

## ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ И КИНЕТИКА УРОВНЯ ТРАНСКРИПТА *BCR-ABL1* И АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ МУТАЦИЙ *JAK2*<sup>V617F</sup> И *CALR* ТИП-1, -2 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Абдуллаев А. О.<sup>\*</sup>, Степанова Е. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Треглазова С. А., Горячева С. Р., Шухов О. А., Быкова А. Н., Трацевская Ж. В., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Туркина А. Г., Сударики А. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Патогенез миелопролиферативных новообразований ассоциирован с химерным геном *BCR-ABL1* или одной из «драйверных мутаций» генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* (*Calreticulin*). Однако в классификации Всемирной организации здравоохранения не указаны миелоидные новообразования с более чем одной «драйверной» генетической аномалией.

**Цель** — поиск мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR* у больных *BCR-ABL1*-позитивным хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), а также оценка кинетики уровня найденных мутаций при терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

**Материалы и методы.** В исследование включены препараты мРНК и ДНК клеток крови и костного мозга 567 больных ХМЛ, проходивших периодический мониторинг уровня транскрипта *BCR-ABL1* с 2012 по 2019 гг. Уровень транскрипта *BCR-ABL1* был определен посредством высокочувствительной количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Мутации *JAK2*<sup>V617F</sup> и *MPL*<sup>W515L/K</sup> были выявлены с использованием количественной аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Мутации гена *CALR* были исследованы фрагментным анализом с последующим секвенированием по Сэнгеру.

**Результаты.** Сочетание мутаций генов *BCR-ABL1*, *JAK2* и *CALR* среди больных ХМЛ, получавших препараты ИТК, составила 1,23 % (7/567). Из них в 0,88 % (5/567) случаев было выявлено сочетание *BCR-ABL1* с *JAK2*<sup>V617F</sup> и в 0,35 % (2/567) случаев — сочетание *BCR-ABL1* с мутациями гена *CALR*. При терапии препаратами ИТК в 5 из 7 случаев уровень *BCR-ABL1* достиг глубокого молекулярного ответа (МО). У 4 из этих больных была прекращена терапия, и у них по настоящее время сохраняется молекулярная ремиссия. В оставшихся 2 случаях не удалось достичь большого МО, несмотря на применение препаратов ИТК второго поколения.

**Заключение.** Сочетание химерного гена *BCR-ABL1* с мутациями генов *Jak2* или *CALR* является редким событием и составило 0,88 и 0,35 % случаев, соответственно. Сочетание *BCR-ABL1* с *Jak2*<sup>V617F</sup> и мутациями гена *CALR* не всегда препятствует достижению большого МО.

**Ключевые слова:** хронический миелоидный лейкоз, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, *BCR-ABL1*, мутация *JAK2*<sup>V617F</sup>, *CALR*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Абдуллаев А.О., Степанова Е.А., Макарик Т.В., Никулина Е.Е., Треглазова С.А., Горячева С.Р., Шухов О.А., Быкова А.Н., Трацевская Ж.В., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Туркина А.Г., Сударики А.Б. Частота сочетания и кинетика уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки мутаций *JAK2*<sup>V617F</sup> и *CALR* тип-1, -2 у больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 263–280. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-263-280>

# FREQUENCY OF COEXISTENCE AND KINETICS OF THE *BCR-ABL1* TRANSCRIPT LEVEL AND ALLELE BURDEN OF *JAK2*<sup>V617F</sup> AND *CALR* TYPE 1, 2 GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Abdullaev A.O., Stepanova E.A., Makarik T.V., Nikulina E.Y., Treglazova S.A., Goryacheva S.R., Shukhov O.A., Bykova A.V., Tratsevskaya Z.V., Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Turkina A.G., Sudarikov A.B.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The pathogenesis of myeloproliferative neoplasms is associated with the chimeric gene *BCR-ABL1* or with one of the driver mutations in the genes *JAK2*, *MPL* and *CALR* (*Calreticulin*). However, the classification of the World Health Organization lists no myeloid neoplasms with more than one driver genetic abnormality.

**Aim.** To search for mutations in the genes *JAK2*, *MPL* and *CALR* in patients with *BCR-ABL1*-positive chronic myeloid leukemia (CML), as well as to evaluate the kinetics of the discovered mutations during tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy.

**Materials and methods.** mRNA and DNA samples isolated from blood and bone marrow cells of 567 CML patients, who underwent periodic monitoring of the *BCR-ABL1* transcript level over the 2012–2019 period were included in the study. The *BCR-ABL1* transcript level was determined using a highly sensitive quantitative real-time polymerase chain reaction. The mutations *JAK2*<sup>V617F</sup> and *MPL*<sup>W515L/K</sup> were detected using real-time quantitative allele-specific polymerase chain reaction. Mutations in the *CALR* gene were investigated using fragment analysis followed by Sanger sequencing.

**Results.** The combination of the *BCR-ABL1*, *JAK2* and *CALR* gene mutations among CML patients receiving TKIs was 1.23% (7/567). Out of these, the combination of *BCR-ABL1* with *JAK2*<sup>V617F</sup> and the combination of *BCR-ABL1* with *CALR* gene mutations were detected in 0.88% (5/567) and 0.35% (2/567) of cases, respectively. During TKI therapy, in 5 out of 7 patients, the level of *BCR-ABL1* reached major molecular response (MR). In 4 of these patients, the therapy was discontinued. These patients are currently in molecular remission. In the remaining 2 patients, major MR was not achieved, despite the use of second-generation TKI preparations.

**Conclusions.** The combination of the *BCR-ABL1* chimeric gene with gene mutations *Jak2* or *CALR* was a rare event and amounted to 0.88 and 0.35% of cases, respectively. The combination of *BCR-ABL1* with *Jak2*<sup>V617F</sup> and *CALR* mutations does not always impede the achievement of major MR.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, *BCR-ABL1*, *JAK2*<sup>V617F</sup> mutation, *CALR*

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Abdullaev A.O., Stepanova E.A., Makarik T.V., Nikulina E.Y., Treglazova S.A., Goryacheva S.R., Shukhov O.A., Bykova A.V., Tratsevskaya Z.V., Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Turkina A.G., Sudarikov A.B. Frequency of coexistence and kinetics of the *BCR-ABL1* transcript level and allele burden of *JAK2*<sup>V617F</sup> and *CALR* Type 1, 2 gene mutations in patients with chronic myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(3): 263–280 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-263-280>

## Введение

Согласно классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, химерный ген *BCR-ABL1* является молекулярным маркером хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), а мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL* — молекулярными маркерами, характерными для истинной полицитемии (ИП), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза (ПМФ) [1]. В большинстве случаев у больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН) лейкоэмический клон несет в себе одну из драйверных мутаций. Тем не менее, по данным литературы, сочетание двух драйверных мутаций при МПН не является редким событием. Химерный ген *BCR-ABL1* может вторично выявляться у части больных с *JAK2*<sup>V617F</sup> ИП [2–7], ЭТ [8–13] и ПМФ [14, 15] или, наоборот, после успешной элиминации *BCR-ABL1*<sup>+</sup> клона у больных ХМЛ может вторично выявляться *JAK2*<sup>V617F</sup> и *CALR*<sup>+</sup> ИП, ЭТ [16] и ПМФ. Частота сочетания химерного гена *BCR-ABL1* и мутации *JAK2*<sup>V617F</sup> в различных популяциях больных ХМЛ сильно варьирует. Если J. Jelinek и соавт. [17] из США при исследовании 99 больных ХМЛ не нашли ни одного случая сочетания транскрипта *BCR-ABL1* и *JAK2*<sup>V617F</sup>, то другие авторы из США, увеличив объем выборки до 1570 больных ХМЛ, выявили сочетание клонов у 0,4 % (6/1570) больных [18]. Частота сочетания транскрипта *BCR-ABL1* и *JAK2*<sup>V617F</sup> у больных ХМЛ в исследованиях немецких авторов составила 0,2 % (23/1487) [19], а у польских — 0,7 % [20]. По данным мексиканского исследования, проведенного на небольшой выборке из 142 больных различными видами МПН, частота сочетания двух клонов составила 12,7 % [21]. Наибольшая частота сочетаний транскрипта *BCR-ABL1* и *JAK2*<sup>V617F</sup> отмечена авторами из Пакистана — 26,7 % [22]. Открытые в 2013 г. мутации 9-го экзона гена *CALR* выявляются в 70–84 % случаев *Jak2* и *MPL*-негативных ЭТ и ПМФ, в 8 % случаев миелодиспластического синдрома и не выявляются при ХМЛ [23–25]. Тем не менее за 2014–2019 гг. описаны 12 клинических наблюдений сочетания химерного гена *BCR-ABL1* и мутации 9-го экзона гена *CALR* [26–37]. Частота такого сочетания описана в польской популяции больных ХМЛ и составляет 0,17 % [17].

**Целью** данного исследования явилось определение частоты сочетаний и кинетики уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки мутаций генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* у больных ХМЛ при терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

## Материалы и методы

В исследование было включено 567 больных ХМЛ, получавших терапию препаратами ИТК, которым проводили мониторинг уровня химерного транскрипта *BCR-ABL1* в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2012 по 2019 гг. Выделение

мРНК и ДНК осуществлялось набором реагентов компании «Интерлабсервис» (Россия) согласно инструкции производителя. Количественная оценка уровня транскриптов (Mbcg b3a2 и b2a2) *BCR-ABL1* была проведена с использованием амплификатора Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) и набора реагентов «АмплиСенс® Лейкоз Квант М-bcr-FRT» («Интерлабсервис», Россия). Результаты анализов рассчитаны по международной шкале с учетом фактора конверсии. Поиск мутаций *JAK2*<sup>V617F</sup> и *MPL*<sup>W515L/K</sup> был осуществлен с использованием количественной аллель-специфической (АС) полимеразной цепной реакции в реальном времени. Мутации гена *CALR* исследованы фрагментным анализом с последующим секвенированием по Сэнгеру. В исследованиях были использованы наборы реагентов компании «Синтол» (Россия).

## Результаты

В результате исследования образцов мРНК и ДНК клеток крови 567 больных с *BCR-ABL1*<sup>+</sup> ХМЛ мутация *JAK2*<sup>V617F</sup> была выявлена у 5 больных, а мутации 9-го экзона гена *CALR* — у 2 больных. Сочетание *BCR-ABL1* с мутацией *MPL*<sup>W515L/K</sup> не было выявлено ни у одного больного ХМЛ (табл. 1).

**Клиническое наблюдение 1.** Больной Ш. Д.А., 59 лет. У больного в октябре 2012 г. в клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз ( $144 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитоз ( $904 \times 10^9/\text{л}$ ), в миелограмме — бластные клетки 4 %, расширение гранулоцитарного ростка, базофилы 10,5 %, эозинофилы 8 %. Отмечены гепатомегалия и спленомегалия (+3 и +15 см из-под края реберной дуги, соответственно). При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга обнаружена морфологическая картина ХМЛ и ПМФ (рис. 1 А и В). Молекулярно-генетическое исследование выявило уровень транскрипта *BCR-ABL1* — 80 % и аллельную нагрузку мутации *JAK2*<sup>V617F</sup> — 73 %. Установлен клинический диагноз «ХМЛ, хроническая фаза, промежуточная группа риска по Sokal», и начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. Через 8 месяцев после начала терапии иматинибом уровень транскрипта *BCR-ABL1* снизился в 1000 раз (с 80 до 0,08 %), а аллельная нагрузка мутации *JAK2*<sup>V617F</sup> снизилась в 3,5 раза (с 73 до 21 %). При повторном исследовании в ноябре 2013 г. уровень транскрипта *BCR-ABL1* составил 0,014 %, а мутация *JAK2*<sup>V617F</sup> снизилась до 5 %. Учитывая сохраняющиеся тромбоцитоз и спленомегалию на фоне глубокого молекулярного ответа (МО) по уровню транскрипта *BCR-ABL1*, а также биклональный характер миелопролиферативного заболевания, с марта 2015 г. к терапии добавлен интерферон альфа в дозе 3 млн МЕ через день. С июня 2018 г. больному прекращена терапия иматинибом и продолжена

**Таблица 1.** Общие сведения о больных ХМЛ с мутациями JAK2<sup>V617F</sup> и CALR тип-1, -2  
**Table 1.** General information about CML patients with JAK2<sup>V617F</sup> and CALR type-1, 2 mutations

Случай Case	Пол Sex	Возраст (лет) Age (years)	Последовательность диагнозов Order of diagnoses	Время (мес) Time (months)*	Уровень транскрипта Bcr-Abl1 transcript level(IS)	Тип мутаций Type of mutation	Аллельная нагрузка мутаций Allele burden of mutations (%)	Причины поиска других мутаций Reasons to search for other mutations	Препараты ИТК (мг/сут) TKI drugs (mg/day)	БМО MMR
1	М M	59	ХМЛ + ПМФ CML + PMF	0	80 %	JAK2 <sup>V617F</sup>	73	В трепанобиоптате костного мозга картина ХМЛ и ПМФ A picture characteristic of CML and PMF in the bone marrow trephine biopsy specimen	Иматиниб 400 Imatinib 400	Да Yes
2	Ж F	61	ИП→ХМЛ PV→CML	60	49 %	JAK2 <sup>V617F</sup>	95	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 30,5 × 10 <sup>9</sup> /л Increasing leukocytosis in the blood up to 30.5 × 10 <sup>9</sup> /L	Иматиниб 400 Nilotinib 800	Нет No
3	Ж F	51	ХМЛ→ЭТ CML→ET	158	3,7 %	JAK2 <sup>V617F</sup>	9	Отсутствие ПЦО на 4 разных препарата ИТК No CCyR to 4 different TKI drugs	Иматиниб 600 Дазатиниб 140 Нилотиниб 800 Imatinib 600 Dasatinib 140 Nilotinib 800	Нет No
4	Ж F	60	ПМФ→ХМЛ PMF→CML	58	0 %	JAK2 <sup>V617F</sup>	59	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 37 × 10 <sup>9</sup> /л и спленомегалия (+5 см) Increasing leukocytosis in the blood up to 37 × 10 <sup>9</sup> /L and splenomegaly (+5 cm)	Иматиниб 600 Нилотиниб 400 Imatinib 600 Nilotinib 400	Да Yes
5	М M	55	ИП→ХМЛ PV→CML	3	1,8 %	JAK2 <sup>V617F</sup>	70	Нарастающий лейкоцитоз в крови до 50 × 10 <sup>9</sup> /л Increasing leukocytosis in the blood up to 50 × 10 <sup>9</sup> /L	Иматиниб 600 Imatinib 600	Да Yes
6	М M	66	ХМЛ→ПМФ CML→PMF	4	78 %	CALR-1	46	Нарастающий тромбоцитоз в крови до 1279 × 10 <sup>9</sup> /л Increasing thrombocytosis in the blood up to 1279 × 10 <sup>9</sup> /L	Иматиниб 400 Imatinib 400	Да Yes
7	М M	66	ХМЛ→ЭТ CML→ET	204	0 %	CALR-2	48	Нарастающий тромбоцитоз в крови до 950–1000 × 10 <sup>9</sup> /л при БМО Increasing thrombocytosis in the blood up to 950–1000 × 10 <sup>9</sup> /L in MMR	Иматиниб 400 Imatinib 400	Да Yes

Примечание. ХМЛ — хронический миелолейкоз, ПМФ — первичный миелофиброз, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, IS — международная шкала, ПЦО — полный цитогенетический ответ, БМО — большой молекулярный ответ; \* — временной интервал (мес) между выявлением двух мутаций.

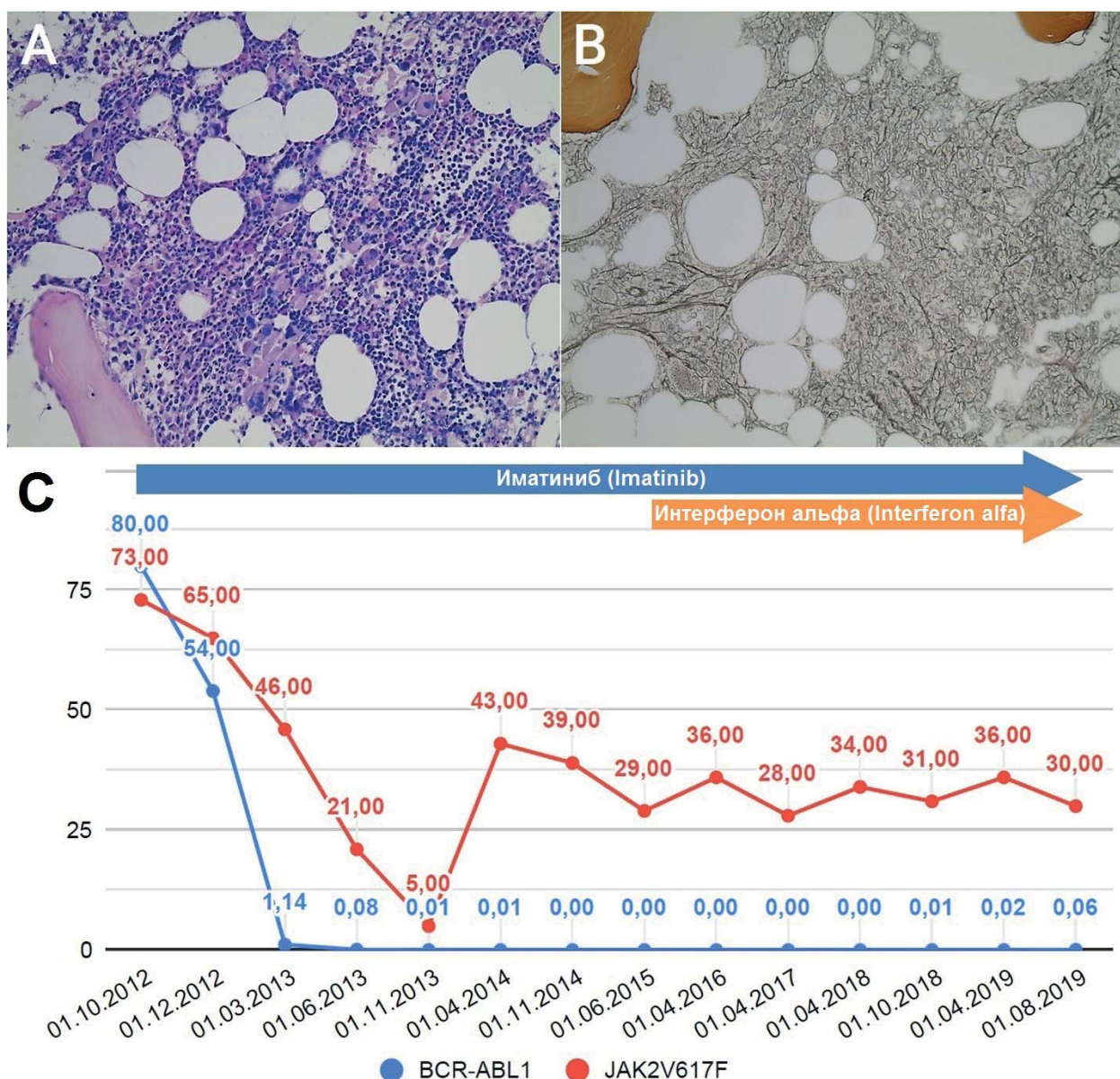
Note. CML — chronic myeloid leukemia, PMF — primary myelofibrosis, PV — Polycythemia Vera, TKI — tyrosine kinase inhibitor; ET — essential thrombocythemia, IS — international scale, CCyR — complete cytogenetic response, MMR — major molecular response; \* — time interval (months) between detection of two mutations.



монотерапия интерфероном альфа в дозе 3 млн МЕ через день. К августу 2019 г. уровень транскрипта *BCR-ABL1* достиг 0,061 %, т.е. глубокой молекулярной ремиссии, а аллельная нагрузка *JAK2<sup>V617F</sup>* стабилизировалась в пределах 28–34 % (рис. 1 С).

**Клиническое наблюдение 2.** Больная Б. Е.Н., 61 год. В 2007 г. ей был установлен диагноз ИП на основании эритроцитоза ( $7,42 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоза ( $14,9 \times 10^9/л$ ), спленомегалии и морфологического исследования трепанобиоптата костного мозга (рис. 2 А и В). При молекулярно-генетическом анализе обнаружена мутация *JAK2<sup>V617F</sup>*. Больной была начата терапия гидроксикарбамидом в дозе 1 г 2 раза в день. Тем не менее через 5

лет от начала цитостатической терапии, в марте 2012 г., в крови отмечено нарастание лейкоцитоза до  $30,5 \times 10^9/л$ . В трепанобиоптате костного мозга отмечалось расширение гранулоцитарного роста за счет промежуточных форм, клеток с незрелой морфологией, более характерной для ХМЛ (рис. 2 А и В). При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены транскрипт *BCR-ABL1* в количестве 49,53 % и мутация *JAK2<sup>V617F</sup>* с аллельной нагрузкой 95 %. Клинический диагноз ИП был дополнен ХМЛ, и начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. Спустя два с половиной месяца терапии из-за токсического эффекта иматиниб был заменен на нилотиниб в дозе 800 мг/сут. К марту 2014 г. уровень



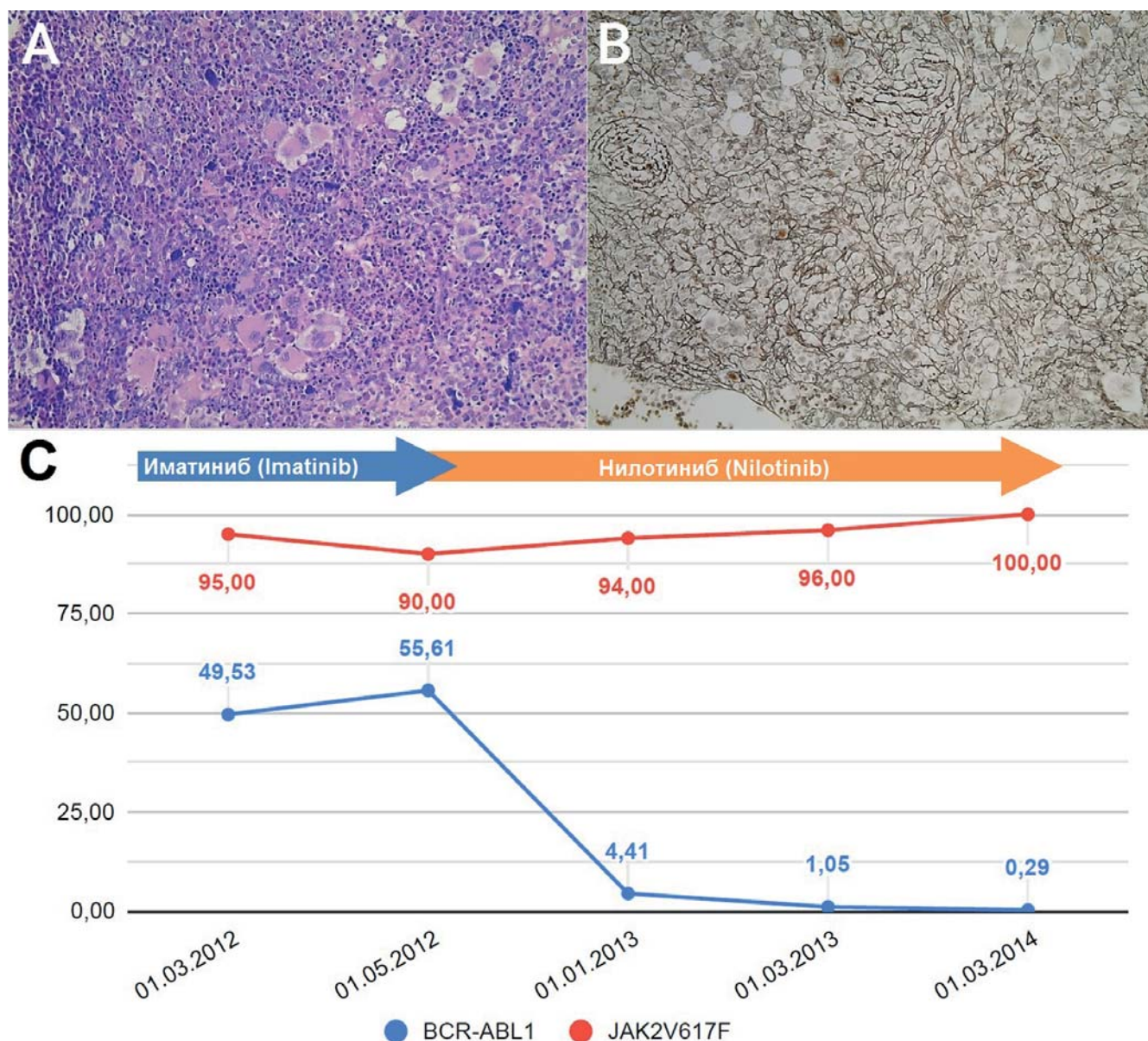
**Рисунок 1.** А — гиперклеточный костный мозг с трехростковой гиперплазией: эритроидный росток с выраженными признаками омоложения, в виде «рассыпающихся» кластеров эритрокариоцитов, присутствовали мегалобластоидные формы; гранулоцитарный росток — на всех этапах дифференцировки. Мегакариоциты полиморфны по размерам и морфологии, располагались разрозненно и в виде единичных рыхлых кластеров. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.  $\times 200$ . В — степень ретикулинового фиброза стромы MF-0 с участками MF-1 менее 30 %. Окраска по Гомори. Ув.  $\times 200$ . С — кинетика уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>*

**Figure 1.** А — hypercellular bone marrow with panmyelosis. Loose clusters of erythrokaryocytes with an increased count of erythroid precursors with the presence of megaloblastoid forms. For granulocytic lineage, every stage of differentiation is detectable. Megakaryocytes with notable pleomorphism in size and nuclear morphology tending to form occasional loose clusters. Stain: H&E. Magnification:  $\times 200$ . В — stromal reticulin fibrosis grade MF-0, with less than 30 %. Gomori stain. Magnification:  $\times 200$ . С — kinetics of the transcript level *BCR-ABL1* and allelic load *JAK2<sup>V617F</sup>*

транскрипта *BCR-ABL1* снизился до 0,29 %, а аллельная нагрузка *JAK2<sup>V617F</sup>* увеличилась до 100 % (рис. 2 С).

**Клиническое наблюдение 3.** Больная Х. Е.С., 51 год. Диагноз ХМЛ у нее был установлен в июне 2001 г. на основании лейкоцитоза ( $44 \times 10^9/\text{л}$ ) и обнаружения при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) транслокации  $t(9;22)(q34;q11)$  в 100 % метафазных ядер клеток крови. Больной была начата терапия интерфероном альфа в дозе 10 млн МЕ/сут в сочетании с малыми дозами цитарабина. С июня 2003 г. назначен иматиниб в дозе 400 мг/сут, затем в связи с отсутствием цитогенетического ответа — 600 мг/сут. В связи с цитогенетической резистентностью через 4 года лече-

ния иматинибом больная была переведена на терапию ИТК 2-го поколения дазатинибом. Однако за 3 года терапии дазатинибом в максимальной дозе 140 мг/сут удалось получить лишь кратковременный цитогенетический ответ (Ph+ в 66 % метафазных ядер), в связи с чем вновь произведена смена ИТК, и с марта 2010 г. начата терапия нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Однако за 4 года терапии нилотинибом не удалось получить полный гематологический ответ, в крови сохранялся умеренный тромбоцитоз ( $600 \times 10^9/\text{л}$ ) и эритроцитоз ( $5,4 \times 10^{12}/\text{л}$ ). Удалось получить только частичный цитогенетический ответ (Ph+ в 23 % метафаз) и снижение уровня транскрипта *BCR-ABL* до 3,36 %. Эти обстоя-



**Рисунок 2.** А — гиперклеточный костный мозг с трехростковой гиперплазией: эритроидный росток расширен, с выраженными признаками омоложения. Гранулоцитарный росток умеренно расширен, на всех этапах дифференцировки. Мегакариоциты полиморфны по размерам и морфологии, располагаются разрозненно и в виде единичных рыхлых кластеров межтрабекулярно. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.  $\times 200$ . В — степень ретикулинового фиброза стромы MF-1. Окраска по Гомори. Ув.  $\times 200$ . С — кинетика уровней транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>* у больной Б. Е.Н.

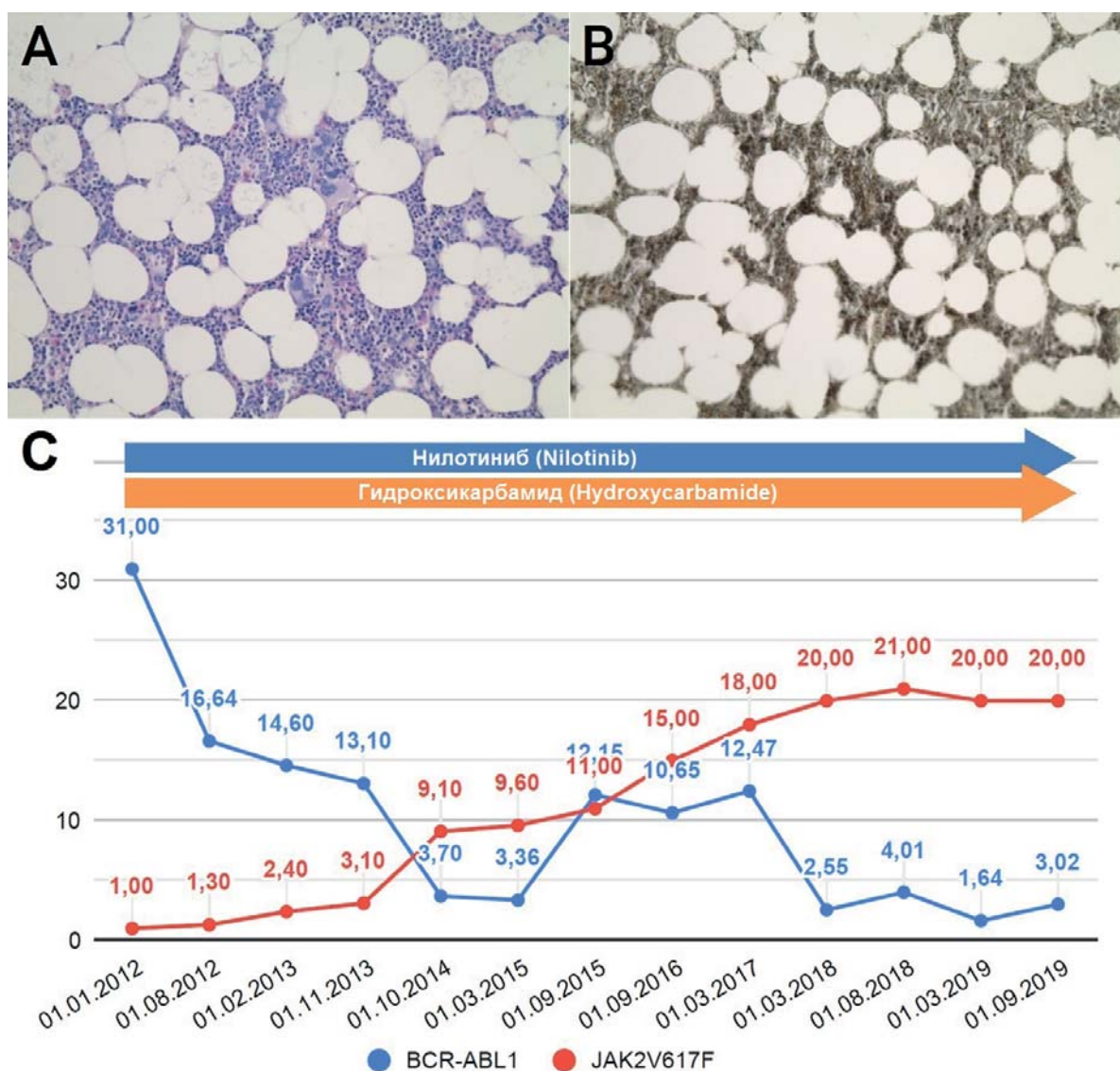
**Figure 2.** А — hypercellular bone marrow with panmyelosis. Erythropoiesis is normoblastic with multiple erythroid precursors. Granulopoiesis is moderately expanded, with cells being at various differentiation stages. Numerous megakaryocytes with a significant difference in size and morphology tending to form occasional intertrabecular loose clusters. Stain: H&E. Magnification:  $\times 200$ . В — stromal reticulin fibrosis grade MF-1. Stain: Gomori silver. Magnification:  $\times 200$ . С — kinetics of the *BCR-ABL1* transcript level and allele burden of *JAK2<sup>V617F</sup>* у больной Б. Е.Н.



тельства послужили причиной поиска других драйверных мутаций МПН, и в октябре 2014 г. в клетках крови больной была обнаружена мутация  $JAK2^{V617F}$  с аллельной нагрузкой 9,1 %. Ретроспективное исследование аллельной нагрузки мутации  $JAK2^{V617F}$  показало, что впервые мутация  $JAK2^{V617F}$  с уровнем 1 % появилась в январе 2012 г. и имела тенденцию к неуклонному росту аллельной нагрузки. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга выявило картину, характерную для ЭТ (рис. 3 А и В). Таким образом, у больной с  $BCR-ABL1^+$  ХМЛ было констатировано наличие второго МПН — ЭТ с мутацией  $JAK2^{V617F}$ . Учитывая плохую переносимость терапии интерфероном в прошлом, было рекомендовано продолжить терапию нилотинибом (800 мг/сут) в сочетании с гидроксикарбамидом (0,5–1 г/сут). В результате проводимого

лечения достигнута гематологическая ремиссия, однако за 16 лет терапии препаратами ИТК ни разу не удалось достичь большого МО (БМО). К сентябрю 2019 г. уровень транскрипта  $BCR-ABL1$  составил 3,02 %, а аллельная нагрузка мутации  $JAK2^{V617F}$  осталась без изменений и составила 20 % (рис. 3 С).

**Клиническое наблюдение 4.** Больная К. Н.Н., 60 лет. В 2002 г. впервые у больной была выявлена спленомегалия (+1 см из-под края реберной дуги), повышенная кровоточивость из мелких ран, чувство тяжести и боль в левом подреберье. Показатели гемограммы были удовлетворительными (гемоглобин — 124 г/л, лейкоциты —  $2,9 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты —  $170 \times 10^9/\text{л}$ ), и поэтому больной было назначено симптоматическое лечение.

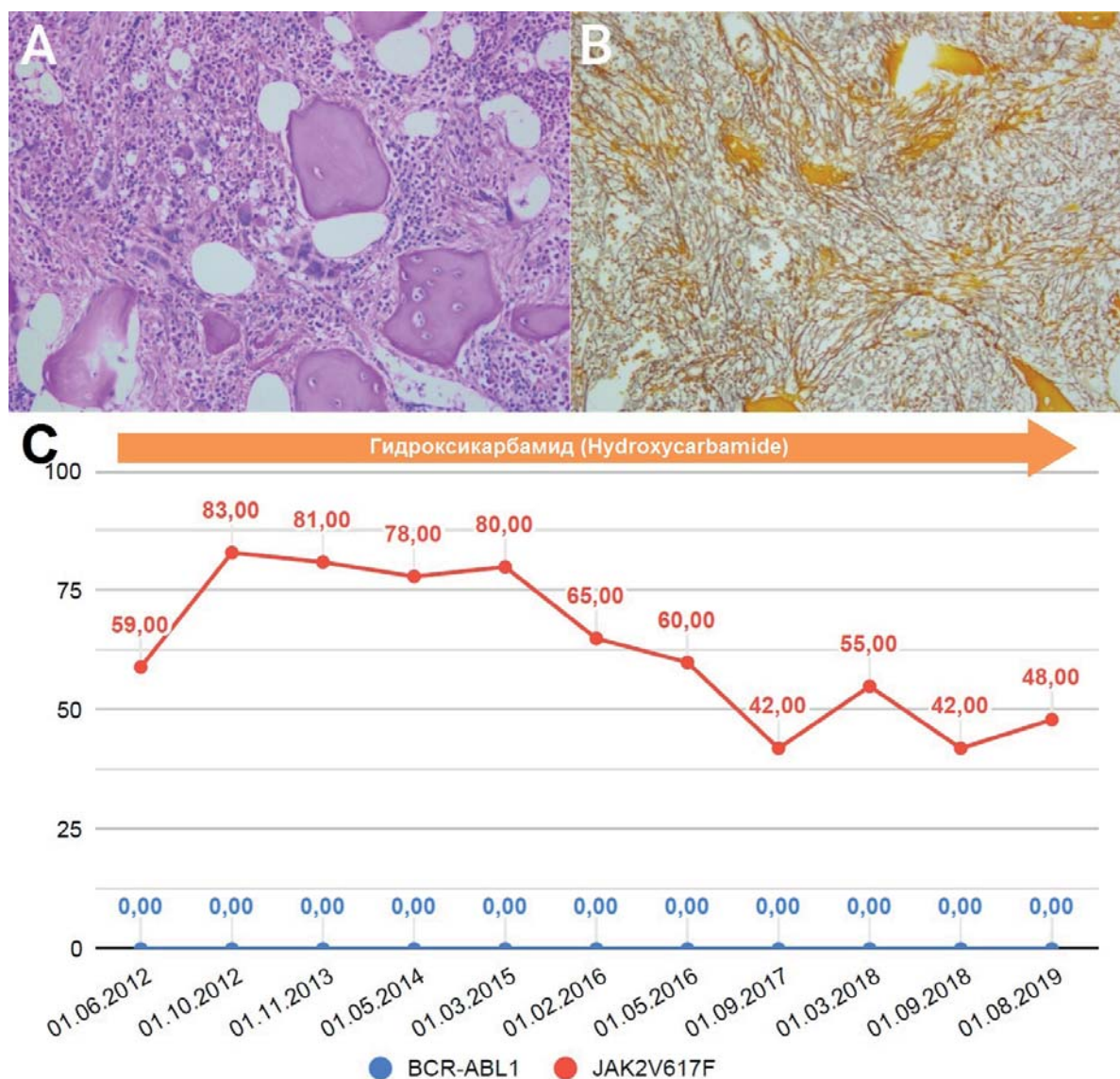


**Рисунок 3.** А — нормоклеточный костный мозг: гранулоцитарный росток в умеренном количестве, с преобладанием зрелых форм. Эритроидный росток в достаточном количестве, в виде мелких скоплений эритрокариоцитов нормобластического ряда. Мегакариоциты — в увеличенном количестве, обычных и крупных размеров, с атипичной морфологией, гиперлобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно. Окраска: гематоксиллин и эозин. Ув.  $\times 200$ . В — степень ретикулинового фиброза MF-0 на большем протяжении. Окраска по Гомори. Ув.  $\times 200$ . С — кинетика уровней транскрипта  $BCR-ABL1$  и аллельной нагрузки  $JAK2^{V617F}$  у больной Х. Е.С.

**Figure 3.** А — normocellular bone marrow. The granulocytes count lies within the normal range with the predominance of mature forms. Erythroid lineage is sufficient, erythrokaryocytes form small clusters. The megakaryocytes count is elevated; there are normal to large forms, with atypical morphology, hyperlobular normochromic nuclei. No clusters of megakaryocytes. Stain: H&E. Magnification:  $\times 200$ . В — stromal reticulin fibrosis grade MF-0. Stain: Gomori silver. Magnification:  $\times 200$ . С — kinetics of the  $BCR-ABL1$  transcript level and allele burden of  $JAK2^{V617F}$  у больной Х. Е.С.

Однако в июне 2004 г. отмечено нарастание лейкоцитоза до  $70 \times 10^9/\text{л}$  и спленомегалии, а при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга обнаружены морфологические признаки, характерные для ПМФ. Последующие 3 года больная с кратковременным терапевтическим эффектом получала цитостатическую (гидроксикарибамид 1 г/сут) и иммуномодулирующую (интерферон альфа 3 млн МЕ/сут) терапию. Тем не менее в феврале 2007 г. отмечено нарастание лейкоцитоза до  $37 \times 10^9/\text{л}$  и спленомегалии (+5 см из-под края реберной дуги), а при цитогенетическом исследовании обнаружена транслокация  $t(9;22)(q34;q11)$ . Больной установлен диагноз ХМЛ, и с апреля 2007 г.

начата терапия иматинибом в дозе 600 мг/сут. Спустя 3 месяца из-за аллергической реакции (крапивница) был отменен иматиниб, и с августа 2007 г. начата терапия нилотинибом в дозе 800 мг/сут. Через 6 месяцев был достигнут полный цитогенетический ответ (ПЦО), а через год — БМО. Однако, несмотря на достижение ПЦО и БМО, сохранялись выраженная спленомегалия, умеренная анемия и тромбоцитопения, единичные миелоциты и нормобласты в крови, постоянный умеренный внутриклеточный гемолиз. По данным повторного гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, выполненного в июне 2012 г., выявлены изменения, характерные для фиброзной стадии ПМФ



**Рисунок 4.** А — гиперклеточный костный мозг за счет расширения гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков; клеточные элементы расположены в виде «цугов». Гранулоцитарный росток представлен преимущественно зрелыми формами с очаговым увеличением эозинофильных гранулоцитов. Мегакариоциты полиморфны по размерам, с атипичной морфологией, расположены разрозненно и в виде рыхлых и плотных кластеров. Эритроидный росток — в умеренном количестве, представлен кластерами эритрокариоцитов нормобластического ряда. Остеосклероз grade 2–3. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.  $\times 200$ . В — степень ретикулинового фиброза стромы MF-3. Окраска по Гомори. Ув.  $\times 200$ . С — кинетика уровней транскрипта BCR-ABL1 и аллельной нагрузки JAK2<sup>V617F</sup> у больного К. Н.Н.

**Figure 4.** А — bone marrow is hypercellular due to the expansion of granulo- and megakaryopoiesis. Hematopoietic cells are arranged in cords due to dense stromal fibrosis. Granulocytes are predominantly represented by mature forms with a focal increase in eosinophilic granulocytes count. Megakaryocytes vary in size with atypical morphology, noticeably tending to form loose and dense clusters. Erythroid cell count lies within the normal range and the lineage is represented by normoblastic erythrokaryocytes clusters. Osteosclerosis grade 2–3. Stain: H&E. Magnification:  $\times 200$ . В — stromal reticulin fibrosis grade MF-3. Stain: Gomori silver. Magnification:  $\times 200$ . С — kinetics of the BCR-ABL1 transcript level and allele burden of JAK2<sup>V617F</sup>



(рис. 4 А и В), а молекулярно-генетический анализ показал наличие мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* с аллельной нагрузкой 59 %. С учетом сохраняющегося стабильного глубокого МО в течение 4 лет было решено отменить нилотиниб и продолжить терапию только гидроксикарбамидом в дозе 0,5–1 г/сут. Однако в связи нарастанием спленомегалии, портальной гипертензии и явлений гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия) в апреле 2013 г. была выполнена спленэктомия. В августе 2019 г. при молекулярно-генетическом анализе транскрипт *BCR-ABL1* не обнаружен, а аллельная нагрузка мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* составила 48 % (рис. 4 С).

**Клиническое наблюдение 5.** Больной Д. Л.А., 55 лет. Диагноз ИП установлен в феврале 2011 г. на основании гепатоспленомегалии (печень и селезенка выступали на 1 см из-под края реберной дуги), плеторического синдрома и изменений в анализе крови (гемоглобин — 201 г/л, эритроциты —  $9,53 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $11,65 \times 10^9/л$  и тромбоциты —  $476 \times 10^9/л$ , СОЭ — 0,5 мм/ч). Больному были рекомендованы эритроцитаферез и циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом в дозе 1 г/сут. Однако, несмотря на проводимую терапию, через 3 месяца отмечено нарастание лейкоцитоза с  $11,65 \times 10^9$  до  $50 \times 10^9/л$ . При СЦИ в 22 % метафазных ядер обнаружена мутация t(9;22) (q34;q11), а молекулярно-генетический анализ выявил транскрипт *BCR-ABL1*. На основании результатов вышеуказанных исследований установлен клинический диагноз — ХМЛ, хроническая фаза, и начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. Спустя 6 месяцев после начала терапии иматинибом был достигнут ПЦО, но сохранялись выраженный плеторический синдром: в крови эритроцитоз ( $7,2 \times 10^{12}/л$ ), тромбоцитоз ( $701 \times 10^9/л$ ) и лейкоцитоз ( $11,47 \times 10^9/л$ ) без сдвига лейкоцитарной формулы. В сентябре 2012 г. при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга обнаружена выраженная картина ИП (рис. 5 А и В), а молекулярно-генетический анализ показал наличие мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* с аллельной нагрузкой 70,6 %. Было принято решение увеличить дозу иматиниба с 400 до 600 мг/сут. К сентябрю 2013 г. был достигнут БМО, а аллельная нагрузка на мутацию *JAK2<sup>V617F</sup>* снизилась до 56 %. Однако через 4 года после достижения стабильного БМО в мае 2017 г. из-за развития негематологической токсичности (задержка жидкости, нестабильное АД) иматиниб был заменен на интерферон альфа в дозе 3 млн МЕ через день.

**Клиническое наблюдение 6.** Больной К. Ю.А., 66 лет. Клинический диагноз ХМЛ, хроническая фаза был установлен ему в августе 2015 г. на основании лейкоцитоза ( $17,2 \times 10^9/л$ ), гепатоспленомегалии (печень и селезенка на 2 см выступали из-под реберной дуги) и наличия мутации t(9;22) (q34;q11) в 55 % метафазных ядрах клеток крови. При моле-

кулярно-генетическом анализе уровень химерного транскрипта *BCR-ABL1* составил 78,15 %. Больному была начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. За 4 месяца терапии иматинибом отмечено снижение количества лейкоцитов до  $6,8 \times 10^9/л$  и уровня транскрипта *BCR-ABL1* до 2,79 %, что сопровождалось нарастанием тромбоцитоза с  $334 \times 10^9$  до  $1279 \times 10^9/л$ . При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга были выявлены морфологические признаки ПМФ (рис. 6 А и В), а молекулярно-генетическое исследование обнаружило мутацию *CALR* с.1099\_1150del. p. L367fs\*46. К терапии с иматинибом в дозе 400 мг/сут добавлен гидроксикарбамид 1 г/сут. По данным молекулярно-генетических исследований, с января 2017 г. сохраняется БМО, а уровень аллельной нагрузки мутации *CALR<sup>p.L367fs\*46</sup>* остается в пределах 40–50 % (рис. 6 С).

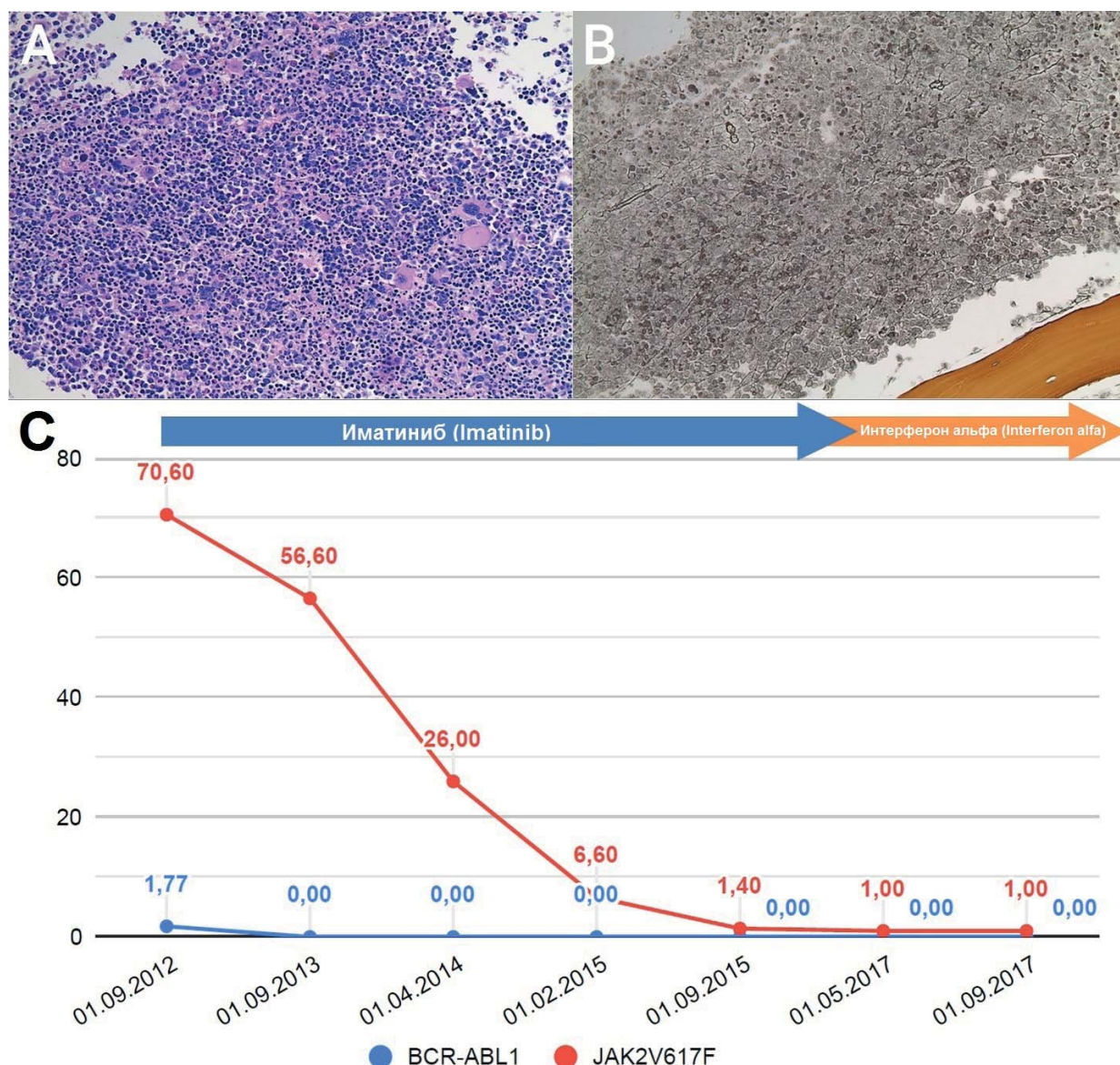
**Клиническое наблюдение 7.** Больной В. В.С., 66 лет. Диагноз ХМЛ установлен в октябре 2000 г., и до июня 2004 г. больной получал терапию препаратами интерферона альфа. С июля 2004 г. начато лечение иматинибом (400 мг/сут), и через год достигнут БМО. Несмотря на стабильно сохраняющийся БМО, в марте 2017 г. отмечен тромбоцитоз (более  $1000 \times 10^9/л$ ). Последующий молекулярно-генетический анализ обнаружил мутацию *CALR* с.1154\_1155insTTGTC (p.K385fs\*47) с аллельной нагрузкой 48 %, а гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга выявило морфологическую картину ЭТ. С учетом стабильно сохраняющегося глубокого МО иматиниб был заменен на интерферон альфа в дозе 3 млн МЕ × 3 раза в неделю, после чего количество тромбоцитов снизилось до нормальных значений. С 2006 г. уровень транскрипта *BCR-ABL1* не детектируется, а аллельная нагрузка мутации *CALR* с.1154\_1155insTTGTC (p.K385fs\*47) с момента обнаружения находится в диапазоне 41–48 % (рис. 7).

## Обсуждение

По данным литературы, частота сочетания химерного гена *BCR-ABL1* и мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* у больных ХМЛ в различных популяциях широко варьирует: в США — 0,4 % [17, 18], Германии — 0,2 % [19], Польше — 0,7 % [20], Мексике — 12,7 % [21], Пакистане — 26,7 % [22]. Сочетания химерного гена *BCR-ABL1* и мутаций 9-го экзона *CALR* — относительно редкие явления, частота этих событий описана только для польской популяции больных ХМЛ и составляет 0,17 % [17]. В обследованной нами когорте больных ХМЛ частота сочетания химерного гена *BCR-ABL1* с *JAK2<sup>V617F</sup>* составила 0,88 % (5/567), а с мутациями 9-го экзона гена *CALR* — 0,32 % (2/567). Медиана возраста на момент обнаружения сочетаний химерного гена *BCR-ABL1* и мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* в США составила 66 лет (диапазон 48–81 год) [18], в Германии — 72 года (диапазон

46–80 лет) [19]. Медиана возраста обследованных нами больных на момент обнаружения двух мутаций составила 60 лет (диапазон 51–66 лет). Анализ гендерных различий в случаях сочетания транскрипта *BCR-ABL1* и *JAK2<sup>V617F</sup>* показал незначительное преобладание больных женского пола: от 52 % [19] до 64 % [18], тогда как в нашем исследовании большинство (4/7) составляли мужчины. При анализе литературных данных не удалось найти сведений о биологических закономерностях и хронологической последовательности приобретения химерного гена *BCR-ABL1* и мутаций генов *JAK2* и *CALR*. В представленном исследовании химерный ген *BCR-ABL1* был выявлен ранее

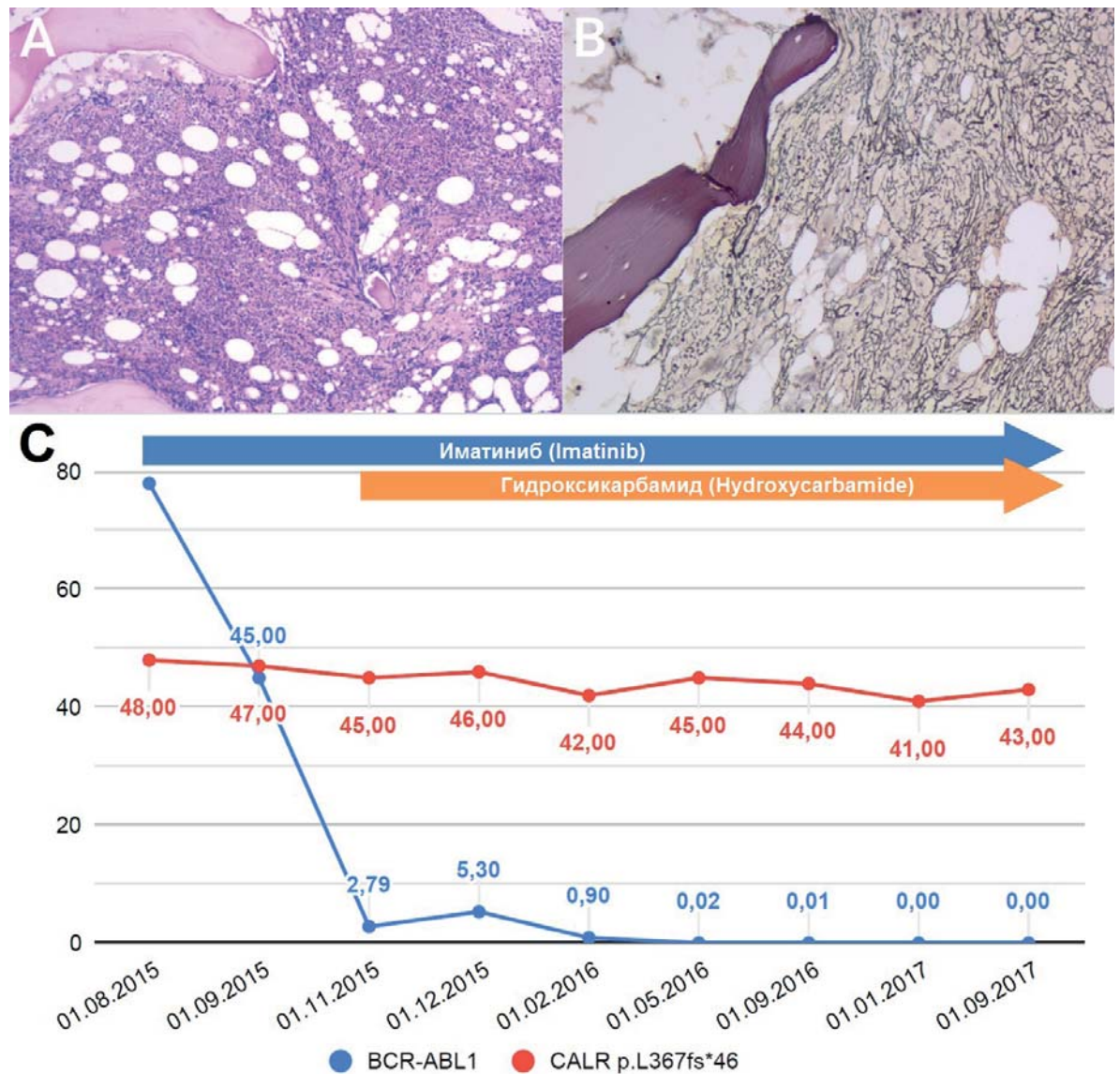
других мутаций в случаях 3, 6, 7; являлся вторым генетическим событием в случаях 2, 4, 5 и одновременно — в случае 1. Частота одномоментного выявления двух генетических аномалий среди больных в США составила 45 % (5/11), а в 55 % (6/11) случаев временной интервал был 87 месяцев (45–129 месяцев) [18]. В каждом случае ПМФ и ЭТ с мутацией *JAK2<sup>V617F</sup>*, а также в 3 случаях ИП с мутацией *JAK2<sup>V617F</sup>* в дальнейшем были выявлены химерный транскрипт *BCR-ABL1* и развитие ХМЛ [18]. Подобный клинический феномен трансформации *JAK2<sup>V617F</sup>* ИП в *BCR-ABL1*<sup>+</sup> ХМЛ через 12–18 лет наблюдения описан и другими исследователями [6, 38].



**Рисунок 5.** А — гиперклеточный костный мозг за счет трехростковой гиперплазии: эритроидный росток был представлен в виде «рассыпающихся» скоплений эритрокариоцитов нормобластического ряда, с признаками омоложения; гранулоцитарный росток на всех этапах дифференцировки. Мегакариоциты — полиморфны по размерам и морфологии, располагались преимущественно разрозненно. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×200. В — степень ретикулинового фиброза стромы MF-0 с участками MF-1 менее 30 %. Окраска по Гомори. Ув. ×200. С — кинетика уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* у больного Д. Л.А.

**Figure 5.** А — hypercellular bone marrow with panmyelosis. Erythropoiesis is normoblastic, represented by large loose groups of erythroid cells with the "left shift". Granulocytes at every differentiation stage are detectable. Numerous megakaryocytes vary in size and morphology; they are predominantly loosely scattered. Stain: H&E. Magnification: ×200. В — stromal reticulin fibrosis grade MF-0, with less than 30 % of MF-1 areas. Stain: Gomori silver. Magnification: ×200. С — kinetics of the *BCR-ABL1* transcript level and allele burden of *JAK2<sup>V617F</sup>*.





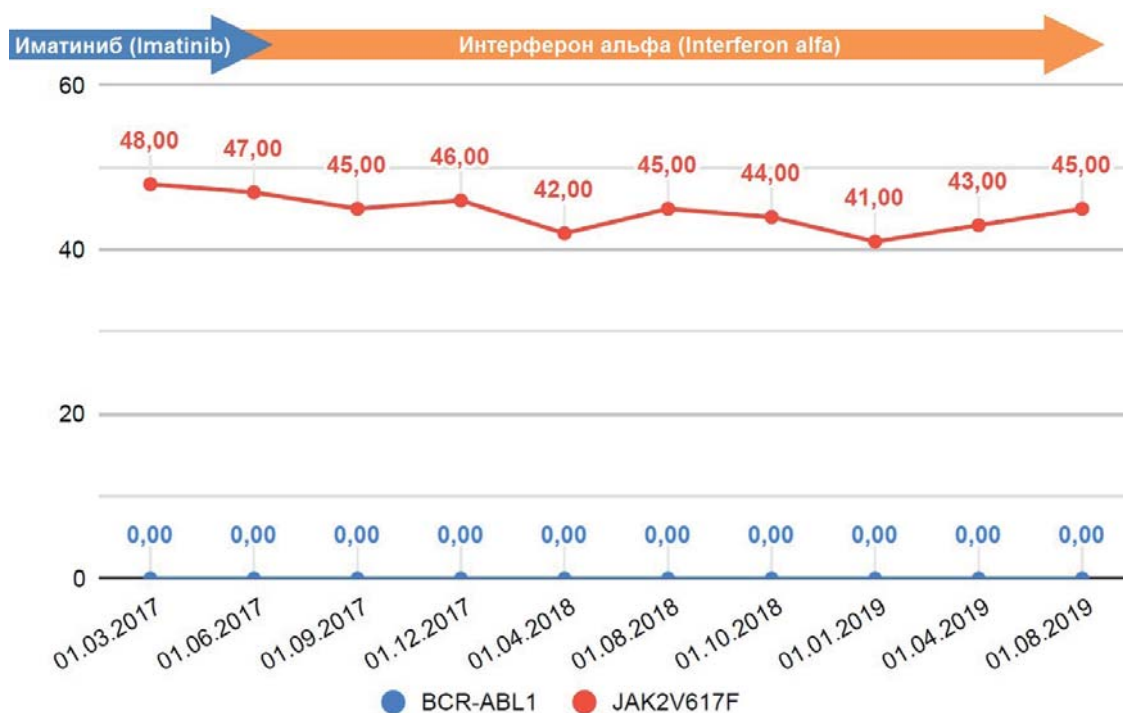
**Рисунок 6.** А — гиперклеточный костный мозг с гиперплазией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Среди клеток гранулоцитарного ряда преобладают зрелые формы, много клеток эозинофильного ряда. Эритроидный росток в достаточном количестве, часть клеток с омоложением. Отмечается пролиферация мегакариоцитов. Мегакариоциты полиморфны (от крупных клеток со зрелой морфологией, гиперсегментированными ядрами до небольшого размера клеток с гиполобулярными ядрами, нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением), формируют отдельные рыхлые кластеры. В — при окраске по Гомори степень ретикулинового фиброза MF-2. С — кинетика уровней транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки мутации *CALR* p.L367fs\*46

**Figure 6.** А — hypercellular bone marrow with the expansion of predominantly two cell lineages of myelopoiesis. Granulocytic expansion with predominantly mature forms, focal increase of eosinophilic granulocytes count. Erythroid cell count lies within the normal range and the lineage is represented by normoblastic erythrokaryocytes clusters with the admixture of erythroid precursors. Megakaryocytes are polymorphic (from large mature cells with hypersegmented nuclei to small ones with hypolobulated nuclei and disturbance of the nuclear to cytoplasmic ratio), form distinct loose clusters. Stain: H&E. Magnification:  $\times 200$ . В — stromal reticulin fibrosis grade MF-2. Stain: Gomori silver. Magnification:  $\times 200$ . С — kinetics of the *BCR-ABL1* transcript level and allele burden of *CALR* p.L367fs\*46

Имеются данные о развитии *JAK2*<sup>V617F</sup> и *CALR*<sup>+</sup> МПН у больных ХМЛ с цитогенетической и глубокой молекулярной ремиссией [3, 16]. В описанном нами наблюдении № 7 *CALR*<sup>+</sup> ЭТ был выявлен через 17 лет после установления клинического диагноза ХМЛ и при глубоком МО. Нерешенным остается вопрос, является ли химерный ген *BCR-ABL1* и мутации генов *JAK2*<sup>V617F</sup> и *CALR* молекулярными событиями одной патогенетической цепи или нет. Результаты некоторых исследований показывают сложность молекулярного патогенеза МПН, зачастую не ограничивающегося

тремя общепризнанными «драйверами». Известно, что в 47 % случаев «драйверным» мутациям предшествуют мутации генов *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH2*, *SRSF2* и *EZH2*, вероятно, являющиеся predisposing факторами геномной нестабильности гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) [34, 39, 40]. Методом секвенирования следующего поколения (NGS — next generation sequencing) в образцах 23 больных с сочетанными мутациями *BCR-ABL1* и *JAK2*<sup>V617F</sup> были обнаружены мутации в генах *TET2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *CBL*, *DNMT3A*, *PHF6*, *SF3B1* и *TP53* с высокой частотой,





**Рисунок 7.** Кинетика уровней транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *CALR* с.1154\_1155insTGTC p.K385fs\*47 у больного В. В.С.  
**Figure 7.** Kinetics of the *BCR-ABL1* transcript level and allele burden of *CALR* с.1154\_1155insTGTC p.K385fs\*47

что также может указывать на их роль в качестве предрасполагающих факторов в молекулярном патогенезе МПН [19].

Анализ литературы показал, что кинетика отдельных клонов, определяемая по изменению уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>* и *CALR<sup>mut 1,2</sup>*, имеет свои особенности. В немецком исследовании у 88 % (16/18) больных ХМЛ определялась разновекторная кинетика транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>*, что, по мнению авторов, является результатом сосуществования двух разных клонов [19]. Синхронная кинетика уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>* под действием таргетной терапии препаратами ИТК наблюдается редко. Только у 18 % (2/11) больных ХМЛ в США отмечалось синхронное снижение уровня транскрипта *BCR-ABL1* и аллельной нагрузки *JAK2<sup>V617F</sup>* до недетектируемого уровня [18].

В клиническом наблюдении 5 терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут в течение 24 месяцев привела к синхронному снижению уровня транскрипта *BCR-ABL1* с 1,77 до 0 %, а аллельной нагрузки мутации *JAK2<sup>V617F</sup>* — с 76 до 1 %. Учитывая, что препараты ИТК являются селективными ингибиторами только рецепторных тирозинкиназ *ABL1*, *KIT* и *PDGF*, но не активны в отношении *JAK2*, мы предполагаем, что в этом случае обе мутации возникли в одной ГСК, давшей начало всему патогенному клону МПН.

Какова прогностическая важность обнаружения сочетаний транслокации *BCR-ABL1* с другими драйверными мутациями при МПН? Существует мнение,

что мутация *JAK2<sup>V617F</sup>* может быть плохим прогностическим маркером ранней прогрессии ХМЛ [22]. Анализ собственных результатов показал, что лишь в 28 % (2/7) случаев ХМЛ с мутацией *JAK2<sup>V617F</sup>* не был достигнут БМО при терапии препаратами ИТК. При этом в 72 % (5/7) случаев больные достигли глубокого МО, а у 4 больных с глубоким МО терапия ИТК была прекращена, и больные сохраняют молекулярную ремиссию без таргетного лечения.

По каким признакам можно подозревать наличие второго МПН? Наши данные подтверждают описанные в литературе наблюдения, свидетельствующие о несоответствии выявляемой гепатомегалии и спленомегалии, нарастающих тромбоцитоза, лейкоцитоза или эритроцитоза с уровнем цитогенетического ответа или МО у больных ХМЛ, что является показанием к поиску других драйверных мутаций МПН [16]. В обследованной популяции больных ХМЛ наиболее частым признаком сопутствующего МПН были нарастающие лейкоцитоз (в случаях 2, 4, 5) и тромбоцитоз (в случаях 6 и 7), часто не соответствующие уровню транскрипта *BCR-ABL1*.

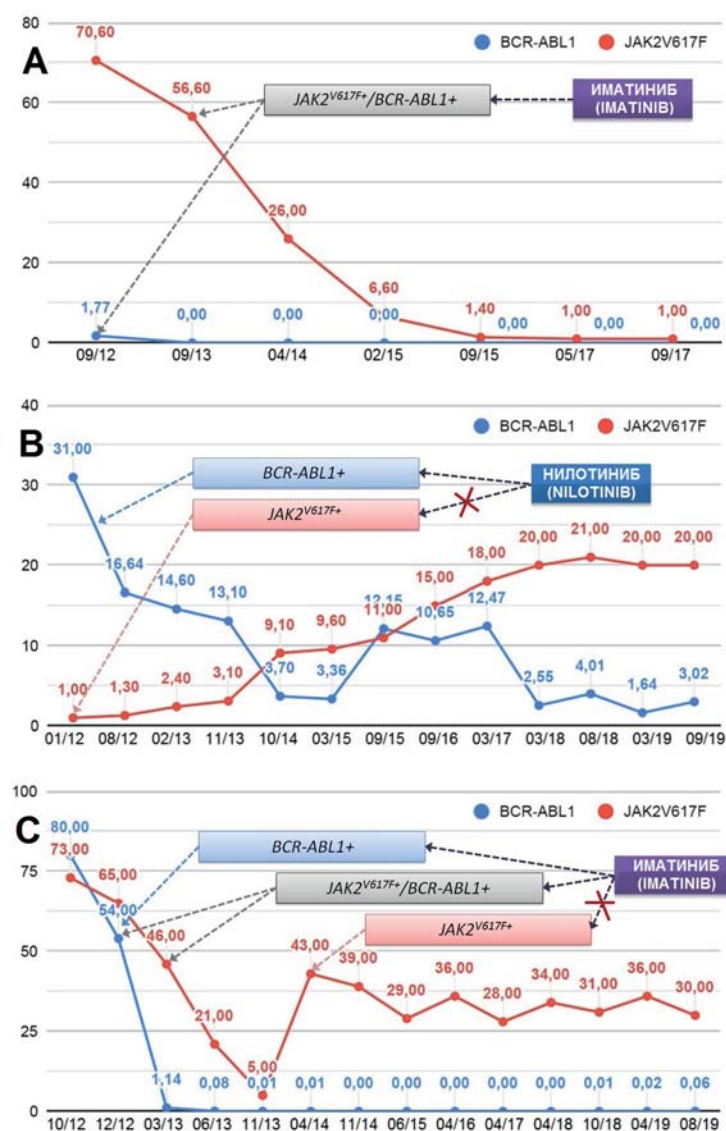
Не существует единой позиции и в вопросах формирования клинического диагноза и выбора терапии. Например, по мнению американских ученых, совместное появление транскрипта *BCR-ABL1* и *JAK2<sup>V617F</sup>* чаще всего отражает два различных миелопролиферативных новообразования [18]. Клинико-фенотипическое доминирование одной из нозологий объясняется феноменом «пролиферативной конкуренции», согласно которой *BCR-ABL1* является источником более силь-

ной сигнализации, ведущей к более высокой пролиферации, чем мутация  $JAK2^{V617F}$  или  $CALR^{mut 1,2}$  [14, 22].

Терапевтический эффект ингибиторов  $BCR-ABL1$ -тирозинкиназ проявляется изолированным снижением уровня транскрипта  $BCR-ABL1$ , но не аллельной нагрузки мутаций генов  $JAK2$  и  $CALR$ . В исследованной группе больных мы выделили три типа кинетики изменения уровня транскрипта  $BCR-ABL1$  и аллельной нагрузки мутации  $JAK2^{V617F}$  (рис. 8).

Первый тип кинетики (параллельное снижению уровня транскрипта  $BCR-ABL1$  и аллельной нагрузки мутации  $JAK2^{V617F}$ ), наблюдаемый при таргетной терапии препаратами ИТК, характерен когда один клон несет две мутации (патогенез МПН является бимутационно-моноклональной) (рис. 8 А). Подобное наблюдение также описано С.Р. Soderquist и соавт. [18]. Второй тип кинетики (вектор кинетики уровня транскрипта  $BCR-ABL1$  и мутации  $JAK2^{V617F}$  имеет разнонаправленный характер — снижение уровня  $BCR-ABL1$  сопровождается ростом аллельной нагрузки  $JAK2^{V617F}$ ) характерен для МПН с двумя клонами, несущими в себе по одной мутации, как в описанном клиническом наблюдении 2 (рис. 8 В). В данном случае элиминация  $BCR-ABL1^+$  клона под воздействием ИТК приводит к расширению  $JAK2^{V617F+}$  клона и фенотипической манифестации сопутствующего МПН [16]. Третий тип кинетики (аллельная нагрузка  $JAK2^{V617F}$  сначала синхронно снижается с уровнем  $BCR-ABL1$ , а затем их кинетика становится разнонаправленной) характерен для патогенеза МПН со сложной клональной архитектурой. Вероятно, снижение аллельной нагрузки  $JAK2^{V617F}$  при терапии препаратом ИТК происходит за счет элиминации  $JAK2^{V617F+}/BCR-ABL1^+$  клона, как в случаях 1 и 5 (рис. 8 С). К аналогичному выводу приходят также J. Grisouard и соавт. [12], описывающие случай, когда из трех ( $BCR-ABL1^+$ ,  $JAK2^{V617F+}$  и  $BCR-ABL1^+/JAK2^{V617F+}$ ) клонов наиболее чувствительным к терапии препаратами ИТК оказался  $BCR-ABL1^+/JAK2^{V617F+}$  субклон. Вопрос о необходимости описания и классификации миелопролиферативных новообразований с более чем одной генетической аномалией уже поднимался в литературе [16]. Мы уверены, что дальнейшее накопление сведений о патогенетических механизмах сочетаний разных нозологий МПН

необходимо для выработки адекватных клинических диагнозов и разработки эффективных методов комбинированной таргетной терапии с включением препаратов, направленных на сопутствующие драйверные мутации.



**Рисунок 8.** Клональная архитектура МПН и кинетика уровней транскрипта  $BCR-ABL1$  и аллельной нагрузки мутации  $JAK2^{V617F}$  под воздействием терапии препаратами ИТК

**Figure 8.** Clonal architecture of MPN and kinetics of the  $BCR-ABL1$  transcript level and allele burden of  $JAK2^{V617F}$  under TKI therapy

## Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. et al. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.
2. Mirza I., Frantz C., Clarke G. et al. Transformation of polycythemia vera to chronic myelogenous leukemia. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(11): 1719–24. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1719: TOPVTC]2.0.CO;2.
3. Inami M., Inokuchi K., Okabe M. et al. Polycythemia associated with the  $JAK2V617F$  mutation emerged during treatment of chronic myelogenous leukemia. Leukemia. 2007; 21(5): 1103–1104. DOI: 10.1038/sj.leu.2404591.

## References

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. et al. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.
2. Mirza I., Frantz C., Clarke G. et al. Transformation of polycythemia vera to chronic myelogenous leukemia. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(11): 1719–24. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1719: TOPVTC]2.0.CO;2.
3. Inami M., Inokuchi K., Okabe M. et al. Polycythemia associated with the  $JAK2V617F$  mutation emerged during treatment of chronic myelogenous leukemia. Leukemia. 2007; 21(5): 1103–1104. DOI: 10.1038/sj.leu.2404591.

4. Bee P.C., Gan G.G., Nadarajan V.S. et al. A man with concomitant polycythemia vera and chronic myeloid leukemia: the dynamics of the two disorders. *Int J Hematol.* 2010; 91: 136–139. DOI: 10.1007/s12185-009-0471-6.
5. Cambier N., Renneville A., Cazaentre T. et al. JAK2V617F-positive polycythemia vera and Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: one patient with two distinct myeloproliferative disorders. *Leukemia.* 2008; 22(7): 1454–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2405088.
6. Wang X., Tripodi J., Kremyanskaya M. et al. *BCR-ABL1* is a secondary event after JAK2V617F in patients with polycythemia vera who develop chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 121(7): 1238–9. DOI: 10.1182/blood-2012-11-467787.
7. Siricilla M., Nader K., Ferber A. A case report of chronic myelogenous leukemia with JAK2- and *BCR-ABL*-positive mutation. *Am J Hematol Oncol.* 2017; 13(2).
8. Qin Y.W., Yang Y.N., Li S. et al. Coexistence of JAK2V617F mutation and *BCR-ABL* translocation in a pregnant woman with essential thrombocythemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30(suppl 1): 331–4. DOI: 10.1007/s12288-014-0385-1.
9. Wahlin A., Golovleva I. Emergence of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia during treatment with hydroxyurea for Philadelphia negative essential thrombocytosis. *Eur J Hematol.* 2003; 70(4): 240–1. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00043.x.
10. Lippert E., Boissinot M., Kralovics R. et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2006; 108(6): 1865–7. DOI: 10.1182/blood-2006-01-013540.
11. Tabassum N., Saboor M., Ghani R. et al. Frequency of JAK2 V617F mutation in patients with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia in Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2014; 30(1): 185–8. DOI: 10.12669/pjms.301.3906.
12. Grisouard J., Ojeda-Urbe M., Looser M. et al. Complex subclone structure that responds differentially to therapy in a patient with essential thrombocythemia and chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122(22): 3694–6. DOI: 10.1182/blood-2013-07-516385.
13. Hassankrishnamurthy S., Mody M.D., Kota V.K. A Case of Chronic Myelogenous Leukemia Occurring in a Patient Treated for Essential Thrombocythemia. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 10–4. DOI: 10.12659/AJCR.911854.
14. Hussein K., Bock O., Seegers A. et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting *BCR-ABL* translocation and JAK2V617F mutation. *Blood.* 2007; 109(9): 4106–7. DOI: 10.1182/blood-2006-12-061135.
15. Bader G., Dreiling B. Concurrent JAK2-Positive Myeloproliferative Disorder and Chronic Myelogenous Leukemia: A Novel Entity? A Case Report with Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019; 7: 1–5. DOI: 10.1177/2324709619832322.
16. Lee Y.J., Moon J.H., Shin H.C. et al. Two CML patients who subsequently developed features of essential thrombocythemia with JAK2-V617F mutation while in complete cytogenetic remission after treatment with imatinib mesylate. *Int J Hematol.* 2013; 97(6): 804–7. DOI: 10.1007/s12185-013-1326-8.
17. Jelinek J., Oki Y., Gharibyan V. et al. JAK2 Mutation 1849G>T is Rare in Acute Leukemias but Can be Found in CMML, Philadelphia Chromosome negative CML, and Megakaryocytic Leukemia. *Blood.* 2005; 106(10): 3370–3. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1800.
18. Soderquist C.R., Ewalt M.D., Czuchlewski D.R. et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent *BCR-ABL1* translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. *Mod Pathol.* 2018; 31(5): 690–704. DOI: 10.1038/modpathol.2017.182.

4. Bee P.C., Gan G.G., Nadarajan V.S. et al. A man with concomitant polycythemia vera and chronic myeloid leukemia: the dynamics of the two disorders. *Int J Hematol.* 2010; 91: 136–139. DOI: 10.1007/s12185-009-0471-6.
5. Cambier N., Renneville A., Cazaentre T. et al. JAK2V617F-positive polycythemia vera and Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: one patient with two distinct myeloproliferative disorders. *Leukemia.* 2008; 22(7): 1454–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2405088.
6. Wang X., Tripodi J., Kremyanskaya M. et al. *BCR-ABL1* is a secondary event after JAK2V617F in patients with polycythemia vera who develop chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 121(7): 1238–9. DOI: 10.1182/blood-2012-11-467787.
7. Siricilla M., Nader K., Ferber A. A case report of chronic myelogenous leukemia with JAK2- and *BCR-ABL*-positive mutation. *Am J Hematol Oncol.* 2017; 13(2).
8. Qin Y.W., Yang Y.N., Li S. et al. Coexistence of JAK2V617F mutation and *BCR-ABL* translocation in a pregnant woman with essential thrombocythemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30(suppl 1): 331–4. DOI: 10.1007/s12288-014-0385-1.
9. Wahlin A., Golovleva I. Emergence of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia during treatment with hydroxyurea for Philadelphia negative essential thrombocytosis. *Eur J Hematol.* 2003; 70(4): 240–1. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00043.x.
10. Lippert E., Boissinot M., Kralovics R. et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2006; 108(6): 1865–7. DOI: 10.1182/blood-2006-01-013540.
11. Tabassum N., Saboor M., Ghani R. et al. Frequency of JAK2 V617F mutation in patients with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia in Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2014; 30(1): 185–8. DOI: 10.12669/pjms.301.3906.
12. Grisouard J., Ojeda-Urbe M., Looser M. et al. Complex subclone structure that responds differentially to therapy in a patient with essential thrombocythemia and chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122(22): 3694–6. DOI: 10.1182/blood-2013-07-516385.
13. Hassankrishnamurthy S., Mody M.D., Kota V.K. A Case of Chronic Myelogenous Leukemia Occurring in a Patient Treated for Essential Thrombocythemia. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 10–4. DOI: 10.12659/AJCR.911854.
14. Hussein K., Bock O., Seegers A. et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting *BCR-ABL* translocation and JAK2V617F mutation. *Blood.* 2007; 109(9): 4106–7. DOI: 10.1182/blood-2006-12-061135.
15. Bader G., Dreiling B. Concurrent JAK2-Positive Myeloproliferative Disorder and Chronic Myelogenous Leukemia: A Novel Entity? A Case Report with Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019; 7: 1–5. DOI: 10.1177/2324709619832322.
16. Lee Y.J., Moon J.H., Shin H.C. et al. Two CML patients who subsequently developed features of essential thrombocythemia with JAK2-V617F mutation while in complete cytogenetic remission after treatment with imatinib mesylate. *Int J Hematol.* 2013; 97(6): 804–7. DOI: 10.1007/s12185-013-1326-8.
17. Jelinek J., Oki Y., Gharibyan V. et al. JAK2 Mutation 1849G>T is Rare in Acute Leukemias but Can be Found in CMML, Philadelphia Chromosome negative CML, and Megakaryocytic Leukemia. *Blood.* 2005; 106(10): 3370–3. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1800.
18. Soderquist C.R., Ewalt M.D., Czuchlewski D.R. et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent *BCR-ABL1* translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. *Mod Pathol.* 2018; 31(5): 690–704. DOI: 10.1038/modpathol.2017.182.



19. Martin-Cabrera P., Haferlach C., Kern W. et al. BCR-ABL1-positive and JAK2 V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Hematol.* 2017; 176(1): 135–9. DOI: 10.1111/bjh.13932.
20. Lewandowski K., Wojtaszewska M., Kandaia Z. et al. Coexistence of JAK2 or CALR mutation is a rare but clinically important event in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(3): 366–71. DOI: 10.1111/ijlh.12798.
21. Trejo R.M.A., Gonzalez V.A., Saldivar I. et al. High Frequency of Concurrent JAK2 V617F Mutation and BCR/ABL Fusion Gene in a Cohort (18/142) of Mexican Patients with MPD. *Blood.* 2012; 120: 1766.
22. Pahore Z.A., Shamsi T.S., Taj M. et al. JAK2V617F mutation in chronic myeloid leukemia predicts early disease progression. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011; 21(8): 472–5. DOI: 08.2011/JCPSP.472475.
23. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
24. Klamfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
25. Qiao C., Sun C., Ouyang Y. et al. Clinical importance of different calreticulin gene mutation types in wild-type JAK2 essential thrombocythemia and myelofibrosis patients. *Haematologica.* 2014; 99: e183. DOI: 10.3324/haematol.2014.109199.
26. Pagoni M., Garofalaki M., Tziotziou I. et al. Concurrent or Sequential BCR-ABL1 translocation and Calr gene or JAK2V617F mutation. 58th ASH Annual meeting. San Francisco. 6–9.12.2014. <https://ash.confex.com/ash/2014/web-program/Paper68049.html>.
27. Cabagnols X., Cayuela J.M., Vainchenker W. A CALR Mutation Preceding BCR-ABL1 in an Atypical Myeloproliferative Neoplasm. *N Engl J Med.* 2015; 372(7): 688–90. DOI: 10.1056/NEJMc1413718.
28. Bonzheim I., Mankel B., Klapthor P. et al. CALR-mutated essential thrombocythemia evolving to chronic myeloid leukemia with coexistent CALR mutation and BCR-ABL translocation. *Blood.* 2015; 125(14): 2309–11. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616847.
29. Loghavi S., Pemmaraju N., Kanagal-Shamanna R. et al. Insights from response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a rare myeloproliferative neoplasm with CALR mutation and BCR-ABL1. *Blood.* 2015; 125(21): 3360–3. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632893.
30. Seghatoleslami M., Ketabchi N., Ordo A. et al. Coexistence of p190 BCR/ABL Transcript and CALR 52-bp Deletion in Chronic Myeloid Leukemia Blast Crisis: A Case Report. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1): e2016002. DOI: 10.4084/MJHID.2016.002.
31. Diamond J.M., de Almeida A.M., Belo H.J. et al. CALR-mutated primary myelofibrosis evolving to chronic myeloid leukemia with both CALR mutation and BCR-ABL1 fusion gene. *Ann Hematol.* 2016; 95(12): 2101–4. DOI: 10.1007/s00277-016-2827-3.
32. Patel S., Kim S.H., Shammo J.M. et al. Patient with myeloproliferative neoplasms (MPN) who later develop ph+ chronic myelogenous leukemia (CML): a case series. *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl): e18563. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.e18563.
33. Dogliotti I., Carmen F., Serra A. et al. CALR-positive myeloproliferative disorder in a patient with Ph-positive chronic myeloid leukemia in durable treatment-free remission: a case report. *Stem Cell Investig.* 2017; 4: 57. DOI: 10.21037/sci.2017.06.02.
19. Martin-Cabrera P., Haferlach C., Kern W. et al. BCR-ABL1-positive and JAK2 V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Hematol.* 2017; 176(1): 135–9. DOI: 10.1111/bjh.13932.
20. Lewandowski K., Wojtaszewska M., Kandaia Z. et al. Coexistence of JAK2 or CALR mutation is a rare but clinically important event in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(3): 366–71. DOI: 10.1111/ijlh.12798.
21. Trejo R.M.A., Gonzalez V.A., Saldivar I. et al. High Frequency of Concurrent JAK2 V617F Mutation and BCR/ABL Fusion Gene in a Cohort (18/142) of Mexican Patients with MPD. *Blood.* 2012; 120: 1766.
22. Pahore Z.A., Shamsi T.S., Taj M. et al. JAK2V617F mutation in chronic myeloid leukemia predicts early disease progression. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011; 21(8): 472–5. DOI: 08.2011/JCPSP.472475.
23. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
24. Klamfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2379–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
25. Qiao C., Sun C., Ouyang Y. et al. Clinical importance of different calreticulin gene mutation types in wild-type JAK2 essential thrombocythemia and myelofibrosis patients. *Haematologica.* 2014; 99: e183. DOI: 10.3324/haematol.2014.109199.
26. Pagoni M., Garofalaki M., Tziotziou I. et al. Concurrent or Sequential BCR-ABL1 translocation and Calr gene or JAK2V617F mutation. 58th ASH Annual meeting. San Francisco. 6–9.12.2014. <https://ash.confex.com/ash/2014/web-program/Paper68049.html>.
27. Cabagnols X., Cayuela J.M., Vainchenker W. A CALR Mutation Preceding BCR-ABL1 in an Atypical Myeloproliferative Neoplasm. *N Engl J Med.* 2015; 372(7): 688–90. DOI: 10.1056/NEJMc1413718.
28. Bonzheim I., Mankel B., Klapthor P. et al. CALR-mutated essential thrombocythemia evolving to chronic myeloid leukemia with coexistent CALR mutation and BCR-ABL translocation. *Blood.* 2015; 125(14): 2309–11. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616847.
29. Loghavi S., Pemmaraju N., Kanagal-Shamanna R. et al. Insights from response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a rare myeloproliferative neoplasm with CALR mutation and BCR-ABL1. *Blood.* 2015; 125(21): 3360–3. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632893.
30. Seghatoleslami M., Ketabchi N., Ordo A. et al. Coexistence of p190 BCR/ABL Transcript and CALR 52-bp Deletion in Chronic Myeloid Leukemia Blast Crisis: A Case Report. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1): e2016002. DOI: 10.4084/MJHID.2016.002.
31. Diamond J.M., de Almeida A.M., Belo H.J. et al. CALR-mutated primary myelofibrosis evolving to chronic myeloid leukemia with both CALR mutation and BCR-ABL1 fusion gene. *Ann Hematol.* 2016; 95(12): 2101–4. DOI: 10.1007/s00277-016-2827-3.
32. Patel S., Kim S.H., Shammo J.M. et al. Patient with myeloproliferative neoplasms (MPN) who later develop ph+ chronic myelogenous leukemia (CML): a case series. *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl): e18563. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.e18563.
33. Dogliotti I., Carmen F., Serra A. et al. CALR-positive myeloproliferative disorder in a patient with Ph-positive chronic myeloid leukemia in durable treatment-free remission: a case report. *Stem Cell Investig.* 2017; 4: 57. DOI: 10.21037/sci.2017.06.02.

34. Kandarpa M., Wu Y.M., Robinson D. et al. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2017; 92(6): 555–61. DOI: 10.1002/ajh.24728.
35. De Roeck L., Michaux L., Debackere K. et al. Coexisting driver mutations in MPN: clinical and molecular characteristics of a series of 11 patients. *Hematology.* 2018; 11: 1–8. DOI: 10.1080/10245332.2018.1498182.
36. Boddu P., Chihara D., Masarova L. et al. The co-occurrence of driver mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2018; 97(11): 2071–80. DOI: 10.1007/s00277-018-3402-x.
37. Mughal T.I., Gotlib J., Mesa R. et al. Recent advances in the genomics and therapy of BCR/ABL1-positive and -negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2018; 67: 67–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.02.008.
38. Pingali S.R., Mathiason M.A., Lovrich S.D., Go R.S. Emergence of chronic myelogenous leukemia from a background of myeloproliferative disorder: JAK2V617F as a potential risk factor for BCR-ABL translocation. *Clin Lymphoma, Myeloma.* 2009; 9(5): E25–9. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.080.
39. Magor G.W., Tallack M.R., Klose N.M. et al. Rapid Molecular Profiling of Myeloproliferative Neoplasms Using Targeted Exon Resequencing of 86 Genes Involved in JAK-STAT Signaling and Epigenetic Regulation. *J Mol Diagn.* 2016; 18: 707–18. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.05.006.
40. Stein B.L., Williams D.M., O’Keefe C. et al. Disruption of the ASXL1 gene is frequent in primary, post-essential thrombocythosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocythosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes. *Haematologica.* 2011; 96: 1462–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.045591.

## Информация об авторах

**Абдуллаев Адхамжон Одилович\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: adham\_abdullaev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X>

**Степанова Елена Александровна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: stepanova173@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-5639>

**Макарик Татьяна Викторовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: makarik\_71@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1454-3471>

**Никулина Елена Евгеньевна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: lenysh2007@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

34. Kandarpa M., Wu Y.M., Robinson D. et al. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2017; 92(6): 555–61. DOI: 10.1002/ajh.24728.
35. De Roeck L., Michaux L., Debackere K. et al. Coexisting driver mutations in MPN: clinical and molecular characteristics of a series of 11 patients. *Hematology.* 2018; 11: 1–8. DOI: 10.1080/10245332.2018.1498182.
36. Boddu P., Chihara D., Masarova L. et al. The co-occurrence of driver mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2018; 97(11): 2071–80. DOI: 10.1007/s00277-018-3402-x.
37. Mughal T.I., Gotlib J., Mesa R. et al. Recent advances in the genomics and therapy of BCR/ABL1-positive and -negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2018; 67: 67–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.02.008.
38. Pingali S.R., Mathiason M.A., Lovrich S.D., Go R.S. Emergence of chronic myelogenous leukemia from a background of myeloproliferative disorder: JAK2V617F as a potential risk factor for BCR-ABL translocation. *Clin Lymphoma, Myeloma.* 2009; 9(5): E25–9. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.080.
39. Magor G.W., Tallack M.R., Klose N.M. et al. Rapid Molecular Profiling of Myeloproliferative Neoplasms Using Targeted Exon Resequencing of 86 Genes Involved in JAK-STAT Signaling and Epigenetic Regulation. *J Mol Diagn.* 2016; 18: 707–18. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.05.006.
40. Stein B.L., Williams D.M., O’Keefe C. et al. Disruption of the ASXL1 gene is frequent in primary, post-essential thrombocythosis and post-polycythemia vera myelofibrosis, but not essential thrombocythosis or polycythemia vera: analysis of molecular genetics and clinical phenotypes. *Haematologica.* 2011; 96: 1462–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.045591.

## Information about the authors

**Adhamjon O. Abdullaev\***, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,  
e-mail: adham\_abdullaev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2530-808X>

**Elena A. Stepanova**, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,  
e-mail: stepanova173@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-5639>

**Tatyana V. Makarik**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,  
e-mail: makarik\_71@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1454-3471>

**Elena Y. Nikulina**, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,  
e-mail: lenysh2007@rambler.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

**Треглазова Светлана Анатольевна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: svetik997@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2698-7168>

**Горячева Светлана Рудольфовна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: goryacheva.s@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-9171>

**Шухов Олег Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: shuhov@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

**Быкова Анастасия Витальевна**, врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ivlutaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

**Трацевская Жанна Викторовна**, врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

**Меликян Анаит Леоновна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: anoblood@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Svetlana A. Treglazova**, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,  
e-mail: svetik997@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2698-7168>

**Svetlana R. Goryacheva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology,  
e-mail: goryacheva.s@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-9171>

**Oleg A. Shukhov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology,  
e-mail: shuhov@list.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>

**Anastasiya V. Bykova**, Hematologist, Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology,  
e-mail: ivlutaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

**Zhanna V. Tratsevskaia**, Pathologist, Pathology Department, National Research Center for Hematology,  
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

**Anait L. Melikyan**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Methods of Therapy, National Research Center for Hematology,  
e-mail: anoblood@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology,  
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>



**Туркина Анна Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: turkianna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

**Судариков Андрей Борисович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: dusha@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 22.11.2019

Принята к печати: 25.12.2019

**Anna G. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology,

e-mail: turkianna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

**Andrey B. Sudarikov**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,

e-mail: dusha@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**\* Corresponding author**

Received 22 Nov 2019

Accepted 25 Dec 2019