

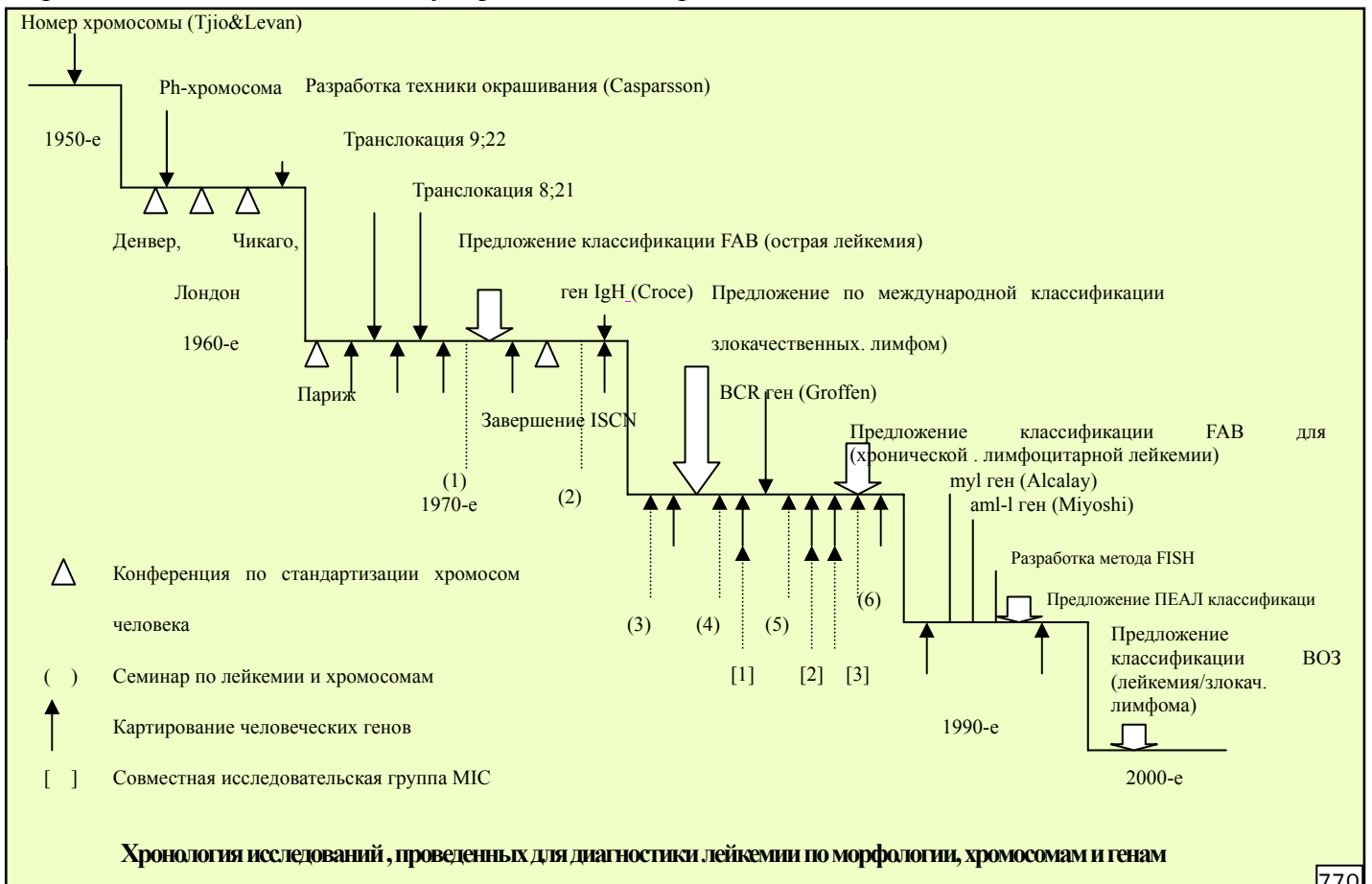
Современная диагностика лейкоemий

(в том числе радиационных)

Глава 1. Общие сведения.

1. История диагностики лейкоemий по морфологическим признакам и хромосомному и генному анализу.

При диагностики лейкоemии безусловно необходимы морфологические исследования, а также хромосомный и генный анализ. Морфологическая диагностика лейкоemий берет начало с предложений по классификации острых лейкоemий, сформулированных в 1976 году совместной франко-американско-британской группой (FAB)¹⁾, с предложения создать рабочую формулировку (WF) для международной классификации в 1982 году²⁾ и с предложения пересмотренной Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей (REAL) в 1994 году³⁾ и реализовалась в классификации ВОЗ по новообразованиям гематопэтической и лимфоидной ткани.⁴⁾ Значительную роль в открытии новых хромосомных транслокаций, в прогнозировании существования генов лейкоemии и в создании классификации лейкоemий сыграли исследования хромосом, проведенные при помощи методики дифференциального окрашивания (бэндинг). Кроме того, после открытия IgH в 1979 году генный анализ помог определить многие лимфоцитарные гены, такие как IgLκ, IgLλ, bcl и tcl, гены миелоидных новообразований bcr (BCR) (в 1984 году) и далее гены myl (PML) и aml-1 (AML1). Этот анализ привел к идентификации различных генов, ответственных за возникновение лейкоemии, а также прояснил механизмы хромосомных транслокаций и лейкоemий, индуцированных химерными генами.



2. Морфологическое исследование лейкоemий и злокачественных лимфом.

В прежние годы морфологическая диагностика различалась в разных странах, и дискуссия на равных основаниях была невозможна. По этой причине восемь исследователей из Франции, Америки и Великобритании (Франко-Американо-Британская рабочая группа, FAB) с целью учреждения общего подхода к постановке диагноза издали пособие, результат 2-летней совместной работы, и собрали различные морфологические признаки острых лейкоemий (классификация FAB). Группа сходных заболеваний, которые было затруднительно назвать острыми, обсуждалась на международном симпозиуме во Франции годом ранее. В результате эти заболевания были названы «дисмиелопоэтический синдром» (DMPS) и включены в классификацию FAB в качестве дополнения. Позже, в 1982 году, номенклатурное название DMPS было изменено на MDS (миелодиспластический синдром)⁵⁾, и его концепция была существенно изменена в классификации ВОЗ в 2001 году.

С другой стороны, ведущие патологи предложили при морфологическом исследовании злокачественной лимфомы пользоваться классификациями Раппапорта⁶⁾, Киела⁷⁾ и Люка-Коллинза⁸⁾. В 1982 году по инициативе Национального онкологического института (NCI, США) 12 ученых мирового класса в четырех разных точках мира совместно диагностировали около 1200 случаев злокачественной лимфомы и классифицировали эти случаи, принимая во внимание течение болезни. Они и предложили рабочую формулировку классификации (WF). Впоследствии 10 членов международной группы по изучению лимфомы (ILSG) пересмотрели уже разработанную европейско-американскую классификацию, в которой основное внимание уделялось функциям лимфоцитов, происхождению и клинической картине, и предложили в 1994 году классификацию REAL.

В классификация ВОЗ 2001 года полностью учтены приемлемые положения классификации REAL, и построена она с учетом принципа морфологической общности происхождения лейкоemий.



Рис. I-1: Публикация первой классификации FAB

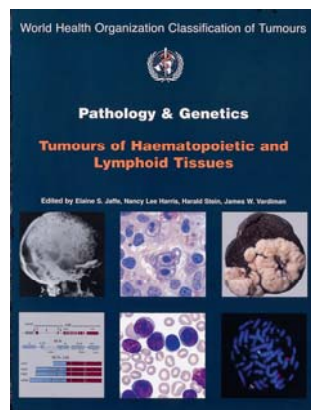


Рис. I-2: Обложка книги, представляющей классификацию ВОЗ

3. Классификация ВОЗ.

Классификация ВОЗ для опухолей гематопэтической и лимфоидной тканей

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническая миелогенная лейкемия	9875/3*
Хроническая нейтрофильная лейкемия	9963/3
Хроническая эозинофильная лейкемия/ гиперэозинофильный синдром	9964/3
Истинная полицитемия	9950/3
Хронический идиопатический миофиброз	9961/3
Эссенциальная тромбоцитемия	9962/3
Хронические миелопролиферативные болезни, неклассифицированные	9975/3

МИЕЛОПЛАСТИЧЕСКИЕ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническая миеломоноцитная лейкемия	9945/3
Атипичная хроническая миелоидная лейкемия 9876/3	
Ювенильная миеломоноцитная лейкемия	9946/3
Миелодиспластическимиелопролиферативные болезни, неклассифицированные	9975/3

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Рефрактерная анемия	9980/3
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами	9982/3
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	9985/3
Рефрактерная анемия с избытком бластов	9983/3
Миелодиспластический синдром, связанный с изолированной хромосомной аномалией del(5q)	9986/3
Миелодиспластический синдром, неклассифицированный	9989/3

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКЕМИИ (ОМЛ)

ОМЛ с рекуррентными цитогенетическими аномалиями

ОМЛ с (8;21)(q22;q22),(AML1/ETO)	9896/3
ОМЛ с inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22), (CBF β /J/MYH 11)	9871/3
Острая промиелоцитная лейкемия (ОМЛ с t(15;17)(g22;q12),(PML/RAR α) и варианты)	9866/3
ОМЛ с аномалией 11q23(MLL)	9897/3

ОМЛ с мультилинейной дисплазией

с предшествующим миелодиспластическим
синдромом
без предшествующего миелодиспластического
синдрома

ОМЛ и миелодиспластический синдром (МДС), связанные с лечением

9920/3

Связанные с алкилирующим агентом
Связанные с ингибитором топоизомеразы II

Неклассифицированные ОМЛ

ОМЛ слабо дифференцированная	9872/3
ОМЛ без созревания	9873/3
ОМЛ с созреванием	9874/3
Острая миеломоноцитная лейкемия	9867/3
Острая монобластная и моноцитная лейкемия	9891/3
Острая эритроидная лейкемия	9840/3
Острая мегакариобластная лейкемия	9910/3
Острая базофильная лейкемия	9870/3
Острая панмиелоидная лейкемия с миелофиброзом	

	9931/3
Миелоидная саркома	9930/3

Острые лейкемии неясного происхождения

9805/3

В-КЛЕТОЧНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Неоплазия предшественников В-клеток

Лимфобластная лейкемия ¹ /лимфома ² предшественников В-клеток	9835/3 ¹ 9728/3 ²
--	--

Неоплазии зрелых В-клеток

Хроническая лимфоцитарная лейкемия ¹	9823/3 ¹
Мелколимфоцитарная лимфома ²	9670/3 ²
В-клеточная пролимфоцитарная лейкемия	9833/3
Лимфоплазматичная лимфома	9671/3
Лимфома маргинальной зоны селезенки	9689/3
Лейкемия ворсистых клеток	9940/3
Плазматичная миелома	9732/3
Солитарная плазматитома кости	9731/3
Экстраоссальная плазматома	9734/3
В-клеточная лимфома внеузловой маргинальной зоны из слизистой оболочки, ассоциированной с лимфоидной тканью (MALT-лимфома)	9699/3
В-клеточная лимфома узловой маргинально зоны	9699/3
Фолликулярная лимфома	9690/3
Лимфома из клеток мантии	9673/3
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	9680/3
Медиастинальная (тимусная) лимфома из крупных В-клеток	9679/3
Интравакулярная лимфома из крупных В-клеток	9680/3
Первичная эффузионная лимфома	9678/3
Лимфома ¹ /лейкемия ² Беркитта	9687/3 ¹ 9826/3 ²

<u>В-клеточные пролифераты с неясными злокачественными свойствами</u>	
Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1
Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, полиморфные	9970/1

Т-КЛЕТОЧНЫЕ И НК-КЛЕТОЧНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Неоплазии Т-клеточных предшественников	
Лимфобластная лейкемия предшественников	
Т-клеток	9837/3
Лимфобластная лимфома из Т-клеточных предшественников	9729/3
Лимфома бластных НК-клеток **	9727/3

Неоплазии зрелых Т-клеток и НК-клеток

Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия	9834/3
Т-клеточная крупногранулярная лимфоцитарная Слейкемия	9831/3
Агрессивная НК-клеточная лейкемия	9948/3
Лейкемия/лимфома зрелых Т-клеток	9827/3
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальная форма	9719/3
Энтеропатическая Т-клеточная лимфома	9717/3
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	9716/3
Подкожная гиподерматоидная лимфома Т-клеток	9708/3
Грибовидный микоз	9700/3
Синдром Сезари	9701/3
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	9718/3
Периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицированная	9702/3
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	9705/3
Анапластическая крупноклеточная лимфома	9714/3

Т-клеточные пролифераты с неясными злокачественными свойствами

Лимфоматоидный папулез	9718/1
------------------------	--------

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Лимфома Ходжкина с преимущественно нодулярными лимфоцитами	9659/3
Классическая лимфома Ходжкина	9650/3
Нодулярный склероз при классической лимфоме	

Ходжкина	9663/3
Богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина	9651/3
Классическая лимфома Ходжкина из смешанных клеток	9652/3
Бедная лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина	9653/3

НЕОПЛАЗИИ ГИСТИОЦИТОВ И ДЕНДРИТНЫХ-КЛЕТОК

<u>Макрофагальная/гистиоцитарная неоплазия</u>	
Гистиоцитарная саркома	9755/3

Неоплазии дендритных клеток

Гистиоцитоз клеток Лангерханса	9751/1
Саркома из клеток Лангерханса	9756/3
Саркома ¹ /рак ² из интердигитальных дендритных клеток	9757/3 ¹ 9757/1 ²
Саркома ¹ /рак ² из фолликулярных дендритных клеток	9758/3 ¹ 9758/1 ²
Неклассифицированная саркома из дендритных клеток	9757/3

МАСТОЦИТОЗ

Кожный мастоцитоз

Вялотекущий системный мастоцитоз	9741/7
Системный мастоцитоз с клональным гематологическим заболеванием не тучных клеток	9741/3
Агрессивный системный мастоцитоз	9741/3
Лейкемия тучных клеток	9742/3
Саркома из тучных клеток	9740/3
Внекожная мастоцитомы	9740/1

* Морфологический код международной классификации болезней (ICD-O), третье издание. Код прогноза /3 для злокачественных опухолей и /1 для поражений с низкими или неясными злокачественными свойствами.

** Неоплазия невыясненного происхождения и на стадии дифференцировки

4. Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ.

Характеристики классификации ВОЗ и ее главные отличия от классификации FAB могут быть сведены к десяти основным положениям, представленным в таблице 1-3. Классификация ВОЗ содержит новые положения об опухолях крови, пункты 1, 2 и 10. Кроме того, отдельным пунктом в классификацию включены неясные к настоящему времени заболевания. Все это позволяет легко установить и систематизировать заболевание.

Однако поправки, касающиеся изменений общего представления о болезни, а также внесение дополнительных пунктов в классификацию не всегда принимаются гематологами единодушно, поэтому некоторые такие поправки должны будут обсуждаться в дальнейшем. В этой классификации ВОЗ, которая согласована с существующей классификацией FAB, основное внимание уделено происхождению опухолей и их генетической диагностике, и именно она будет теперь широко использоваться. В одном из пунктов этой классификации содержатся сведения о том, применялась ли химиотерапия в лечении болезни или нет. Поэтому при использовании классификации ВОЗ следует обратить внимание на то, чтобы в диагнозе была отражена история болезни. Кроме того, поскольку в качестве диагностических критериев используются результаты разнообразных молекулярных, клеточных и генетических исследований, следует обращать особое внимание на достоверность получаемых данных. Например, следует проверять, включены ли такие данные в диагноз или нет, % клонов с хромосомной аберрацией, число циклов ПЦР и наличие или отсутствие подтверждающей пробы с двумя или более ферментами при Саузерн-блоттинге.

Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ

1. Объединение лейкозиев и лимфом
2. Объединение морфологии клетки и генной диагностики
3. Инициатива гематологов
4. 20% бластных клеток как граница между ОМЛ и рефракторной анемией с избытком бластов (РАИБ)
5. Ятрогенные ОМЛ объединены в отдельную группу
6. Введение пункта о МДС/МРО
7. Неиспользование L1, L2 и L3 в ОЛЛ
8. Совместное использование дифференциации и классификации острых/хронических лимфом
9. Введение пункта о лимфомах, связанных с иммунологическими аномалиями
10. Сведения о происхождении опухолевых клеток

770

Рис. 1-3. Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ.

5. Хромосомные aberrации при лейкозах.

В конце 1960-х Новелл и Хангерфорд обнаружили мелкие хромосомы в делящихся клетках периферической крови у пациента с хронической миелоидной лейкозией.⁹⁾ Поскольку такая хромосомная аномалия чаще всего обнаруживалась при этом типе лейкозий, ее начали использовать в качестве специфического критерия при диагностике лейкозий. При острой лейкозии эта аномалия не отмечалась. Однако при помощи метода окраски хромосом хинокрином, разработанного в 1969 году, было обнаружено, что при некоторых типах острой лейкозии часто отмечались транслокации хромосом 9;22, 8;21, 8;14 и 15;17.

После того, как К. Кроче в 1979 году идентифицировал ген IgH, был выяснен механизм транслокации и структурных изменений в генах, индуцированных транслокацией, а также механизм увеличения количества иммуноглобулинов при лимфоцитарных неоплазиях. С другой стороны, в ходе непрерывных исследований по хромосомным транслокациям в точках перелома перемещенных участков хромосом были обнаружены конкретные гены. В 1990-х при изучении миелоидных новообразований были обнаружены гены *myl* (PML) и *aml-1* (AML1). В результате исследований хромосомных aberrаций при гематопозитических опухолях было установлено, что между хромосомными aberrациями и клиническим диагнозом существует тесная связь (Рис. 1-4). Также были установлены наиболее часто перемещаемые гены ("горячие точки") (например, гены IgH and IgL и гены Т-клеточных рецепторов TCR- α , - β , - γ , - δ в лимфоцитарном ряду, 11q23, 12p13, 21q22, и т. д. в миелоидном ряду). Кроме того, стало очевидно, что в результате хромосомной транслокации образуются два типа продуктов генов: «качественно измененные химерные белки» и «избыточные первичные белки, продуцируемые генами» (Рис. 1-8). Было установлено, что при «нормальном кариотипе» существуют скрытые транслокации, которые были исследованы стандартным методом G-бэндинга.

При детальном исследовании при помощи техники FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) были обнаружены такие минорные клоны как -7, -13 и +12 и выявлены случаи с различными генетическими аномалиями.

Рис. 1-4. Частота случаев со специфической хромосомной aberrацией при гематологических заболеваниях.

Хроническая миелоидная лейкозия	транслокация 9;22 *	98%
Лимфома Беркитта	транслокация 8;14 *	90
Острая полимиелоцитарная лейкозия (M3)	транслокация 15;17 *	75
Острая миеломоноцитная лейкозия (M4eo)	инверсия (16)	75
Т-клеточная лимфома лейкозия (T-PLL)	инверсия (14)	63
Фолликулярная лимфома	транслокация 14;18	45
Острая миелоидная лейкозия (M2)	тринслокация 8;21	30
Острая лимфобластная лейкозия (L1, L2)	транслокация 9;22	30

*(В том числе подтипы)

770

Базовая информация: Хромосомная aberrация при лейкозии (p89)

Подробная информация: Скрытая транслокация (p90)

Рис. 1-5. Специфические хромосомные aberrации и соответствующие гены при гематологических заболеваниях.

Заболевание (Классификация ВОЗ)	Хромосомные aberrации и связанные с ними гены
1. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) Хроническая миелоидная лейкемия	t(9;22)(q34;q11)(c-ABL/BCR)
2. Миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания (МДЗ/МРЗ) Хроническая миеломоноцитная лейкемия	-7/7q-, +8, 12p т.д..
3. Миелопластический синдром (МДС) Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД) Рефрактерная анемия с избытком бластных клеток (РАИБ-2) del (5q)-связанный МДС	-5, -7, +8, неопределенная транслокация и т.д. -5, -7, +8, неопределенная транслокация и т.д. del(5q)
4. Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) Специфические хромосомные aberrации, связанные с ОМЛ ОМЛ с мультилинейной дисплазией Ятрогенные ОМЛ/МДС Связанные с алкилирующим агентом Связанные с ингибитором топоизомеразы II AML, не входящие в иные группы Острая лейкемия невыясненного происхождения	t(8 ; 21)(q22;q22)(AML/ETO), inv(16)(p13q2) (MYH11/CBF β) t(15;17)(q22;q11)(PML/RAR α) [подтип t(11;17)(q23;q21), t(5;17)(q32;q12)], 11q23(MLL) аномалия [t(6 ; 11)(q27 ; q23) (AF6/MLL), t(9 ; 11)(p22 ; q23) (AF9/MLL)] 5q-, 7q-, +8, +9, 11q-, inv(3)(q21q26) etc. 5 q-, q-, неопределенная транслокация, и т.д.. 11q23(MLL) аномалия, t(8;21), t(3;21)(q26;q22), inv(16), t(15;17) t(6 ; 9)(p21;q34)(DEK/CAN9, t(7;11)(p15;p15) (NuP98/HOXA9) t(6;11)(q27;q23), t(4;11)(q21;q23), t(9;22)(q34;q11) и т.д.
5. Неоплазии предшественников В- и Т-клеток Лимфобластная лейкемия/лимфома из предшественников В-клеток Лимфобластная лейкемия/лимфома из предшественников Т-клеток	t(9 ; 22)(q34 ; q11.2)(c-ABL/BCR), 11q23(MLL), транслокации t(12;21)(p13;q22) (TEL/AML1), t(1 ; 19)(q23 ; p13.3)(PBX/E2A), гиподиплоидная, гипердиплоидная (>50) t(1;7)(p34;q34)(LCK/TCR β), t(1;14)(p34;q11)(TAL1/TCR δ) t(7;9)(q34;q34)(TCR β /TAL2), t(7;19)(q34;p13)(TCR β /LYL1) t(8;14)(q24;q11)(c-MYC/TCR α), t(10;14)(q24;q11)(HOX11/TCR δ) t(11;14)(p13;q11)(RBTN2/TCR δ), t(11;14)(p15;q11)(RBTN1/TCR δ)
6. Неоплазия зрелых В-клеток Хроническая лимфоцитарная лейкемия Лимфобластоцитоидная лимфома/Макроглобулинемия Вальденстрема Плазмацитарные опухоли Плазмацитарная миелома лимфома MALT 1 Фолликулярная лимфома Лимфома клеток мантии Диффузная крупноклеточная лимфома Лимфома Беркитта	+12, del(13q14) t(9 ; 14)(p13;q32)(PAX5/IgH) Включают в себя транслокация 14q32(IgH), del(13q14), и т.д. +3, 5(11;18)(q21;q21)(AP12/MALT1) t(14;18)(q32;q21)(IgH/BCL2), 17p-(TP53), 3q27(BCL6), и т.д. [подтип t (2;18)(p12;q21), t(18;22)(q21;q11)] t(11;14)(q13;q32)(CYCLIN D1/IgH), 17 p-(TP53), +12, del(13q14) и т.д. t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32)(BCL6/IgH) t(8;14)(q24 ; q32)(c-MYC/IgH) [подтип t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11)]
7. Неоплазии зрелых Т-клеток и НК-клеток Лимфоцитарная лейкемия пре-Т-клеток Агрессивная НК-клеточная лейкемия Лейкемия зрелых Т-клеток Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома Анапластическая крупноклеточная лимфома	inv(14)(q11q32)(TCR α · β /TCL16), 8p12, 8q12(ATM) del(6)(q21q25) и т.д.. 14q32(TCL1 · TCL16), в том числе осложненные аномалии +3, -X del(6)(q21q25), и т.д. +3, +5, +X, и т.д. t(2 ; 5)(p23 ; q35)(ALK/NPM)[подтип t (1 ; 2)(q25; p23)(TPM3/ALK), inv(2)(p23q35)(ALK/ATIC), t(2 ; 3)(p23 ; q35)(TFG/ALK)]

6. Генные аномалии при лейкомиах.

Методики молекулярной диагностики при лейкомиах (I)

1. Саузерн-блоттинг:
BCR, BCL-2, MLL, TCR
IgH, IgL
2. Нозерн-блоттинг:
BCR, BCL-1, TCR, IgH
3. ПЦР: PML, BCR-2
4. ОТ-ПЦР: ABL-BCR, PML-RARA
5. ПЦР-КПОЦ: p53, RB
(КПОЦ: конформационный полиморфизм отдельных цепей ДНК)
6. Гибридизация с олигонуклеотидами:
RAS, MYC

770

Методики молекулярной диагностики при лейкомиах (II)

7. Электрофорез в пульсирующем поле: BCR, MYC
8. Точечная блот-гибридизация: RAS, MYC
9. Трансфекция: ДНК из (in vivo, in vitro) лейкомиических клеток
10. FISH : ABL, AML-1, MLL
11. Иммуноблоттинг; p53, BCL-2
12. Иммуноблоттинг:
APL-RARA, BCR-ABL

770

Рис. I-6 и.Рис. I-7: Методики молекулярной диагностики при лейкомиах (I) и (II)

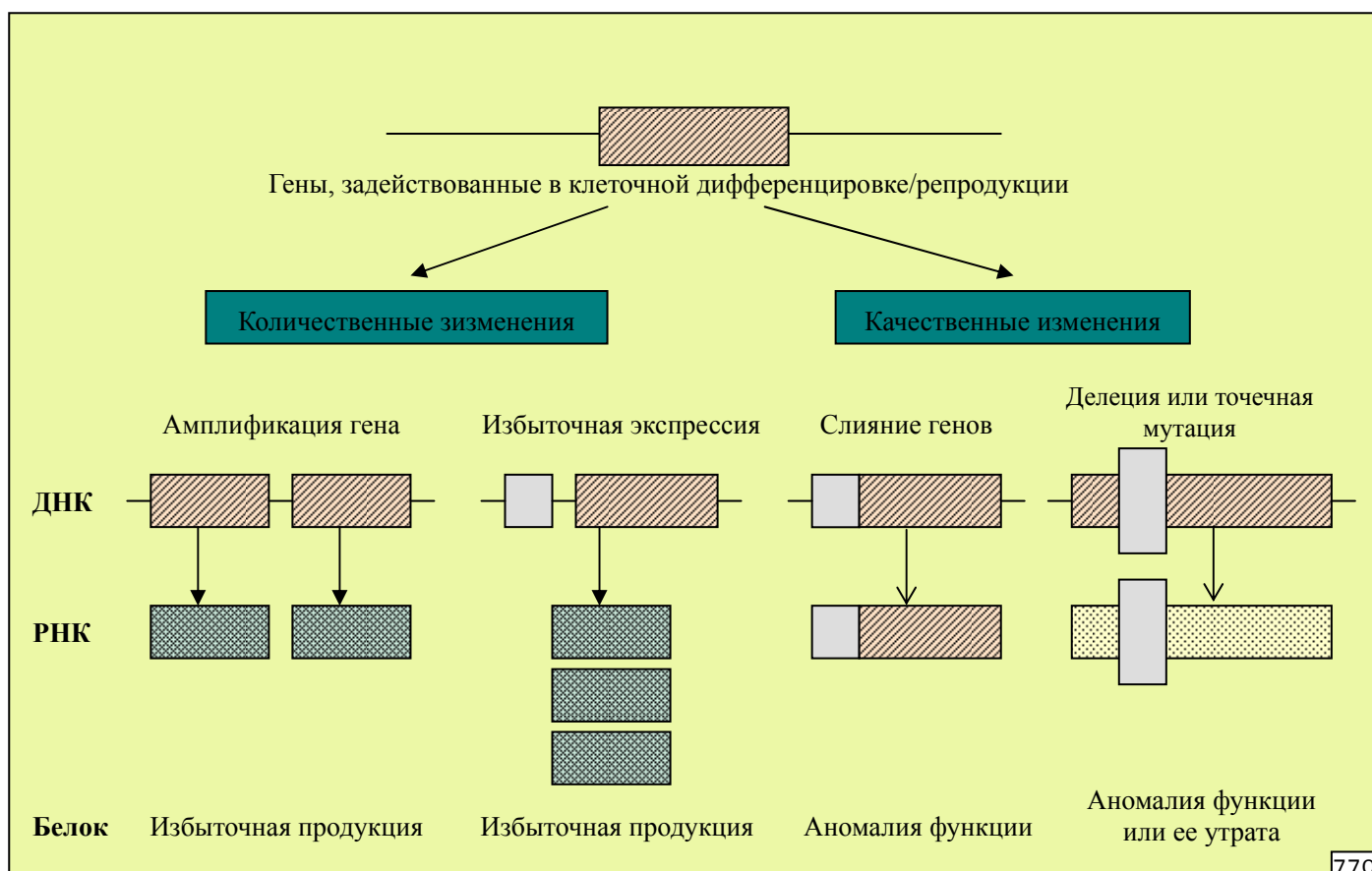


Рис. I-8. Генные аномалии при гематопозитических неоплазиях.

Подробная информация: Гибридный ген, который может быть обнаружен у физически нормальных людей (p90)

7. Методика флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) –морфология и хромосома + ген.

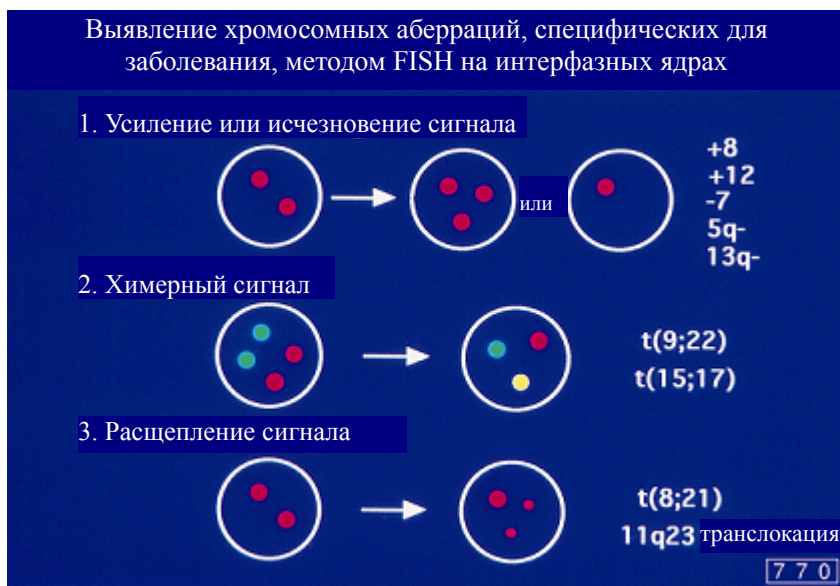


Рис. I-9. Выявление aberrаций методом FISH на интерфазных ядрах.

Рис. I-10. Применение FISH и возможные зонды.

I. Зонды для окрашивания целых хромосом

1. Распознавание конкретных хромосом
 - a) Определение маркерных хромосом, которые не идентифицируются методикой G-бэндинга
 - b) Помощь в определении позиции гена
2. Выявление транслокации или отсутствия хромосомы
 - * Оценка полученной дозы радиации на интерфазном ядре

II. Зонды, специфические к центромерам

1. Выявление клеток опухолей с нарушенным числом хромосом
 Миелодиспластический синдром (MDS)-5, -7
 Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ)
 +12
 Ангиоиммунобластная лимфаденопатия (ALLD) +3, +5 +X
2. Выявление остаточных лейкоэмических клеток после пересадки костного мозга
 Y-хромосома
 при лейкемии/MDS
3. Проверка принадлежности к клеточной линии

III. Зонды для раковых генов

1. Демонстрация специфической транслокации генов
 транслокация 9;22, транслокация 15;17, транслокация 8;21, транслокация 14;18, транслокация 11q23
2. Демонстрация делеции конкретных генов
 ген RB, ген IRF1
3. Выявление остаточных лейкоэмических клеток
 Определение эффективности терапии

IV. Сочетание окрашивания целых хромосом с зондами, специфичными к определенным генам

1. Выяснение механизма транслокации хромосом
2. Амплификация специфических генов

V. Комбинация зондов, специфичных к центромерам и раковым генам

Повышение чувствительности выявления остаточных лейкоэмических клеток

Рис. I-11. FISH для диагностики лейкоemий.

Тип	Хромосомная абerrация	Генная абerrация	Наличие аналитического набора (+) / Возможное тестирование по контрасту (O)
ХМЛ или Ph ⁺ -ОЛЛ	t(9;22)(q34;q11)	M-BCR/ABL или m-BCR/ABL	O
AML M2	t(8;21)(q22;q22)	MTG8/AML1	O
AML M3	t(15;17)(q22;q11)	PML/RAR α	O
AML M4Eo	inv(16)(p13q22)	MYH11/CBFB	O
AML	t(16;21)(p11;q22)	FUS/ERG	+
MDS или кризис CML	t(3;21)(q26;q22)	EVI1/AML1	+
Младенческая B-ALL	t(12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	O
B-ALL	t(8; 4)(q24;q32)	MYC/IgH	O
B-ALL	t(11;14)(q13;q32)	BCL1/IgH	O
B-ALL	t(14;18)(q32;q21)	IgH/BCL2	O

770

8. Сравнение хромосомного и генного анализа.

Рис. I-12. Сравнение хромосомного и генного способов анализа.

	Хромосома	Методика FISH (интерфазное ядро)	ОТ-ПЦР
Число клеток, нужное для анализа	10^7 или больше	500 или больше	10^6 или больше
Время, нужное для анализа	2~4 недели	2~3 дня	Около 6 часов
Чувствительность	5%	Около 1~5 %	Около 10^{-5} ~ 10^{-12}
Адаптация к MRD-анализу	Не адаптируется	Плохо адаптируется	Адаптируется
Клетки, учитываемые при анализе	Делящиеся клетки	Все клетки	Клетки, экспрессирующие иРНК
Стоимость анализа	Умеренная	Высокая	Несколько высокая
Оптимальное время для анализа	Первое обследование, рецидив (явный)	Наблюдение после лечения	Наблюдение после лечения

770

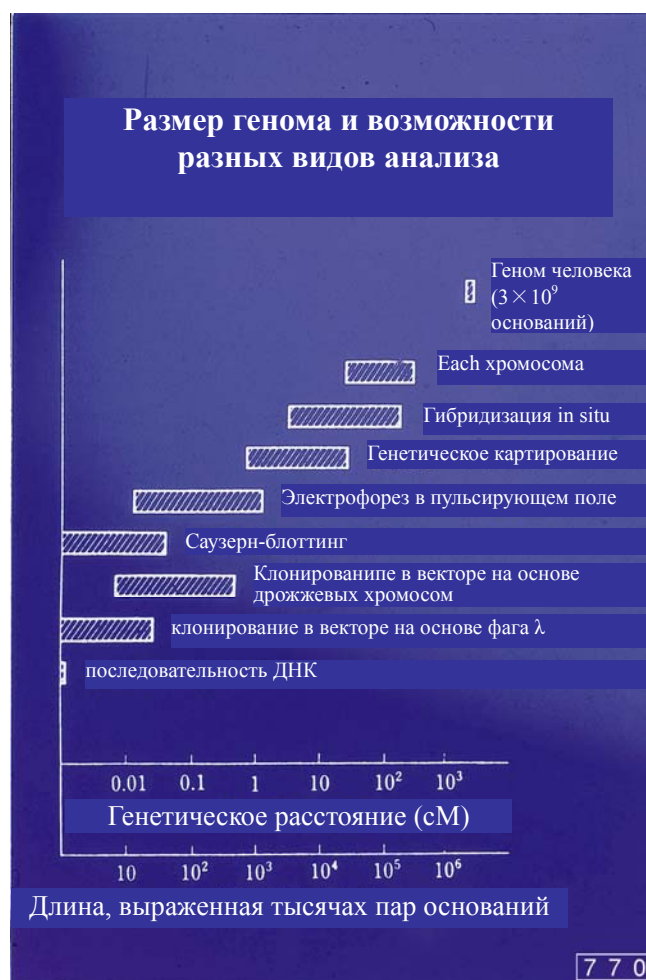


Рис. I-13. Размеры геномов и возможности разных анализов.