

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛЬНИХ КАРІОТИПІВ ПРИ ВТОРИННИХ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЯХ

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

¹ ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України»

Інститут гематології та трансфузіології, Київ, вул. М. Берлінського, 12, 04060, Київ, Україна

² Медична лабораторія ТОВ «ІММД», Київ, вул. Квітки Цісик, 40, 04075, Київ, Україна

³ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

7 вул. Генерала Чупринки, 45, 9000, Львів, Україна

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

Автор для кореспонденції – Андреева С.В., e-mail: office@immd.kiev.ua

Проведено аналіз кількісних та структурних аномалій хромосом в клітинах кісткового мозку 11 пацієнтів з вторинними новоутвореннями кровотворної та лімфоїдної тканин. Аномальні каріотипи встановлено у всіх випадках, еволюцію клональних аномалій хромосом – у 27,3 %. Незважаючи на різні первинні нозологічні групи новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин та різні режими терапії, для всіх випадків була характерна наявність кількісної і структурної хромосомної нестабільності, які призвели до складних (72,7 %), незбалансованих каріотипів (81,8 %), серед яких виявляли композитні (54,5 %) і моносомальні (36,4 %). Сумарно кількість структурних та кількісних аномалій хромосом коливалась від 1 до 13 в одному каріотипі. Частіше до кількісних та структурних перебудов залучались хромосоми 11 та 22. Серед типів структурних перебудов виявлено збалансовані і незбалансовані транслокації, делеції, інверсію, ізохромосому, додатковий матеріал невідомого походження, похідні хромосом, що сформувалися внаслідок невстановлених перебудов серед яких переважали делеції (20,0 %) і транслокації (14,3 %). У 37,1 % виявлені маркерні хромосоми, які реєструвались на тлі моносомії та делецій у 28,3 і у 5,7 % – кільцеві хромосоми. У двох випадках, після імуносупресивної або таргетної терапії, за подібністю структури кількісних та структурних аномалій запропоновано етапи становлення ускладнень клональних аномалій хромосом: на першому етапі виникає збалансована транслокація, на другому – додається кількісна аномалія (трисомія хромосоми), на третьому – незбалансована структурна перебудова. В кожному каріотипі були присутні кількісні або/та структурні аномалії хромосом, які відносились до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу.

Ключові слова: вторинні гострі лейкемії, кількісні та структурні аномалії хромосом.

Вступ. Сучасні протоколи лікування новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин

сприяють збільшенню виживаності пацієнтів. Однак, в свою чергу, збільшується частота ускладнень терапії, які частіше проявляються як вторинні гострі мієлоїдні лейкемії (втГМЛ). Перелік аномальних каріотипів при подібних ускладненнях розглядається в новій класифікації Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ 2022) (Capelli et al, 2022; Khoury et al, 2022). Частіше у втГМЛ трансформуються мієлодиспластичні синдроми (МДС): приблизно 5,0–15,0 % пацієнтів з групи низького ступеня ризику і 40,0–50,0 % з групи високого ступеня ризику (NCCN, 2023). В основному, для пацієнтів з втГМЛ характерний несприятливий прогноз перебігу захворювання (Mingzhu et al, 2023). Особливості каріотипів, що формуються при втГМЛ можна поділити на дві групи в залежності від застосованих цитотоксичних препаратів (Leone et al, 2021). В першій групі, після терапії з алкілюючими агентами, цитогенетичні дослідження показали наявність клональних аномалій хромосом у 61,0 %, при цьому реєструються кількісні та структурні аномалії хромосом, маркерні хромосоми, моносомії хромосом 5 та 7, комплексні каріотипи (три і більше аномалій хромосом), еволюція клональних аномалій хромосом (Preiss et al, 2010; Kayser et al, 2011; Aldoss et al, 2019). У другій групі в результаті терапії інгібіторами ДНК топоізомерази II, без прелейкемічної фази, часто фіксуються збалансовані транслокації з залученням 11q23 (ген *KMT2A*) (Visani et al, 2000). Окрім того, до кількісних та структурних аномалій можуть залучатись хромосоми 7–9, 11–13, 15, 21 та 22, в результаті чого виявляли гіпо- та гіпердиплоїдні каріотипи (Chen et al, 2007; Leone et al, 2021; Abdulwahab et al, 2021).

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2024

У випадках втГМЛ після мієлопроліферативних новоутворень в клітинах кісткового мозку (КМ) фіксуються моносомальні, комплексні каріотипи, одну чи дві аномалії із залученням +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p, inv(3), 11q23, 17p- (Dunbar et al, 2020). Порівняння каріотипів на час встановлення діагнозу і при втГМЛ, виявило, що при втГМЛ частіше реєструються композитні, складні каріотипи, гіпердиплоїдія, маркерні та кільцеві хромосоми, складні кількісні та структурні перебудови (Mingzhu et al, 2023).

Вторинні гострі лімфобластні лейкемії (втГЛЛ) виявляються рідко, що спричиняє труднощі у встановленні чи є втГЛЛ окремою патологією, яка виникає внаслідок генотоксичного пошкодження, чи в результаті генних, хромосомних аномалій, які формують резистентність до хіміотерапії (ХТ). Проте незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з попередніми методами лікування, втГЛЛ характеризується несприятливим прогнозом перебігу захворювання (Giri et al, 2015).

Спроби проаналізувати закономірності формування аномальних каріотипів при вторинних гострих лейкеміях (втГЛ) привели до розуміння хаотичності залучення до кількісних та структурних перебудов широкого спектру хромосом, які призводять до формування складних комплексних анеуплоїдних каріотипів із залученням практично всіх пар хромосом (Mingzhu et al, 2023; Song et al, 2023). Однак, встановити загальні риси, які характеризують кількісні та структурні аномалії хромосом авторам не вдалося.

Відсутність закономірностей формування аномальних каріотипів при втГЛ може бути пов'язана, як з первинними аномаліями, так і з різними режимами ХТ та їх тривалістю. Пошук цитогенетичних складових аномальних каріотипів при втГЛ сприятимуть розумінню можливих спільних особливостей формування даних новоутворень. Тому метою нашого дослідження було співставлення кількісних та структурних аномалій хромосом при втГЛ з урахуванням попередніх режимів терапії.

Матеріали та методи. Цитогенетичні дослідження проводили на суспензії клітин КМ 11 пацієнтів, зразки надходили в лабораторію

впродовж 2015–2022 рр. Співвідношення жінок і чоловіків 1,0 : 0,2, середній вік становив $56,1 \pm 9,1$ років (від 46 до 78 років). Вміст лейкоцитів коливався від 1,2 до 55×10^9 /л, еритроцитів – від 1,72 до $4,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – від 67 до 121 г/л, тромбоцитів – від 1 до 298×10^9 /л, бластних клітин в периферичній крові – від 1 до 88 %. Діагноз встановлювали у відділі імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України та приватних медичних лабораторіях України.

Каріотипи клітин КМ оцінювали з урахуванням первинного новоутворення та були згруповані наступним чином:

1) МДС, що трансформувались в гостру мієлоїдну лейкемію з мінімальним диференціюванням (М1-ГМЛ), гостру монобластну лейкемію (М5-ГМЛ) та гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) (№ 1–4) після застосування циклоспорину.

2) В- та Т-клітинні негоджкінські лімфоми (В-НГЛ та Т-НГЛ), які в схемах лікування отримували антрацикліни та алкілюючі препарати, а через 1,0–1,5 роки розвинулися гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) та ГМЛ, відповідно (№ 5, 6);

3) солідні пухлини, які лікувалися із застосуванням поліХТ та променевої терапії, що трансформувались в МДС (№ 7) і М5-ГМЛ (№ 8);

4) по одному випадку трансформації гострої мієлоїдної лейкемії з диференціюванням (М2-ГМЛ) на М5-ГМЛ після лікування за протоколом «7 + 3» (цитозар 200–400 мг/м², ідарубіцин 12 мг/м², мітоксантрон 10 мг/м²) (№ 9); хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) в В-клітинну ГЛЛ (Вкл-ГЛЛ) на тлі таргетної терапії інгібітором bcr-abl-тирозинкінази (№ 10) та плазмоцитарної (множинної) мієломи (ММ) в МДС (після аутотрансплантації (ТСК) (№ 11).

Тобто, при вторинних новоутвореннях 9 випадків стосувалися трансформації в межах новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканини (№ 1–6, 9, 10 та 11) і два – формування вторинного МДС та М5-ГМЛ після лікування солідних пухлин (№ 7 та 8, відповідно).

Каріотипування проводили на метафазних хромосомах забарвлених на G-смужки (GTG-метод). В кожному випадку аналізували від 10 до 20 метафазних пластинок. Препарати готували за загальноприйнятою методикою (Swansbury, 2003), після 24-годинного культивування у поживному середовищі RPMI 1640 («Gibco», Велика Британія) з 20,0 % вмістом ембріональної телячої сироватки («Aigma», США) та гентаміцином 10 мг/мл («Саргісон», Німеччина). Зареєстровані хромосомні аномалії описували відповідно до міжнародної номенклатури хромосом людини ISCN 2020 (McGowan-Jordan, 2020).

Каріотипи клітин КМ за структурою клонів були згруповані наступним чином: аномальний (A), аномальний і білететраплоїдний (A/4n) та еволюція клональних аномалій хромосом (E). Моносомальним вважали каріотип за наявності щонайменше моносомій двох хромосом, або моносомії однієї хромосоми та додаткових структурних перебудов (Bohtler et al, 2017). Складним каріотипом вважали випадки з трьома і більше аномаліями хромосом (Nguyen-Khas et al, 2022). Дослідження методом iFISH проводили на ядрах інтерфазних

клітин після короткотривалого (24-годинно-го) культивування з використанням набору XL TP53/17cen («Metasystem», Німеччина).

Аналіз каріотипів проводили з використанням мікроскопів Olympus BX40 («Olympus», Японія) та Nikon Eclipse Ci («Nikon», Німеччина). Зображення аналізували за допомогою програми Lucia версія 3.1 («Lucia», Чехія). Аналіз результатів дослідження виконували у програмі «Excel».

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів ми поділили на декілька етапів. Спочатку оцінювали каріотипи за структурою клонів. У підсумку не було зареєстровано жодного випадку з нормальним каріотипом та переважали самостійні аномальні клони: 6 каріотипів (54,5 %), еволюція клональних аномалій хромосом – 3 каріотипи (27,3 %). Додатковий білететраплоїдний клон встановлено у 3 каріотипах (27,3 %). Кількісні та структурні аномалії хромосом представлені в таблиці.

Перша група: каріотип № 1 – складний, в якому було відслідковано етапи еволюції первинної аномалії t(1;3)(p36;q21), в результаті якої утворюється химерний ген *RPNI/PRDM16*

Результати каріотипування клітин кісткового мозку при вторинних гострих лейкоміях

Вік	Підтип новоутворення	Каріотип
78	МДС → М1-ГМЛ	46,XX,t(1;3)(p36;q21)[7]/47,idem,+14[9]/47,idem,+14,add(11)(p15)[3]
56	МДС → М5 ГМЛ	44,XX,-4,-7,-10,del(11)(q13q21),+mar1,+mar2[cp17]/82<4n>,XXXX[3]
47	МДС → ГМЛ	47,XX,+11[17]
77	МДС → ГМЛ	45~48,XX,del(1)(q24),+del(1)(q12),-5,der(7)t(7;?)(q32;q?),+21,+22,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4[cp18]/88<4n>,XXXX[2]
46	В-НГЛ → ГЛЛ	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[20]
65	Т-НГЛ → ГМЛ	45~47,XX,i(22)(q10),+mar1,+mar2[cp10]
64	рак яєчників → МДС	46,XX,del(5)(q31q33),del(6)(q16),add(17)(p13)[20].nuc ish(TP53x1)[100]
51	рак прямої кишки → М5-ГМЛ	42~44,X,-X,t(9;6)(p23;q13),-14,-15,-16,-21,+mar1,+mar2,+r(?)[cp20]
57	М2 → М5-ГМЛ	44~47,XX,der(3)t(3;?)(p10;?),der(3)t(3;?)(q10;?)-5,-6,der(7)?inv(7)(q22q33),del(8)(p23),t(9;11)(p22;q23),del(14)(q22),-18,-22,+r(?),+mar1,+mar2[cp17]/88~95,idem,+r(?)×4,+r(?)×4[cp3]
62	ХМЛ → Вкл-ГЛЛ	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20] → 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[17]/48,XY,t(9;22)(q34;q11),+13,+der(22)t(9;22)[3]
51	ММ → МДС	47,XY,+mar[7]/46,XY,-7,+mar[cp6]/46,XY[9]

або *RPN1/MEL1* і спостерігається надмірна експресія гена *PRDM16* (1p36) або гена *MEL1* (1p36) (Atlas, 2022). На наступному етапі встановлено появу трисомії хромосоми 14. Подальше ускладнення супроводжувалось появою додаткового генетичного матеріалу не-встановленого походження на короткому плечі хромосоми 11 (add(11)(p15)), що розглядається як генетична ознака впливу ХТ та реєструється при втГМЛ і МДС (Atlas, 2022). Сумарно це свідчить про хромосомну нестабільність (НХ). Залежно від типу аномалій НХ класифікують на кількісну (кНХ), яка характеризується трисоміями, моносоміями або поліплоїдією, і структурну (сНХ), представлену структурними перебудовами (збалансовані і незбалансовані транслокації, делеції, кільцеві хромосоми та дицентричні хромосоми) (Lisboa et al, 2021).

Каріотип № 2 – складний моносомальний композитний (44 хромосоми) з двома маркерними хромосомами при одночасній моносомії хромосом 4, 7, 10 та делетованого фрагменту довгого плеча хромосоми 11 між смужками 11q13 і 11q21. Це спонукало нас припустити, що у формуванні цих маркерних хромосом брали участь втрачений генетичний матеріал. Вважається, що маркерні хромосоми є додатковими та формуються внаслідок значних структурних хромосомних перебудов, можливо в результаті хромотрипсису та реєструються у 50,2 % випадків ГМЛ (Bohtler et al, 2017).

Каріотип № 3 є гіпердиплоїдним, за рахунок трисомії хромосоми 11, яка виникає *de novo* (МДС, ГМЛ, ГЛЛ або змішаноклітинні лейкемії), а також в результаті трансформації МДС у втГМЛ, з мультилінійною дисплазією (Hemsing et al, 2019).

Каріотип № 4 – складний композитний гіпо-гіпердиплоїдний за рахунок трисомій хромосом 21, 22, моносомії хромосоми 5, структурних перебудов із залученням довгих плечей хромосом 1 та 7 і чотирьох маркерних хромосом. Внаслідок делеції *del(1)(q12)* відбувається втрата генів-супресорів пухлин (Atlas, 2022).

Тобто, у трьох випадках до кількісних і структурних перебудов залучалась хромосома 11 (№ 1, 2, 3); в трьох випадках – аномалії хромосоми 1 (№ 1, 4 × 2); в двох випадках одночасно виявлено аномалії хромосоми 7 та

маркерні хромосоми (№ 2, 4). НХ встановлена у трьох випадках (№ 1, 2, 4). Різноманіття кількісних та структурних аномалій хромосом в групі з первинним новоутворенням МДС і подібна схема терапії може свідчити про неоднакові кількісні або структурні перебудови перед початком лікування МДС. Всі каріотипи мали хромосомні перебудови, які відносились до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу захворювання (Atlas, 2022; NCCN, 2023).

Друга група: каріотип № 5 представлений однією збалансованою транслокацією *t(4;11)(q21;q23)*, в результаті якої формується химерний ген *KMT2A/AFF1*. Аномалія виявляється як при ГЛЛ із ранніх В-попередників, так і при ГМЛ (частіше М5-ГМЛ). Дана транслокація веде до втрати домену метилтрансферази у *KMT2A* після формування химерного гену. Механізм, який спричиняє лейкозогенез, невідомий (Atlas, 2022). Ген *KMT2A* є регулятором гемопоезу і розвитку ембріонів шляхом регуляції експресії генів *HOX* (зокрема *HOXA9*) (Lafage-Pochitaloff et al, 2017).

Каріотип № 6 – складний композитний гіпо-гіпердиплоїдний з незбалансованою структурною перебудовою *i(22)(q10)* та двома маркерними хромосомами. Ізохромосома *i(22)(q10)* реєструється у клітинах-попередниках мієлоїдної лінійності та у складному каріотипі (Atlas, 2022).

Дана група характеризувалася збалансованими (№ 5) та незбалансованими структурними перебудовами, які спричинили формування кНХ і сНХ (№ 6). Враховуючи різні протоколи ХТ при В- і Т-клітинних лімфомах, провести співставлення каріотипів в цій групі втГЛ неможливо. В кожному каріотипі присутні аномалії хромосом, які відносились до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу захворювань (Atlas, 2022).

Третя група: каріотип № 7 – складний псевдодиплоїдний з інтерстиціальною делецією довгого плеча хромосоми 5 (смужки 5q31 та 5q33), в результаті якої відбувається зміна експресії рибосомальних генів, в тому числі *RPS11*, *RPS19* і *RPS24* та делецію довгого плеча хромосоми 6, в результаті якої, за даними літератури, відбувається втрата гена-супресора пухлин (*6q21*) і може знімати контроль роз-

витку трансформованих аномальних клітин як пре-В-, так і Т-клітин, що відображають багатокроковий процес лейкозогенезу (Atlas, 2022). Поява додаткового матеріалу невідомого походження на короткому плечі хромосоми 17 супроводжувалась втратою гену *TP53*, що підтверджено нашими результатами іFISH дослідження. Ген *TP53* (фактор транскрипції p53) реагує на різноманітні клітинні стреси, регулюючи гени-мішені, які викликають зупинку клітинного циклу, апоптоз, старіння, репарацію ДНК або зміни метаболізму (Aubrey et al, 2016).

Каріотип № 8 є складним композитним моносомальним за рахунок моносомій статевої хромосоми X та аутосом 14–16, 21, збалансованої транслокації, двох маркерних та кільцевої хромосоми. Кільцеві хромосоми реєструються у 75,0 % випадків ГМЛ з комплексним каріотипом. Походження їх дотепер не встановлено (Rosenbaum et al, 2017).

Для цієї групи було характерним втрата генетичного матеріалу за рахунок делецій (№ 7) та моносомій (№ 8). В обох каріотипах до структурних перебудов залучалась хромосома 6. Каріотип № 8 характеризувався складними структурними аномаліями (маркерні хромосоми), тобто мав ознаки кНХ і сНХ. Аномалії хромосом також описані як цитогенетично несприятливі (Atlas, 2022; NCCN, 2023).

Каріотип № 9 – складний композитний моносомальний з чотирма незбалансованими, двома збалансованими структурними перебудовами, кільцевою та двома маркерними хромосомами. Проте, саме t(9;11)(p21;q23) і визначила підтип М5-ГМЛ. За даними літератури в результаті перебудови формується химерний ген *KMT2A/MLL3* (Atlas, 2022). У парацентричну інверсію довгого плеча хромосоми 7 залучалися смужки 7q22 та 7q33. І як у каріотипах № 2 і № 4 в утворенні маркерних хромосом, за нашим припущенням, залучався генетичний матеріал втрачених хромосом 5, 6, 18 і 22. В біятетраплоїдному клоні кільцева хромосома з первинного клону була представлена чотирма копіями та додатково чотирма копіями іншої кільцевої хромосоми. Тобто, окрім подвоєння аномалій первинного клону, відбулися інші події, які призвели до появи додаткових змін в другому клоні, які

не були пов'язані з подвоєнням генетичного матеріалу.

Каріотип № 10 – складний, в якому спостерігається еволюція первинного клону зі збалансованою транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) на час встановлення діагнозу ХМЛ, з подальшим ускладненням за рахунок трисомії хромосоми 13 та додаткової похідної хромосоми 22. В результаті транслокації t(9;22)(q34;q11.2) утворюється зливний ген *BCR/ABL1*, який є інгібітором апоптозу та провокує порушення адгезії до стромальних клітин КМ. Резистентність до ХТ може бути результатом мутацій в генах *CRLF2* (64,2 %), *ABL* класу (18,7 %), *JAK2* (9,0 %), *EPOR* (5,7 %) (Harvey et al, 2020). Трисомія хромосоми 13 пов'язана з мутаціями *RUNX1* і високою експресією мРНК і спричиняє збільшення рівня транскриптів *FLT3* (Dicker et al, 2007). Похідна хромосома der(22)t(9;22) є вторинною аномалією по відношенню до t(9;22)(q34;q11.2) (Shi et al, 2020).

Каріотип № 11 – композитний, в якому також спостерігали еволюцію клональних аномалій хромосом, де первинний клон з маркерною хромосомою ускладнився появою моносомії хромосоми 7.

В цілому, в кожному каріотипі були присутні аномалії хромосом, що розглядаються в групі аномалій, які описані в групі несприятливого цитогенетичного прогнозу (Atlas, 2022; NCCN, 2023).

Співставлення результатів каріотипування відносно рівня плоїдності виявило незбалансованість за кількістю хромосом у 9 каріотипах (81,8 %) (№ 1, 2, 4, 6–11), серед яких реєстрували моносомальні каріотипи (№ 2, 4, 8, 9) (36,4 %). Однак, у вибірці частіше реєстрували гіпер- (№ 1, 3, 10, 11) (36,4 %) і гіпогіпердиплоїдні каріотипи (№ 4, 6, 9) (27,3 %). Кожен з проаналізованих каріотипів характеризувався індивідуальними кластерами кількісних та структурних аномалій хромосом, що призвело до утворення складних каріотипів у 72,7 % (№ 1, 2, 4, 6–10).

Серед структурних перебудов не виявлено таких, що внесені до групи ГМЛ з встановленими генетичними аномаліями (Khoury et al, 2022). Частіше виявляли незбалансовані структурні аномалії по відношенню до збалансованих (14 проти 6 подій, відповідно). Серед зба-

лансованих структурних аномалій реєстрували 5 транслокацій (№ 1, 5, 8, 9, 10), інверсію довгого плеча хромосоми 7 по смужкам 7q22 і 7q33 (№ 5) (25,0 та 5,0 %, відповідно) (рис. 1). Загалом незбалансовані аномалії хромосом зафіксовані у 9 каріотипах (№ 1, 2, 4, 6–11) (81,8 %), серед яких делеції хромосом – у 20,0 % (№ 2, 4 × 2, 7 × 2, 9 × 2), незбалансовані транслокації з невстановленими хромосомами-партнерами, в результаті яких утворились похідні хромосом – у 8,6 % (№ 4, 9 × 2) та додаткова похідна хромосоми в результаті встановленої транслокації – у 2,9 % (№ 10), додатковий матеріал невідомого походження зареєстровано у 5,7 % (№ 1, 7), ізохромосома – у 2,9 % (№ 6), маркерні хромосоми – у 37,1 % (№ 2 × 2, 4 × 4, 6 × 2, 8 × 2, 9 × 2, 11), з них на тлі моносомій і делецій у 28,3 % (№ 2 × 2, 4 × 4, 8 × 2, 9 × 2) та кільцеві хромосоми – у 18,2 % (№ 8, 9).

До збалансованих і незбалансованих структурних перебудов залучались хромосоми 1, 3–9, 11, 14, 17, 22 (рис. 2). У підсумку, з урахуванням кількісних та структурних аномалій хромосом, частіше реєструвались хромосоми 11 (4 структурних і 1 трисомія), 22 (3 структурних, 1 моносомія, 1 трисомія). У меншій кількості виявлені аномалії із залученням хромосом 7 (2 структурних і 2 моносомії) та 5 (2 моносомії та 1 структурна).

В цілому по виборці, результати за широким спектром хромосом, які залучалися до кількісних аномалій хромосом і типами структурних перебудов частково співпадають з ре-

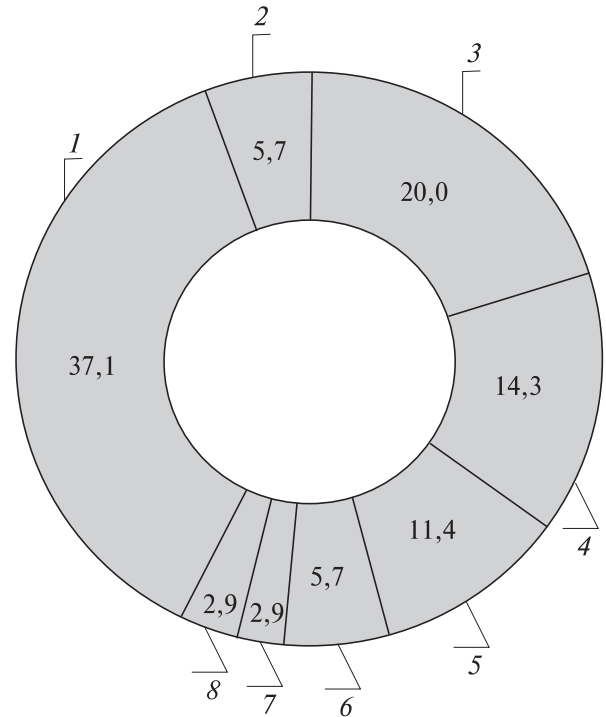


Рис. 1. Відсотковий розподіл типів структурних аномалій хромосом в клітинах КМ при вторинних гострих лейкеміях: 1 – маркерна хромосома, 2 – кільцева хромосома, 3 – делеція, 4 – транслокація, 5 – похідна хромосома, 6 – додатковий матеріал, 7 – ізохромосома

зультатами деяких дослідників (Dunbar et al, 2020; Mingzhu et al, 2023).

Особливістю досліджуваних каріотипів була наявність композитних каріотипів, які виявлено у 6 випадках (54,5 %, № 2, 4, 6, 8, 9, 11), що може свідчити про НХ, яка визначається

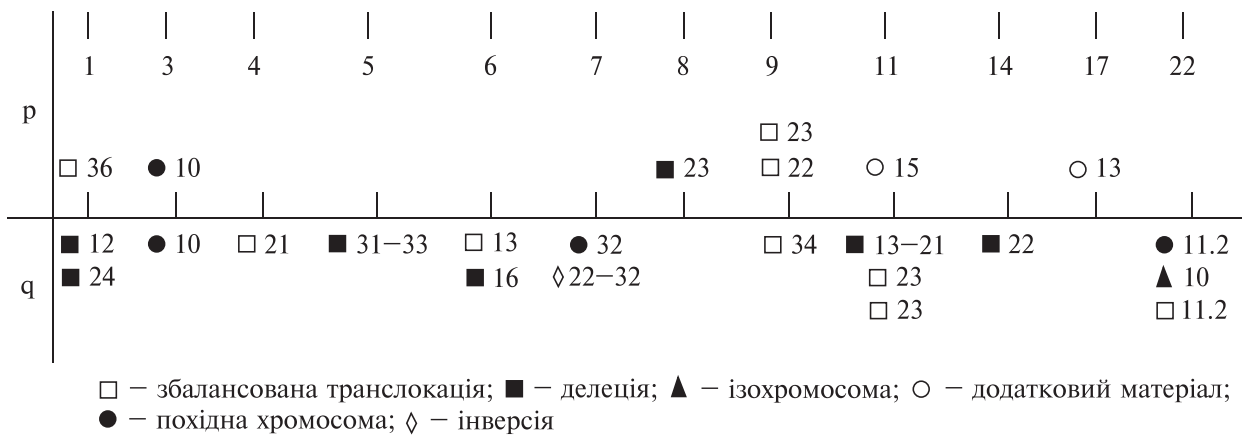


Рис. 2. Спектр хромосом, що залучені до структурних перебудов в клітинах КМ при вторинних гострих лейкеміях

як зростаюча швидкість, з якою клітини набувають нових хромосомних змін. Важливо, що НХ є однією з характерних рис новоутворень. НХ може сприяти селективній перевазі атипичним клітинам, збільшуючи ймовірність нових хромосомних аномалій, які можуть змінити профіль експресії генів, що регулюють поділ і диференціювання клітин та призводить до посилення проліферації (Cahill et al, 1999; Tagga et al, 2018). Нещодавні дослідження показали глибокий зв'язок НХ з виникненням, прогресуванням та рецидивом багатьох видів новоутворень (Bakhoun et al, 2018; Bach et al, 2019; Salgueiro et al, 2020).

Запропоновані різні механізми виникнення складних хромосомних перебудов, наприклад, деякі автори використовують термін «хромотрипсис» для позначення подій, при яких генетичний матеріал зазнає величезної кластерної хромосомної перебудови на певних ділянках однієї або декількох хромосом в одному клітинному циклі, в результаті яких утворюються маркерні хромосоми (Stephens et al, 2011). З іншої сторони не доведено, що хромотрипсис є причиною НХ (Lisboa et al, 2021).

Висновки. Таким чином, незважаючи на різні первинні нозологічні групи новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин та різні режими терапії, аномальні каріотипи характеризувались наявністю кНХ і сНХ, а саме: складні (72,7 %), незбалансовані каріотипи гемопоетичних клітин у 81,8 %, серед яких виявляли моносомальні (36,4 %) і композитні (54,5 %). При втГЛ не виявлено каріотипів без кількісних та/або структурних перебудов, еволюцію клональних аномалій хромосом встановлено у 27,3 %. Серед типів структурних перебудов переважали делеції (20,0 %) і транслокації (14,3 %), у 37,1 % зафіксовані маркерні хромосоми, серед них, на тлі моносомій та делецій – у 28,3 і у 5,7 % – кільцеві хромосоми. Сумарно кількість структурних та кількісних аномалій хромосом коливалась від 1 до 13 в одному каріотипі. Хромосоми 11 та 22 частіше залучались до кількісних та структурних перебудов. У двох випадках, коли були присутні етапи ускладнення кількісних та структурних перебудов хромосом незалежно від імуносупресивної або таргетної терапії, за подібністю структури кількісних та структур-

них аномалій запропоновано етапи становлення ускладнень клональних аномалій хромосом: на першому етапі формується збалансована транслокація, на другому – додається кНХ за рахунок кількісної аномалії (трисомія хромосоми), на третьому – сНХ за рахунок незбалансованої структурної перебудови. Кожен з проаналізованих каріотипів характеризувався індивідуальними кластерами аномалій хромосом. У всіх каріотипах були присутні кількісні та/або структурні перебудови хромосом, які відносились 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) (протокол № 2 від 21.05.2021). 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».

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ABNORMAL KARYOTYPES IN SECONDARY ACUTE LEUKEMIAS

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

SI «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the NAMS of Ukraine»
Institute of Hematology and Transfusiology,
M. Berlinskogo street, 12, 04060, Kyiv, Ukraine
LLC «IMMD»,
Kvitky Tsisyk street, 40, 04075, Kyiv, Ukraine
SI «Institute of blood pathology and transfusion medicine NAMS of Ukraine», Lviv
Generala Chuprynky street, 45, 79000, Lviv, Ukraine

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

Quantitative and structural abnormalities of chromosomes in bone marrow cells of 11 patients with secondary neoplasms of hematopoietic and lymphoid tissues were analyzed. Abnormal karyotypes were found in all cases, and the evolution of clonal chromosome abnormalities was found in 27.3 %. Despite the different pri-

mary nosological groups of neoplasms of hematopoietic and lymphoid tissues and different regimens of therapy, all cases were characterized by the presence of quantitative and structural chromosomal instability, which led to complex (72.7 %), unbalanced karyotypes (81.8 %), among which composite (54.5 %) and monosomal (36.4 %) were detected. In total, the number of structural and quantitative chromosome abnormalities ranged from 1 to 13 in one karyotype. Chromosomes 11 and 22 were more often involved in quantitative and structural rearrangements. Among the types of structural rearrangements, balanced and unbalanced translocations, deletions, inversion, isochromosome, additional material of unknown origin, derivatives of chromosomes formed as a result of unidentified rearrangements were found, among which deletions (20.0 %) and translocations (14.3 %) prevailed. Marker chromosomes were detected in 37.1 % the background of monosomies and deletions in 28.3 % and ring chromosomes in 5.7 %. In two cases, after immunosuppressive or targeted therapy, according to the similarity of the structure of quantitative and structural abnormalities, according to the similarity of the structure of quantitative and structural anomalies, the stages of formation of complications of clonal chromosome anomalies are proposed: at the first stage, a balanced translocation occurs, at the second stage, a quantitative anomaly (chromosome trisomy) is added, and at the third stage, an unbalanced structural rearrangement occurs. In each karyotype, there were quantitative and/or structural abnormalities of chromosomes, which belonged to the group of unfavorable cytogenetic prognosis.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abdulwahab A, Sykes J, Kamel-Reid S et al (2012) Therapy-related acute lymphoblastic leukemia is more frequent than previously recognized and has a poor prognosis. *Cancer* 118(16):3962–3967. <https://doi.org/10.1002/cncr.26735>
- Aldoss I, Douer D, Pullarkat V (2019) Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract* 15(2):67–75. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>
- Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology (2022) Institute for Biomedical Research of Salamanca. <https://atlasgeneticsoncology.org>
- Aubrey B, Strasser A, Kelly G (2016) Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6(5):a026062. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026062>
- Bach D, Zhang W, Sood A (2019) Chromosomal Instability in Tumor Initiation and Development. *Cancer Res* 79(16):3995–4002. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3235>
- Bakhoun S, Cantley L (2018). The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment. *Cell* 174(6):1347–1360. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.027>
- Bohtler T, Granzow F, Stolzen F (2017) Marker chromosome can arise from chromotripsis and predict adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 129(10):1333–1342. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738161>
- Cahill D, Kinzler K, Vogelstein B et al (1999) Genetic instability and darwinian selection in tumors. *Trends Cell Biol* 9(12):M57–M60. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(99\)01661-X](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(99)01661-X)
- Capelli D, Menotti D, Fiorentini A et al (2022) Leukemia. Chapter 7. Secondary Acute Myeloid Leukemia: Pathogenesis and Treatment. Li W (ed) Exon Publications. Brisbane. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-leukemia>
- Chen Y, Leone G, Pagano L et al (2007) Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 92(10):1389–1398. <https://doi.org/10.3324/haematol.11034>
- Dicker F, Haferlach C, Kern W et al (2007) Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia. *Blood* 110(4):1308–1316. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072595>
- Dunbar A, Rampal R, Levine R (2020) Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood* 136(1):61–70. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000943>
- Giri S, Chi M, Johnson B et al (2015) Secondary acute lymphoblastic leukemia is an independent predictor of poor prognosis. *Leuk Res* 39(12):1342–1346. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.09.011>
- 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>
- Hemsing A, Hovland R, Tsykunova G et al (2019) Trisomy 8 in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 12(11):947–958. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1657400>
- Kayser S, Dohner K, Krauter J et al (2011) The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117(7):2137–2145. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(00\)00345-9](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(00)00345-9)
- Khoury J, Solary E, Ablu O (2022) The 5th edition of the World Health Organisation Classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>

- Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M et al (2017) Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 130(16):1832–1844. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-783852>
- Lisboa M, Brofman P, Schmid-Braz A et al (2021) Chromosomal instability in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 13(11):2655. <https://doi.org/10.3390/cancers13112655>
- Leone G, Mele L, Pulsoni A et al (2021) The incidence of secondary leukemias. *Blood Adv* 5(10):2481–2489. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003605>
- McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S (2020) An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Karger, Basel
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2023) NCCN Evidence Blocks. Myelodysplastic Syndromes 3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds_blocks.pdf (nccn.org)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2023) NCCN Evidence Blocks. Acute myeloid leukemia 6.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf (nccn.org)
- Nguyen-Khac F, Bidet A, Daudignon A et al (2022) The complex karyotype in hematological malignancies: a comprehensive overview by the Francophone Group of Hematological Cytogenetics (GFCH). *Leukemia* 36(6):1451–1466. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01561-w>
- Preiss B, Bergmann P, Friis L et al (2010) Cytogenetic findings in adult secondary acute myeloid leukemia (AML): frequency of favorable and adverse chromosomal aberrations do not differ from adult de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet* 202(2): 108–122. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.06.013>
- Rosenbaum M, Pozdniakova O (2017) Ring chromosome in myeloid neoplasm. *Human Pathol* 68:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.009>
- Salgueiro L, Buccitelli C, Rowald K et al (2020) Acquisition of chromosome instability is a mechanism to evade oncogene addiction. *EMBO Mol Med* 12(3):e10941. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910941>
- Shi T, Huang X, Zhu Lixia et al (2020) Adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts in cytogenetic abnormalities and outcomes. *Am J Cancer Res* 10(8):2309–2318
- Song M, Zhang T, Yang D et al (2023) Chromosomal aberrations and prognostic analysis of secondary acute myeloid leukemia—a retrospective study. *PeerJ* 15:11:e15333. <https://doi.org/10.7717/peerj.15333>
- Stephens P, Greenman C, Fu B et al (2011) Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single Catastrophic Event during Cancer Development. *Cell* 144(1):27–40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055>
- Swansbury J (2003) Introduction. *Cancer Cytogenetics. Methods and protocols. Methods Mol Biol* 220:1–8. <https://doi.org/10.1385/1-59259-363-1:001>
- Targa A, Rancati G. (2018) Cancer: A CINful evolution. *Curr Opin Cell Biol* 52:136–144. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.03.007>
- Visani G, Pagano L, Pulsoni A et al (2000) Chemotherapy of secondary leukemias. *Leuk Lymphoma* 37(5–6):543–549. <https://doi.org/10.3109/10428190009058506>

Надійшла в редакцію 13.02.2024
Після доопрацювання 12.03.2024
Прийнята до друку 18.07.2024