VIA MEDICA

Opis przypadku / Case report

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 276–280
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Rzadki przypadek złożonej translokacji wariantowej t(9;22;6;17;1) w przewlekłej białaczce szpikowej

Agnieszka Chudy[1], Barbara Pieńkowska-Grela[1], Aleksandra Kotyl[1], Renata Woroniecka[1], Jolanta Rygier[1], Katarzyna Wojtkowska[1], Ewa Wasińska[2], Karolina Wąsowska[3], Renata Chodurska[3], Artur Kowalik[3], Beata Grygalewicz[1]

[1]*Samodzielna Pracownia Cytogenetyki, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*
[2]*Ośrodek Hematologii Dziennej, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*
[3]*Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

Obecność chromosomu Filadelfia (*Philadelphia* – Ph) w przewlekłej białaczce szpikowej (PBSz) jest swoistą zmianą cytogenetyczną wynikającą z wzajemnej translokacji pomiędzy chromosomami 9 i 22. W 5–10% nowo diagnozowanych przypadków dochodzi do translokacji wariantowych (vPh), które angażują więcej chromosomów. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z PBSz ze złożoną translokacją wariantową pomiędzy chromosomami: 1, 6, 9, 17 i 22. Analiza molekularna nie wykazała obecności mutacji w domenie kinazowej genu fuzyjnego *BCR-ABL1*, ani mutacji genu *TP53*. Po zastosowaniu leczenia imatynibem w 1. linii stwierdzono brak odpowiedzi cytogenetycznej oraz molekularnej. Zmiana leczenia na dazatynib spowodowała uzyskanie minimalnej (minCyR), a następnie mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (mCyR). Po zastosowaniu nilotynibu w 3. linii leczenia uzyskano całkowitą odpowiedź molekularną (CMolR) i powodzenie terapii. Prawdopodobnie przyczyną niepowodzeń 1. i 2. linii leczenia była utrata fragmentu obszaru 17p13 w rezultacie translokacji wariantowej. Zmiana ta jest funkcjonalnie równoważna utracie jednej kopii genu *TP53*. Analiza przedstawionego przypadku potwierdza, jak istotna jest szczegółowa ocena składu złożonych translokacji wariantowych vPh, a także wspólna diagnostyka cytogenetyczna i molekularna w monitorowaniu przebiegu leczenia PBSz. Pozwala to na rozpoznanie pacjentów podwyższonego ryzyka, a identyfikacja zaburzenia umożliwia zastosowanie skutecznych strategii leczenia.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, złożona translokacja wariantowa chromosomu Filadelfia, leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. Rozwój PBSz związany jest z pojawieniem się chromosomu Filadelfia (*Philadelphia* – Ph) i genu fuzyjnego o właściwościach onkogennych *BCR-ABL1*. Podczas wzajemnej translokacji t(9;22) dochodzi do przeniesienia protoonkogenu *ABL1*, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 9 (q34) i jego fuzji z genem *BCR* na długim ramieniu chromosomu 22 (q11). Skrócony chromosom 22 (Ph) niesie nowy onkogen *BCR-ABL1*, kodujący kinazę tyrozynową o konstytutywnej aktywności. Autofosforylacja tyrozyny w kinazie *BCR-ABL1* i aktywacja szlaku sygnałowego Ras/MAPK w pluripotencjalnej komórce macierzystej szpiku kostnego, prowadzi do nadmiernej proliferacji klonu komórek białacz-

Jak cytować / How to cite:

Chudy A, Pieńkowska-Grela B, Kotyl A, Woroniecka R, Rygier J, Wojtkowska K, Wasińska E, Wąsowska K, Chodurska R, Kowalik A, Grygalewicz B. ***A rare complex variant translocation t(9;22;6;17;1) in chronic myeloid leukemia: case report.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 206–210.

kowych i przyczynia się do rozrostu nowotworu. Produktem translokacji chromosomów 9 i 22 jest białko *BCR-ABL1*: p210 (w 99% przypadków) lub rzadziej p190 czy p230, różniące się zarówno masą, jak i właściwościami biologicznymi [1].

Obecność chromosomu Ph jest swoistą zmianą cytogenetyczną i występuje w ponad 90% przypadków PBSz, niezależnie od stadium zaawansowania choroby. Jednak u 5–10% nowo zdiagnozowanych pacjentów może dochodzić do złożonych translokacji angażujących, oprócz chromosomów 9 i 22, jeden lub więcej innych chromosomów. Są to translokacje wariantowe (vPh). Mechanizm ich powstania nie jest do końca jasny, jednak pod uwagę brane są dwie alternatywne możliwości. Mechanizm jednostopniowy zakłada, że pęknięcia następują jednocześnie w kilku różnych chromosomach zaangażowanych w translokację, natomiast dwustopniowy mówi o dwóch następujących po sobie translokacjach: klasycznej a następnie obejmującej dodatkowe chromosomy. Drugi mechanizm powstania vPh mógłby skutkować gorszym rokowaniem, ponieważ jest analogiczny do mechanizmu ewolucji klonalnej. Obecnie uznaje się jednak, że pacjenci z wariantami Ph reagują na leczenie i rokują podobnie jak pacjenci z typową translokacją t(9;22) [2]. Wyjściowa analiza cytogenetyczna pozwala wykryć zmiany wtórne, które towarzyszą pierwotnej translokacji t(9;22), a wskazują na ewolucję klonalną. Najczęściej pojawiają się dodatkowe kopie chromosomów: 8, 19 i chromosomu Ph oraz izochromosom 17q. Rzadziej dochodzi do trisomii chromosomów 21 i 17, monosomii 7, 17, Y czy translokacji t(3;21)(q26;q22). Częstość występowania tych zmian wzrasta wraz z rozwojem choroby, odpowiednio w fazie przewlekłej do 5–10%, w fazie akceleracji do 30% i w fazie przełomu blastycznego do 80% [3, 4]. Wśród opisywanych aberracji jedynie niektóre zaburzenia, takie jak i(17)(q10) oraz –7/del(7q) i 3q26.2, związane są z pogorszeniem rokowania [5]. Według aktualnych zaleceń European LeukemiaNet (ELN) wykrycie dodatkowej aberracji w badaniu pierwotnym powinno być traktowane jako ostrzeżenie, natomiast w trakcie terapii pojawienie się aberracji wtórnej w klonie Ph+ wskazuje na niepowodzenie leczenia [6].

Diagnostyka molekularna PBSz, wykorzystująca techniki PCR (*polymerase chain reaction*), identyfikuje wyjściowo rodzaj transkryptu *BCR-ABL1*, którego ilość można odpowiednio monitorować w trakcie oceny odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitors* – TKI). Większość translokacji t(9;22) charakteryzuje fuzja egzonów e13 lub e14 genu *BCR*, z egzonem a2 genu *ABL1*. Tak powstałe połączenia genów są opisywane odpowiednio jako b2a2(e13a2) oraz b3a2 (e14a2). Około 2–5% pacjentów wykazuje rzadkie warianty transkryptów [2].

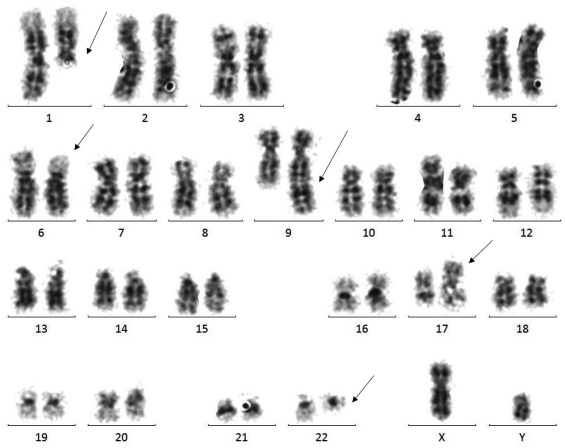
Współczesne leczenie PBSz polega na zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej, które blokują miejsce wiązania ATP kinazy, hamują fosforylację reszt tyrozynowych i zapobiegają aktywacji sygnału komórkowego. Do takich leków zaliczamy: imatynib (lek pierwszej generacji), dazatynib, nilotynib, bosutynib (leki drugiej generacji) oraz inhibitory trzeciej generacji (np. ponatynib). Wieloośrodkowe badania dowodzą, że pacjenci leczeni imatynibem uzyskują wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i przeżyć wolnych od progresji (powyżej 80%) [7]. Jeśli chory nie osiągnął odpowiedzi na zastosowane leczenie 1. linii, włącza się leki kolejnych generacji. Wskazaniem do zastosowania innych leków jest oporność lub nietolerancja pierwszej linii leczenia. Główną przyczyna oporności na leczenie TKI są mutacje domeny kinazowej *BCR-ABL1* [8]. Najbardziej znana jest mutacja punktowa T315I, będąca główną przyczyną oporności zarówno na imatynib, jak i dazatynib, nilotynib i bosutynib.

Aby określić skuteczność leczenia TKI niezbędne jest badanie kariotypu, które ocenia stopień odpowiedzi cytogenetycznej. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) oznacza brak metafaz z klonem Ph+ w badanym materiale szpiku, częściowa (PCyR) mówi o obecności Ph+ w 1–35% analizowanych płytek metafazalnych, mniejsza (mCyR) – odpowiednio w 36–65%, minimalna (minCyR) 66–95% metafaz z Ph+ i brak odpowiedzi cytogenetycznej (noCyR), gdy wykrywana jest obecność Ph+ w ponad 95% metafaz. Ocenia się również poziom odpowiedzi molekularnej na leczenie TKI, poprzez ilościowe określenie poziomu transkryptu *BCR-ABL1*. Tak więc bez określenia wariantu transkryptu w badaniu wyjściowym, monitorowanie leczenia chorych z rzadkimi wariantami transkryptów mogłoby dawać wynik fałszywie ujemny, sugerujący, że u pacjenta występuje całkowita odpowiedź molekularna (CMolR). CMolR oznacza brak mRNA *BCR-ABL1* w badaniu RQ-PCR (*real-time quantitative PCR*) lub RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*) w dwóch kolejnych próbkach krwi, natomiast przy większej odpowiedzi molekularnej (MMR) stosunek ilościowy *BCR-ABL1* w stosunku do *ABL1* lub do innego genu referencyjnego wynosi ≤0,1% w skali międzynarodowej (IS) [9]. W przypadku wystąpienia oporności na leczenie pierwszej linii należy ocenić stan mutacji domeny kinazowej onkogenu *BCR-ABL1*.

Opis przypadku

U 52-letniego mężczyzny rozpoznano w październiku 2015 roku białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, potwierdzoną badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi. W badaniu morfologii krwi stwierdzono: WBC (liczba białych krwinek) – 176 tys., Hb (hemoglobina) –7,4g%, Ht (hematokryt) – 23,4, PLT (liczba trombocytów) – 327 tys., natomiast w rozmazie krwi obwodowej przesunięcie w kierunku mieloblastów i MBL (monoklonalna limfocytoza z kom. B) – 6%. Badania biochemiczne pozostały bez odchyleń od normy, z wyjątkiem wysokiej aktywności LDH (dehydrogenaza mleczanowa). Wyjściowe badanie molekularne wykazało obecność transkryptu *BCR-ABL1* p210 typu b2a2, zaś analiza domeny kinazowej, wykonana po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, wykluczyła obecność mutacji w domenie kinazowej tego genu.

Badanie cytogenetyczne, wykonane w momencie rozpoznania, wykazało obecność złożonej translokacji t(9;22;6;17;1) (q34;q11;p11.2;p11.2;q21) (ryc. 1).



Rycina 1. Kariotyp: 46, XY, t(9;22;6;17;1)(q34;q11;p11.2;p11.2;q21)

Badanie techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) potwierdziło obecność fuzji *BCR-ABL1* na zmienionym chromosomie 22 oraz brak drugiego sygnału fuzyjnego (widocznego w przypadkach typowych na zmienionym chromosomie 9). Stwierdzono natomiast zmniejszony sygnał genu *BCR* (z chr. 22), przeniesiony na krótkie ramię (p) chromosomu 6 (ryc. 2). Obecność wariantowej translokacji złożonej między chromosomami: 1, 6, 9, 17.oraz 22 potwierdziły dodatkowe badania z użyciem sond malujących. Wykazały one translokację fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 6 na ramię (p) chromosomu 17 oraz przeniesienie części chromosomu 1 na chromosom 9q. Zmianie tej towarzyszyła delecja fragmentu obejmującego gen *ABL1* z translokacyjnego chromosomu 9.

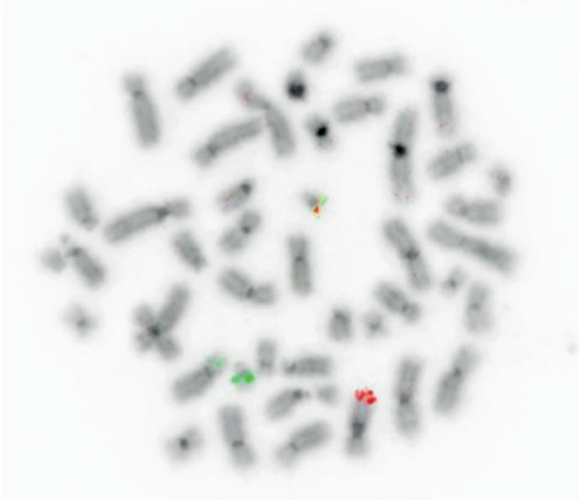
Równocześnie wykazano, że punkt pęknięcia w krótkim ramieniu chromosomu 17, zaangażowanego w translokację złożoną, doprowadził do zaburzenia struktury jednej z kopii genu *TP53*. W obrazie FISH zmiana ta ujawniła się jako zmniejszenie sygnału sondy znakującej gen *TP53* (dim) (ryc. 3).

Techniką NGS poszukiwano również mutacji onkogenów i genów supresorowych typowych dla nowotworów. Sekwencjonowanie 50 genów, w tym *TP53*, przy użyciu panelu *Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2*, przeprowadzone na sekwenatorze Ion SS (Thermo Fisher Sci.) nie wykazało żadnych mutacji badanych 207 amplikonów. Wyniki sekwencjonowania (o głębokości x1881) dla genu *TP53*, analizowano w kierunku wykrycia mutacji patogenicznych wg bazy COSMIC, dodatkowo uzyskane sekwencje analizowano za pomocą przeglądarki Integrative Genomics Viever.

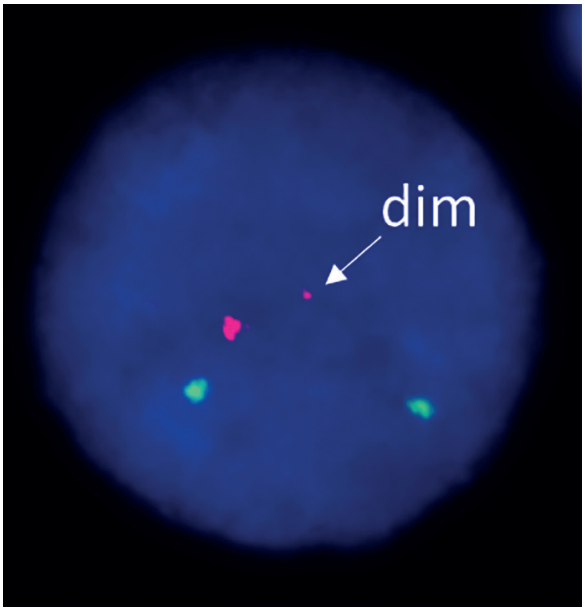
Przebieg leczenia

W 1. linii leczenia zastosowano cytoredukcję hydroksykarbamidem. Leczenie imatynibem w dawce 400 mg/d rozpoczęto w listopadzie 2015 roku. W badaniu cytogenetycznym wykonanym po włączeniu imatynibu aberracja t(9;22;6;17;1) (q34;q11;p11.2;p11.2;q21) była nadal obecna we wszystkich komórkach (noCyR). Molekularna ocena ilościowa wykazała wysoką ilość transkryptu *BCR-ABL1*, wynoszącą 1,4467%. W trakcie monitorowania w kariotypie pacjenta pojawiły się nowe aberracje, w postaci dodatkowej kopii niezidentyfikowanego chromosomu w klonie Ph+ oraz chromosomu 8 w klonie Ph–, wskazujące na progresję zmian cytogenetycznych.

Z powodu braku odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej od lipca 2016 roku zastosowano leczenie dazatynibem. Zmiana leczenia spowodowała uzyskanie minimalnej odpowiedzi cytogenetycznej na poziomie 85% (minCyR), następnie, po 5 miesiącach leczenia, uzyskano mniejszą odpowiedź



Rycina 2. 46,XY,t(9;22;6;17;1)(q34;q11;p11.2;p11.2;q21).ish der(6) t(9;22;6;17;1)(BCR dim+) der(9)t(9;22;6;17;1)del(9)(q34q34)(ABL1-, BCR-),der(22)t(9;22;6;17;1)(BCR+,ABL1+)



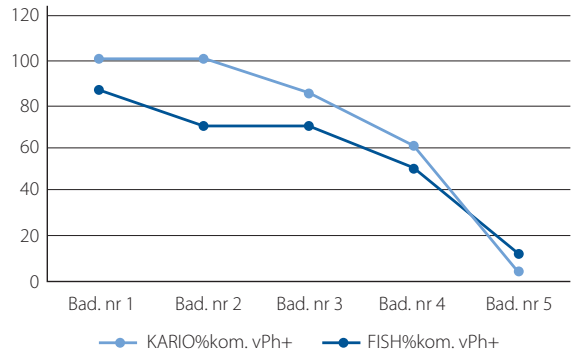
Rycina 3. Zróżnicowanie wielkości sygnału znakującego gen *TP53* w jadrze interfazowym. Znakowanie FISH przy użyciu sondy Vysis TP53/CEP 17 FISH Probe Kit (Abbott): region genu *TP53* – sygnał czerwony, centromer chromosomu 17 – sygnał zielony. Widoczne zmniejszenie jednego sygnału *TP53* (dim)

cytogenetyczną – 61% (mCyR). W maju 2017 roku wdrożono, jako kolejną linię leczenia, nilotynib w dawce 800 mg/d. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano spadek liczby komórek z t(9;22;6;17;1) do 4% i uzyskano częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR) (ryc. 4). Od stycznia 2018 roku poziom transkryptu *BCR-ABL1* również zmniejszył się do 0,0871%, co świadczyło o uzyskaniu większej odpowiedzi molekularnej (MMolR). Kolejne badania molekularne (z kwietnia 2018 roku oraz kwietnia i lipca 2019 roku) wykazały spadek poziomu transkryptu *BCR-ABL1* (odpowiednio 0,0527%, 0,0285% i 0,0019%), aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMolR) w sierpniu 2019 roku, utrzymującej się także w ostatnim badaniu ze stycznia 2020 roku.

Wnioski

Wartość prognostyczna aberracji cytogenetycznych w PBSz zmieniała się wraz z rozwojem nowoczesnych terapii. I tak, prognostyczna wartość delecji w obszarze fuzji *ABL1-BCR* na chromosomie 9 przestała być istotna wraz z marginalizacją leczenia interferonem alfa, gdzie był to niezależny czynnik złego rokowania [10]. W erze zaawansowanych terapii TKI ewoluuje też znaczenie innych cytogenetycznych czynników rokowniczych. Wykrycie dodatkowej aberracji w badaniu pierwotnym powinno być traktowane jako ostrzeżenie, natomiast pojawienie się aberracji wtórnej w klonie Ph+ w trakcie terapii wskazuje na niepowodzenie leczenia. Należy także pamiętać, że zarówno translokacje wariantowe jak i wtórne mogą być skutkiem zmian submikroskopowych, zatem klasyczne badanie cytogenetyczne może ich nie ujawnić. Ważne w takim przypadku jest zastosowanie cytogenetycznych technik molekularnych, takich jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) [15, 16]. Obecnie wytyczne European LeukemiaNet (ELN) zachęcają do podjęcia pogłębionych badań przypadków podwyższonego ryzyka cytogenetycznego, jednak w codziennej praktyce nie nakazują jednoznacznie zróżnicowania początkowych terapii [6].

W opisywanym przez nas przypadku doszło do translokacji złożonej angażującej 5 chromosomów: 1, 6, 9, 17 oraz 22. Powstałej fuzji genów *BCR* i *ABL1* towarzyszyła utrata genu *ABL1* na zmienionym chromosomie 9. Wynikiem translokacji złożonej



Rycina 4. Zmiany odsetka komórek Ph+ w badaniu kariotypowym oraz FISH w trakcie leczenia

było również zaburzenie struktury krótkiego ramienia chromosomu 17. Gen *TP53*, zlokalizowany w tym rejonie, jest jednym z najważniejszych supresorów nowotworów. Utrata jego funkcji może być głównym czynnikiem oporności na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz wpływać na progresję choroby [12–14]. Wykazany przez nas udział chromosomu 17 w translokacji wariantowej, spowodował utratę fragmentu obszaru 17p13 z nietypowym zaburzeniem genu *TP53*, mogącym być funkcjonalnie równoważnym utracie jednej jego kopii. Równocześnie potwierdzono nieobecność mutacji genu *TP53*. Utrata *TP53*, zachodząca zwykle w wyniku utworzenia i(17q), jest cechą ostrzegającą o możliwości niepowodzenia leczenia TKI [5]. Utratę *TP53* w wyniku vPh opisywali też inni autorzy [13]. W analizowanym przypadku nie stwierdzono w wyjściowym badaniu molekularnym nietypowego transkryptu fuzji ani też mutacji w genie fuzyjnym po niepowodzeniu leczenia 1. linii.

Uznaje się powszechnie, że u chorych na PBSz w fazie przewlekłej, niepowodzenie terapii imatynibem wynika najczęściej z obecność mutacji onkogenu *BCR-ABL1* [18]. Próby wykazania wpływu typu transkryptu *BCR-ABL1* na wynik leczenia nie wykazały istotnych różnic w tym zakresie, choć wskazywano, że pacjenci z transkryptem b2a2 wykazywali lepsze wyniki przeżycia bez zdarzeń niepożądanych (EFS) [18, 19].

W trakcie leczenia 1. linii u pacjenta stwierdzono brak odpowiedzi na imatynib, a następnie słabą odpowiedź na leczenie 2. linii (dazatynib). Jak wiadomo, najwięcej problemów terapeutycznych sprawiają chorzy, u których stwierdzono nieskuteczność następujących po sobie dwóch linii leczenia [20], jednak w opisywanym przypadku leczenie nilotynibem w 3 linii okazało się skuteczne.

Obserwowano już powodzenie leczenia nilotynibem u pacjentów z delecją *TP53* opornych na imatynib [21]. Niedawne badania wykazały, że nilotynib jest skuteczniejszy niż imatynib w podnoszeniu poziomu p53 w surowicy u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [22]. Tak więc przyczyna niepowodzenia leczenia 1. i 2. linii w opisywanym przypadku wynika najprawdopodobniej z utraty jednej funkcjonalnej kopii genu *TP53*, którą wykazano w badaniu FISH. Przy nieobecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL1* i braku mutacji genu *TP53*, niepowodzenie terapii mogło być związane z utratą funkcji *TP53* w wyniku translokacji złożonej. Analiza przedstawionego przypadku potwierdza zasadność stosowania rozszerzonego badania cytogenetycznego w obecności translokacji złożonych vPh lub nietypowych zmian wtórnych podczas diagnostyki PBSz. Dzięki temu można wskazać tych pacjentów, u których ryzyko wystąpienia choroby jest większe.

W świetle powyższych wniosków potwierdza się szczególna waga wspólnego rozpatrywania wyników diagnostyki i monitorowania leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, uzyskanych metodami analizy cytogenetycznej i molekularnej z poszerzonymi możliwościami diagnostyki NGS. Należy podkreślić, że ograniczanie analizy zaburzeń genetycznych do jednej tylko, nawet najbardziej innowacyjnej techniki,

grozi pominięciem istotnych danych, mających wpływ na przebieg i powodzenie leczenia. I tak, do dziś problemem pozostaje standaryzacja metody diagnostycznej w technice NGS, a ponadto brak dostępnych komercyjnie, kompletnych paneli diagnostycznych dla przewlekłej białaczki szpikowej. Kluczowa więc staje się ścisła współpraca pomiędzy ośrodkami diagnostycznymi i klinicznymi. Po to, aby wypracować skuteczniejsze strategie leczenia pacjentów z podwyższonym ryzykiem i wyeliminować zagrożenie związane z wyborem nieoptymalnego sposobu terapii.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Agnieszka Chudy
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Samodzielna Pracownia Cytogenetyki
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: agnieszka.chudy1@gmail.com

Otrzymano: 30 kwietnia 2020
Zaakceptowano: 15 czerwca 2020

Piśmiennictwo

1. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. Hematologia. 2010; 1(3): 195–218.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018; 93(3): 442–459, doi: 10.1002/ajh.25011, indexed in Pubmed: 29411417.
3. Alhuraiji A, Kantarjian H, Boddu P, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2018; 93(1): 84–90, doi: 10.1002/ajh.24943, indexed in Pubmed: 29027261.
4. Caren H. Cytogenetics of Chronic Myelogenous Leukemia. US Pharm. 2008; 33(7 Oncology suppl): 14–22.
5. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2016; 127(22): 2742–2750, doi: 10.1182/blood-2016-01-690230, indexed in Pubmed: 27006386.
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
7. Hellmann A. VI.F Przewlekła białaczka szpikowa. In: Gajewski P. ed. Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1771.
8. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. Lancet Haematol. 2015; 2(5): e186–e193, doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4, indexed in Pubmed: 26688093.
9. Sacha T, Foryciarz K. Diagnostyka i ocena skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Hematologia. 2010; 1(3): 219–228.
10. Cohen N, Rozenfeld-Granot G, Hardan I, et al. Subgroup of patients with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia characterized by a deletion of 9q proximal to ABL gene: expression profiling, resistance to interferon therapy, and poor prognosis. Cancer Genet Cytogenet. 2001; 128(2): 114–119, doi: 10.1016/s0165-4608(01)00412-5, indexed in Pubmed: 11463449.
11. Allen-Proctor K, Ruckdeschel E, Naous R. A novel three-way Philadelphia Variant t(9;22;17)(q34;q11.2;q12) in chronic myeloid leukemia: A case report. Mol Clin Oncol. 2018; 8(2): 300–301, doi: 10.3892/mco.2017.1529, indexed in Pubmed: 29435292.
12. Wendel HG, de Stanchina E, Cepero E, et al. Loss of p53 impedes the antileukemic response to BCR-ABL inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(19): 7444–7449, doi: 10.1073/pnas.0602402103, indexed in Pubmed: 16651519.
13. Kokate P, Dalvi R, Mandava S. A complex three-way translocation with deletion of the TP53 gene in a blast crisis chronic myeloid leukemia patient. J Cancer Res Ther. 2015; 11(4): 1037, doi: 10.4103/0973-1482.144372, indexed in Pubmed: 26881646.
14. Studniak E, Zajączek S. Rola genu P53 i delecji w obszarze 17p w powstawaniu i przebiegu białaczek i zespołów mielodysplastycznych. Acta Haematol Pol. 2011; 42(4): 629–638.
15. Bennour A, Saad A, Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016; 97: 263–274, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.020.
16. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood. 2011; 117(25): 6793–6800, doi: 10.1182/blood-2011-01-328294, indexed in Pubmed: 21447834.
17. Weisberg E, Manley P, Mestan J, et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. Br J Cancer Suppl. 2006; 94(12): 1765–1769, doi: 10.1038/sj.bjc.6603170.
18. de Almeida Filho TP, Maia Filho PA, Barbosa MC, et al. Does BCR-ABL transcript type influence the prognosis of patients in chronic myelogenous leukemia chronic phase? Hematol Transfus Cell Ther. 2019; 41(2): 114–118, doi: 10.1016/j.htct.2018.10.003, indexed in Pubmed: 31079657.
19. Pagnano KB, Miranda EC, Delamain MT, et al. Influence of BCR-ABL Transcript Type on Outcome in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(11): 728–733, doi: 10.1016/j.clml.2017.06.009, indexed in Pubmed: 28822797.
20. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2015; 39(1): 58–64, doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.005, indexed in Pubmed: 25466286.
21. Al-Achkar W, Wafa A, Moassass F, et al. A novel dic (17;18) (p13.1;q11.2) with loss of TP53 and BCR/ABL rearrangement in an Imatinib resistant chronic myeloid leukemia. Mol Cytogenet. 2012; 5(1): 36, doi: 10.1186/1755-8166-5-36, indexed in Pubmed: 22901309.
22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Buhadilly AK. p53 Gene (NY-CO-13) Levels in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: The Role of Imatinib and Nilotinib. Diseases. 2018; 6(1), doi: 10.3390/diseases6010013, indexed in Pubmed: 29370077.