

С.В. АНДРЕЕВА, В.Д. ДРОЗДОВА,  
Е.В. ПОНОЧЕВНАЯ, Н.В. КАВАРДАКОВА  
Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины  
E-mail: www.asvetla.rambler.ru

## ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМЫ 9 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕОПЛАЗИЯХ



*Частота аномалий хромосомы 9 у детей с гематологическими неоплазиями составила 25/112 при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), 10/83 – при острой миелоидной лейкемии (ОМЛ), 3/20 – при миелодиспластическом синдроме (МДС). При ОЛЛ делеции встречались чаще, чем транслокации. Делеции выявлялись как одиночные аномалии, так и в составе сложных кариотипов. Чаще в перестройках принимали участие диски 9q34 и 9q22. Транслокация t(9;22)(q34; q11) встречалась в 7,1 % случаев ОЛЛ. При ОМЛ транслокаций было больше, чем делеций. В структурные перестройки чаще вовлекалось длинное плечо – диски 9q22 и 9q34. При МДС регистрировались делеция, дупликация и транслокация. Не выявили взаимосвязи с инициальными гематологическими показателями, включая бластоз. Проведенные исследования свидетельствуют о разной направленности клинического прогноза в течении острых лейкемий при делециях. При t(9;22)(q34; q11) отмечали мультимедикаментозную резистентность и прогрессию заболевания на фоне химиотерапии.*

© С.В. АНДРЕЕВА, В.Д. ДРОЗДОВА, Е.В. ПОНОЧЕВНАЯ,  
Н.В. КАВАРДАКОВА, 2008

**Введение.** Неоплазии кроветворения относятся к заболеваниям, для которых характерна клональная пролиферация злокачественных клеток со значительной потерей способности к дифференцировке. Проявление каждого заболевания обусловлено способностью лейкоэмических клеток замещать нормальные гемопоэтические клетки костного мозга. Перестройки девятой пары хромосом (Хр9) описаны при разных типах острой лейкемии (ОЛ) и при хронических миелопролиферативных заболеваниях. Современные цитогенетические исследования опухолевых клеток при различных неоплазиях кроветворения регистрируют разнообразные типы структурных аномалий, которые затрагивают как короткое, так и длинное плечо Хр9 человека. К таким aberrациям относятся делеции, инверсии, транслокации, изохромосома длинного плеча. Точки поломки дистальных делеций короткого плеча располагаются в диапазоне от 9p11 до 9p24 и зарегистрированы в основном при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) [1, 2], а в длинном плече – в диапазоне от 9q21 до 9q34 и выявляются, чаще всего, при острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) в 4,5 % как самостоятельная аномалия или как дополнительная к транслокации t(8;21)(q22; q22), а также при миелодиспластическом синдроме (МДС) [3, 4]. Интерстициальные делеции между дисками 9q12q22 зарегистрированы при ОМЛ и бифенотипических острых лейкемиях [5]. В литературе также опубликованы единичные наблюдения потери генетического материала в длинном плече Хр9 при ОЛЛ [6] и коротком плече при ОМЛ [7]. Перичентрические инверсии и изохромосома по длинному плечу i(9)(q10) описаны только при ОЛЛ [1], а наличие дополнительного материала неизвестного происхождения (add) зафиксировано при апластической анемии [8] и ОМЛ [9].

Согласно обзору литературы частота выявления аномалий с участием Хр9 при ОЛЛ составляет 7–12 % [10]. Наиболее часто встречаются три транслокации с вовлечением Хр9. Первая – t(9;22)(q34; q11) – впервые была описана при хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) [11]. Аномалия возникает на уровне плюрипотентной стволовой клетки и выявляется в более 90 % случаев этой неоплазии при обычном анализе дифференциально окрашенных хромо-

сом [1]. В детском возрасте при ОЛЛ и МДС эта перестройка встречается приблизительно в 2–5 % случаев [12], а при ОМЛ – не превышает 1 % [13]. Следующей известной транслокацией является  $t(6;9)(p23; q34)$ , которая выявляется при М2-, М4-ОМЛ, и проявляется характерными особенностями патологического гемопоэза, связанными с дизэритропоэзом и базофилией. Аберрация возникает на уровне мультипотентной стволовой клетки, регистрируется приблизительно в 1 % педиатрических ОМЛ, а также описана при МДС [1]. В третьей транслокации  $t(9;11)(p22; q23)$  принимает участие диск короткого плеча 9p22. Аномалия возникает также на уровне мультипотентной стволовой клетки и выявляется при различных типах ОМЛ в 6–8 %, реже – при ОЛЛ и вторичных ОМЛ [13, 14]. Все эти транслокации имеют однозначно неблагоприятное прогностическое значение, обусловленное высоким риском рефрактерности к химиотерапии (ХТ) и прогрессией процесса. Кроме охарактеризованных транслокаций, описано немало других, но они встречаются очень редко. К числовым аномалиям можно отнести трисомию Xp9, которая описана при ОМЛ [9], полицитемии *tubra vera* [1], хронических миелопролиферативных заболеваниях [15].

При ОМЛ все хромосомные аномалии по времени возникновения подразделяют на первичные и вторичные. Первичные хромосомные аберрации часто выявляются как одиночные кариотипические аномалии, которые специфично ассоциированы с одним из типов ОМЛ и, предположительно, играют существенную роль на ранних стадиях лейкозогенеза. Первичные аберрации часто выявляются как сбалансированные перестройки в виде реципрокных транслокаций, инверсий и инсерций. Вторичные хромосомные аномалии очень редко или никогда не встречаются самостоятельно и, вероятно, играют важную роль в прогрессии заболевания. Они менее специфичны, чем первичные перестройки [16]. Вторичные хромосомные аномалии выявляются в виде трисомий, моносомий, делеций, изохромосом [17]. К таким вторичным аномалиям относятся делеции длинного плеча Xp9 [18].

Современные молекулярно-генетические исследования лейкозогенеза показали, что при-

чиной возникновения неоплазии при потере генетического материала в виде делеций и моносомий возможна потеря генов, которые подавляют рост опухоли, а в результате транслокаций образуются химерные гены [13, 19]. Так, в диске 9p11 картировано RAX5 [20], в диске 9p21 – ген p16 (опухолесупрессирующий) [21], в диске 9p22 – ген AF9 [22], в длинном плече 9q34 – CAN, BCR и TAL2 [12,13].

Относительно прогностического значения делеций длинного плеча Xp9 существуют разные интерпретации, но большинство онкологических исследовательских групп относят их к цитогенетической группе ОЛЛ высокого риска [23–26]. Делеции как самостоятельные аномалии при ОМЛ также считают неблагоприятным признаком [3, 27].

**Материалы и методы.** Исследования проводили в отделении проблем гематологии детского возраста Института гематологии и трансфузиологии АМН Украины на протяжении 1993–1996 и 2003–2007 гг. Кариотип анализировали в лейкемических клетках гепаринизированного костного мозга до начала программной химиотерапии или во время рецидива. Пациенты проходили лечение на клинической базе Центра детской онкогематологии и трансплантации костного мозга УДСБ «ОХМАТ ДИТ», а также в детском онкогематологическом отделении Киевского областного онкодиспансера. Обследовано 195 пациентов с ОЛ и 20 – с МДС.

Анализ кариотипа лейкемических клеток показал структурные аномалии Xp9 у 25 пациентов с разными по иммунным маркерам подтипами ОЛЛ (I группа), у 10 пациентов с ОМЛ (II группа), у 3 пациентов с МДС (III группа). Среди обследованных в I группе было 16 девочек и 9 мальчиков, во II – 5 девочек и 5 мальчиков, в III – 1 девочка и 2 мальчика. Возраст пациентов во всех группах имел большой диапазон и составил для I группы от 2,2 до 18 лет, для II группы – от 1,3 до 16,4 лет, для III группы – от 11,9 до 15,7 лет.

Для цитогенетических исследований проводили культивирование суспензии лейкемических клеток костного мозга на протяжении 24 или 48 ч в питательной среде RPMI-1640 с добавлением 20%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, пенициллина и стрептомицина. Препараты метафазных хромосом готовили

по общепринятой методике [1] и окрашивали на G-диски (GTG-метод). Выявленные хромосомные аномалии описывали в соответствии с номенклатурой ISCN 1995 [28]. Наличие хромосомных аномалий в лейкоэмическом клоне подтверждали при условии, когда две или более метафазных клеток имели идентичные аномалии или дополнительные хромосомы, а также когда три или более метафазных клеток имели идентичные моносомии. Нормальным клон считали в том случае, когда не менее чем в 20 проанализированных и в 10 кариотипированных клетках не было выявлено хромосомных аномалий.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В I группу были отнесены 25 (22,3 %) из 112 пациентов, у которых был установлен диагноз ОЛЛ. Следует подчеркнуть, что в наших исследованиях частота выявления аномалий Хр9 была почти в два раза выше по сравнению с данными, которые приводятся в литературе. В этой группе инициальные гематологические показатели составили: количество лейкоцитов в периферической крови — от  $0,4 \cdot 10^9$  до  $290,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , содержание гемоглобина — от 36 до 100 г/л и эритроцитов — от  $1,5 \cdot 10^{12}$  до  $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , содержание тромбоцитов — от  $3,0 \cdot 10^9$  до  $189,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Относительное количество бластных клеток в периферической крови колебалось от 0 до 100,0 %, в костном мозге — от 49,0 до 100,0 %. Экстрamedулярные лейкоэмические поражения печени и селезенки выявлены у двух пациентов.

В I группе у 13 пациентов был установлен Comh-иммунофенотип лимфобластов (1 случай — с коэкспрессией CD33, 1 случай — с коэкспрессией CD33 и CD13), у двоих — proB- (1 случай — с коэкспрессией CD7), у четырех — preB-, у одного — B-ОЛЛ, у двоих — preT-, у троих — T-ОЛЛ (таблица).

Результаты цитогенетических исследований показали, что наиболее частой аномалией была потеря генетического материала (14 случаев). Диски, по которым регистрировалась потеря, расположены в коротком и длинном плечах Хр9, в частности по диску 9q22 отмечали 6 случаев. Интересен факт, что в литературных источниках интерстициальная делеция была описана только при ОМЛ. По диску 9q34 делеции зафиксированы в 3 случаях. В коротком плече делеции затрагивали диски 9p21 и 9p22 (2 и 3

случая соответственно). Представляет научный интерес зарегистрированное нами появление делеции в длинном плече 9q22 в результате эволюции опухолевого клона еще на момент постановки диагноза (№ 10).

Следующей по частоте аномалией отмечены реципрокные транслокации — 10 случаев, из них  $t(9;22)(q34; q11)$  — 8 наблюдений, в числе которых преобладали бластные клетки из В-линейных предшественников, что составило 7,1 % всех проанализированных исследований ОЛЛ. Наличие в кариотипе  $t(9;22)$  определяется как критично неблагоприятный прогностический признак с высокой частотой рефрактерности к химиотерапии и, как результат, таким пациентам показана трансплантация костного мозга [3]. В наших исследованиях зафиксировано также по одному случаю транслокаций  $t(1;9)(q23; p13)$  при Comh-ОЛЛ и  $t(9;11)(p22; q23)$  при proB-ОЛЛ. Таким образом, наиболее активно в перестройки в виде делеций и транслокаций вовлекался диск 9q34. Аномалии Хр9 выявлялись в 9 случаях сложных кариотипов (№ 4, 7, 8, 10, 14, 20, 23–25).

Анализ представленных результатов показал, что девочек было почти вдвое больше, чем мальчиков (1 : 1,8), среди подтипов ОЛЛ преобладали В-линейные из ранних предшественников (20 из 25 случаев), а  $t(9;22)$  чаще встречалась в пубертатном возрасте. В результате стандартизованной терапии ОЛЛ из 25 больных достигли комплексной ремиссии 11 пациентов, причем у 6 отметили наличие долгосрочных ремиссий более пяти лет. В 12 случаях зарегистрированы летальные исходы, в частности, вследствие прогрессии заболевания — 7 случаев, а также от токсических и инфекционных осложнений (сепсис, бактериально-микотические поражения, нарушения мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность, гепатиты) на фоне химиотерапии.

II группу представляли 10 пациентов (12,0 %) из 83 заболевших, у которых была диагностирована ОМЛ. В этой группе инициальные гематологические показатели составили: количество лейкоцитов в широких пределах — от  $8,8 \cdot 10^9$  до  $92,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество эритроцитов — от  $1,34 \cdot 10^{12}$  до  $3,61 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , уровень гемоглобина в пределах 44–121 г/л, содержание тромбоцитов также с большим распределени-

Кариотипы лейкемических клеток костного мозга при различных гематологических неоплазиях

Вариант заболевания	Возраст/пол	Кариотип	Результат лечения
ОЛЛ			
Comm /L2	5,1/м	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[5]/4n±,t(9;22)(q34;q11)x2[5]/46,XY[8]	1-я комплексная ремиссия 8 мес, под наблюдением
Comm /L1	14,5/м	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[12]	1-я комплексная ремиссия 3 года, под наблюдением
Comm	18,0/м	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[17]/4n±[4]	Первичный «non-responder», летальный исход
Comm /L2	4,9/ж	46,XX,del(6)(q21)[2]/46,XX,t(9;22)(q34;q11),t(16;17)(p11;q11),+mar[2]	Первичный «non-responder», летальный исход
Comm	6,1/ж	45,XX,der(1)t(1;9)(q23;p13)[12]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии на поддерживающей терапии от инфекционных осложнений
Comm	14,6/ж	46,XX,del(9)(p21),del(12)(p12-13)[5]	Отказ от терапии
Comm	3,7/м	50,XY,+5,del(9)(p22),+11,+del(11)(q23),del(17)(p13),+21[12]/4n±[2]	1-я комплексная ремиссия 9 мес, под наблюдением
Comm	11,7/ж	51-54,XX,+X,del(1)(q31),+4,+5,+8,del(9)(p22),+der(11),+13,+13,+14,+16,+17,+21,+22(cp6)/46,XX[12]	1-я комплексная ремиссия 7 мес, под наблюдением
Comm	15,0/ж	46,XX,del(9)(q22),t(10;11)(p13;q14),inv(16)(p13q22),+mar[16]	Летальный исход от прогрессии на ХТ
Comm/ L1	4,5/ж	59,XX,+4,+5,+6,+7,+13,+13,+14,+14,+15,+15,+17,+22,+mar[23]/59, idem,del(9)(q22)[3]	Летальный исход от прогрессии на ХТ
Comm	2,2/ж	46,XX,del(9)(q34)[2]	1-я комплексная ремиссия 4 мес, под наблюдением
Comm CD33+	15,2/ж	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[4]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии от кардиотоксических осложнений в течение одного года
Comm CD33+, CD13+	12,1/м	46,XY,del(9)(q22)[8]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии от гепатита в течение одного года
ProB L1/L2	18,0/ж	46-48,XX,+5,del(9)(q12q22),del(11)(q21),-18,+21(cp6)/4n± [3]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии на ХТ от инфекционных осложнений
ProB CD7+	0,3/ж	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[3]/46,XX [26]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии на ХТ от инфекционных осложнений
PreB	10,4/ж	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[11]/4n± [4]	Первичный «non-responder», летальный исход
PreB	12,8/ж	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	Первичный «non-responder», летальный исход

Продолжение таблицы

Вариант заболевания	Возраст/пол	Кариотип	Результат лечения
PreB	2,2/м	46,XY,del(9)(q34),i(14)(q10)[3]/46,XY[14]	1-я комплексная ремиссия 10 лет
PreB	2,9/ж	46,XX,del(9)(q34)[5]/4n±[4]/46,XX [9]	1-я комплексная ремиссия 9 лет
B	5,4/м	46,XY,t(6;11)(q27;q23),del(9)(p22) [15]/4n± [2]	1-я комплексная ремиссия 10 лет
PreT	14,0/ж	46,XX,del(9)(p21)	1-я комплексная ремиссия 11 лет
PreT	7,5/ж	46,XY,del(9)(q22)	Поздний костно-мозговой рецидив через 3 года
T	15,0/м	46,XY,i(9)(q10)[3]/45,XY,idem,del(6) (q24),-17[3]/45,XY,idem,del(6)(q24), t(11;19)(q23;p13),-17[2]	1-я комплексная ремиссия 11 лет
T	6,1/м	46,XY,del(7)(q35),t(9;22)(q34;q11)[9]/4n± [3]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии на ХТ от инфекционных осложнений
T	5,5/ж	46,XX,del(9)(q22),t(11;14)(p13;q11) [11]	1-я комплексная ремиссия 11 лет
ОМЛ			
M1	13,2/ж	46,XX,t(9;22)(q34;q11) [8]	Летальный исход в 1-й комплексной ремиссии после алло-ТКМ от инфекционных осложнений
M2	16,4/ж	46,XX,t(9;14)(q34;q11)[4]/4n±[3]/46,XX [21]	Летальный исход в костно- мозговой ремиссии на ХТ от инфекционно-геморраги- ческих осложнений
M2	15,1/м	44-47,XY,del(9)(q22),+14,+15,+16,+18,- 21(cp9)	Первичный «non-respon- der», летальный исход
M2	11,0/ж	46,XX,t(8;21)(q22;q11),del(9)(q22)[9]	Летальный исход на ХТ от инфекционных осложнений
M2	11,9/м	47,XY,+9[2]/47,idem,del(11)(q21q23)[3]/46,X Y[6]	1-я комплексная ремиссия 10 лет
M4	8,8/м	46,XY,dup(3)(q21q26)[6]/46,idem, del(9)(q22)[3]/4n±[5]/46,XY[8]	1-я комплексная ремиссия 2 года 2 мес
M6	6,8,ж	46,XX,del(9)(q22)[9]	1-я комплексна ремиссия 3 года 6 мес
M7	2,2/м	46,XY,t(9;13)(p11;q11),del(12)(p12) [12]/46,idem,del(11)(p14),del(21) (q22)[2]/4n±[4]	Летальный исход в про- грессии
M7	1,3/ж	48-56,XX,+2,+4,+5,+6,+8,+10, t(9;11)(p22;q23),+18,+19,+21,+mar (cp9)/4n±[5]	Ранний костно-мозговой рецидив, летальный исход в прогрессии
M7рец		46,XX,t(9;11)(p22;q23)[4]/4n±[7]/46,XX[13]	

Вариант заболевания	Возраст/пол	Кариотип	Результат лечения
ОГЛ	13,7/м	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[19]/4n±,t(9;22)(q34;q11)x2 [4]	2-я костно-мозговая ремиссия после II ТКМ, летальный исход от токсико-инфекционных осложнений
МДС			
РА	11,9/ж	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[4]	Летальный исход от инфекционных осложнений на иммуносупрессивной терапии
РА	12,5/м	46,XY,del(9)(p22)[3]/ 46,XY[6]	Выбыл из-под наблюдения
РА	15,7/м	46,XY,der(9)dup(9)(q33q34)[6]/46,XY,del(12)(p12)[5]/4n±[2]/46,XY[7]	Выбыл из-под наблюдения

ем – от  $3,2 \cdot 10^9$  до  $154,0 \cdot 10^9$ /л. Бластоз в периферической крови колебался от 25 до 78 %, в костном мозге – от 45,0 до 90,0 %. Все диагнозы ОМЛ были представлены следующими ФАБ-типами: один – М1, 4 – М2, 1 – М4, 1 – М6, 2 – М7, 1 – гибридная лейкемия (ОГЛ).

Наиболее частым типом перестроек генетического материала во II группе были реципрокные транслокации – 6 случаев. В транслокациях чаще принимал участие диск 9q34 (3 случая), при этом партнерами обмена были диски 11q23, 14q11, 22q11. Потеря генетического материала встречалась в 4 случаях, исключительно по диску 9q22. В одном кариотипе упомянутая аномалия появлялась во время эволюции лейкоемического клона (№ 6).

Внимание привлекает факт удвоения транслокации t(9;22) в околотетраплоидном клоне в двух случаях с мозаичным кариотипом (Сомм-ОЛЛ и М1-ОМЛ). В литературе имеются единичные ссылки о таких находках при ОМЛ [29]. На наш взгляд, возможно, это связано с эндоредупликацией или попыткой компенсировать поврежденные гены.

Во II группе в результате стандартизированной химиотерапии комплексная ремиссия была достигнута у 3 пациентов, летальные исходы на фоне химиотерапии – в 7 случаях, при этом от прогрессии процесса – 6 случаев.

В группу пациентов с МДС были включены 3 пациента в соответствии с ФАБ-классификацией – рефрактерная анемия (РА). Гема-

тологические показатели у этих пациентов на время постановки диагноза составили: количество лейкоцитов – от  $2,2 \cdot 10^9$  до  $5,3 \cdot 10^9$ /л, содержание эритроцитов – от  $2,25 \cdot 10^{12}$  до  $3,18 \cdot 10^{12}$ /л, уровень гемоглобина был снижен в пределах 45–85 г/л, содержание тромбоцитов колебалось от  $16,0 \cdot 10^9$  до  $300,0 \cdot 10^9$ /л. Необходимо подчеркнуть, что особенностью группы РА было разнообразие типов перестроек генетического материала: сбалансированная транслокация t(9;22)(q34; q11), дистальная делеция короткого плеча del(9q22→qter) и прямая дупликация в длинном плече dup(9)(q33q34).

**Выводы.** Обобщая приведенные данные, можно заключить, что аномалии Хр9 в настоящих исследованиях выявлялись чаще, чем свидетельствуют литературные ссылки. Отмечен целый ряд структурных перестроек в виде делеций, транслокаций, изохромосомы длинного плеча, дупликация и количественная аномалия – трисомия. При ОЛЛ наиболее часто в хромосомные перестройки вовлекалось длинное плечо: диски 9q34 (11 случаев) и 9q22 (6 случаев). Потеря генетического материала в коротком и длинном плечах выявлялись чаще, чем транслокации (14 против 10 случаев). Наличие самостоятельных делеций в пяти наблюдениях, по нашему мнению, может свидетельствовать о потере опухолесупрессирующих генов в процессе лейкозогенеза ОЛЛ. В случаях появления делеций и транслокаций одновременно целесообразно рассматривать потерю ге-

нетического материала как вторичное изменение в кариотипе. Необходимо подчеркнуть, что частота выявления  $t(9;22)(q34; q11)$  в наших исследованиях была выше по сравнению данными других исследователей (7,1 % против 2–5 %). Кроме того,  $t(9;22)$  наблюдалась нами в возрастном аспекте в большинстве случаев именно в пубертатном возрасте. При ОМЛ в структурные перестройки чаще вовлекалось также длинное плечо Хр9, а именно: 4 случая с  $9q22$  и 3 — с  $9q34$ , что характерно для миелоидных лейкоемий. При МДС аномалии носили разнообразный характер — делеция, дупликация и транслокация. Результаты, которые мы получили, совпадают с литературными источниками в том, что перестройки в коротком и длинном плечах Хр9 являются критическими с точки зрения их участия в патогенезе неоплазий кроветворения, некоторые из них воспроизводятся на уровне плюрипотентной стволовой клетки. Как особенность следует отметить два случая с околотетраплоидными клонами, в которых удалось дифференцировать удвоение транслокации  $t(9;22)(q34; q11)$ . Такая информация очень редко присутствует в публикациях.

Относительно прогностического значения самостоятельных делеций Хр9 долгое время ведется научная дискуссия. В большинстве исследовательских клинических групп их считают признаками неблагоприятного прогноза. Полученные в нашей работе результаты кариотипирования свидетельствуют о достаточно разноплановых значениях делеций короткого и длинного плеч Хр9 в оценке прогноза острых лейкоемий. В случаях с  $t(9;22)(q34; q11)$  отмечали мультилекарственную резистентность и прогрессию на фоне химиотерапии.

*S.V. Andreyeva, V.D. Drozdova,  
E.V. Ponochevna, N.V. Kavardakova*

#### REARRANGEMENTS OF CHROMOSOMA 9 IN DIFFERENT HEMATOLOGICAL NEOPLASIA

The frequencies of chromosome 9 abnormalities in children with hematological neoplasia have constituted: 25/112 in acute lymphoblastic leukemia (ALL), 10/83 — in acute myeloid leukemia (AML), 3/20 — in refractory anemia (RA). The frequency of deletions was higher than of translocations in ALL. Deletions were found as sole abnormalities as in complexity karyotypes. More often the rearrangements affected bands  $9q34$  and  $9q22$ . Translocation  $t(9;22)(q34; q11)$  occurred in 7,1 % cases ALL. In AML the

translocations were detected with greater frequency than deletions. The long arm bands  $9q22$  and  $9q34$  were more often involved in structural rearrangements. Deletions, translocations and duplications were registered in MDS. Comparison with clinical features showed no correlation with age and the main hematological indexes including the amount of blast cells in initial period. Multidrug resistance and disease progression during chemotherapy were noted in  $t(9;22)$ .

*S.V. Andreyeva, V.D. Drozdova,  
O.V. Ponochevna, N.V. Kavardakova*

#### ПЕРЕБУДОВИ ХРОМОСОМИ 9 ПРИ РІЗНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ НЕОПЛАЗІЯХ

Частота аномалій хромосоми 9 у дітей з гематологічними неоплазіями становила 25/112 при гострій лімфобластній лейкоемії (ГЛЛ), 10/83 — при гострій міелоїдній лейкоемії (ГМЛ), 3/20 — при мієлодиспластичному синдромі (МДС). При ГЛЛ делеції зустрічалися частіше, ніж транслокації. Делеції виявлялися як самостійні аномалії, так і у вигляді складних кариотипів. Найчастіше в перебудовах приймали участь диски  $9q34$  та  $9q22$ . Транслокація  $t(9;22)(q34; q11)$  зустрічалася в 7,1 % випадків ГЛЛ. При ГМЛ транслокацій було більше, ніж делецій. В структурні перебудови частіше залучалося довге плече — диски  $9q22$  та  $9q34$ . При МДС реєструвалися делеція, дуплікація та транслокація. Не виявили взаємозв'язку з віком пацієнтів та основними ініціальними гематологічними показниками, включаючи бластоз. Проведені дослідження свідчать про різну спрямованість клінічного прогнозу в перебігу гострих лейкоемій при делеціях. При  $t(9;22)$  відзначали мультимедикаментозну резистентність та прогресію захворювання на фоні хіміотерапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Human Cytogenetics. A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities* / Eds D.E. Rooney, B.H. Czepulkovsky. — New York : Oxford Univ. press., 1995. — 293 p.
2. *Meldipour P., Mirfakhraie R., Jahani M., Meldipour A.R.* Karyotype evolution: cytogenetics follow-up study in children acute lymphoblastic leukemia // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2003. — **4**, № 4. — P. 358–368.
3. *Stark B., Jeison M., Kapeliushnik Y. et al.* Childhood acute myeloid leukemia: classical and molecular cytogenetic abnormalities and outcome, report from a referral center in Israel // *Ann. Hematol.* — 2004. — **83**, Suppl. I. — P. 18.
4. *Wan T.S., Ma E.S., Lam C.C. et al.* Deletion  $9q$  as the sole karyotypic abnormality in myelocytic disorders: a new case of myelodysplastic syndrome and its prognostic implications in acute myelocytic leukemia // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2003. — **145**, № 2. — P. 184–186.
5. *Torrabadella M., Vallespi T.* Chromosome analysis an

- aid in differential diagnosis of erytroleukemia (M6) and myelodysplasia // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1990. – **49**, № 1. – P. 139–140.
6. *Yoshida C., Suzukawa K., Katsura Y. et al.* T-cell acute lymphoblastic leukemia with add (1)(p36) and del (12)(p11) following acute myelocytic leukemia with partial deletion of 9p // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – **150**, № 1. – P. 62–65.
  7. *Coyle T.E., Bair A.K., Stein C. et al.* Acute leukemia associated with valporic acid treatment : A novel mechanism for leukemogenesis? // *Amer. J. Hematol.* – 2005. – **78**, № 4. – P. 256–260.
  8. *Ohga S., Ohara A., Hibi S. et al.* Treatment responses of childhood aplastic anaemia with chromosomal aberrations at diagnosis // *Brit. J. Haematol.* – 2002. – **118**, № 1. – P. 3–9.
  9. *Haus O., Czarnecka M., Kotlarek-Haus S. et al.* Chromosome aberrations in primary and secondary acute myeloblastic leukemia // *Acute leukemias. V. 8. Prognostic factors and treatment strategies.* – Berlin : Springer, 2001. – **40**. – P. 49–53.
  10. *Raimondi S.C.* Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 1993. – **81**, № 1. – P. 2237–2251.
  11. *Nowell P.C., Hungerford D.A.* A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // *Science.* – 1960. – **132**. – P. 1197.
  12. *Harrison C.J.* The management of patients with leukemia: the role of cytogenetics in this molecular era // *Brit. J. Haematol.* – 2000. – **108**. – P. 19–30.
  13. *Pui Ch.-H., Schrappe M., Ribeiro R. et al.* Childhood and Adolescence lymphoid and Myeloid Leukemia // *Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2004. – P. 118–145.
  14. *Hasle H., Lie S.O., Abrahamsson J. et al.* AML in children : Experiences from the NOPHO studies. Acute leukemias XI. Prognostic factors and treatment strategies // *Ann. Hematol.* – 2006. – **85**, Suppl. 1. – P. 73–74.
  15. *Adeyinka A., Dewald G.W.* Cytogenetics of chronic myeloproliferative disorders and related myelodysplastic syndromes // *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* – 2003. – **17**, № 5. – P. 1129–1149.
  16. *Heim S., Mitelman F.* Secondary chromosome aberrations in the acute leukemias // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1986. – **22**, № 2. – P. 331–338.
  17. *Mrozek K., Heinonen K., Bloomfield C.D.* Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2001. – **14**. – P. 19–47.
  18. *Schoch C., Haase D., Haferlach T.* Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t (8;21)(q22; q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor // *Leukemia.* – 1996. – **10**. – P. 1288–1295.
  19. *Gilliland D.G.* Targeted therapies in myeloid leukemia. Acute leukemias XI. Prognostic factors and treatment strategies // *Ann. Hematol.* – 2004. – **83**, Suppl. 1. – P. 75–76.
  20. *Strehl S., Konig M., Dworzak M.N. et al.* PAX5/ETV6 fusion defines cytogenetic entity dic (9;12)(p13; p13) // *Leukemia.* – 2003. – **17**, № 6. – P. 121–123.
  21. *Leupolt E., Bullinger L., Benz M. et al.* Comprehensive molecular cytogenetic analysis of mantle cell lymphoma: Abstr. Annual meeting of European haematology association (Birmingham, UK, 25–27 June 2000) // *Hematology.* – 2000. – **1**, Suppl. 1. – P. 173.
  22. *Schnittger S., Schoch C., Griesinger F. et al.* RT-PCR in diagnostics and monitoring of acute myeloid leukemia // *Acute leukemias VIII. Prognostic factors and treatment strategies.* – Berlin : Springer, 2001. – **40**. – P. 44–48.
  23. *Heerema N.A., Harbott J., Galimberti S. et al.* Acute Lymphoblastic Leukemia Study Groups; ALL-BFM; CoALL; AIEOP; DCLSG; FRALLE; CCG; DFCI; POG; St Jude; UKALL // *Leukemia.* – 2004. – **18**, № 4. – P. 693–702.
  24. *Hann I., Vora A., Harrison G. et al.* Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukemia XI protocol // *Brit. J. Haematol.* – 2001. – **113**, № 1. – P. 103–114.
  25. *Ribera J.M., Oriol A., Bastida P. et al.* Identical prognosis of adolescence (15–21yr) and old children (9–14yr) with intermediate and high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with the same protocols (PETHEMA ALL-89, 93 and 96): Abstr. 8<sup>th</sup> Annual meeting of European haematology association (Lyon, 12–15 June 2003) // *Hematology.* – 2006. – **4**, Suppl. 2. – P. 147.
  26. *Ramos M.M., Martinez F.F., Marinda B.E.* Cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia // *Esp. Pediatr.* – 2001. – **55**, № 1. – P. 45–52.
  27. *Grimwade D., Moorman A., Hills R. et al.* Impact of karyotype on treatment outcome in acute myeloid leukemia. Acute leukemias X. Prognostic Factors and Treatment Strategies (Munich, 21–25 February, 2004) // *Ann. Hematology.* – 2004. – **83**, Suppl. 1. – P. 45–48.
  28. *Mitelman F.* An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. – Karger, 1995. – 120 p.
  29. *Morita Y., Takahashi A., Yamamoto K. et al.* Secondary near-tetraploidy with double der (15) t (15;17) in acute promyelocytic leukemia in relapse // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – **149**, № 2. – P. 131–136.

Поступила 20.03.07