

А.С. ЛУК'ЯНОВА ¹,
Б. ПЕНЬКОВСЬКА-ГРЕЛЯ ², З.В. МАСЛЯК ¹

¹ ДУ Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України,
Львів

² Онкологічний центр – Інститут ім. М. Складовської-Кюрі,
Варшава, Польща

E-mail: anna.myshka@gmail.com

КОМПЛЕКСНІ ЦИТОГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ: ОПИС ВИПАДКУ



Описано випадок множинних хромосомних аберацій у пацієнта в фазі акселерації ХМЛ. Цитогенетичне та молекулярно-цитогенетичне дослідження дозволили встановити наявність $t(9;22)(q34;q11)$ та ідентифікувати додаткові аномалії $t(1;2)(p36;p21)$, $del(6)(q21)$, $+del(8)(q22)$, $del(18)(q21)$, $+der(22)$, частина з яких не характерна для цієї патології. Розглядається кореляція отриманих результатів з літературними даними, обговорюється імовірний зв'язок виявлених змін з попередньо отриманим лікуванням та можливий вплив цих змін на прогресування ХМЛ.

© А.С. ЛУК'ЯНОВА, Б. ПЕНЬКОВСЬКА-ГРЕЛЯ,
З.В. МАСЛЯК, 2009

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – клональне мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується злоякісною трансформацією поліпотентної стовбурової клітини і має специфічний цитогенетичний маркер – філадельфійську (Ph) хромосому. Як правило, Ph-хромосома утворюється внаслідок реципрокної транслокації між довгими плечами хромосом 9 та 22, хоча у 5–8 % випадків визначаються складні транслокації за участю трьох і більше хромосом. Наслідком цієї аномалії є утворення на похідній 22-ї хромосомі химерного гена *BCR/ABL*, продукт якого – протеїн p210 – характеризується підвищеною тирозинкіназною активністю, що зрештою призводить до неконтрольованої проліферації клітин мієлоїдного ряду. З часом генетична нестабільність Ph-позитивних клітин призводить до появи в них нових хромосомних аберацій.

У перебігу ХМЛ розрізняють дві якісно відмінні фази: хронічну (моноклональну) та бластну кризу (поліклональну). Клінічне значення має також виділення фази акселерації – етапу, на якому клональна еволюція призводить до початку термінальної фази захворювання. Саме на цій стадії при цитогенетичному дослідженні часто виявляються додаткові хромосомні аномалії, які сигналізують про прогресію хвороби і оцінюються як прогностично несприятливі зміни. Тому своєчасне виявлення цих змін є важливим для моніторингу та прогнозування перебігу хвороби.

В роботі наведено результати цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного аналізу клітин кісткового мозку пацієнта з ХМЛ у фазі акселерації, при якому виявлено множинні додаткові аномалії, частина з яких раніше не була описана при цій патології.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження був кістковий мозок пацієнта В.Д., 33 років. Діагноз встановлено на підставі клінічного, цитологічного та цитохімічного обстеження, на час діагностики каріотип клітин кісткового мозку не досліджувався. Постійно лікувався гідроксисечовиною, нерегулярно отримував курси препаратів інтерферону альфа. Через 9 років від початку лікування у хворого розвилася спленомегалія, у зв'язку з чим впродовж року двічі проводилась теле- γ -терапія на ділянку селезінки (сумарна доза 36 та 30 Гр). Цитогенетичне дослідження проведено на 10-му році перебігу ХМЛ після другого курсу проме-

невої терапії. Клінічно на час обстеження виявлено виражену спленомегалію та цитологічні ознаки фази акселерації: анемія (у крові Нb 60 г/л, бласти 5 %, промієлоцити 13 %, базофіли 21 %); у кістковому мозку омолодження до мієлоцитів, збільшена кількість еозинофілів, нормобластичний тип еритропоезу, еритроцитарний паросток звужений, мегакаріоцитарний – в межах норми. Після цитологічного та цитогенетичного дослідження проведено 15-денний курс хіміотерапії з малими дозами цитарабіну в комбінації з гідроксисечовиною і розпочато лікування іматинібом у добовій дозі 600 мг. Через 4 міс у хворого на фоні лікування розвинулась бластна криза (мієлоїдний варіант), ремісії не досягнуто, пацієнт помер внаслідок прогресування процесу.

Кістковий мозок, отриманий шляхом стерильної пункції, культивували *in vitro* протягом 48 год без додавання стимуляторів. Культивування клітин та фіксацію культури проводили за стандартною методикою [1, 2]. Суспензія зафіксованих клітин була матеріалом для цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних досліджень. Приготування препаратів метафазних хромосом та GTG-фарбування проводили згідно з рекомендаціями Wang et al. [3]. Хромосомний аналіз здійснювали на мікроскопі «Ахіоплан Zeiss» при збільшенні $\times 1000$. Карі-

отипування проводили відповідно до критеріїв ISCN 2005 [4].

Молекулярно-цитогенетичний аналіз здійснювали методом флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) на інтерфазних ядрах та метафазних пластинках. Використовували мітки BCR/ABL D-FISH (Vysis) (маркує гени *BCR* на 22q11 та *ABL* на 9q34), CEP 8 (Appligene Oncor) (зв'язується з центромерою хромосоми 8), WCP 18 (Appligene Oncor) (гібридується зі всією хромосомою 18), CEP 1 (Appligene Oncor) (мітить центромеру хромосоми 1), WCP 2 (Appligene Oncor) (мітить всю хромосому 2), Arm Specific DNA Probe 2p (QBiogene) (мітить коротке плече хромосоми 2). Підготовку препаратів та процедуру гібридизації здійснювали за Pinkel et al. [5] з врахуванням рекомендацій виробника мітки. Аналіз препаратів проводили за допомогою мікроскопа «Ахіоплан Zeiss» з відповідним набором фільтрів у програмі Lucia (Республіка Чехія).

Результати досліджень та їх обговорення. При каріотипуванні виявлено два клони клітин з множинними хромосомними аберациями: 47,XY,t(1;2)(p36;p21),del(6)(q21),+del(8)(q22),t(9;22)(q34;q11),del(18)(q21)[1]/48,XY,sl,+der(22)[6] (рис. 1).

Наявність химерного гена *BCR/ABL*, який є результатом транслокації t(9;22)(q34;q11), під-

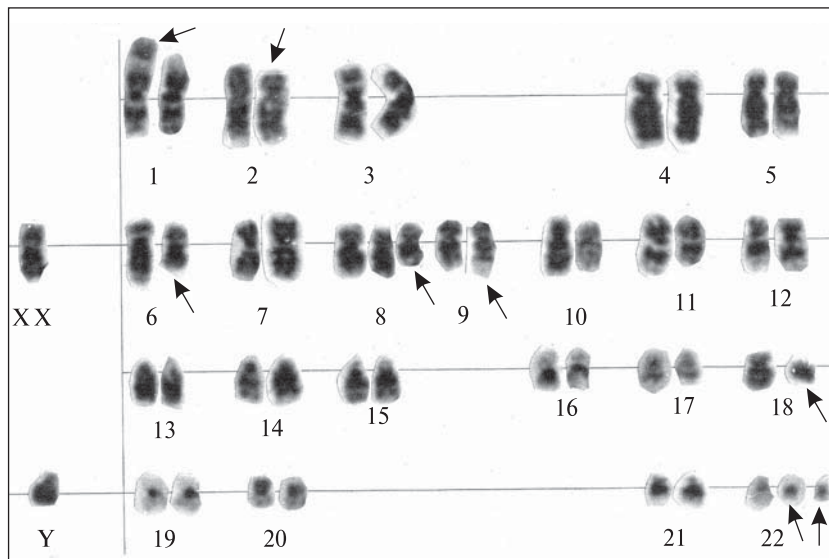


Рис. 1. Каріотип клітин кісткового мозку пацієнта: 48,XY,t(1;2)(p36;p21),del(6)(q21),+del(8)(q22),t(9;22)(q34;q11),del(18)(q21),+der(22)

тверджено дослідженням FISH на інтерфазних ядрах (рис. 2, див. вклейку в кінці номера) і метафазних пластинках. При застосуванні мітки BCR/ABL D-FISH Vysis в клітинах з транслокацією t(9;22) виявлено два змішаних сигнали, один з яких локалізований на похідній хромосомі 22 (химерний ген *BCR/ABL*), другий – на похідній хромосомі 9 (химерний ген *ABL/BCR*), а також по одному сигналу, які відповідають нормальним генам: *BCR* (зелений сигнал – G) і *ABL* (червоний сигнал – R).

При аналізі інтерфазних ядер виявлено дві популяції *BCR/ABL*-позитивних клітин з різним зразком гібридизації, а також клон клітин без цієї зміни: nuc ish(ABLx3),(BCRx3),(ABL con BCRx2)[49]/(ABLx4),(BCRx4),(ABL con BCRx3)[7]/(ABL, BCR) x2[9] (табл. 1). У переважній більшості клітин (86,2 %) виявлено змішаний сигнал (позначення Y), який утворюється в результаті колокалізації червоного (R) та зеленого (G) сигналів. Типовий для даної мітки зразок гібридизації 2Y1R1G, який відповідає одній копії Ph-хромосоми, показали 75,4 % клітин, у 10,8 % спостерігали набір сигналів 3Y1R1G, характерний для двох копій маркера Ph (рис. 3, див. вклейку в кінці номера).

Таблиця 1
Результати аналізу інтерфазних ядер, мічених BCR/ABL D-FISH

Зразок гібридизації	Аберация	Відсоток клітин
2Y1R1G	Ph+	75,4
3Y1R1G	Ph++	10,8
2R2G	Норма	13,8

Підтвердження локалізації змішаних сигналів було отримано при аналізі метафаз з однією та двома Ph-хромосомами. Виявлено також нечисленний клон із набором сигналів 2R2G, характерним для нормальних клітин.

Для підтвердження вторинних змін каріотипу, виявлених методом стандартного цитогенетичного дослідження, виконано низку досліджень FISH із відповідними мітками до цілих хромосом та центромерних ділянок (табл. 2).

При дослідженні каріотипу зроблено припущення щодо наявності додаткової копії зміненої хромосоми 8, морфологія якої свідчила про втрату фрагменту довгого плеча [del(8)(q22)]. Дослідження FISH із застосуванням центромерної мітки до хромосоми 8 (мітка D8Z2) показало наявність трьох копій центромери 8 в 16,9 % інтерфазних ядер (43 з 255 проаналізованих). Аналіз метафаз із цим маркером підтвердив зв'язування центромерного регіону з міткою D8Z2, що доводить наявність трисомії 8 в досліджених клітинах.

У всіх проаналізованих метафазних пластинках виявлено делецію фрагменту довгого плеча хромосоми 18. Для підтвердження проведено FISH на препаратах метафазних хромосом з міткою WCP 18. Аналіз препаратів показав наявність двох копій хромосоми 18 (нормальної та делетованої) у всіх досліджених метафазах. Цю зміну спостерігали одночасно з трисомією 8 (рис. 4, див. вклейку в кінці номера).

Каріотипування виявило дві копії хромосоми 2 різної довжини та фрагмент короткого плеча хромосоми 2 на дистальній частині хромосоми 1. Для підтвердження взаємної транслокації

Таблиця 2
Результати аналізу препаратів за допомогою методу FISH

Досліджувана аномалія (застосована мітка)	Об'єкт	Опис результату згідно з ISCN 2005
Трисомія 8 [c-8 (D8Z2)]	Інтерфазні ядра Метафазні хромосоми	nuc ish(D8Z2x2)[212]/(D8Z2x3)[43] 47,XY,+del(8).ish del(8)(D8Z2+)[5]
Делеція 18 [wcp18]	Метафазні хромосоми	47,XY. ish del(18)(q21)(wcp18+)[5]
t(1;2)(p36;p21) [c-1(D1Z1)/wcp2]	Метафазні хромосоми	47,XY. ish der(1)t(1;2)(p36;p21)(D1Z1/wcp2p+)
t(1;2)(p36;p21) [wcp2p]	Метафазні хромосоми	47,XY. ish t(1;2)(p36;p21)(wcp2p+;wcp2p+)

між короткими плечами хромосом 1 і 2 проведено FISH з мітками CEP 1 та WCP 2 (рис. 5, див. вклейку в кінці номера). При повторному проведенні FISH з іншою міткою (Arm Specific DNA Probe 2p) і співставленні з результатами GTG-фарбування (рис. 6, див. вклейку в кінці номера, і рис. 7) перебудову ідентифіковано як $t(1;2)(p36;p21)$. Аномалія спостерігалась у всіх проаналізованих метафазних пластинках.

Хронічна мієлоїдна лейкемія – перше онкологічне захворювання, при якому у людини були описані специфічні зміни хромосом та обумовлена ними активація протоонкогенів. Підтвердженням діагнозу ХМЛ є виявлення в клітинах крові та кісткового мозку специфічного цитогенетичного маркера – Ph-хромосоми. Ця зміна виявляється в 95–100 % метафаз у 90–95 % хворих на ХМЛ [6]. В усіх випадках ХМЛ дослідження методом FISH показує наявність химерного гена *BCR/ABL* на похідній хромосоми 22.

У представленому випадку виявлено комплексний каріотип: $48,XY,t(1;2)(p36;p21),del(6)(q21),+del(8)(q22),t(9;22)(q34;q11),del(18)(q21),+der(22)$, в якому транслокація $t(9;22)$ супроводжувалась численними вторинними змінами.

Транслокація $t(9;22)$ була наявна у всіх проаналізованих метафазних пластинках, причому в 6 з 7 проаналізованих метафаз виявлено присутність другої копії Ph-хромосоми.

Паралельно проведено дослідження FISH підтвердило наявність химерного гена *BCR/ABL*. Однак склад популяції інтерфазних ядер відрізнявся від картини, отриманої при дослідженні каріотипу: майже 87 % клітин показали наявність однієї (75,4 %) або двох (10,8 %) копій гена *BCR/ABL*, і 13 % клітин були нормальними. В деяких випадках при каріотипуванні Ph-хромосома виявляється в усіх досліджених метафазах, проте при FISH-аналізі знаходять як *BCR/ABL*-позитивні, так і нормальні клітини. Це пояснюють підвищеним проліферативним потенціалом Ph-позитивних клітин, внаслідок чого нормальні клітини можна ідентифікувати тільки в інтерфазних ядрах за допомогою FISH. Extra Ph утворюється шляхом дуплікації вихідного маркера Ph і розцінюється як ознака несприятливого прогнозу [7, 8]. Вважають, що подвоєння дози гена *BCR/ABL*

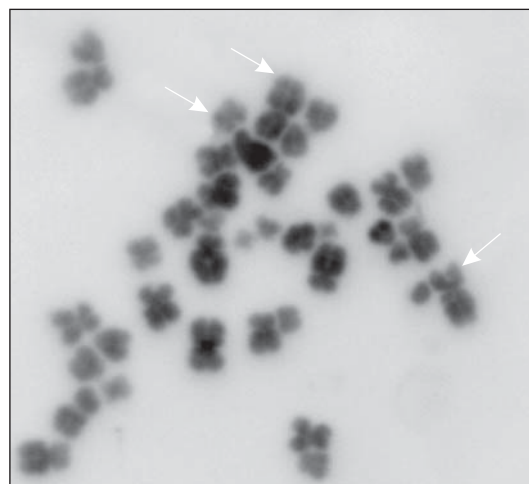


Рис. 7. Метафазна пластинка з $t(1;2)(p36;p21)$ при GTG-фарбуванні

спричиняє підвищення мітотичного індексу клітин з extra Ph та обумовлює резистентність до терапії.

Для ХМЛ характерний зв'язок між еволюцією каріотипу та перебігом процесу: з прогресуванням хвороби з'являються нові популяції клітин з високим рівнем проліферації або субклони з додатковими змінами каріотипу. У 70–80 % хворих за 2–6 міс до розвитку бластної кризи (БК) визначаються додаткові структурні та/або кількісні хромосомні аномалії [7–10]. Найчастіше це +8 (34 %), +der(22) (30 %), i(17q) (20 %), +19 (13 %), +21 (7 %), –7 (5 %), –Y (8 % чоловіків), –17, +17, $t(3;21)(q26;q22)$ та ін. [10–13]. У переважній більшості випадків каріотипічна еволюція проявляється у вигляді збільшення кількості хромосом. Структурні аномалії досить часто включають перебудови хромосом 1, 8, 11. Комплексні вторинні аберації хромосом у хворих на ХМЛ є результатом геномної нестабільності лейкемічних клітин [10]. Деякі аномалії, як, наприклад, дуплікація Ph-хромосоми, можуть бути тісно пов'язані із розвитком БК. Інші зміни можуть траплятися до чи після трансформації або в іншому субклоні і можуть мати значення для вивчення механізмів геномної нестабільності, а не механізму бластної трансформації.

Трисомія 8. Ця аберація може виявлятися у 10 % випадків як окрема аномалія і у 25 % випадків разом з іншими змінами в результаті

клональної еволюції. Вона може бути виявлена під час встановлення діагнозу і, можливо, обумовлювати гіршу відповідь на терапію, або з'являється при прогресуванні хвороби. Прогностичне значення цієї зміни залишається дискусійним [14].

Делеції 6q21 та 18q21. При аналізі літературних даних практично не виявлено повідомлень щодо наявності та прогностичного значення даних аномалій при ХМЛ. Описано тільки три випадки делеції 6q21 та два випадки делеції 18q21 при Rh-позитивній ХМЛ [15]. Делеція 6q21 значно частіше виявляється в багатьох лімфоїдних неоплазіях, іноді при мієлодиспластичному синдромі, гострій лейкемії, негоджкінських лімфомах та при широкому спектрі солідних пухлин [15]. Поки що не визначено мінімального регіону делеції, однак вважається, що втрата 6q призводить до втрати важливих для функціонування клітини супресорних генів. Крім цього, участь хромосоми 6 в транслокаціях може викликати активацію локалізованого в 6q21 протоонкогену *FYN*, який кодує нерцепторні тирозинкінази, асоційовані з мембраною.

Певне патогенетичне значення може мати також виявлена делеція хромосоми 18, оскільки саме у втраченому локусі 18q21 розміщений протоонкоген *BCL2*, який кодує білок-негативний регулятор апоптозу.

Транслокація t(1;2)(p36; p21). При аналізі літературних даних не знайдено повідомлень щодо транслокації t(1;2)(p36;p21) при ХМЛ, однак випадки транслокацій за участю хромосоми 1 з точкою розриву в 1p36 періодично трапляються при ХМЛ (описано 24 випадки) [15].

Даних щодо порушень в локусі 1p36 при ХМЛ виявлено небагато [15]. Описано 4 випадки add(1)(p36), 2 випадки inv(1)(p36q21), 2 випадки t(1;3)(p36;p21) (зміни спостерігались разом із t(9;22)), а також варіантні транслокації t(1;22)(p36;q11) (4 випадки) та t(1;9;22)(p36;q34;q11) (8 випадків). Випадки ХМЛ з абераціями в 1p36 частіше мають комплексні каріотиби (≥3 аномалій в клітині).

Встановлено, що регіон 1p36 є рецидивною точкою розриву, яка бере участь у широкому спектрі перебудов, переважно вторинних, при гематологічних неоплазіях [11, 16]. Найбільше повідомлень знайдено про аберації, в яких бу-

ли задіяні локуси 1p36.1 [17] та 1p36.3 [16, 18, 19], причому ці аномалії часто входили у склад комплексних каріотипів. Близько 10 % випадків, опублікованих в базі даних Мітельмана, мають ізольовані аберації з точкою розриву в 1p36. Переважно автори спостерігали такі зміни після хіміотерапії, дії алкілюючих агентів та мутагенів, що дає підставу трактувати зміни в точці 1p36 як вторинні [16–21]. Зазначено високу частоту делецій 1p36 при негоджкінських лімфомах, меланомі [19], нейробластомі [21] та інших неопластичних процесах. Перебудови локусу 1p36 трактуються більшістю авторів як маркер несприятливого прогнозу. Ці спостереження дозволяють припустити, що в цьому регіоні локалізовано не ідентифікований на теперішній час ген (гени), який бере участь в прогресуванні лейкемії.

Зміни в ділянці 2p21 трапляються при ХМЛ спорадично (відомо тільки 8 випадків). Виявлено дані, які свідчать про порушення в локусі 2p21 при багатьох онкологічних та гематологічних хворобах. Найчастіше ці аномалії представлені транслокаціями, делеціями та додатками хромосомного матеріалу. Знайдено повідомлення лише про три випадки складної транслокації t(2;9;22)(p21;q34;q11) та про три випадки del(2)(p21) при ХМЛ [15].

Поява нових аномалій і нових субклонів є несприятливою прогностичною ознакою і означає прогресування хвороби. Одним з найбільш прогностично негативних маркерів є і (17q), якої в дослідженому випадку не виявлено. Важливе значення має кількість додаткових змін в клітині, оскільки множинні зміни є прогностично значно гіршими порівняно з поодинокими. У обстеженого хворого з дуплікацією Rh-хромосоми та подальшими вторинними змінами перебіг хвороби був прогресуючим, спостерігалась резистентність до лікування та коротка тривалість життя.

Особливістю описаного випадку є те, що пацієнт, окрім тривалого застосування алкілюючого препарату гідроксисечовини, отримав ще два курси теле-γ-терапії. На нашу думку, заслуговує уваги версія щодо впливу на каріотип гемопоетичних клітин радіаційного фактора як додаткового мутагенного агента на фоні нестабільного каріотипу гемопоетичних клітин. Дану версію підтверджують повідомлення що-

до пошкодження хромосом 1 та 2 у хворих з мієлодиспластичним синдромом та вторинною гострою лейкемією. З позицій практичної гематології застосування локальної теле-γ-терапії у хворих на ХМЛ потребує переосмислення у зв'язку зі збільшенням ризику появи нових хромосомних аберацій на фоні вже існуючого генетичного дисбалансу.

Висновки. Результати проведеного дослідження дозволили ідентифікувати комплексні хромосомні перебудови у хворого з ХМЛ та співставити отримані дані із наведеними в літературі. Наявність складних каріотипів з множинними додатковими аномаліями є прогностично несприятливою ознакою. Моніторинг хромосомних змін і точна локалізація точок розриву, які приймають участь в утворенні вторинних хромосомних змін під час клональної еволюції, можуть вдосконалити наше розуміння процесів, які лежать в основі патогенетичних механізмів прогресії хвороби.

Висловлюємо подяку д-ру мед. наук І.В. Жулкевичу за сприяння в підготовці статті.

A.S. Lukyanova, B. Pienkowska-Grela, Z.V. Maslyak

COMPLEX CYTOGENETIC ABERRATIONS
IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA: A CASE REPORT

In this article is presented a case of multiple chromosomal aberrations in a patient with CML accelerated phase. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies allowed us to determine the presence of t(9;22)(q34;q11) and to identify additional abnormalities such as t(1;2)(p36;p21), del(6)(q21), +del(8)(q22), del(18)(q21), +der(22), some of which are not typical for this kind of neoplasia. This case is compared with publications of the same cases. Our data suggested that detected changes can be correlated with previous treatment regimens and the influence of these changes on progression of disease is discussed.

A.S. Лукьянова, Б. Пеньковска-Греля, З.В. Масляк

КОМПЛЕКСНЫЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АНОМАЛИИ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ
МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ:
ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Описан случай множественных хромосомных аберацій у пациента в фазе акселерации ХМЛ. Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование позволили установить наличие t(9;22)(q34;q11) и идентифицировать дополнительные аномалии t(1;2)(p36;p21), del(6)(q21), +del(8)(q22), del(18)(q21), +der

(22), часть из которых не характерна для этой патологии. Рассматривается корреляция полученных результатов с литературными данными, обсуждается вероятная связь выявленных изменений с предварительно полученным лечением и возможное влияние этих изменений на прогрессирование ХМЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematologicznych. Poradnik* / Ed. B. Pienkowska-Grela. – Warszawa, 2004. – 59 p.
2. *Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод. рекомендації.* – Київ, 2003. – 24 с.
3. *Wang H.C., Fedoroff S. Banding in human chromosomes treated with trypsin* // Nat. New Biol. – 1972. – 235. – P. 52–53.
4. *ISCN 2005. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* / Ed. F. Mitelman. – Basel, 2005. – 128 p.
5. *Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1986. – 83. – P. 2934–2938.
6. *Клиническая онкогематология* / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
7. *Гематология: Новейший справочник* / Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. – 928 с.
8. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* / Eds M.J. Barch, T. Knutsen, J.L. Spurbek. – Lippincott-Raven, 1997. – 668 p.
9. *Oudat R., Khan Z., Glassman A.B. A unique, complex variant Philadelphia chromosome translocation in a patient with typical chronic myelogenous leukemia* // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – 125, № 3. – P. 437–439.
10. *Lu C.M., Wang E., Lawrence H.J. Simultaneous presence of major secondary chromosomal abnormalities in blast crisis of chronic myeloid leukemia* // Cancer Genet. Cytogenet. – 2007. – 172. – P. 174–175.
11. *Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia* // Acta Haematol. – 2002. – 107, № 2. – P. 76–94.
12. *Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia* // Leuk. Lymphoma. – 1993. – 11, № 1. – P. 11–15.
13. *Paria R. Pathobiology of lymphoid and myeloid blast crisis and management issues* // Hematology. – 2005. – № 1. – P. 188–194.
14. *Cuneo A. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. 2000*; <http://www.infobiogen.fr/services/chromocancer/>
15. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman/>
16. *Xinh P.T., Tri N.K., Nagao H. et al. Breakpoints at 1p36.3 in three MDS/AML (M4) patients with t*

- (1;3)(p36; q21) occur in the first intron and in the 5' region of *MEL1* // *Genes, Chrom. Cancer.* – 2003. – **36**. – P. 313–316.
17. Odero M.D., Vizmanos J.L., Román J.P. et al. A novel gene, *MDS2*, is fused to *ETV6/TEL* in a t (1;12)(p36.1; p13) in a patient with myelodysplastic syndrome // *Genes, Chrom. Cancer.* – 2002. – **35**. – P. 11–19.
18. Lestou V.S., Ludkowski O., Connors J.M. et al. Characterization of the recurrent translocation t (1;1)(p36.3; q21.1–2) in non-Hodgkin lymphoma by multicolor banding and fluorescence in situ hybridization analysis // *Genes, Chrom. Cancer.* – 2003. – **36**. – P. 375–381.
19. Dave J.B., Hess M.M., Pickering D.L. et al. Rearrangements of chromosome band 1p36 in non-Hodgkin's lymphoma // *Clin. Cancer Res.* – 1999. – **5**. – P. 1401–1409.
20. Sato Y., Izumi T., Kanamori H. et al. t (1;3)(p36; p21) is a recurring therapy-related translocation // *Genes, Chrom. Cancer.* – 2004. – **34**. – P. 186–192.
21. Güven G.S., Argüden Y.T., Öngören S. et al. t (1;3)(p36; p21): presentation of a patient with MDS/AML (M2) and review of the literature // *Turk. J. Hematol.* – 2006. – **23**. – P. 115–118.
22. Spitz R., Hero B., Westermann F. et al. Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations // *Genes, Chrom. Cancer.* – 2002. – **34**. – P. 299–305.

Надійшла 11.06.08