

10. Kobata H, Kondo A, Iwasaki K. Cerebellopontine angle epidermoids presenting with cranial nerve hyperactive dysfunction: pathogenesis and long-term surgical results in 30 patients. *Neurosurg.* 2002;50:276-85.

11. Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnostic Neuro-radiology.* Berlin: Springer. 2009;580.

12. Schiefer TK, Link MJ. Epidermoids of the cerebellopontine angle: a 20-year experience. *Surgical neurology.* 2008;70:584-90.

13. Lopes M, Capelle L, Duffau H, Kujas M, Sichez JP, Van Effenterre R. Surgery of intracranial epidermoid

cysts. Report of 44 patients and review of the literature. *Neurochirurgie.* 2002 Feb;48(1):5-13.

14. Lynch JC, Aversa A, Pereira C. Surgical strategy for intracranial dermoid and epidermoid tumors: an experience with 33 Patients. *Surg Neurol Int.* 2014;5(163).

15. Akar Z, Tanriover N, Tuzgen S, Kafadar AM, Kunday C. Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors. *Neurol Med Chir.* 2003;43:275-80.

Стаття надійшла до редакції
13.02.2015



УДК 616.155.392-036.1:577.21:575-08:615.355:615.015.8

**К.Б. Котлярчук,
З.В. Масляк,
А.С. Лук'янова,
О.М. Цяпка,
І.О. Селіна*,
Г.В. Усенко***

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРВИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ АБО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ІНГІБИТОРАМИ ТИРОЗИНкіНАЗИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

вул. Генерала Чупринки, 45, Львів, 79044, Україна

*КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» **

вул. Ближня, 31, Дніпропетровськ, 49600, Україна

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine»

General Chuprynky str., 45, Lviv, 79044, Ukraine

*ME «Multidisciplinary Dnipropetrovsk City Clinical Hospital N 4» **

Blyzhnja str., 31, Dnipropetrovsk, 49600, Ukraine

e-mail: zvenyslava_masliak@yahoo.com

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, мутації кіназного домену гена BCR-ABL, хромосомні аберації, іматиніб, нілотиніб*

Key words: *chronic myeloid leukemia, kinase domain mutations of BCR-ABL gene, chromosome aberrations, imatinib, nilotinib*

Реферат. Молекулярно-генетические и цитогенетические детерминанты первичной резистентности или потери ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы больных хронической миелоидной лейкемией. Котлярчук К.Б., Масляк З.В., Лукьянова А.С., Цяпка О.М., Селина И.А., Усенко А.В. Цель работы – анализ молекулярно-генетических и цитогенетических причин резистентности больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) иматинибу (ИМ) и nilотинибу (НИ). Материал и методы. Обследованы 32 больных с ХМЛ, в процессе лечения которых установлена первичная или вторичная резистентность к ИТК. Цитогенетический ответ исследовали методом классического карiotипирования, мутации киназного домена гена BCR-ABL определяли методом прямого секвенирования. Результаты и обсуждение. Частота мутаций составила 37% (12 пациентов), преобладали малочувствительные к nilотинибу мутации - E255K/V; T315I; F359V; Y253H. У 15 пациентов (47%) обнаружены дополнительные хромосомные аберации (ДХА), которые также могут быть причиной резистентности к ИТК при

отсутствии мутаций. Больным с мутациями гена *BCR-ABL* назначали НИ, у больных без мутаций применяли НИ, либо увеличивали дозу ИМ. Цитогенетическая ремиссия достигнута у 2 больных с мутациями и 12 больных без мутаций. Частота бластного криза у пациентов обеих групп существенно не отличалась. Выводы. Среди обследованных больных с ХМЛ, резистентных к ИМ, более чем в трети случаев обнаружены мутации гена *BCR/ABL* и почти в половине – ДХА. Большинство выявленных мутаций были нечувствительными к ИТК второго поколения НИ. Исследование мутационного статуса должно быть обязательным в случаях коррекции лечебной тактики. При назначении больным ИТК второго поколения следует учитывать ДХА, способные изменять прогнозируемый ответ на лечение.

Abstract. Molecular genetic and cytogenetic determinants of primary resistance or loss of the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Kotlyarchuk K., Maslyak Z., Lukianova A., Tsyapka O., Selina I., Usenko A. Aim of this study was to analyze molecular genetic and cytogenetic reasons for disease resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKI) imatinib (IM) and nilotinib (NI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). Material and methods. A group of 32 CML patients with primary or acquired resistance to TKI treatment was investigated. Cytogenetic response was determined by conventional karyotyping with differential banding. Presence of *BCR-ABL* kinase domain mutations was investigated by direct sequencing. Results and discussion. The frequency of mutations was 37% (12 patients) with prevailing occurrence of mutations with low sensitivity to nilotinib – E255K/V; T315I; F359V; Y253H. In 47% of the cases (15 patients) additional chromosome aberrations (ACA) were revealed which could also be the reason for TKI resistance in patients without *BCR/ABL* mutations. Patients with detected mutations of *BCR/ABL* gene were either switched to nilotinib or treated with increased dose of IM. Cytogenetic response was achieved in only 2 patients with mutations and in 12 patients without them. Frequency of blast crisis development did not differ significantly in both groups. Conclusions. Among the investigated patients with CML resistant to IM *BCR/ABL* gene mutations were detected in more than third of the cases whereas ACA were found in almost half of the group. Taking into account revealed prevalence of mutations not sensitive to the 2nd generation TKI nilotinib, investigation of mutational status has to be obligatory in all patients for whom treatment correction is considered. Presence of ACA should also be taken into account in patients requiring administration of the second line TKI since they can adversely influence expected treatment response as well.

Поява нового покоління препаратів, що діють у місці пошкодження, а саме інгібіторів тирозинкінази (ІТК), кардинально змінила лікувальну тактику при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ), а також додала обґрунтованого оптимізму в прогнозуванні перебігу хвороби. Стандартом лікування для більшості вперше виявлених пацієнтів з ХМЛ на цей час вважається імаїніб мезилат [3,4,7,8], застосування якого у більшості хворих дозволяє не лише повністю нормалізувати клінічні та гематологічні показники, але й досягти цитогенетичної та молекулярно-генетичної ремісії. Разом з тим, за даними J. Apperley, у 20-25% пацієнтів з ХМЛ повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) взагалі відсутня, а ще 20-25% хворих втрачають її на різних етапах перебігу хвороби [4]. Причиною цього є генетична нестабільність гемопоетичних клітин, зумовлена онкогеном *BCR/ABL*, а також мутації інших онкогенів або генів, що регулюють процеси проліферації, апоптозу та репарації ДНК. Найбільш дослідженими і значущими за своїм впливом на розвиток резистентного клону вважаються точкові мутації кіназного домену гена *BCR/ABL*, які перешкоджають впливу ІТК на клітини лейкемічного клону в місці пошкодження [9, 10, 12, 13].

Метою роботи стало дослідження молекулярно-генетичних і цитогенетичних причин резистентності до ІТК і встановлення можливості

використання цих даних для корекції лікувальної тактики хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З 2004 р. нами проводився клінічний та цитогенетичний моніторинг, а також лікування 104 хворих з Rh-позитивною ХМЛ ІТК першого покоління імаїнібом (ІМ) у добовій дозі 400-800 мг. Починаючи з 2009 р., пацієнтам, які не досягли цитогенетичної відповіді на ІМ або втратили її, застосовувався ІТК другого покоління – нілотиніб (НІ) у дозі 800 мг на добу. Медіана спостереження пацієнтів становила 82 місяці (від 9 до 166 міс.). За цей час 32 хворих потребували корекції терапевтичної тактики внаслідок первинної або набутої резистентності до лікування. У зв'язку з цим, окрім дослідження каріотипу гемопоетичних клітин, у них проводилось визначення точкових мутацій кіназного домену гена *BCR/ABL* як однієї з найбільш важливих причин незадовільної відповіді на ІТК. Після виявлення у хворих тих чи інших мутацій виникали певні труднощі з вибором ІТК другого покоління, оскільки в Україні зареєстрований лише нілотиніб. Препарат було призначено 9 пацієнтам з мутаціями та 10 хворим без мутацій, які попередньо лікувались імаїнібом. Інші пацієнти продовжували лікування ІМ по 600-800 мг/добу, аргументом на користь підвищення дози препарату у хворих без мутацій було те, що

ІМ у них використовувався в першій лінії і відповідь на нього протягом першого року була оптимальною.

Цитогенетичні дослідження проводились у лабораторії імунології та генетики пухлин крові ДУ ПКТМ НАМН України [1], мутації гена *BCR/ABL* методом прямого секвенування [2] досліджували в ТОВ «ГеноТехнологии» (Російська Федерація, Москва). Для встановлення статистично значущих відмінностей між резуль-

татами в обстежених групах хворих вираховували критерій відповідності χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Мутації гена *BCR/ABL* виявлено у 12 хворих, що становило 37% від усіх обстежених пацієнтів. Відповідно до цього хворі були розподілені на 2 групи: з мутаціями і без них. Аналіз клінічного перебігу, хромосомних аберацій і відповіді на лікування в кожній з груп представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих на ХМЛ з резистентністю до ІТК, залежно від мутацій гена *BCR/ABL*

Досліджувана ознака	Група з мутаціями	Група без мутацій
Медіана віку (роки)	47 (27-60)	51 (19-64)
Чоловіки:жінки	10:2	10:10
Тривалість хвороби (міс.)	77 (22-180)	70 (2-132)
Передлікованість, число хворих:		
інтерферон альфа	-	1
ІФ+гідроксисечовина/цитарабін	9*	4*
гідроксисечовина	3	7
бусульфан	-	1
хіміотерапія за схемою «7+3»	-	1
Тривалість попереднього лікування, медіана (міс.)	24 (7-63)	24 (2-84)
Тривалість лікування ІМ, медіана, (коливання) в міс.	44(12-76)	49 (18-78)
Лінія терапії ІМ:		
число хворих (%)		
перша	1 (8%)	6 (32%)
друга і більше	11 (92%)	14 (68%)
Додаткові хромосомні аберації, число хворих (%)	6 (50%)	9 (45%)

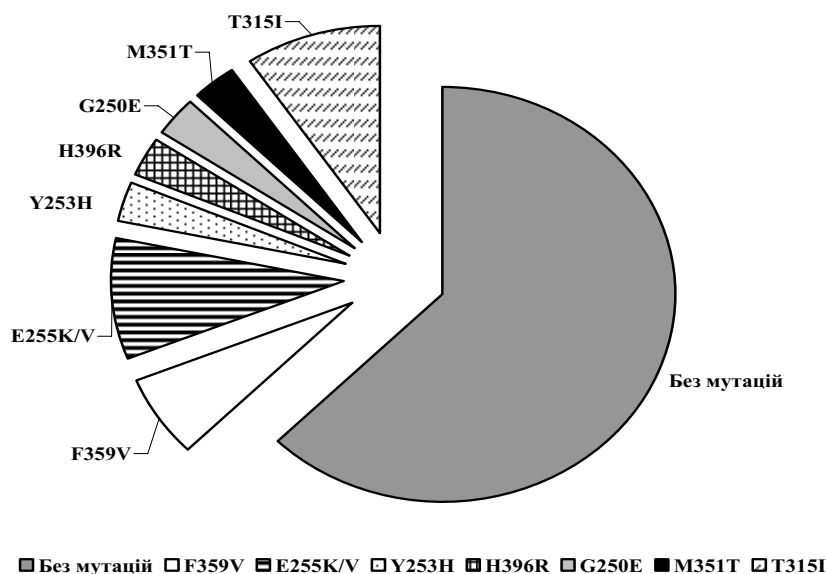
Примітка. * - вірогідна різниця між групами, $\chi^2 = 7,92$.

Спектр виявлених мутацій гена *BCR/ABL* був таким: E255K/V (3 хворих з 12), T315I (3/12), F359V (2/12), Y253H(1/12), G250E (1/12), M351T (1/12), H396R (1/12) (рис.). Слід відзначити, що частота і спектр виявлених мутацій у наших хворих відповідали даним літератури щодо мутацій, котрі найчастіше виявляються в резистентних пацієнтів з ХМЛ [6, 12, 13].

У трьох хворих виявлено по одній, чутливій до ІІ, мутації: G250E, M351T, H396R. В анамнезі двох з цих пацієнтів було тривале застосування гідроксисечовини (Г), перерви в прийомі ІМ, а також відсутність будь-якої цитогенетичної відповіді на нього. Окрім того, у хворого з мутацією M351T виявлено i(17q) та додаткову Ph-хромосому, що свідчило про пізню фазу ХМЛ. У двох випадках (з мутаціями M351T і H396R) застосування ІІ було неефективним, незважаю-

чи на експериментально доведену чутливість цих мутацій до препарату. Пацієнт з мутацією G250E після застосування ІІ досяг великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ), що була втрачена після редуції дози препарату через негематологічну токсичність. Відновлення регулярного прийому ІІ в дозі 800 мг/добу дозволило досягти повної редуції Ph-позитивного клону.

Мутацію Y253H виявлено у пацієнта, який у першій лінії лікувався гідроксисечовиною, у другій – інтерфероном альфа (ІФ) в комбінації з цитозину арабінозидом (Ага-С), та ІМ – у третій лінії з досягненням повної гематологічної та часткової цитогенетичної відповіді. У зв'язку з еволюцією каріотипу (трисомія хромосоми 8) пацієнту розпочато лікування ІІ, яке було припинено через 3 місяці через відсутність відповіді.



Частота виявлення мутацій кіназного домену гена *BCR/ABL*

Мутацію F359V спостерігали у 2 пацієнтів. В одному випадку хвора тривалий час лікувалась Г, ІФ, а згодом – протягом 4 років, з перервами отримувала ІМ без досягнення цитогенетичної відповіді; ДХА у неї не виявляли. Лікування НІ в цьому випадку також було неефективним. Перебіг хвороби в іншого хворого заслуговує більш детального опису. Протягом 14 міс. пацієнт отримував ІФ в комбінації з малими дозами Ага-С, у зв'язку з відсутністю цитогенетичної відповіді йому було призначено ІМ. Повну цитогенетичну відповідь досягнуто через 12 міс. і зберігалася вона протягом 24 міс. Через 36 міс. від початку лікування ІМ у хворого виявлено додаткові хромосомні аномалії (+8, +Ph), а при молекулярно-генетичному дослідженні - мутацію F359V. У цьому випадку не було можливості проведення алотрансплантації кісткового мозку, і єдиною доступною опцією лікування був НІ. Через 6 міс. застосування препарату у хворого встановилась часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ), а через 12 міс. – ВЦВ, додаткові хромосомні аномалії еліминувались. Через 18 міс. від початку застосування НІ досягнуто великої молекулярної відповіді (ВМВ) і констатовано відсутність мутації F359V. Пацієнт продовжує лікування НІ та моніторинг молекулярної відповіді. Всього проведено 10 досліджень з інтервалом 3-6 міс., які підтверджують у нього глибoku молекулярну ремісію.

Мутацію E255K/V виявлено у 3 пацієнтів, які отримували ІМ у другій лінії після монотерапії гідроксисечовиною, ІФ, а також комбінації останнього з Ага-С. У двох випадках додаткових

хромосомних аберацій не спостерігали, в одного хворого виявлено ізодисцентричний дериват Ph-хромосоми (1-5 копій метафаз). Застосування НІ дозволило отримати гематологічну ремісію без цитогенетичної відповіді лише в одного пацієнта без ДХА.

Мутацію T315I також спостерігали у 3 хворих. В одному випадку ІМ застосовувався протягом 12 міс. у першій, а в другому – близько 48 міс. у другій лінії терапії. У третього пацієнта мутацію виявлено при повторному молекулярно-генетичному дослідженні після невдачі застосування ІМ та НІ. На жаль, провести патогенетично обґрунтовану терапію новим ІТК понатинібом вдалося лише в одному випадку. Через 12 міс. від початку лікування препаратом у цього хворого досягнуто ЧЦВ, а через 18 міс. – ВЦВ.

У 20 пацієнтів мутацій гена *BCR/ABL* не було виявлено. За своїми клінічними характеристиками ця група дещо відрізнялась від першої: у ній вірогідно менше було хворих високого ризику за Sokal ($\chi^2 = 5,54, p < 0,05$), а також хворих, які попередньо лікувались препаратами ІФ ($\chi^2 = 7,92, p < 0,01$). При цьому обидві групи не відрізнялись за віком, тривалістю хвороби та лікування ІТК, а також частотою виявлення ДХА (табл. 1). Відносно останніх слід відмітити, що трисомія 8 та збільшення кількості копій Ph-хромосоми зустрічалась в обидвох групах з майже однаковою частотою як ізольовано, так і в складі комплексних каріотипів. Ізодеривати Ph-хромосоми та моносомія хромосоми 7 були ізольованими аномаліями, а ізохромосома 17q, трисомія 19 та трисомія 21 спостерігались у

складі комплексних каріотипів: +8,i(17q),+19 та +8,i(17q),+i(17q),+21,+Ph. Два випадки комплексного каріотипу та один моносомії хромосоми 7, властиві пізнім стадіям ХМЛ, виявлено у хворих без мутацій гена *BCR/ABL*.

Результати лікування хворих обидвох груп представлено в таблиці 2. Використання НІ у 9 хворих першої групи дозволило досягти ПЦВ у 2 випадках (мутації F359V та G250E) та гематологічної відповіді (ГВ) ще у двох пацієнтів (мутації E255K та T315I). Розвиток бластної

кризи (БК) спостерігали в 5 хворих, що лікувались НІ.

З 10 хворих без мутацій, які отримували НІ, цитогенетичну відповідь отримано в половині випадків (табл. 2). У 5 пацієнтів вдалось досягти лише ГВ, хоча з часом у 3 з них відбулась прогресія в БК. Пацієнти, які отримували лікування ІМ (10 хворих), досягли ПЦВ в 7 випадках, гематологічна ремісія збереглась у 1 хворого, 2 хворих прогресували в термінальну фазу.

Таблиця 2

Ефективність лікування НІ та ІМ, залежно від наявності / відсутності у хворих мутацій гена *BCR/ABL*

Групи хворих	Відповідь на нілотиніб				Відповідь на іматиніб			
	ГВ*	ЧЦВ	ПЦВ	БК**	ГВ*	ЧЦВ	ПЦВ	БК**
З мутаціями	2	-	2	5	1	-	-	2
Без мутацій	2	1	4	3	1	-	7	2

П р и м і т к и : *ГВ -гематологічна відповідь без будь-якої цитогенетичної відповіді; **БК - прогресування в бластну кризу.

Незважаючи на зростаюче число описаних у літературі мутацій, що є наслідком вдосконалення молекулярно-генетичних методів дослідження, залишається досить стабільною група найпоширеніших мутацій, до яких належать G250, Y253, E255, T315, M351, F359 та H396. Низка авторів вказує, що частота виникнення певних замін амінокислот може залежати від стадії лейкемічного процесу [4,5,6,13]. Так, мутації в положенні M244, L248, F317, H396 та S417 більш характерні для хронічної стадії ХМЛ, у той час як заміни амінокислот у положеннях Q252, Y253, E255, T315, E459 і F486 частіше виявляють у фазі акселерації та бластній кризі. В нашій невеликій групі пацієнтів виявлено всі сім найпоширеніших мутацій, однак ми не спостерігали їх чіткого зв'язку зі стадіями ХМЛ.

У процесі створення ІТК другого покоління, зокрема нілотинібу та дазатинібу, виявлено різну чутливість окремих мутацій до того чи іншого препарату [9,10,11]. На цей час досить чітко окреслено залежність вибору лікування другої лінії від наявності тієї чи іншої заміни амінокислоти. Так, за наявності мутацій V299L, M351T і F317L/V/I/C рекомендовано використання нілотинібу, в той час як при виявленні Y253H, E255K/V та F359V/C/I перевагу надають дазатинібу [5,6,12,13]. У пацієнтів з мутацією T315I препаратом, здатним впливати на лейкемічний процес, є понатиніб, який, однак, застосовується

досить обмежено [11]. Оскільки можливості застосувати дазатиніб чи понатиніб у нас не було, хворим призначали нілотиніб, який виявився неефективним у хворих з мутаціями E255K/V, F359V, Y253H та T315I.

Порівняння результатів лікування НІ хворих з мутаціями гена *BCR/ABL* і без них показало, що різниця частоти досягнення цитогенетичної відповіді була досить переконаливою: 2 з 9 в першій групі та 5 з 10 - у другій групі ($\chi^2 = 2,99$). Проте ми спостерігали два випадки, які суперечать викладеним вище постулатам. Так, на думку О'Наре та співав. [9], мутація F359V, нечутлива до ІМ та НІ, а препаратом вибору при цій аномалії є дазатиніб. Однак результати лікування НІ пацієнта з цією мутацією у нашому дослідженні виявились більше, ніж задовільними – досягнуто ВМВ, що триває понад 3 роки. У другому випадку, у хворого з мутацією M351T, яка за даними літератури [6,12,13] повинна бути чутливою до НІ, ми спостерігали швидкий розвиток бластної кризи. Очевидно, вирішальною детермінантою прогресії хвороби в цьому випадку були немутаційні механізми резистентності, пов'язані з додатковими цитогенетичними аберациями – i(17q) та +Ph.

ДХА ми спостерігали у 47% хворих, частота в обидвох групах була практично однаковою, що свідчить про їх участь у розвитку резистентності до ІМ та НІ. Можливо, що навіть при виявленні

«чутливих» до певного ІТК мутацій, відповідь на нього залежала від наявності або відсутності описаних вище додаткових хромосомних аберацій. На користь цієї версії, на наш погляд, свідчить швидке відновлення ПЦВ після збільшення дози ІМ у хворих без ДХА та точкових мутацій. З іншого боку, комплексний каріотип і моносомія хромосоми 7, властиві пізнім стадіям ХМЛ, очевидно були причиною незадовільної відповіді на лікування хворих другої групи.

ВИСНОВКИ

1. Серед обстежених нами хворих на ХМЛ з первинною або вторинною резистентністю до ІМ

у більше ніж третині випадків виявлено мутації гена BCR/ABL і майже у половині – додаткові хромосомні аберації.

2. Оскільки більшість виявлених мутацій гена BCR/ABL були нечутливими до ІТК другого покоління нілотинібу, дослідження мутаційного статусу, на нашу думку, повинно бути обов'язковим для пацієнтів, яким планується корекція лікувальної тактики.

3. Окрім мутаційного статусу, при призначенні хворим ІТК другого покоління доцільно враховувати можливість появи ДХА, які здатні змінювати прогнозовану відповідь на лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева С.В. Стандарты анализа препаратов хромосом при неоплазиях кроветворения: метод. рекомендация / С.В. Андреева, В.Д. Дроздова. – К., 2007. – 44 с.

2. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А.В. Мисюрин, Е.В. Аксенова, А.А. Крутов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 2. – С. 35-40.

3. Успехи в лечении больных ХМЛ. Проблемы терапии и пути их решения 2009-2012 гг / А.Г. Туркина, Н.Д. Хорошко, А.Ю. Зарицкий [и др.] // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 44-45.

4. Apperley J. F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia / J.F. Apperley // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8, N 11. – P. 1018-1029.

5. BCR-ABL1 compaund mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationship / J.S. Khorrashad, T.V. Kelley, P. Szankasi [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, N 3. – P. 489-498.

6. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net / S. Soverini, A. Hochhaus, F.E. Nicolini [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, N 5. – P. 1208-1215.

7. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 1013 / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, N 6. – P. 872-884.

8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J.M. Goldman // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 2828-2837.

9. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants / T. O'Hare, D.K. Walters, E.P. Stoffregen [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 11. – P. 4500-4505.

10. Milojkovic D. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia / D. Milojkovic, J. Apperley // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 7519-7527.

11. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias / J.E. Cortes, H. Kantarjian, N.P. Shah [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N 22. – P. 2075-2088.

12. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy / W.T. Parker, R.M. Lawrence, M. Ho [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 32. – P. 4250-4259.

13. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis / F.E. Nicolini, A.R. Ibrahim, S. Soverini [et al.] // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1510-1516.

REFERENCES

1. Andreyeva SV, Drozdova VD. [Guidelines for analysis of chromosome preparations in hematologic neoplasms]. Kyiv, 2007;44. Ukrainian.

2. Misiurin AV, Aksanova EV, Krutov AA, et al. [Molecular diagnostics of chronic myeloid leukemia]. *Gematologia i transfuziologia.* 2007;2:35-40. Russian.

3. Turkina AG, Khoroshko ND, Zaritskiy AY, et al. [Achievements in treatment of CML. Therapeutic problems and ways of their solution, 2009 – 2012]. *Vestnik gematologii,* 2009;V(2):44-45. Russian.

4. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):1018-29.

5. Khorrashad JS, Kelley TV, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compaund mutations in tyrosine kinase inhibitor resistant CML: frequency and clonal relationship. *Blood.* 2013;121(3):489-98.

6. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors:

recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2011;118(5):1208-215.

7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 1013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.

8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110:2828-37.

9. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-05.

10. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors

in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7519-27.

11. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Eng. J. Med*. 2012;367(22):2075-88.

12. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4250-9.

13. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98:1510-6.

Стаття надійшла до редакції
03.07.2015



УДК 616.155.392.+616-037+616-097-08

**Н.В. Горяинова,
А.И. Гордиенко,
В.А. Кубарова**

ЭКСПРЕССИЯ CD117 НА БЛАСТНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

*ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»
ул. М. Берлинского, 12, Киев, 02121, Украина
SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"
M. Berlynskogo st., 12, Kyiv, 02121, Ukraine
e-mail: igt2@ukr.net*

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, бластные клетки, иммунофенотипирование, таргетная терапия, CD117

Key words: acute myeloid leukemia, blast cells, immunophenotyping, target therapy, CD117

Реферат. Експресія CD117 на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії. Горяїнова Н.В., Гордієнко А.І., Кубарова В.О. Метою представленої роботи був аналіз частоти експресії антигена CD117 (c-KIT) на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ), оцінка наявності залежності між експресією c-KIT та варіантом лейкозу згідно з ФАБ-класифікацією, а також визначення коекспресії антигена CD117 на CD33+ і CD34+ гемопоетичних клітинах. Проаналізовано дані 47 хворих з діагнозом ГМЛ. М0 варіант ГМЛ встановлено у 3-х (6%) пацієнтів, М1 – у 2-х (4%), М2 – у 9-и (20%), М4 – у 22-х (47%) і М5 – у 11-и (23%). Для імунофенотипових досліджень були використані моноклональні антитіла (МКА), детектуючі антигени анти-CD34, анти-CD33 та анти-CD117 (Becton Dickinson, США). Наявність антигена CD117 виявлено у 39 пацієнтів, що становить 83% усіх обстежених. Антиген c-KIT виявлявся в середньому на 48,1±17,0% клітин: у всіх 3-х випадках ГМЛ М0, в 2-х випадках ГМЛ М1, в 6-и випадках ГМЛ М2, в 20-и з 22-х випадків ГМЛ М4 та у 8-и з 11-и випадків ГМЛ М5. Середні показники рівня CD117 у досліджуваних варіантах лейкозів статистично достовірно відрізнялась (p=0,0067). Серед 39 CD117-позитивних хворих у 25-и (53%) виявлена коекспресія