СКОРОХОД², О.М. ЦЯПКА³, І.М. СЕРБІН⁴

¹ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», вул. М. Берлінського, 12, Київ, 1204060, Україна

² Медична лабораторія ТОВ «ІММД», Київ, Пуща Водиця, вул. Квітки Цісик, 40

³ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, Львів, Львівська область, 79000, Україна

⁴ КНП Київська міська клінічна лікарня № 9, вул. Ризька, 1, Київ, 04112, Україна

E-mail: office@immd.kiev.ua*, korets_katya@ukr.net, insk@berlinlab.com.ua, tsypka@yahoo.com, iserbin70@gmail.com

Досліджено цитогенетичні перебудови в клітинах кісткового мозку пацієнтів з рецидивами гострих лімфобластних лейкемій (ГЛЛ). Відмічено значний відсоток мозаїчних каріотипів (75,0 %), серед яких домінувало поєднання аномального клону та нормального каріотипу (33,3 %). Трисомії хромосом призводили до формування гіпердиплоїдних клонів, серед яких найчастіше зустрічались трисомії хромосом 6, 21, 15 і 5. Додаткові маркерні хромосоми реєстрували у 22,2 %. За механізмами формування аномальних клонів при рецидивах ГЛЛ фіксували структурні аномалії хромосом, серед яких визначали збалансовані (транслокації, інверсії) і незбалансовані (делеції, ізохромосоми, додатковий матеріал невстановленого походження, дуплікації, незбалансовані транслокації). Частіше виявляли втрати генетичного матеріалу (делеції) (24,1 %) і транслокації (33,3 %). Загальна кількість випадків з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) становила 20,4 %. Еволюція клональних аномалій хромосом відбувалась за рахунок появи додаткових кількісних та незбалансованих структурних аномалій. Співставлення аномалій хромосом на час встановлення діагнозу і у рецидиві при В-клітинних ГЛЛ не виявило загальних механізмів формування резистентних до хіміотерапії клонів. До формування клонів, що були нечутливими до хіміотерапії, залучалися трисомія хромосоми 5, делеція del(6)(q23) та транслокація t(9;22)(q34;q11.2). До групи несприятливого прогнозу віднесено 95,8 % каріотипів.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, рецидив, кількісні та структурні аномалії хромосом.

Вступ. Результати численних цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень підтверджують важливість цитогенетичної характеристики як незалежного прогностичного фактору при гострих лімфобластних лейкеміях (ГЛЛ). Ці характеристики відіграють важливу роль у

встановленні клінічної групи ризику, що у свою чергу впливає на вибір стратегії лікування. Так, при ГЛЛ виділяють дві групи цитогенетичного прогнозу, а саме: сприятливого – гіпердиплоїдія 51–65 хромосом (наявність у таких клонів трисомії хромосом 4, 10, 17 має більш сприятливий прогноз), t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1* та несприятливого – гіподиплоїдія (менше 44 хромосом), перебудови 11q23 *KMT2A* (t(4;11)(q21;q23) та ін); t(v;14q23) *IGH*; t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1*, комплексний каріотип (5 або більше аномалій хромосом); внутрішньохромосомна ампліфікація хромосоми 21 (*iAMP21*); t(17;19) *TCF3-HLF* (NCCN, 2023). У порівнянні з сучасними групами цитогенетичного прогнозу раніше при ГЛЛ у групі сприятливого прогнозу додатково розглядали дицентричну транслокацію dic(9;12)(p12;p13). До групи несприятливого прогнозу додатково відносили t(X;14)(p22;q32), аномалії із залученням смужки 7p12, t(8;14)(q24.1;q32.3), складний каріотип (більше 4 аномалій) і білятриплоїдні клони. Окрім того, виділяли групу проміжного цитогенетичного прогнозу з t(1;19)(q23;p13) (Roberts, 2018).

Незважаючи на це, розподіл на групи цитогенетичного прогнозу може втрачати своє значення у зв'язку з відсутністю відповіді на хіміотерапію і розвитком рецидивів. Стратифікація пацієнтів за групами ризику і розвиток протоколів інтенсивної хіміотерапії покращили результативність лікування пацієнтів з ГЛЛ як для вікової групи 15–29 років, так і для хворих старших 40 років (Haddad et al, 2023). Вивчення механізмів формування аномальних каріотипів на час реєстрації рецидивів ГЛЛ може сприяти розумінню шляхів розвитку рефрактерності до терапії. Оскільки сучасні цито-

генетичні дослідження налічують незначну кількість інформації стосовно даного питання, метою даного дослідження було з'ясування особливостей цитогенетичних аномалій у формуванні аномальних клонів в рецидивах ГЛЛ.

Матеріали і методи. Каріотипування проводили на суспензіях клітин кісткового мозку, що надходили до лабораторії впродовж 2012–2022 років. За результатами морфологічних, імунофенотипових досліджень у 24 пацієнтів при рецидиві діагностовано наступні варіанти ГЛЛ: В-клітинні ГЛЛ – 21 випадок, преТ–ГЛЛ – 2 випадки та Т-зрілоклітинний ГЛЛ – 1 випадок. Співвідношення жінок та чоловіків у досліджуваній групі становило 1 : 2, а середній вік – 28,3 років (від 18 до 51 років).

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

Підставою для підтвердження рецидиву при ГЛЛ слугували наявність більше 5,0 % бластних клітин в кістковому мозку та констатація мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) $> 0,0001$ – $0,0002$ % (методом імунофенотипування) та/або наявність екстремедулярного ураження лейкоцитами клітинами. Пацієнти з ГЛЛ отримували лікування з урахуванням віку та клінічного ризику (комбінована поліхіміотерапія, яка включає антрацикліни, вінкристин, глюкокортикоїди, метотрексат, циклофосфамід, меркаптопурин, цитарабін, етопозид, аспарагіназу, при наявності філадельфійської хромосоми – інгібітори тирозинкінази, при наявності на поверхні лейкоцитів клітин CD20-антигену до лікування додавали препарат моноклональних антитіл ритуксимаб) (Guideline 00328, 2017; NCCN, 2023).

Аналіз проводили на препаратах метафазних хромосом, забарвлених на G-смужки (GTG-метод). Препарати готували за загальноприйнятою методикою (Rooney et al, 1995) після 24-годинного культивування у поживному середовищі RPMI 1640 з 20 % вмістом ембріональної телячої сироватки та гентаміцином. Зареєстровані хромосомні аномалії описували відповідно до міжнародної номенклатури хромосом людини ISCN 2020 (McGowan-Jordan et al, 2020).

Каріотипи клітин кісткового мозку за структурою клонів були згруповані наступним чином: аномальний (A), аномальний та нормальний (A/N), нормальний і біятетраплоїдний (A/4n), аномальний, біятетраплоїдний та нормальний (A/4n/N), еволюція клональних аномалій (E) та незалежні клони (НК). Каріотипування проводили за допомогою мікроскопів Olympus BX40 та Nikon Eclipse Ci. Зображення аналізували за допомогою програми Lucia версія 3.1.

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів поділяли на декілька етапів. Спочатку оцінювали каріотипи за структурою клонів, що представлено у табл. 1. При рецидивах ГЛЛ не зареєстровано жодного випадку з нормальним каріотипом, однак зафіксована значна гетерогенність каріотипів за структурами клонів, серед яких домінували мозаїчні каріотипи у 18 випадках, а саме: A/N (8 випадків (33,3 %)), A/4n (1 (4,2 %)), A/4n/N (4 (16,7 %)), E (4 (16,7 %)) та НК (1 (4,2 %)). Додатковий нормальний каріотип виявлено у 15 випадках, що опосередковано може вказувати про часткове відновлення нормального геному або наявність криптичних структурних перебудов чи генних мутацій.

В подальшому аналізували особливості рівня плоідності. Частіше реєстрували гіпердиплоїдні та псевдодиплоїдні клони (7 (29,2 %) та 6 (25,0 %) випадків, відповідно). Окрім того, були виявлені композитні каріотипи в 11 (45,8 %) випадках (№ 2, 6, 10, 11, 12, 16, 17, 19, 21, 23, 24), що свідчить про значну кількість нестабільних каріотипів при рецидивах ГЛЛ.

Наявність кількісних аномалій хромосом при рецидиві ГЛЛ приводила до формування анеуплоїдій у 14 каріотипах: десять гіпердиплоїдних клонів (№ 2, 6, 13–16, 21), два з яких відносились до високої гіпердиплоїдії (більше 50 хромосом, № 2, 6), за рахунок трисомій хромосом 4, 5, 6, 8–12, 14, 15, 17, 18, 23 та додаткової статеві хромосоми Y. Ще було встановлено один біятриплоїдний (№ 12) і два біятетраплоїдні клони (№ 19, 22), в яких визначено кількісні та структурні аномалії хромосом. Відповідно до літературних даних висока гіпердиплоїдія без додаткових структурних аномалій хромосом відноситься до групи сприятливого цитогенетичного

прогнозу (№ 6) (NCCN, 2023), інший випадок був зі структурними аномаліями (№ 2). Серед додаткових аномалій хромосом найчастіше реєстрували трисомії хромосом 6 (5 випадків № 2(×2), 6, 10, 15), 21 (5 випадків № 2, 6(×2), 15, 19) і 5 (4 випадки № 2, 6(×2), 11). Моносомії хромосом 7, 16, 17, 21 були поодинокими (№ 9, 11, 23). Це свідчить про домінування збільшення дози генів під час формування резистентності до хіміотерапії при ГЛЛ.

У випадку гіпердиплоїдного клону без структурних аномалій хромосом можна зробити припущення про невстановлені структурні перебудови хромосом або мутації генів, що призвели до формування резистентності до хіміотерапії. Як і новоутворення кровотворної та лімфоїдної тканин, так і солідні пухлини виникають внаслідок різних типів генетичних

мутацій, які беруть початок від точкових мутацій до появи або втрати цілих хромосом, відомих як анеуплоїдії. Процес формування хромосомної нестабільності може призводити до анеуплоїдії шляхом підвищення генетичної гетерогенності та сприяння розвитку пухлини. На відміну від онкогенів і генів-супресорів пухлин, які керують трансформацією практично всіх типів клітин, анеуплоїдія не є універсальним промотором канцерогенезу. Проте останні дослідження свідчать про те, що анеуплоїдія є онкогенною подією, що залежить від типу новоутворення і може мати клінічне значення як прогностичний маркер і як потенційна терапевтична мішень (Ben-David et al, 2020). Проведений аналіз клінічного значення анеуплоїдій показав, що це універсальний механізм формування резистентності до

Таблиця 1. Результати каріотипування клітин кісткового мозку в рецидивах ГЛЛ

№ з/п	Вік	Підтип гострої лейкоїї	Каріотип
1	22	В-кл.	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[15]
2	24	В-кл.	52~57,XX,der(1),+4,+5+6,+del(6)(q23),+9,+17,+18,+21,+mar1,+mar2,+mar3[cp16]/5n±[6]/46,XX[3]
3	49	В-кл.	46,XX,del(11)(q23)[6]/4n±[3]/46,XX[16]
4	18	В-кл.	46,XY,der(22)add(22)(p11)[3]/4n±[3]/46,XY[13]
5	27	В-кл.	46,XY,der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[1]/4n±[2]/6n±[2]/46,XY[25]
6	28	В-кл.	53~56,XXY,+5Ч2,+6,+11,+12×2,+14,+15,+21×2[cp6]
7	26	В-кл.	46,Y,t(X;10)(p10;p10),inv(14)(q11q32)[2]/46,Y,t(X;10)(p10;p10),del(8)(q24.1q24.2),inv(14)(q11q32)[20]
8	30	В-кл.	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[9]/46,XY[15]
9	20	В-кл.	46,XY,t(1;19)(q23;p13),i(7)(q10),t(9;17)(p11;q11),-16,+mar[16]/46,XY[4]
10	24	В-кл.	44~47,XX,+6,del(6)(q23)×2[cp16]/4n±[4]
11	22	В-кл.	43~45,X,-X,+5,-7,-17[cp11]/46,XX[9]
12	28	В-кл.	62~79,XXYY,der(19)t(19;?),der(22)?t(9;22)(q34;q11.2)×2,+mar1,+mar2[cp20]
13	33	В-кл.	47,XY,t(9;10)(p22;q26),i(11)(q10),+mar[14]/47,XY,del(5)(q22q35),t(9;10)(p22;q26),i(11)(q10),+mar[4]/46,XY[2]
14	32	В-кл.	47,XY,+mar[2]/46,XY[11]
15	30	В-кл.	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[15]/48,XX,+6,+21,i(21)(q10)[5]
16	22	В-кл.	47~48,XY,+Y,+8,del(9)(p13),+10,i(17)(q10),add(19)(q13),+mar[cp20]/46,XY[2]
17	46	В-кл.	46,XX,+8[cp3]/46,XX[15]
18	19	В-кл.	46,XY,dup(1)(q11q44),t(9;22)(q34;q11.2)[2]/47,XY,t(9;22)(q34;q11.2),+17[2]/46,XY[15]
19	18	В-кл.	85~100<4n>,XXXX,+del(6)(q23),+9×2,der(9)t(9;22)(q34;q11.2)del(9)(q34),del(11)(q23)×3,+21,+22,der(22)t(9;22)×2[cp20]
20	27	В-кл.	46,XY,del(11)(q23)[20]
21	23	В-кл.	47,XY,+8[9]/46,XY,+8,del(1)(q21),der(2),i(13)(q10),+mar1,+mar2[cp3]4n±[3]/46,XY[3]
22	51	preT	92~93,XXYY,der(22)t(9;22)(q34;q11.2)Ч2[12]/46,XY[8]
23	30	preT	44~45,XX,t(1;5)(p32;q31),t(3;3)(q21;q26),-21,+mar[cp20]
24	31	T-кл.	46~47,XY,+11,del(12)(p10)[cp3]/46,XY[17]

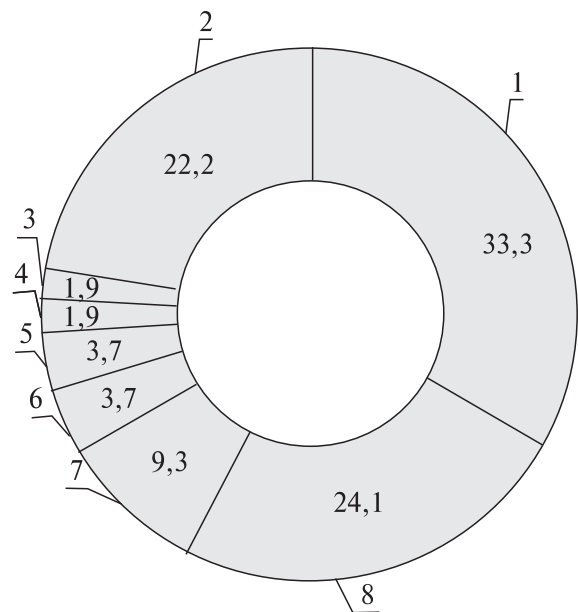
хіміотерапії при різних новоутвореннях (Gomez-Miragaaya et al, 2019).

Звертає увагу високий відсоток наявності додаткових маркерних хромосом, що відносять до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу (Bochtler et al, 2017; Arnian et al, 2022): зареєстровано вісім випадків з маркерними хромосомами, серед яких клони з однією маркерною хромосомою (№ 9, 13, 14, 16 та 23), з двома маркерними хромосомами (№ 12, 21) та трьома – № 2. Наявність композитних каріотипів та маркерних хромосом є ознакою пухлинної прогресії, збільшення пухлинної маси, несприятливого прогнозу та резистентності до хіміотерапії (Heng et al, 2013; Vargas-Rondon et al, 2018).

В структурні перебудови при ГЛЛ були залучені хромосоми 15 пар, а саме: 1–3, 5, 6, 11–15, 17, 19, 21, 22 та статеві хромосоми X. За механізмами формування аномальних клонів у рецидивах ГЛЛ фіксували збалансовані (транслокації, парацентрична інверсія) і незбалансовані структурні аномалії хромосом (делеції, ізохромосоми, додатковий матеріал невстановленого походження, дуплікації та незбалансовані транслокації) (рисунк).

У мозаїчних каріотипах з аномальними клонами додаткові білятетраплоїдні клони не можливо було каріотипувати, що пов'язано з незадовільною морфологією метафазних хромосом.

Серед незбалансованих структурних аномалій частіше виявляли втрати генетичного матеріалу (делеції) (13 (24,1 %) подій – № 2, 3, 7, 10(×2), 13, 16, 19(×3), 20, 21, 24), а також ізохромосоми (5 подій (9,3 %) – № 9, 13, 15, 16, 21), додатковий матеріал невстановленого походження (2 (3,7 %) події – № 4, 16) і дуплікацію (1,9 %) (№ 18). Серед збалансованих структурних аномалій фіксували транслокації (обмін генетичним матеріалом) (18 (33,3 %) подій – № 1, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 22, 23), серед яких домінували клони з $t(9;22)(q34;q11.2)$ (5 подій – № 1, 8, 15, 18, 19). В свою чергу, більшість похідних хромосом були результатом додаткових структурних перебудов після $t(9;22)(q34;q11.2)$ (6 подій, № 5, 12(×2), 19, 22(×2)). Таким чином, найчастіше в рецидиві ГЛЛ фіксували $t(9;22)(q34;q11.2)$ та її похідні (20,4 %). Високу частоту рецидивів при ГЛЛ з транслокацією



- 1 – транслокації
- 2 – маркерні хромосоми
- 3 – дуплікація
- 4 – інверсія
- 5 – додатковий матеріал
- 6 – похідні хромосоми
- 7 – ізохромосоми
- 8 – делеції

Відсотковий розподіл типів структурних перебудов у рецидивах ГЛЛ

$t(9;22)(q34;q11.2)$ можна пояснити наявністю мутацій в генах CRLF2 (64,2 %), ABL класу (18,7 %), JAK2 (9,0 %), EPOR (5,7 %), що призводять до резистентності інгібіторів тирозинкінази покоління клонів з транслокацією $t(9;22)(q34;q11.2)$ (Harvey et al, 2020). Як показали наші попередні дослідження, які були виконані для пацієнтів з хронічним мієлолейкозом, поява похідних хромосом $der(22)$ є результатом ускладнення первинних аномалій (Андреева та інші, 2021). Окрім того, відповідно до літературних джерел, зазначено, що включення понатінібу у протоколи лікування дорослих пацієнтів з транслокацією $t(9;22)(q34;q11.2)$ покращує загальну виживаність (Haddad et al, 2022; Kantarjian et al, 2023). В одному випадку (№ 7) була встановлена парацентрична інверсія із можливим залученням T-клітинних рецепторів (14q11.2) та важких ланцюгів імуноглобулінів (14q32).

З метою реконструкції механізмів формування еволюції клональних аномалій хромосом було проведено кодування встановлених аномалій:

випадок № 7

$$t(A;B),inv(C) \Rightarrow t(A;B),inv(C),del(D)$$

випадок № 13

$$t(A;B),i(C),+mar \Rightarrow t(A;B),i(C),+mar, del(D)$$

випадок № 18

$$t(A;B),dup(C) \Rightarrow t(A;B),+D$$

випадок № 21

$$+A \Rightarrow +A,del(B),der(C),i(D),+mar1,+mar2$$

Тобто, у трьох випадках еволюція формувалася внаслідок втрати генетичного матеріалу, що може призводити або до втрати генів супресорів пухлин (Wanl et al, 2018), або до зняття контролю з природної загибелі клітин (апоптоз) (Galuzzi et al, 2018; McBride et al, 2019). Іншим механізмом формування еволюції може бути поява в двох кровотворних клітинах різних подій, за рахунок яких вже два клони формують резистентність до хіміотерапії.

В одному випадку формування незалежного клону представлено:

випадок № 15

$$t(A;B) \Leftrightarrow +C,+D,i(E)$$

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

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

Співставлення з групами цитогенетичного прогнозу показало, що до групи сприятливого прогнозу відноситься тільки один випадок (№ 6), у решти випадків зареєстрована група несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу ГЛЛ, що становило (95,8 %) (Atlas, 2022). Можливо, нестабільні клональні кількісні та структурні аномалії хромосом є додатковим механізмом формування рефрактерності до хіміотерапії. Всі встановлені каріотипи відповідно до останніх даних відносяться до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу захворювань (Hoelzer et al, 2016; NCCN, 2023).

У чотирьох випадках каріотипування було виконано як на час встановлення діагнозу, так і у рецидиві В-клітинних ГЛЛ (табл. 2). Рецидиви виникали через 1–3 роки від початку терапії. У випадку № 8 на час встановлення діагнозу виявлено еволюцію клональних аномалій хромосом.

Первинною подією стала збалансована транслокація, яка відноситься до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу t(9;22)(q34;q11.2), на другому етапі встановлено моносомію хромосоми 7 та на третьому – ізохромосому довгого плеча хромосоми 9 (i(9)(q10)). В рецидиві залишилася первинна t(9;22)(q34;

Таблиця 2. Співставлення цитогенетичних механізмів формування клонів на час встановлення діагнозу і у рецидивах ГЛЛ

№ з/п	Вік*	Підтип гострої лейкемії	Встановлення діагнозу	Вік**	Рецидив
8	27	В-кл.	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[11]/45,idem,-7[7]/45,idem,7,i(9)(q10)[4]/4n±[3]	30	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[9]/46,XY[15]
10	23	В-кл.	46,XX,del(6)(q23)[16]/46,XX[13]	26	44~47,XX,+6,del(6)(q23)x2[cp16]/4n±[4]
11	19	В-кл.	45,X,-X[6]/47,XX,+5[2]/4n±[2]/46,XX[10]	21	43~45,X,-X,+5,-7,-17[cp11]/46,XX[9]
12	27	В-кл.	80~87,XXYY,add(5)(q33)[cp10]/46,XY[9]	28	62~79,XXYY,der(19)t(19;?),der(22)t(9;22)(q34;q11.2)x2,+mar1,+mar2[cp20]

Примітки. * – вік на початок хіміотерапії, ** – вік на час реєстрації рецидивів.

q11.2), що свідчить про неефективність проведеної хіміотерапії.

У випадку № 10 встановлено псевдодиплоїдний клон з делецією в довгому плечі хромосоми 6 по смужці 6q23, а у рецидиві захворювання зафіксовано композитний клон з гіпогіпердиплоїдною (44~47) кількістю хромосом за рахунок появи трисомії хромосоми 6 (+6) і подвоєння первинної аномалії del(6)(q23).

У випадку № 11 до початку терапії встановлено два незалежні клони: гіподиплоїдний з втратою статевої хромосоми X та гіпердиплоїдний з трисомією хромосоми 5. В рецидиві зареєстровано композитний гіподиплоїдний клон (43~45), в якому поєдналися аномалії двох незалежних клонів, а саме: з моносомією хромосоми X, трисомією хромосоми 5 та двома додатковими моносоміями хромосом 7 та 17.

У випадку № 12 в білятетраплоїдному клоні (80~87 хромосом) спостерігали додатковий матеріал невстановленого походження в довгому плечі хромосоми 5 смужка 5q33, що ставить питання про первинність подій, а саме: подвоєння геному або подвоєння структурних аномалій. В цьому випадку структурна перебудова виникла після подвоєння геному. В рецидиві зафіксовано зникнення первинної аномалії, зменшення кількості хромосом до 62~79 та поява інших структурних перебудов: der(19)t(19;?), подвоєної похідної хромосоми 22 (der(22)), що сформувалася в результаті t(9;22)(q34;q11.2)×2, та появи двох різних маркерних хромосом. Отримані результати дозволяють зробити припущення, що шляхи формування еволюцій в рецидивах В-клітинних ГЛЛ пов'язані з особливостями кількісних та структурних аномалій хромосом на час встановлення діагнозу (NCCN, 2023).

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що при рецидивах В- та Т-лінійних ГЛЛ всі каріотиби були гетерогенними за структурою клонів. Домінували каріотиби з поєднанням аномального клону та нормального каріотипу (33,3 %). Не виявлено цитогенетично нормальних каріотипів.

Відносно рівня плоідності частіше реєстрували гіпердиплоїдні та псевдодиплоїдні клони (29,2 та 25,0 % випадків, відповідно). Найчастіше у формуванні гіпердиплоїдних клонів залучались хромосоми 6, 21, 15 та 5.

На формування резистентності до хіміотерапії вказує значний відсоток композитних каріотипів (45,8 %) та маркерних хромосом (22,2 %).

Серед структурних перебудов виявляли транслокації (збалансовані та незбалансовані), інверсії, делеції, дуплікації, ізохромосоми, додатковий матеріал невстановленого походження. Домінували транслокації та делеції (33,3 та 24,1 %, відповідно). Серед транслокацій частіше реєстрували t(9;22)(q34;q11.2) та її похідні (20,4 %).

При рецидивах В-лінійних ГЛЛ феномен еволюції клональних аномалій хромосом відбувся за рахунок появи додаткових кількісних (трисомій та маркерних хромосом) та незбалансованих структурних аномалій (делецій та ізохромосом).

Співставлення аномалій хромосом на час встановлення діагнозу і у рецидиві при В-клітинних ГЛЛ не виявило загальних механізмів формування резистентних до хіміотерапії клонів. До формування клонів, що були нечутливими до хіміотерапії на початку лікування, залучалися трисомія хромосоми 5, делеція del(6)(q23) та транслокація t(9;22)(q34;q11.2).

Практично всі каріотиби (95,8 %) належали до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу.

Дотримання етичних стандартів. Відповідність досліджень біоетичним стандартам схвалено Комітетом з етики ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна). Усі пацієнти дали згоду на участь в дослідженні.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфліктів інтересів.

Фінансування. Робота проводилась у межах НДР «Визначення закономірностей експресії клітинно-молекулярних маркерів лімфоцитами і пухлинними клітинами для оцінки порушень протипухлинного імунітету у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Термін виконання: 2022–2024 рр.

THE ROLE OF CYTOGENETIC REARRANGEMENTS OF RESISTANCE FORMATION OF ACUTE LEUKEMIAS RECURRENCE

S.V. Andreieva, K.V. Korets,
I.M. Skorokhod, O.M. Tsyapka, I.M. Serbin

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
12, M. Berlinskogo Str., Kyiv, 04060, Ukraine
LLC «IMMD», Kyiv, Pushcha Vodytsia,
40, Kvitky Tsysyk Str., Ukraine
SI «Institute of blood pathology and transfusion medicine NAMS of Ukraine»,
Str. Generala Chuprinka, 45, Lviv, Lviv region, Ukraine
Municipal non-profit enterprise Kyiv City Clinical
Hospital No 9, Str. Ryzhka, 1, Kyiv, 04112, Ukraine
E-mail: office@immd.kiev.ua*, korets_katya@ukr.net,
insk@berlinlab.com.ua, tsypka@yahoo.com,
iserbin70@gmail.com

Cytogenetic studies were performed in bone marrow cells of 24 patients in the relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL), admitted to the laboratory during 2012–2022. A significant percentage of mosaic karyotypes (75.0 %) was noted, among which the combination of an abnormal clone and a normal karyotype (33.3 %) dominated. Trisomies of chromosomes led to the formation of hyperdiploid clones, among which trisomies of chromosomes 6, 21, 15 and 5 were most often found. Most often, additional marker chromosomes were recorded (22.2 %). According to the mechanisms of formation of abnormal clones in the relapses of ALL, structural abnormalities of chromosomes were recorded, among which balanced (translocations, inversions) and unbalanced (deletions, isochromosomes, additional material of unknown origin, duplications, unbalanced translocations) were determined. Losses of genetic material (deletions) (24.1 %) and translocation (33.3 %) were more often detected. The total number of cases with translocation t(9;22)(q34;q11.2) was 20.4 %. The evolution of clonal chromosome abnormalities was due to the appearance of additional quantitative and unbalanced structural abnormalities. Comparison of chromosome abnormalities at diagnosis and relapse in B-ALL did not reveal common mechanisms for the formation of chemotherapy resistant clones. Trisomy of chromosome 5, deletion del(6)(q23), and translocation t(9;22)(q34;q11.2) were involved in the formation of clones that were insensitive to chemotherapy. The group of unfavorable prognosis included 95.8 % of karyotypes.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Andrieva S, Korets K, Skorokhod I. (2021) Cytogenetic characteristics types of variant translocation t(9;22)(q34;q11) in patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia. *Hematology & blood transfusion: interdepartmental collection* 41:24–37. https://igt.in.ua/upload/pdf/UA_GPK_41.pdf
Arniani S, Pierini V, Pellana F et al (2022) Chromotripsis is a frequent event and underlies typical genetic changes in early T-cell precursor lymphoblas-

tic leukemia in adult. *Leukemia* 36(11):367–2585. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01671->
Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology (2022) Institute for Biomedical Research of Salamanca. <https://atlasgeneticsoncology.org>.
Ben-David U, Amon A (2020) Context is everything: aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet* 21(1):44–62. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0171-x>
Bochtler T, Granzow M, Stolzel F et al (2017) Marker chromosomes can arise from chromothripsis and predict adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 129(10):1333–1342. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738161>
Galuzzi L, Vitale I, Aaronson S et al (2018) Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death. *Cell Death Differ* 25:486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
Gómez-Miragaya J, Díaz-Navarro A, Tonda R et al (2019). Chromosome 12p Amplification in Triple-Negative/BRCA1-Mutated Breast Cancer Associates with Emergence of Docetaxel Resistance and Carboplatin Sensitivity. *Cancer Res* 79(16):4258–4270. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3835>
Haddad F, Short N (2022) Evidence-based minireview: what is the optimal tyrosine kinase inhibitor for adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022(1):213–217. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000413>
Haddad F, Sawyers J, Short N (2023) Treatment de-escalation in Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of chemotherapy-free regimens. *Ther Adv Hematol* 14:20406207231151294. <https://doi.org/10.1177/20406207231151294>
Harvey R, Tasian S (2020) Clinical diagnostic and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 4(1): 218–228. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000163>
Heng H, Bremer S, Stevens J et al (2013) Chromosomal instability (CIN): What it is and why it is crucial to cancer evolution. *Cancer Metastasis Rev* 32:325–340. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9427-7>
Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al (2016) Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Haematological malignancies* 27(5):69–82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
Kantarjian H, Short J, Jain N et al (2023) Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-month follow-up results. *Am J Hematol*

- 98(3):493–501. <https://doi.org/10.1002/ajh.26816>
- McBride A, Houtmann S, Wilde L et al (2019) The role of inhibitors of apoptosis in acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Front Oncol* 2(9):192. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00192>
- McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S (2020) An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Karger
- Ministry of Health of Ukraine (2017) Guideline 00328. Acute leukemia in adults. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00328&format=pd>.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2023) NCCN Evidence Blocks. Acute lymphoblastic leukemia 2.202. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf.
- Roberts K (2018) Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018(1):13–145. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.137>
- Rooney D, Czepulkovsky B (1995) *Human Cytogenetics. A practical Approach. Malignancy and Acquired Abnormalities*. Oxford, New York, Tokyo.
- Vargas-Rondon N, Villegas V, Rondon-Lagos M (2018) The role of chromosomal instability in cancer and therapeutic responses. *Cancers (Basel)* 10(1):4. <https://doi.org/10.3390/cancers10010004>
- Wanl L, Wu C, Rajasekaran N et al (2018) Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. *Cell Physiol Biochem* 51:264–2693. <https://doi.org/10.1159/00049595>

Надійшла в редакцію 24.09.23

Після доопрацювання 14.10.23

Прийнята до друку 18.01.24