

## Трансформация вторичного миелодиспластического синдрома в атипичный хронический миелолейкоз у больной острым миелоидным лейкозом

С.В. ГРИЦАЕВ, И.И. КОСТРОМА, И.М. ЗАПРЕЕВА, А.В. ШМИДТ, С.А. ТИРАНОВА, В.А. БАЛАШОВА, И.С. МАРТЫНКЕВИЧ, Ж.В. ЧУБУКИНА, Н.Ю. СЕМЕНОВА, А.В. ЧЕЧЕТКИН

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, Москва, Россия

### Аннотация

Осложнением интенсивной цитостатической терапии может быть развитие вторичной миелоидной неоплазии. Наиболее частыми вариантами вторичных неоплазий являются острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром. Развитие вторичного атипичного хронического миелолейкоза (АХМЛ) — крайне редкое явление. Приведено описание трансформации вторичного миелодиспластического синдрома через 6 мес после его диагностики в АХМЛ. Развитие АХМЛ сопровождалось дополнительной хромосомной абберацией в виде моносомии 17-й хромосомы. Мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CaIR* не выявлено. Сделано заключение о вариабельности клинического течения вторичных миелодных неоплазий.

*Ключевые слова:* вторичный миелодиспластический синдром, вторичный атипичный хронический миелолейкоз.

## Transformation of secondary myelodysplastic syndrome to atypical chronic myeloid leukemia in a female patient with acute myeloid leukemia

S.V. GRITSAEV, I.I. KOSTROMA, I.M. ZAPREEV, A.V. SHMIDT, S.A. TIRANOVA, V.A. BALASHOVA, I.S. MARTYNKEVICH, ZH.V. CHUBUKINA, N.YU. SEMENOVA, A.V. CHECHETKIN

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Secondary myeloid neoplasia may be a complication of intensive cytostatic therapy. The most common types of secondary neoplasias are acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. The development of secondary atypical chronic myeloid leukemia (aCML) is an extremely rare phenomenon. The paper describes transformation of secondary myelodysplastic syndrome to aCML 6 months after its diagnosis. The development of aCML was accompanied by additional chromosomal aberration as monosomy of chromosome 17. No mutations in the *JAK2*, *MPL*, and *CaIR* genes were detected. It is concluded that the clinical course of secondary myeloid neoplasias is variable.

*Keywords:* secondary myelodysplastic syndrome, secondary atypical chronic myeloid leukemia.

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток  
Ара-Ц — citarabin  
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток  
АХМЛ — атипичный хронический миелолейкоз

ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
КМ — костный мозг  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
МДС — миелодиспластический синдром  
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз  
ХТ — химиотерапия

Интенсификация индукционной и постремиссионной терапии — принципиальное условие повышения выживаемости больных онкогематологическими заболеваниями [1]. Назначение мегадоз цитостатиков способствует максимальной редукции патологического клона, а длительная поддерживающая терапия удерживает резидуальные лейкозные клетки на уровне, сопряженном с минимальной вероятностью развития рецидива. При этом значительная кумулятивная доза химиопрепаратов может явиться причиной развития вторичных неоплазий [2–4]. Не исключен и другой сценарий негативного воздействия агрессивной химиотерапии (ХТ), а именно селекция предшествующих (суб-) клонов [5, 6].

Наиболее частыми вариантами вторичных неоплазий являются миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

В классификации ВОЗ от 2001 г. предложены 2 варианта вторичных ОМЛ и МДС в зависимости от провоцирующего фактора, в качестве которых выступают алкилирующие препараты (циклофосфан, алкеран) и/или лучевая терапия и ингибиторы топоизомеразы (этопозид, антрациклины) [3].

В первом случае вторичные неоплазии выявляются через 4–7 лет после соответствующего лечения, проявляются преимущественно в виде МДС или ОМЛ с диспластическими изменениями, в большинстве случаев характеризуются несбалансированными хромосомными абберациями, в основном  $-5/5q-$  и  $-7/7q-$  и отличаются рефрактерностью к ХТ.

Во втором случае вторичные неоплазии представлены преимущественно ОМЛ, отличительными признаками которого являются короткий латентный период (медиана 2–3 года), моноцитарная природа бластных клеток, сбалансированные хромосомные абберации в виде транслокаций с частым вовлечением 11q23 или 21q22 и эффективность начальной ХТ, идентичной результатам лечения больных ОМЛ *de novo* с соответствующим кариотипом.

В классификации ВОЗ от 2008 г. не рекомендовано выделять самостоятельные варианты вторичных МДС и ОМЛ, так как большие могут получать любые из перечисленных лекарственных средств [4]. Кроме того, повреждающее действие на гемопоэтические клетки оказывают и другие цитостатики, например, антиметаболиты: 6-меркаптопурин, метотрексат, флударабин, цита-

рабин [7, 8]. Не исключено развитие вторичных неоплазий вследствие применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [8—10]. Применение ГКСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь и в посттрансплантационном периоде для укорочения периода агранулоцитоза в совокупности с миелоаблативным режимом кондиционирования рассматривается как возможная причина развития вторичных неоплазий после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [11].

Вторичные МДС и ОМЛ возникают у 0,8—6,2% больных хроническими лимфолифферативными неоплазиями и множественной миеломой при наблюдении в течение 20 лет. Вторичные МДС и ОМЛ составляют 10—20% от общего числа миелоидных неоплазий [6]. Менее чем у 5% больных вторичными неоплазиями могут диагностироваться другие, чем МДС и ОМЛ, варианты заболеваний. Описаны случаи вторичного Ph+ хронического миелолейкоза, смешанных миелоидных неоплазий (МДС/МПН). Причина разнообразия в характере молекулярно-генетических повреждений, определяющих клинико-гематологический фенотип вторичной неоплазии, эффективность ХТ, морфологические особенности при трансформации [7, 11—17].

В литературе приведены единичные случаи вторичного атипичного хронического миелолейкоза (АХМЛ). Так, А. Takeshita и соавт. [18] описали 61-летнего больного острым промиелоцитарным лейкозом, у которого после достижения полной ремиссии развился вторичный АХМЛ, трансформировавшийся в последующем в М0 вариант ОМЛ. S. Wang и соавт. [19] у 10 (8%) из 134 больных АХМЛ и неклассифицируемым МДС/МПН зафиксировали указание в анамнезе на предшествующее назначение ХТ и/или лучевой терапии (варианты заболевания не уточнены).

В связи с этим несомненный практический интерес представляет собственное наблюдение, когда АХМЛ явился результатом естественного развития вторичного МДС.

Больная Л., 67 лет, в ноябре 2012 г. госпитализирована в гематологическую клинику ФГБУ РосНИИГТ ФМБА в связи с бластемией, выявленной на фоне прогрессирующей слабости, кровоточивости десен и геморрагий на коже.

При поступлении состояние тяжелое. Бледность кожи и слизистых оболочек. На коже туловища и конечностей петехии и экхимозы разной степени давности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс ритмичный, 94 уд/мин. Приглушенный I тон. В легких везикулярное дыхание. Печень и селезенка не пальпируются.

В анализе крови гемоглобин 108 г/л, лейкоциты  $206 \cdot 10^9$ /л из них бласты 97%, тромбоциты  $34 \cdot 10^9$ /л. В пунктате костного мозга (КМ) миелокарициты  $178 \cdot 10^9$ /л, бласты 94,4%. В 41% бластных клеток положительная реакция на активность миелопероксидазы и в 95% бластных клеток положительная реакция на фосфолипиды, PAS-реакция отрицательная. Иммунофенотип бластных клеток CD34<sup>-</sup>, DR<sup>-</sup>, суМРО<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>.

Кариотип 46, XX [20]. Выявлена мутация FLT3-TKD. Мутаций FLT3-ITD и в гене *NPM1*, а также слитых генов (*BCR/ABL*)

p190 и (*BCR/ABL*) p210 не обнаружено. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови 5,75 мккат/л (верхняя граница нормы 3,3 мккат/л).

Диагностирован ОМЛ без созревания, соответствующий М1 варианту по классификации FAB. Прогноз по шкале ELN промежуточный [20].

После подписания больной информированного согласия инициирован прием гидроксимочевины в суточной дозе 100 мг/кг и аллопуринола 600 мг/сут, проведены 3 сеанса бластафереза. Назначен курс ХТ, в котором по причине быстрого снижения содержания лейкоцитов доза цитарабина (Ара-Ц) уменьшена на 50%: по 100 мг внутривенно 2 раза в день в течение 5 последовательных дней в комбинации с идарубицином по 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3 последовательных дней.

При контрольном обследовании, проведенном через 1 мес после завершения ХТ, содержание бластов в миелограмме 1,6%, мутация FLT3-ITD не обнаружена. Констатирована полная ремиссия.

В последующем проведено 2 курса 7+3 с круглосуточным внутривенным введением Ара-Ц по 100 мг/м<sup>2</sup>/сут и болкусном внутривенным введением митоксантрона по 12 мг/м<sup>2</sup> и 2 консолидирующих курса монотерапии Ара-Ц в суммарной дозе 6 г/м<sup>2</sup> на курс.

В июне 2013 г. на фоне сохраняющейся полной ремиссии осуществлена заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. Для праймирования использована комбинация циклофосфана в суммарной дозе 2 г/м<sup>2</sup> с ГКСФ. В сентябре 2013 г. после миелоаблативного режима кондиционирования BuCpH выполнена аутоТГСК. Восстановление кроветворения зафиксировано на 18—25-й день. Начата поддерживающая терапия интерфероном-α по  $1 \cdot 10^6$  МЕ 3 раза в неделю.

С декабря 2012 г. по июль 2014 г. отмечены следующие лабораторные находки: тромбоцитопения ( $40—70$ ) $\cdot 10^9$ /л, ассоциированная с интерферонотерапией. Дисплазия единичных клеток нейтрофильного ростка как следствие ХТ. Нормальный кариотип. Отсутствие мутаций в генах *FLT3* и *NPM1*.

В августе 2014 г., т.е. через 19 мес после констатации полной ремиссии, в контрольной миелограмме бласты составили 14,8%. В анализе крови лейкоцитов  $3,7 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов  $15 \cdot 10^9$ /л, бластов нет. Кариотип нормальный. Мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* не обнаружено. Диагностирован поздний рецидив ОМЛ. Назначен реиндукционный курс 7+3: Ара-Ц 100 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день и идарубицин 12 мг/м<sup>2</sup>/сут.

Через 1 мес после окончания ХТ гемоглобин 96 г/л, лейкоциты  $4,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $144 \cdot 10^9$ /л, в пунктате КМ миелокарициты  $175 \cdot 10^9$ /л, бласты 0,4%. Констатирована вторая ремиссия ОМЛ. Обращало внимание наличие в миелограмме более 10% клеток нейтрофильного ряда с признаками дисгранулопоэза в виде пельгероидности ядер созревающих форм и скудности специфической зернистости в цитоплазме нейтрофилов, а также умеренных проявлений дизэритропоэза в виде присутствия мегало-бластоидных элементов.

Проведены второй курс 7+3 и консолидирующий курс монотерапии Ара-Ц в дозе 8 г на курс. Одновременно отмечены нарастание признаков дизэритропоэза, появление микрогенераций мегакариоцитов с гиполобулярным ядром, тенденция к тромбоцитопении. При очередном цитогенетическом исследовании в 20 проанализированных метафазах обнаружена делеция длинного плеча 5-й хромосомы del(5)(q14q31). Активность ЛДГ в сыворотке крови в пределах нормы. По совокупности результатов исследования в феврале 2015 г., т.е. через 26 мес после верификации ОМЛ, диагностирован вторичный МДС. По критериям, разработанным в MD Anderson Cancer Center, вариант прогноза промежуточный, вероятность безлейкозной выживаемости в течение одного года 84% [21].

#### Сведения об авторах:

Грицаев Сергей Васильевич — г.н.с. клинического отд. гематология  
Запорева Ирина Михайловна — врач клинического отд. гематология

Шмидт Александр Владимирович — врач клинического отд. гематология

Тиранова Софья Александровна — врач клинико-диагностической лаб.

Балашова Валентина Андреевна — с.н.с. лаб. по изучению лейкозов

Мартынкевич Ирина Степановна — рук. молекулярно-генетической лаб.

Чубукина Жанна Викторовна — с.н.с. лаб. клинической иммунологии

Семенова Наталья Юрьевна — н.с. лаб. по изучению лейкозов

Четкин Александр Викторович — дир. ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

#### Контактная информация:

Кострома Иван Иванович — м.н.с. клинического отд. гематология; 193024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16; e-mail: obex@ Rambler.ru

## Основные показатели периферической крови и КМ

Дата	Периферическая кровь						КМ						
	Нб, г/л	л, ·10 <sup>9</sup> /л	бласты, %	НН, %	тр., ·10 <sup>9</sup> /л	ЛДГ, мккат/л	дисплазия			НР, %	бласты, %	мутации	кариотип
							НР	ЭР	МР				
Ноябрь 2012 г.	108	206	97		34	5,75					94,4	FLT3-TKD+	46,XX [20]
Январь 2013 г.	93	7,4			345	3,08				66,8	0,8	FLT3-TKD-	46,XX [20]
Июнь 2013 г.	100	5,7			178					57,6	0,8		46,XX [20]
Август 2014 г.	93	3,7			15	3,18				55,6	14,8		46,XX [20]
Февраль 2015 г.	90	5,1			23	3,08	+	+	+	59,8	1,2		46,XX,del(5) (q14q31) [20]
Сентябрь 2015 г.	114	13,2		15	244	6,1	+	+	+	83,8	0,4	JAK2V617F- MPLW551L- CALR(del,ins)-	45,XX,del(5) (q14q31),-17 [20]

Примечание. НН — незрелые нейтрофилы; НР — нейтрофильный росток; ЭР — эритроидный росток; МР — мегакарициты. Дисплазия (+) — ≥10% клеток с морфологическими признаками дисплазии.

Больной назначен децитабин по 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно однократно в сутки в течение 5 последовательных дней. При госпитализации для проведения 3-го курса выявлена треххрестовая цитопения, из-за чего введение децитабина отложено. На фоне коррекции показателей крови развился пароксизм мерцательной аритмии, не купированный внутривенным введением кордарона. Констатирован переход мерцательной аритмии в постоянную форму.

С мая 2015 г. больная переведена на терапию малыми дозами Ара-Ц по 20 мг подкожно каждые 12 ч в течение 10–14 дней. Прием леналидомида, назначение которого было обосновано персистирующей del(5q), сопровождался развитием кожной реакции II–III степени, которая возобновилась при попытке повторного применения. В анализах крови сохранялись умеренная анемия и тромбоцитопения, диспластические изменения в нейтрофилах и тромбоцитах. Периодически проводились трансфузии донорских эритроцитов.

В сентябре 2015 г., т.е. через 6 мес после диагностики вторичного МДС, в крови гемоглобин 114 г/л, тромбоциты 244·10<sup>9</sup>/л, лейкоциты 13,2·10<sup>9</sup>/л, из них миелоциты 5%, метамиелоциты 10%, палочкоядерные 13%, сегментоядерные 65%, лимфоциты 5%, моноциты 2%. При морфологическом исследовании периферической крови выявлены анизо- и пойкилоцитоз, полихроматофилия и базофильная пунктация эритроцитов, со стороны клеток гранулоцитарного ряда — пельгероидность ядер и скудность специфической зернистости в цитоплазме. В пунктате КМ миелокарициты 140·10<sup>9</sup>/л. В миелограмме клетки нейтрофильного ряда 83,8%, клетки эритроидного ряда 10,6%, мегакарициты 30 в препарате. При цитогенетическом исследовании обнаружена моносомия 17-й хромосомы. Кариотип 45,XX,del(5)(q14q31),-17 [20]. Мутации JAK2V617F, MPLW551L и CALR (del, ins) не выявлены. Концентрация ЛДГ в сыворотке крови 6,6 мккат/л. Печень и селезенка не увеличены.

Отдельные показатели периферической крови и КМ представлены в **таблице**.

Обнаруженные изменения сохранялись в последующие месяцы наблюдения, содержание лейкоцитов повышалось до 40·10<sup>9</sup>/л. Персистирующий характер лейкоцитоза >13·10<sup>9</sup>/л, циркуляции незрелых миелоидных клеток в количестве >10%, выраженных признаков дисгранулопоэза в отсутствие моноцитоза, базофилии и слитого гена *BCR/ABL* служили основанием для диагностики трансформации вторичного МДС в АХМЛ.

В связи с отсутствием избытка костномозговых бластов продолжены циклы терапии малыми дозами Ара-Ц, к которой добавлен прием гидроксимочевины в межкурсовый период. Периодически для коррекции анемии проводятся трансфузии донорских эритроцитов.

Алгоритм лечения больных ОМЛ дает возможность выбора интенсивности лечебного пособия [1]. Для пожилых больных наиболее часто используемой опцией является терапия низкой интенсивности, что обусловлено сопутствующими заболеваниями и неблагоприятными хромосомными aberrациями, ассоциированными с низкой эффективностью индукционных курсов [22, 23]. Напротив, при благоприятных условиях приоритетными признаются стандартные протоколы ХТ, применение которых существенно повышает выживаемость [24].

В свою очередь агрессивная ХТ рассматривается как принципиальное, но не единственное условие возникновения вторичных неоплазий. Дополнительными являются механизмы, обуславливающие генетическую нестабильность, вероятность развития которых увеличивается с возрастом. Это нарушение процессов восстановления ДНК, внутриклеточного метаболизма и транспортировки цитостатиков, укорочение длины теломер, развитие ОМЛ из предшествующего МДС [7, 11, 25].

Предполагается, что прогнозировать развитие вторичных неоплазий можно посредством молекулярно-генетического мониторинга, используя методы детекции минимального объема клонального гемопоэза до клинико-гематологической манифестации. К ним относятся стандартное кариотипирование, FISH и изучение профиля экспрессии генов [26]. В этом случае появляется возможность кардинально изменить лечебную тактику: выполнить трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) вместо запланированной аутоТГСК, исключить цитостатики с повреждающим кроветворные клетки и клетки гемопоэтического микроокружения действием.

Описанный случай еще раз подтверждает клинико-гематологическую вариабельность вторичных миелоидных неоплазий, которые могут быть представлены не только МДС и ОМЛ, но и АХМЛ.

Необходимо отметить, что в отличие от упоминаний в литературе, когда АХМЛ был первым проявлением вторичной неоплазии [18, 19], в собственном наблюдении АХМЛ — результат дальнейшего развития вторичного МДС. Обнаружение клональной эволюции с появлением дополнительной хромосомной aberrации в клетках с ранее детектированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы дает основание предполагать выраженную генетическую нестабильность с возникновением дополнительных молекулярно-генетических повреждений, чем селекцию нового клона на фоне продолжающейся терапии.

Международной рабочей группой по изучению смешанных миелоидных неоплазий сделано заключение об отсутствии молекулярных aberrаций специфичных для больных АХМЛ. Тем не менее не исключено, что развитие АХМЛ может быть сопряжено с мутацией генов *SETBP1* или *ASXL1* [27, 28]. Установлено, что в

отличие от больных ювенильным миеломоноцитарным лейкозом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом мутация гена *SETBP1* является более частой находкой у больных АХМЛ: в 3, 6—15 и 25% случаях соответственно [27]. Напротив, мутации генов *CBL*, *CSF3R*, *SRSF2* и *TET2* происходят редко [29].

Для прогнозирования течения АХМЛ разными авторами предложены практически одни и те же показатели [19, 30, 31]. Снижение общей выживаемости ассоциировано с возрастом  $\geq 65$  лет, количеством гемоглобина менее 100 г/л, лейкоцитозом  $\geq 50 \cdot 10^9$ /л и высоким процентным содержанием незрелых клеточных элементов в периферической крови. Негативными факторами безлейкозной выживаемости являются зависимость от трансфузий донорских эритроцитов, спленомегалия, избыточное содержание костномозговых бластов. Возможно ли применять данные критерии для оценки прогноза вторичного АХМЛ, неизвестно, тем более что среди выделенных параметров отсутствуют данные цитогенетического исследования.

Лечение больных с вторичными неоплазиями предполагает 3 опции: поддерживающая терапия, ХТ и аллоТГСК. S. Lim и соавт. [32] приводят результаты аллоТГСК у 10 больных МДС/МПН, включая 2 больных АХМЛ, с медианой возраста 43 года (28—53 лет). При медиане наблюдения в 47,5 мес 5-летняя общая, безрецидивная и «бессобытийная» выживаемость составила 42,2, 51,9 и 46,7% соответственно. Так как основной причиной неэффективности лечения был рецидив, развившийся преимуще-

ственно после режима кондиционирования со сниженной интенсивностью, авторы делают заключение о целесообразности применения миелоаблативных режимов. При невозможности выполнения аллоТГСК эффективными могут оказаться гипометилирующие препараты, иммуномодуляторы, ингибиторы JAK1/2 [27, 33, 34]. Так, К. Дао и соавт. [34] описали 75-летнего больного с диагнозом АХМЛ и мутацией *CSF3R-T618I*, у которого прием руксолитиниба с постепенным увеличением суточной дозы с 20 до 40 мг сопровождался улучшением соматического статуса, уменьшением размеров селезенки, увеличением количества гемоглобина и тромбоцитов.

## Заключение

Представленный случай свидетельствует о вариабельности клинического течения вторичных миелоидных неоплазий. В частности, продемонстрирована возможность возникновения АХМЛ как этапа естественного развития вторичного МДС. Дальнейшее накопление результатов молекулярно-генетического мониторинга и данных изучения функционального состояния клеток гемопоэтической ниши позволит расшифровать механизмы формирования клинко-гематологического фенотипа вторичной неоплазии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н., Троицкая В.В., Соколова А.Н., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Баранова О.Ю., Лапин В.А., Константинова Т.С., Самойлова О.С., Капорская Т.С., Шатохин С.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2014;(прил. 2).
2. Абдулкадыров К.М., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С., Мартынкевич И.С., Тиранова С.А., Блинов М.Н., Стельмашенко Л.В., Пестерова В.В. Вторичный миелодиспластический синдром у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2004;76(7):85-87.
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-2302.  
doi:10.1182/blood-2002-04-1199
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute myeloid leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.  
doi:10.1182/blood-2009-03-209262
5. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, Lamprecht TL, Shen D, Hundal J, Fulton RS, Heath S, Batty JD, Kieco JM, Ding L, Mardis ER, Westervelt P, DiPersio JF, Walter MJ, Graubert TA, Ley TJ, Druley TE, Link DC, Wilson RK. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2014;518(7540):552-555.  
doi:10.1038/nature13968
6. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, Routbort MJ, Peng J, Tang G, Goswami M, Young KH, Singh R, Medeiros LJ, Kantarjian HM, Luthra R, Wang SA. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. *J Hematol Oncol*. 2015;8:45.  
doi:10.1186/s13045-015-0139-z
7. Czader M, Orazi A. Therapy-related myeloid neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(3):410-425.  
doi:10.1309/AJCPD85MCOHHCQM
8. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wolfner A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol*. 2011;162(4):792-805.  
doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01100.x
9. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, Wang J, Tsai WY, McBride R, Bennett CL, Grann VR. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of the granulocyte colony-stimulating factor during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):196-205.  
doi:10.1093/jnci/djk028
10. Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, Delalogue S, Shamsaldin A, Linossier C, Clisant S, de Vathaire F, Fenaux P, Hill C. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):292-300.  
doi:10.1200/jco.2006.05.9048
11. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013;40(6):666-675.  
doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.013
12. Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(7):407-418.  
doi:10.1093/jnci/88.7.407
13. Alsop S, Sander WG, Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1576-1580.  
doi:10.1016/j.humpath.2007.05.018
14. Singh ZN, Huo D, Anastasi J, Smith SM, Karrison T, Le Beau MM, Larson RA, Vardiman JW. Therapy-related myelodysplastic



- syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(2):197-205.  
doi:10.1309/nq3pmv4u8yv39jw
15. Satake N, Ishida Y, Otoh Y, Hinohara S, Kobayashi H, Sakashita A, Maseki N, Kaneko Y. Novel MLL-CBP fusion transcript in therapy-related chronic myelomonocytic leukemia with a t(11;16)(q23;p13) chromosome translocation. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;20(1):60-63.  
doi:10.1002/(sici)1098-2264(199709)20:1<60::aid-gcc9>3.3.co;2-o
  16. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52.  
doi:10.1182/blood-2002-11-3343
  17. Larson RA. Cytogenetics, not just previous therapy, determines the course of therapy-related myeloid neoplasms. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2300-2302.  
doi:10.1200/JCO.2011.41.1215
  18. Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Sahara N, Matsui H, Ohnishi K, Beppu H, Ohtsubo K, Horii T, Maekawa M, Inaba T, Ohno R. Deletion 6p23 and add(11)(p15) leading to NUP98 translocation in a case of therapy-related atypical chronic myelocytic leukemia transforming to acute myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;152(1):56-60.  
doi:10.1016/j.cancergencyto.2003.10.002
  19. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D, Weinzierl E, Hatem J, Jaso J, Kanagal-Shamanna R, Stingo FC, Patel KP, Mehrotra M, Bueso-Ramos C, Young KH, Dinardo CD, Verstovsek S, Tiu RV, Bagg A, Hsi ED, Arber DA, Foucar K, Luthra R, Orazi A. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(17):2645-2651.  
doi:10.1182/blood-2014-02-553800
  20. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474.  
doi:10.1182/blood-2009-07-235358
  21. Quintas-Cardama A, Daver N, Kim H, Dinardo C, Jabbour E, Kadia T, Borthakur G, Pierce S, Shan J, Cardenas-Turanzas M, Cortes J, Ravandi F, Wierda W, Estrov Z, Faderl S, Wei Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):401-410.  
doi:10.1016/j.clml.2014.03.001
  22. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Аксенова В.Б., М.В. Москаленко, Запреева И.М. Возрастные особенности кариотипа больных острым миелоидным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2011;83(1):51-55.
  23. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Петрова Е.В., Запреева И.М., Тиранова С.А., Потихонова Н.А. Комплексный кариотип — маркер крайне неблагоприятного прогноза у больных острыми миелоидными лейкозами и развернутыми вариантами миелодиспластического синдрома старше 70 лет с высоким индексом коморбидности. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):16-21.
  24. Bories P, Bertoli S, Berard E, Laurent J, Duchayne E, Sarry A, Delabesse E, Beyne-Rauzy O, Huguet F, Recher C. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*. 2014;89(12):244-252.  
doi:10.1002/ajh.23848
  25. Fern L, Pallis M, Carter GI, Seedhouse C, Russell N, Byrne J. Clonal haemopoiesis may occur after conventional chemotherapy and is associated with accelerated telomere shortening and defects in the NQO1 pathway; possible mechanisms leading to an increased risk of t-AML/MDS. *Br J Haematol*. 2004;126(1):63-71.  
doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05006.x
  26. Li L, Li M, Sun C, Francisco L, Chakraborty S, Sabado M, McDonald T, Gyorffy J, Chang K, Wang S, Fan W, Li J, Zhao LP, Radich J, Forman S, Bhatia S, Bhatia R. Altered hematopoietic cell gene expression precedes development of therapy-related myelodysplasia/acute myeloid leukemia and identifies patients at risk. *Cancer Cell*. 2011;20(5):591-605.  
doi:10.1016/j.ccr.2011.09.011
  27. Mughal TI, Cross NC, Padron E, Tiu RV, Savona M, Malcovati L, Tibes R, Komrokji RS, Kiladjan JJ, Garcia-Manero G, Orazi A, Mesa R, Maciejewski JP, Fenaux P, Itzykson R, Mufti G, Solary E, List AF. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2015;100(9):1117-1130.  
doi:10.3324/haematol.2014.114660
  28. Hu W, Wang X, Yang R, Xie Y, Zhang Z, Lu H, Wu L, Lai M, Yu K. A novel mutation of SETBP1 in atypical chronic myeloid leukemia transformed from acute myelomonocytic leukemia. *Clin Case Rep*. 2015;3(6):448-452.  
doi:10.1002/ccr3.243
  29. Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, Jeromin S, Haferlach C, Kern W, Schnittger S. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(12):245-246.  
doi:10.3324/haematol.2014.113159
  30. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, Smith TL, Glassman A, Albitar M, Scappini B, Rios MB, Keating MJ, Beran M. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2002;95(8):1673-1684.  
doi:10.1002/cncr.10832
  31. Breccia M, Biondo F, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91(11):1566-1568.
  32. Lim SN, Lee JH, Lee JH, Kim DY, Kim SD, Kang YA, Lee YS, Lee KH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood Res*. 2013;48:178-184.  
doi:10.5045/br.2013.48.3.178
  33. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И., Аксенова В.Ю., Петрова Е.В., Сергеев А.Н., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М. Децитабин: уроки, извлеченные из опыта лечения больных миелоидными неоплазиями. *Клиническая онкогематология*. 2012;3:225-231.
  34. Dao KH, Solti MB, Maxson JE, Winton EF, Press RD, Druker BJ, Tyner JW. Significant clinical response to JAK1/2 inhibition in a patient with CSF3R-T618I-positive atypical chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*. 2014;3(2):67-69.  
doi:10.1016/j.lrr.2014.07.002

Поступила 19.01.2016