

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ. ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ, ПРОГНОЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Валиев Т.Т.¹, Ширин А.Д.,^{2*} Кохно А.В.³, Антипова А.С.⁴, Баранова О.Ю.⁴, Френкель М.А.⁴, Палладина А.Д.⁴, Сенченко М.А.⁴

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² ООО «ЛЕОВИТ нутрио», 127410, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. На протяжении последних десятилетий был разработан ряд классификаций и их обновлений для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС). Миелоидные новообразования (МН) после предшествующей терапии других заболеваний имели разные обозначения. В 5-й редакции классификации ВОЗ указанные новообразования определены как МН после цитотоксической терапии (пЦ-МН). Проблема выбора терапии пЦ-МН во многом связана с ранее проведенным лечением первого онкологического заболевания.

Цель: представить трудности классификации МН, индуцированных предшествующей цитотоксической химиотерапией онкогематологического заболевания и солидной опухоли, а также сложности определения прогноза и выбора метода лечения.

Основные сведения. Описаны наблюдения МДС после химиотерапии ОМЛ и ОМЛ после противоопухолевой терапии остеосаркомы. Подробно изложены анамнез, диагностические процедуры, обоснован выбор лечения. Обсуждается стратификация риска больных МН, ассоциированными с предшествующей цитотоксической терапией.

Ключевые слова: вторичные острые миелоидные лейкозы, вторичные миелодиспластические синдромы, миелоидные новообразования после цитотоксической химиотерапии, этиология, патогенез, клинико-лабораторные признаки, прогноз, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Валиев Т.Т., Ширин А.Д., Кохно А.В., Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Палладина А.Д., Сенченко М.А. Острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы, ассоциированные с предшествующей цитотоксической терапией. Характерные черты, прогноз и подходы к лечению. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):97–113. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-97-113>

ACUTE MYELOID LEUKEMIAS AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH PREVIOUS CYTOTOXIC THERAPY. CHARACTERISTIC FEATURES, PROGNOSIS, AND TREATMENT APPROACHES

Valiev T.T.¹, Shirin A.D.^{2*}, Kokhno A.V.³, Antipova A.S.⁴, Baranova O.Yu.⁴, Frenkel M.A.⁴, Palladina A.D.⁴, Senchenko M.A.⁴

¹ Pediatric Oncology and Hematology Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

² LLC "LEOVIT nutria", 127410, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Over the past decades, a number of classifications and their updates have been developed for acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS). Myeloid neoplasms (MN) after previous therapy for other diseases had different designations. The fifth edition of the WHO classification provides the most accurate definition of these neoplasms — MN post cytotoxic therapy (MN-pCT). The problem of choosing therapy for these MN is largely related to previous treatment of the first oncological disease.

Aim: to present the difficulties of classifying MN induced by previous cytotoxic chemotherapy of a hematologic malignancy and a solid tumor, as well as the difficulties of determining the prognosis and choosing a treatment method.

Main findings. Clinical cases of MDS after chemotherapy of AML and AML after anticancer treatment of osteosarcoma are described. The anamnesis, diagnostics procedures are reported in detail, and the choice of therapy is justified. Risk stratification of patients with MN associated with previous cytotoxic therapy is discussed.

Keywords: secondary acute myeloid leukemia, secondary myelodysplastic syndromes, myeloid neoplasms post cytotoxic therapy, etiology, pathogenesis, clinical and laboratory signs, prognosis, treatment

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Valiev T.T., Shirin A.D., Kokhno A.V., Antipova A.S., Baranova O.Yu., Frenkel M.A., Palladina A.D., Senchenko M.A. Acute Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes associated with previous cytotoxic therapy. characteristic features, prognosis, and treatment approaches. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):97–113 [in Russian]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-97-113>

Введение

Классификации и терминология. С момента публикации первой классификации острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС) до настоящего времени миелоидные новообразования (МН), диагностированные после цитотоксической терапии, имели различные названия: вторичные, связанные с предшествующей терапией (т-МДС и т-ОМЛ), и МН после цитотоксической терапии (пЦТ-МДС и пЦТ-ОМЛ). Во франко-американо-британской (ФАБ) классификации в 1982 г. [1] был выделен так называемый вторичный МДС, который развивается после воздействия на организм проникающей

радиации и/или химиопрепаратов и в большинстве случаев характеризуется фиброзом и гипоплазией костного мозга с большим количеством кольцевых сидеробластов. В отношении ОМЛ и МДС в классификации ВОЗ от 2001 г. стали использовать термины «ОМЛ и МДС, связанные с терапией» [2, 3].

В одной из первых работ, посвященной этому варианту ОМЛ, описаны характерные признаки: высокая частота вовлечения разных миелоидных ростков кроветворения и частые аномалии кариотипа, сложности классификации и низкая вероятность ответа на терапию [4]. В классификации ВОЗ от 2017 г. [5] исполь-

зовали 2 термина: «вторичные миелоидные новообразования (в-МН)», к которым относятся вторичные МДС, ОМЛ и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН), а также «миелопролиферативные новообразования, связанные с предшествующей терапией», объединяющие МДС, ОМЛ, МДС/МПН. Согласно классификации ВОЗ 2022 г. [6], различают в-МН с наследственной предрасположенностью, которые объясняются унаследованными или возникающими *de novo* герминальными мутациями [5], и МН, возникающие вторично, после цитотоксической терапии.

Отечественная терминология в-МН представлена в публикации З.П. Асауленко и соавт. [7]. МН с наследственной (герминальной) предрасположенностью детально рассматриваются в классификации ВОЗ от 2017 г. [5], согласно которой выделяют три группы новообразований: 1) МН с наследственной предрасположенностью без предшествующего заболевания или органной дисфункции, при которых идентифицируются герминальные мутации *CEBPA* и *DDX41*; 2) МН с наследственной предрасположенностью и ранее существовавшими нарушениями тромбоцитов, при которых идентифицируются герминальные мутации *RUNX1*, *ANKRD26* и *ETV6*; 3) МН с наследственной предрасположенностью и другими органными дисфункциями. Эта группа МН включают варианты с герминальной мутацией *GATA2* и другие МН. Также выделяют «классические» синдромы наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям с мутациями *TP53* и *CHEK2*, которые могут привести к развитию МН [8].

Наиболее точно индуцированный характер клональных нарушений гемопоэза отражает термин «миелоидные новообразования (МДС, ОМЛ и МДС/МПН) после цитотоксической терапии (пЦТ-МН)» [6]. Однако он еще не получил повсеместного распространения. Больше распространение имеют термины «ОМЛ и МДС, связанные с терапией», или т-ОМЛ и т-МДС. Под термином «цитотоксичность» понимается эффект, вызывающий лизис клеток в результате воздействия химиопрепаратов или лучевого воздействия. Цитотоксические препараты по Международной анатомо-терапевтической-химической классификации обозначены кодом L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» [9]. В настоящей статье использовано понятие «цитотоксическая химиотерапия» [6]. Наряду с экспериментальными работами, характеризующими канцерогенный эффект химиопрепаратов, имеются описания МН после цитотоксической терапии злокачественных опухолей и неонкологических заболеваний [10–14].

Эпидемиология. Частота т-МН составляет 10–20% от всех случаев ОМЛ, МДС и МДС/МПН [5], т-ОМЛ — от 2 до 10% от всех ОМЛ [4], а т-МДС — 10–15% от всех МДС [15]. Наиболее частыми со-

лидными опухолями, предшествующими ОМЛ, являются рак молочной железы, рак легкого, рак яичек, рак яичников [11]. При исследовании архива Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) [16] были проанализированы данные 2964 больных ОМЛ, у 8% были предшествующие опухоли системы крови, включая МДС, а также лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, истинная полицитемия. Риск манифестации т-МН повышался через 1–5 лет после проведенной химиотерапии [12], а после выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток — через 1–2 года, по истечении 10 лет этот риск уменьшался [17, 18]. Таким образом, частота развития т-МН определяется сроками наблюдения за больными, получающими противоопухолевую терапию, и канцерогенным потенциалом цитотоксических препаратов. Наиболее часто т-ОМЛ развиваются после лечения неходжкинских лимфом (4,80%), рака молочной железы (до 4,97%), острого лимфобластного лейкоза у детей (2,90%), а также герминогенных опухолей (1,90%), рака легких (1,90%) и др. [19]. Особый интерес представляют случаи ОМЛ, возникшие только после хирургического лечения злокачественных опухолей [16].

Анализ данных литературы и собственных наблюдений представлен в статье Е.В. Домрачевой и соавт. [14], согласно которым к неонкологическим заболеваниям, по поводу которых назначались цитотоксические химиопрепараты, относятся аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, псориаз и другие нозологии. Частота возникновения индуцированных терапией МН постепенно возрастала в результате повышения эффективности лучевой и интенсивной химиотерапии с или без инфузии гемопоэтических стволовых клеток и увеличения продолжительности жизни больных онкологическими, онкогематологическими и неонкологическими заболеваниями [16].

Этиология. К этиологическим факторам т-МН, согласно классификации ВОЗ 2017 г. [5], помимо лучевой терапии и проникающей радиации относят следующие цитотоксические агенты: алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид, производные нитрозомочевины, хлорамбуцил, бусульфид, карбоплатин, цисплатин, дакарбазин, прокарбазин, кармустидин, митомицин С, тиотепа, ломустин); ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, тенипозид, доксорубин, даунорубин, митоксантрон, амсакрин, актиномицин); антиметаболиты (тиопурины, микофенолата мофетил, флударабин); антитубулиновые препараты, особенно в комбинации с другими агентами (винкристин, винбластин, виндезин, паклитаксел, доцетаксел). В классификации ВОЗ-2022 [6] к факторам, индуцирующим МН, отнесены ингибиторы PARP1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1): олапариб, нирапариб, рупапариб, талазопариб.

Опубликованы сообщения о «вторых» злокачественных опухолях, включая МН, после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором [20–23], которые были зарегистрированы в системе отчетности о нежелательных явлениях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [24, 25]. Однако к причинно-следственной связи «вторых» опухолей и терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором следует относиться с осторожностью, поскольку она проводится после предшествующей химиотерапии, обладающей канцерогенным эффектом.

Особенности т-МДС. Согласно ФАБ-классификации [1], характерными чертами МДС, развившимися после предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии, являются гипоклеточный костный мозг, наличие фиброза стромы, а также высокая частота обнаружения в костном мозге кольцевых сидеробластов. Другие исследователи [26] к типичным проявлениям т-МДС относят высокую частоту обнаружения мультилинейной дисплазии. Отмечены значимые различия в частоте обнаружения хромо-

сомных аномалий при МДС *de novo* и т-МДС [27] (табл. 1).

Медиана латентного периода между лучевым лечением первого заболевания и диагностикой т-МН больше, чем после химиотерапии или комбинированного химиолучевого лечения (11,2 и 7,1 мес. соответственно, $p = 0,0005$). Применение ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих препаратов ассоциировано с более короткой продолжительностью латентного периода по сравнению с использованием только алкилирующих препаратов (медианы латентного периода 6,0 и 8,4 года соответственно, $p = 0,02$) [28].

Особенности т-ОМЛ. Особенности т-ОМЛ после терапии ингибиторами топоизомеразы II включают более короткий латентный период между предшествующим заболеванием и диагностикой т-ОМЛ (2–3 года), манифестацию лейкоза без стадии МДС и более благоприятный ответ на интенсивную индукционную терапию. Транслокации с участием генов *KMT2A* в 11q23.3 или *RUNX1* в 21q22.1 достаточно распространены в этой подгруппе [13]. Для большинства наблюдений т-ОМЛ после алкилирующих препаратов характерен латент-

Таблица 1. Различия в частоте хромосомных аномалий при МДС *de novo* и МДС, связанных с терапией [27]
Table 1. Differences in the frequency of chromosomal abnormalities in MDS *de novo* and therapy-related MDS [27]

Хромосомные aberrации Chromosomal aberrations	Частота хромосомных aberrаций, % Frequency of chromosomal aberrations, %		
	МДС <i>de novo</i> MDS <i>de novo</i> (n=1377)	МДС, связанные с терапией Therapy-related MDS (n=252)	p
Количество хромосомных аномалий Number of chromosomal abnormalities	12	21	<0,01
Гипердиплоидный кариотип Hyperdiploid karyotype	26	13	<0,001
Частичные утраты хромосом/Partial chromosome losses			
Del (5q), изолированная Del (5q), sole	13	6,3	0,001
Del (7q) Del (7q)	5,0	9,9	0,005
Del (20q), изолированная Del (20q), sole	3,7	0,8	0,01
Полные утраты хромосом/Complete chromosome losses			
Моносомия хромосомы 5 Monosomy of chromosome 5	6,7	16	<0,001
Моносомия хромосомы 7 Monosomy of chromosome 7	12	35	<0,001
Моносомия хромосомы 7 изолированная Monosomy of chromosome 7, sole	5,7	12	<0,001
Моносомия хромосомы 18 Monosomy of chromosome 18	3,9	8,7	0,002
Потеря хромосомы Y, изолированная Loss of Y chromosome, sole	7,6	1,8	0,02
Другие хромосомные aberrации/Other chromosomal aberrations			
Трисомия хромосомы 8 Trisomy of chromosome 8	21	9,5	<0,001
Der (17p)	3,5	6,3	<0,02

Примечания: МДС — миелодиспластические синдромы, Del — делеция, Der — дериват.

Notes: MDS — myelodysplastic syndromes, Del — deletion, Der — derivative.

ный период, который составляет 5–10 лет, фаза МДС, наличие неблагоприятных аномалий кариотипа ($-5/\text{del}(5q) -7/\text{del}(7q)$), резистентность к терапии и неблагоприятный прогноз [2]. Т-ОМЛ могут наблюдаться как у детей, так и у взрослых [19, 29]. Имеются данные о более старшем возрасте больных т-ОМЛ по сравнению с ОМЛ *de novo* [30, 31].

При т-ОМЛ может быть меньшее количество лейкоцитов [30–32], при патоморфологическом исследовании костного мозга выявляют повышенную клеточность с незначительным фиброзом, но также описана сниженная клеточность вплоть до аплазии. Иммунофенотипические исследования костного мозга не обнаруживают характерные признаки т-ОМЛ. Наиболее значимыми являются изменения кариотипа: чрезвычайно высокая частота аномального клонального кариотипа до 75–96% по сравнению с 50–59% при ОМЛ *de novo*, а также преобладание прогностически неблагоприятных цитогенетических аномалий, таких как делеция или утрата части хромосом 5 и/или 7 или сложный кариотип [19]. При сравнительном анализе крупных когорт больных т-ОМЛ ($n = 200$) и ОМЛ *de novo* ($n = 2653$) выявлены различия: при т-ОМЛ чаще отмечены аномальный кариотип ($p < 0,0001$), $t(9;11)$ ($p < 0,0001$), -5 или $\text{del}(5q)$ ($p = 0,005$), -7 ($p = 0,008$), $\text{del}(7q)$ ($p = 0,001$), аномалии $17p$ ($p < 0,0001$), сложный кариотип ($p < 0,0001$), моносомный кариотип ($p < 0,0001$) и реже мутации *NPM1* ($p < 0,0001$), а также внутренние tandemные дупликации *FLT3* ($p = 0,0005$) [30–32].

Прогностические факторы при т-МДС и стратификация риска. Большинство прогностических инструментов для МДС были разработаны только для МДС *de novo* [33–35]. Исключением является система прогноза MD Anderson (MDAPSS) [36]. В большинстве работ анализировали общую группу т-МДС и т-ОМЛ в связи с включением т-МДС в группу т-МН [37, 38]. Существует точка зрения, что исключение т-МДС из общей группы МДС может ограничивать принятие правильных клинических решений, препятствовать эпидемиологическим и биологическим исследованиям [39]. Анализ когорты больных т-МДС ($n = 2087$) [40] обнаружил, что классификация ВОЗ для МДС *de novo* позволяет предсказать время до трансформации в ОМЛ и выживаемость больных т-МДС ($p < 0,001$). Результаты анализа цитогенетических исследований, классификаций и прогностических шкал подтвердили, что т-МДС гетерогенны, как и МДС *de novo*. В группе т-МДС чаще встречались больные с высоким (22%) и очень высоким (31%) риском по шкале IPSS-R [34], в то время как в группе МДС *de novo* их доля составила 14 и 12% соответственно. Проведенное исследование показало оправданность отдельной классификации и прогностической оценки для т-МДС [40].

Авторы MDAPSS [36] проанализировали данные 1915 больных МДС, включая больных хроническим

миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) с лейкоцитозом, вторичным МДС, т-МДС и первичными МДС с и без ранее проведенной терапии [36]. Только у 507 (26%) больных был первичный МДС без предшествующей терапии, для которого применима шкала IPSS [33]. Прогностическая шкала MDAPSS [36], включившая в себя общее состояние больного по шкале ECOG [41], возраст, количество бластных клеток, значения лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и особенности кариотипа, а также наличие трансфузий эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) донорской крови и/или концентратов тромбоцитов, позволила разделить больных на 4 группы в зависимости от медианы ОВ и доли больных, находящихся под наблюдением к 3 и 6 годам. Таким образом, исследователи предложили новую числовую модель оценки риска для больных МДС и ХММЛ, которая применима ко всем больным, а не только с МДС *de novo* без предшествующего лечения.

Логичным продолжением поиска факторов риска при т-МДС стала работа А. Quintás-Cardama и соавт. [42], в которой были проанализированы результаты обследования 281 больного. Исследование включало переменные, определяющиеся характеристиками больного и особенностями заболевания. В результате многофакторного анализа были выделены 7 независимых признаков, определяющих ОВ и беспрогрессивную выживаемость больных т-МДС: возраст ≥ 65 лет; общее состояние по ECOG [41] (2–4 балла); кариотип (-7 и/или сложный кариотип); варианты МДС по классификации ВОЗ-2001 [2, 3] (рефрактерная анемия с избытком бластов-1/2); концентрация гемоглобина < 110 г/л; тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$; потребность в гемотрансфузиях.

Шкала А. Quintás-Cardama и соавт. [42] принципиально отличается от IPSS-R [34] тем, что в нее включены характеристики больного (возраст и общее состояние). Нарушения кариотипа, учитываемые в этих системах, отличаются. Возможно, в основе разного прогноза МДС *de novo* и т-МДС лежат именно особенности генома неопластических клеток. Помимо аномалий хромосом 5 и 7, а также сложного кариотипа, прогностическим значением обладает мутация гена *TP53* [42, 43]. В любом случае различный прогноз при первичных и вторичных опухолевых заболеваниях объясняется еще не изученными биологическими характеристиками индуцированных (ятрогенных) новообразований. Отдельные случаи МДС могут быть отнесены к группе т-МН только на основании анамнеза терапии, хотя они могут быть лишь случайным совпадением, и на самом деле они относятся к МДС *de novo*. Данные некоторых наблюдений больных МДС не могут доказать причинно-следственную связь между терапией и развитием МДС [40].

Таким образом, следует разграничивать т-МДС от т-ОМЛ и т-МДС/МПН. Эти заболевания имеют схожую клиническую картину, но различаются

по молекулярному профилю и цитогенетическим характеристикам [44, 45].

Прогностические факторы при т-ОМЛ и стратификация риска. В большинстве исследований неблагоприятный прогноз при т-ОМЛ обусловлен неблагоприятным кариотипом и резистентностью к лечению, причины которой продолжают изучаться. Медиана выживаемости больных т-ОМЛ колеблется от 26,7 мес. (благоприятный кариотип) до 5,6 мес. (неблагоприятный кариотип). В значительной степени ОВ определяется не только характером ОМЛ (*de novo* или связанный с предшествующей терапией), но и цитогенетическими характеристиками опухолевого клона, по крайней мере, при использовании стандартной по интенсивности химиотерапии. Полученные результаты многофакторного анализа отражают худший прогноз не только при т-ОМЛ ($p = 0,001$), но и при неблагоприятном кариотипе ($p < 0,0001$) [46].

В исследовании из США [47] оценили факторы, связанные с латентным периодом (между предшествующим заболеванием и диагностикой т-ОМЛ). Была разработана комплексная прогностическая модель для оценки ОВ больных т-ОМЛ. Медиана латентного периода составила 5,6 года (диапазон 0,5–38,4 года). У 64% больных была достигнута полная ремиссия (ПР), а медиана ОВ составила 10,7 мес. На короткую продолжительность латентного периода влияли возраст > 55 лет и предшествующее лечение ингибиторами митоза (антитубулиновые препараты). Неблагоприятный кариотип, предшествующее лимфопрролиферативное или аутоиммунное заболевание, возраст > 60 лет и тромбоцитопения $< 30 \times 10^9/\text{л}$ на момент верификации диагноза т-ОМЛ ассоциировались с низкой ОВ.

Продолжительность жизни больных т-МДС и т-ОМЛ определяется прогнозом этих т-МН и особенностями первого заболевания. Определение продолжительности латентного периода наиболее правильно от начала цитотоксической терапии, а не от сроков диагностики первого заболевания.

Лечение т-МДС. Несмотря на применение различных стратегий с использованием стандартной химиотерапии или гипометилирующих агентов (ГМА), единственным методом излечения МДС является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [48]. Результаты алло-ТГСК сравнивали как в группах больных МДС, ранее получавших лучевое лечение или химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний системы крови, солидных опухолей, с наличием в анамнезе незлокачественных заболеваний системы крови или иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, так и в группе больных МДС *de novo*, включая вариант трансформации в ОМЛ. Авторы работы не обнаружили значительных различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) и летальности, не связанной с рецидивом. Это

может указывать на отсутствие влияния этиологии заболевания на результат лечения, т.е. результат алло-ТГСК не зависел от того, возникает ли заболевание *de novo* или в анамнезе имеются указания на цитотоксическое или иммуносупрессивное лечение первого заболевания или наличие предшествующих незлокачественных заболеваний системы кроветворения [49].

Последующий анализ базы данных Международного центра исследований трансплантации костного мозга включил 323 больных т-МДС и 545 больных т-ОМЛ, которым была проведена алло-ТГСК с 1990 по 2004 г. Основными факторами риска, которые неблагоприятно повлияли на БРВ и ОВ, были возраст старше 35 лет, неблагоприятный кариотип, отсутствие ремиссии ко времени алло-ТГСК или поздний (продвинутый) вариант т-МДС и доноры, отличные от НЛА-идентичных сиблингов [50]. Аналогичные данные были представлены Европейским обществом по трансплантации костного мозга [51]. При анализе групп с т-МДС и т-ОМЛ трехлетняя вероятность рецидива и летальность, не связанная с рецидивом, составила 31 и 37% соответственно. Основными факторами риска рецидива были: отсутствие ремиссии ко времени алло-ТГСК ($p = 0,002$), неблагоприятный кариотип ($p = 0,005$), пожилой возраст ($p = 0,03$) и индуцированный характер МДС ($p = 0,04$). Трехлетние ОВ и БРВ составили 35 и 33% соответственно [51].

Лечение т-ОМЛ. Частота полного ответа у больных т-ОМЛ (28–50%) меньше, чем у больных ОМЛ *de novo* (65–80%) [19]. Эта разница может быть обусловлена биологическими особенностями опухолевых клеток помимо кариотипа [46]. Эту идею подтверждают схожие результаты индукционной терапии в общей группе больных вторичным ОМЛ, т-ОМЛ и ОМЛ *de novo*. Кроме того, анализ показателей ПР, ОВ и БРВ с учетом возраста, цитогенетических аномалий, функционального состояния и количества лейкоцитов показал, что наличие ОМЛ, возникшего из МДС, МПН или после цитотоксической терапии, как такового может даже утратить прогностическое значение. В этой связи больным вторичным ОМЛ и т-ОМЛ может быть предложена терапия по передовым протоколам лечения ОМЛ *de novo* [52]. Индукционное лечение т-ОМЛ включает комбинированный режим химиотерапии: сочетание цитарабина с антрациклинами, «FLAG», комбинация ГМА и ингибитора BCL2 — венетоклакса. [53–56]. Результаты лечения могут быть улучшены за счет алло-ТГСК, иммунотерапии, а также препаратов таргетного действия. В настоящее время единственным препаратом, утвержденным для лечения впервые диагностированного т-ОМЛ, в США и Европе является СРХ-351 (Vuxeos®). Он представляет собой инкапсулированные в липосомы даунорубин и цитарабин [57]. Препарат СРХ-351 рекомендован для индукционной терапии взрослых/пожилых больных т-ОМЛ [58]. Рекомендации по лечению т-ОМЛ

должны быть основаны на функциональном состоянии больного, которое в большинстве случаев определяется возрастом, сопутствующими заболеваниями, осложнениями ранее проведенной терапии, статусом первого заболевания, а также биологических особенностями т-ОМЛ.

Цель настоящего сообщения — представить трудности классификации МН, индуцированных предшествующей цитотоксической химиотерапией онкогематологического заболевания и солидной опухоли, а также сложности определения прогноза и выбора метода лечения.

Клиническое наблюдение 1

У больного Д., 40 лет, в августе 2016 г. на основании цитологического (бластные клетки 78%, в ряде бластных клеток выявляли палочки Ауэра), цитохимического (реакции на пероксидазу и липиды были положительные в 100% бластных клеток, гликоген в диффузной форме, неспецифическая эстераза отсутствовала), иммунофенотипического (CD117⁺CD13⁺CD33⁺CD34⁺суCD3⁻CD7⁻CD19⁻), цитогенетического (кариотип: 46, XY [ср20]), молекулярно-генетического (мутации *FLT3/ITD* и *FLT3/D835* при качественном определении методом полимеразной цепной реакции в реальном времени не обнаружены, при прямом секвенировании по Сэнгеру выявлена биаллельная мутация гена *CEBPA*) исследований был установлен диагноз: ОМЛ *de novo* с биаллельной мутацией *CEBPA*. Группа благоприятного прогноза по ELN от 2017 г. [59].

Противоопухолевая терапия включала 2 курса индукции ремиссии по программе «7 + 3» [60] с августа по октябрь 2016 г., после которых была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ). В качестве

консолидации ремиссии проведено 4 курса «HiDAC» [61, 62] с ноября 2016 г. по май 2017 г. В период с июля 2017 по январь 2022 г. сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ-негативный статус. В феврале 2022 г. в клиническом анализе крови выявлена макроцитарная гиперхромная анемия (гемоглобин — 83 г/л). При обследовании в марте 2022 г. сохранялись клинические и лабораторные признаки изолированной анемии (гемоглобин — 68 г/л, эритроциты — $1,66 \times 10^{12}/л$), зависимость от трансфузий ЭСК.

Исследование обмена железа в марте — апреле 2022 г. выявило повышение концентраций эндогенного эритропоэтина до 1250,00 мМЕ/мл (норма 2,59–18,50 мМЕ/мл), ферритина до 528 мкг/л (норма 20–250 мкг/л) и уменьшение концентрации трансферрина до 1,81 г/л (норма 2,15–3,66 г/л). При исследовании аспирата костного мозга от 23.03.2022: костный мозг — нормоклеточный, бластные клетки — 0,6%, отмечалось сужение гранулоцитарного ростка с наличием признаков дисгранулоцитопоза более чем в 10% клеток в виде пельгеризации нейтрофилов; эритроидный росток был расширен, дизэритропоэз выявлен в > 10% эритрокариоцитов, число сидеробластов увеличено до 77%, из них 63% — кольцевые формы; мегакариоциты выявлялись в достаточном количестве, дисмегакариоцитопоз в виде одноядерных мегакариоцитов и клеток с сепарированными ядрами (рис. 1, 2).

При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании костного мозга выявлены: повышенная клеточность (100%), нарушение гистоархитектоники костного мозга в сочетании с выраженной гиперплазией эритроидного ростка со сдвигом созревания влево и признаками дизэритропоэза, дисгранулоцитопоза, дисмегакариоцитопоза (увеличение количества мегакариоцитов с признаками полиморфизма:

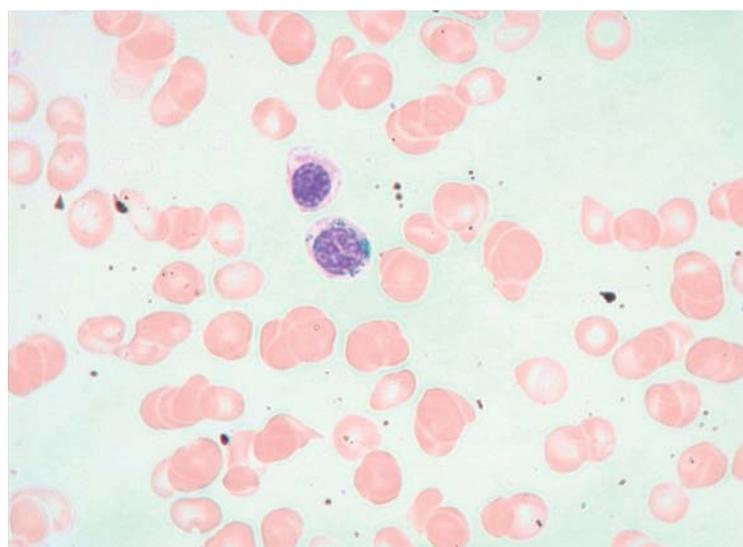


Рисунок 1. Миелодиспластический синдром. Аспират костного мозга больного Д. Кольцевой сидеробласт. Окраска берлинской лазурью, $\times 1000$

Figure 1. Myelodysplastic syndrome. Bone marrow smear of patient D. Ring sideroblast. Prussian blue stain, $\times 1000$

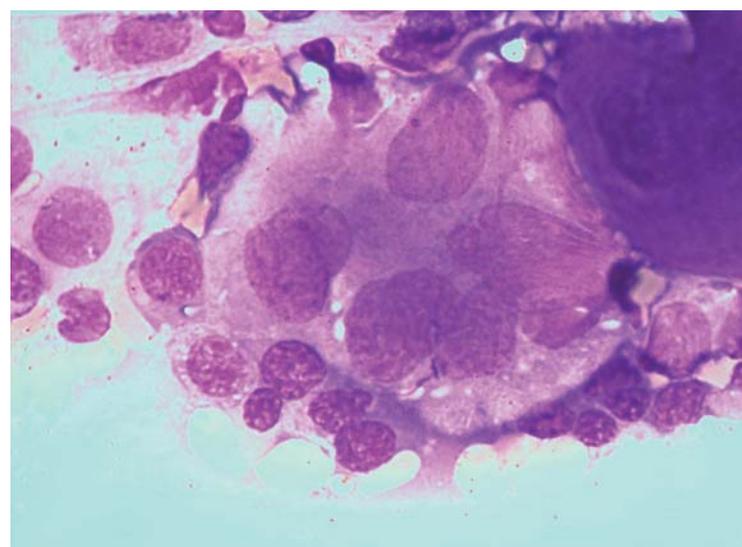


Рисунок 2. Миелодиспластический синдром. Аспират костного мозга больного Д. Аномальный мегакариоцит (признаки дисплазии): сепарированные ядра. Окраска по Романовскому — Гимзе, $\times 1000$

Figure 2. Myelodysplastic syndrome. Bone marrow smear of patient D. Abnormal megakaryocyte (dysplasia features): multiple nuclei. Romanovsky — Giemsa stain, $\times 1000$

гиполобулированные, голаядерные формы с гиперхромными ядрами и гиперлобулированные формы), при реакции с анти-CD117, CD34 определялись единичные позитивные бластные клетки, что характерно для МДС с мультилинейной дисплазией (рис. 3).

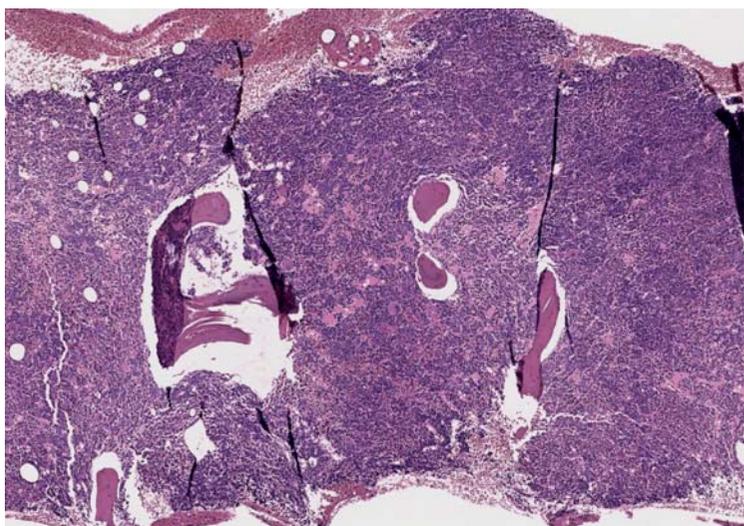
Было выполнено обследование 28.03.2022. При стандартном цитогенетическом исследовании — кариотип: 46, XY [cp20], при молекулярно-цитогенетическом исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization — FISH*) с использованием зондов: XL t (3;3) GATA2/MESOM DF, 5q⁻ (5q31;5q33), 7q⁻ (7q22;7q36), XCE 8, 20q⁻ (PTPRT (20q12)/20q11, TP53 (17p13)/SE 17 нарушений не обнаружено. При молекулярно-генетическом исследовании клеток костного мозга биаллельная мутация гена *CEBPA*, которая определялась ранее, не обнаружена, при этом выявлена новая мутация — мутация гена *SF3B1*.

При ультразвуковом исследовании: увеличение размеров селезенки (131×49 мм), косой вертикальный размер печени — 149 мм, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, хронический холецистит, хронический панкреатит. Таким образом, в результате комплексного обследования у больного были выявлены: клональное кроветворение миелоидной направленности, которое отсутствовало ранее — новая мутация: мутация гена *SF3B1*, сопряженная с МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС–МД) согласно классификации ВОЗ-2017 [5] при отсутствии ранее определявшейся биаллельной мутации гена *CEBPA*; дисплазия во всех ростках миелопоэза более чем в 10% клеток при морфологических исследованиях, кольцевые сидеробласты более 15%, гиперплазия костного мозга;

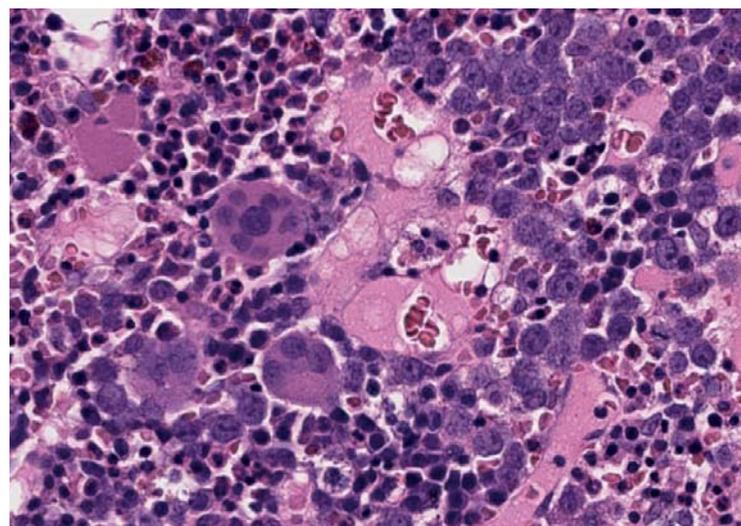
нарушение гистоархитектоники костного мозга; повышение содержания эндогенного эритропоэтина; нарушение обмена железа. Был установлен диагноз: «МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией с мутацией *SF3B1* (МДС-КС–МД), связанный с предшествующим лечением ОМЛ. ОМЛ с биаллельной мутацией *CEBPA* (2 курса «7 + 3», 4 курса HiDAC (2016–2017 гг.). Полная клинико-гематологическая и МОБ-негативная ремиссия (2016 г.)». В соответствии с классификацией ВОЗ 5-го пересмотра [6] диагноз был сформулирован как: «миелодиспластическое новообразование после цитотоксической терапии с низким количеством бластных клеток и мутацией *SF3B1* (MDS-*SF3B1*)». Латентный период от начала лечения ОМЛ до диагностики МДС составил 65 мес.

При стратификации в соответствии с прогностическими шкалами IPSS, WPSS, IPSS-R, LR-PSS и MDAPSS [33–36, 63] больной МДС-КС–МД был отнесен к группе благоприятного прогноза, несмотря на его вторичный характер. Что касается прогностической модели для МДС, связанных с предшествующей терапией [42], то данный вариант заболевания следует отнести к группе промежуточного риска. Прогноз больного был определен как принципиально благоприятный.

Учитывая изолированную анемию, увеличенное количество кольцевых сидеробластов в костном мозге $\geq 15\%$ и концентрацию эндогенного эритропоэтина > 500 мМЕ/мл, была начата терапия для группы благоприятного прогноза луспатерцептом в сочетании с трансфузиями ЭСК. Через 6 мес. после верификации диагноза т-МДС и через 2 мес. лечения луспатерцептом (в сентябре 2022 г.) состояние больного принци-



А/А



Б/Б

Рисунок 3. МДС с мультилинейной дисплазией. Трепанобиоптат костного мозга больного Д.: А — межтрабекулярные пространства с гиперклеточной гемопоэтической тканью, клеточность до 100%, окраска гематоксилином и эозином, $\times 2$; Б — выраженная гиперплазия эритроидного ростка со сдвигом созревания влево, крупные компактные островки эритропоэза, среди которых видны мегакариоциты с гиперлобулированными ядрами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Figure 3. MDS with multilineage dysplasia. Bone marrow histological study of patient D.: A — the intertrabecular spaces are filled with hypercellular hematopoietic tissue, the cellularity is up to 100%, H&E stain, $\times 2$; B — pronounced hyperplasia of the erythroid germ with a left shift of maturation, large compact islands of erythropoiesis are determined, among which megakaryocytes with hyperlobulated nuclei are visible, H&E stain, $\times 600$. H&E — Hematoxylin and Eosin

пиально не изменилось, кариотип 46, XY (20 метафаз), при FISH для исключения клональной эволюции заболевания: аномалии хромосомы 5 и 7 не выявлены, инверсия/транслокация с вовлечением локуса гена *EVII/3q26* не обнаружена, концентрация гемоглобина снизилась до 59 г/л, количество эритроцитов — до $1,52 \times 10^{12}/л$, а показатель эндогенного эритропоэтина повысился до 6400,00 мМ/мл, концентрация ферритина составила менее 1000 нг/мл. Таким образом, отмечено увеличение выраженности анемии и сохранение необходимости в гемотрансфузиях, что позволило констатировать неудачу лечения луспатерцептом по критериям IWG-2006 [64].

После морфологического и цитогенетического исследований клеток костного мозга, выполненных для исключения прогрессии, 06.12.2022 начато лечение леналидомидом в дозе 10 мг/сут., внутрь, 1–21 дни каждые 28 дней, и деферазироксом по 14 мг/кг/сут., внутрь, с учетом сохраняющейся зависимости от трансфузий ЭСК и наличия признаков развивающейся вторичной перегрузки железом. Проведено 4 курса лечения. Эффект через 5 мес. оценен как неудача терапии (концентрация гемоглобина составила 53 г/л с сохранением потребности в гемотрансфузиях ЭСК). Больной отказался от выполнения алло-ТГСК.

При молекулярно-генетическом исследовании костного мозга методом секвенирования нового поколения от 14.06.2023 обнаружена мутация *p.K159E* в 5 экзоне *TP53* ДНК-связывающего домена гена *TP53* при аллельной нагрузке (variant allele fraction, VAF) 8%. В связи с тем что была выявлена мутация только одного аллеля, квалифицировать этот случай как МДС с биаллельной инактивацией *TP53* (MDS-bi*TP53*), в соответствии с 5-м пересмотром ВОЗ-классификации МДС [6] не представляется возможным. Даже с учетом только одной этой мутации при стратификации по шкале IPSS-M [65] больной отнесен к категории умеренно высокого риска, и, учитывая отсутствие эффекта от двух линий терапии, была рекомендована терапия азациитидином в дозе 75 мг/м² 1–3-й дни или децитабином 20 мг/м² 1–3-й дни каждые 28 дней, всего 4–6 курсов, а также продолжение гемотрансфузионной терапии и прием деферазирокса. Отсутствие эффекта при терапии луспатерцептом и леналидомидом, возможно, было связано с мутацией одного аллеля *TP53*, что могло вызывать ослабление функции *p53*. Это диктует необходимость определения мутации *TP53* в дебюте заболевания, при резистентности к терапии и прогрессии МДС, а также, возможно, лечения по более интенсивным программам, включая ГМА в комбинации с венетоклаксом, которые находятся на этапе клинического исследования (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04401748) [66].

В приведенном наблюдении, несмотря на обнаружение мутации *TP53*, использование луспатерцепта и леналидомида было оправданно, поскольку мутация

была выявлена в небольшом количестве клеток, а клинически значимой была только анемия, без увеличения количества бластных клеток. Наличие этой мутации может объяснять резистентность к терапии данными препаратами, т.к. имеется сообщение о стабильности субклона с мутацией *TP53* при терапии леналидомидом [67]. Теоретический характер объяснения обусловлен тем, что резистентность при мутации *TP53* описана при использовании химиотерапевтических агентов. Однако для обнаружения резистентности к луспатерцепту и леналидомиду необходимо сравнение их эффективности у больных с и без мутации *TP53*.

Клиническое наблюдение 2

Больной Д., 14 лет, с 2019 г. проводили лечение по поводу остеосаркомы левой плечевой кости. Противоопухолевая терапия включала 4 курса неадывантной химиотерапии в комбинации цисплатина, метотрексата, ифосфамида и адриамицина с последующим выполнением радикальной операции в объеме плече-лопаточная резекция слева. Последующее лечение состояло из послеоперационной химиотерапии в различных сочетаниях метотрексата, ифосфамида, этопозиды, цисплатина и адриамицина. В июне 2021 г. был диагностирован первый локальный рецидив в мягких тканях левого плеча, и дальнейшая химиотерапия проводилась по схеме «ССЕ» (циклофосфамид, этопозид, карбоплатин). Получен частичный противоопухолевый ответ, но в январе 2022 г. при контрольном обследовании отмечены признаки локального второго рецидива. С учетом ранее проведенного лечения было принято решение о начале терапии ингибитором протеинкиназ, сорафенибом в дозе 400 мг/сут.

В марте 2022 г. при обследовании, включавшем позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, признаков патологической гиперметаболической активности не отмечено, что позволило констатировать полную ремиссию остеосаркомы. Общий клинический и биохимический анализы крови были в норме. В апреле 2022 г. стала нарастать слабость, при обследовании 25.05.2022 в общем анализе крови отмечен лейкоцитоз $13 \times 10^9/л$, с бластемией 68%, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты $82 \times 10^9/л$. С подозрением на острый лейкоз через 8 мес. после завершения химиотерапии остеосаркомы больная была направлена в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

При поступлении состояние было тяжелым, обусловленным интоксикационным и анемическим синдромами. Температура тела — 37,2 °С. Кожа и видимые слизистые были бледные, чистые, периферические лимфатические узлы (шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые) при осмотре и пальпации не увеличены, печень на 2 см выступала из-под края реберной дуги, селезенка на 1 см выступала из-под края

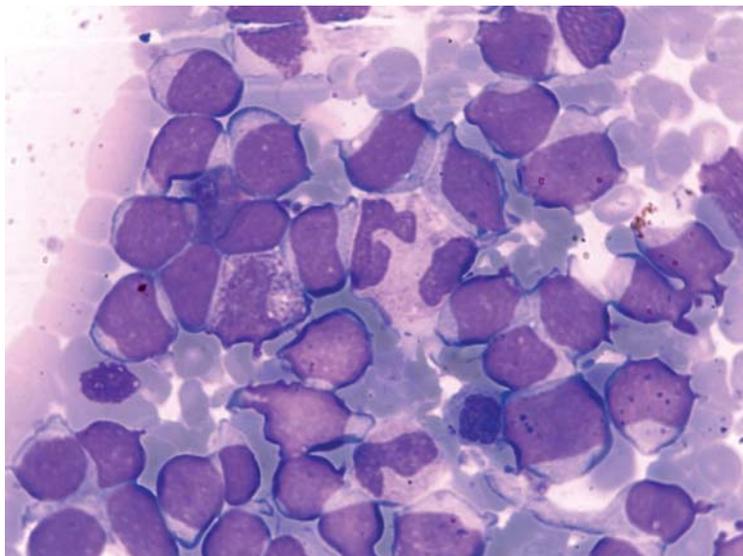


Рисунок 4. Острый миелоидный лейкоз. Аспират костного мозга больной Д. Визуализируются бластные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядрами неправильной и округлой формы с равномерным распределением хроматина. Цитоплазма в бластных клетках базофильная, отростчатая. Окраска по Романовскому — Гимзе, $\times 1000$

Figure 4. Acute myeloid leukemia. Bone marrow smear of patient D. Blast cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, irregular and round nuclear shapes with a uniform distribution of chromatin are visualized. The cytoplasm in blast cells is basophilic with pseudopod formation. Romanovsky — Giemsa stain, $\times 1000$

реберной дуги. В общем клиническом анализе крови 27.05.2022: гемоглобин 82 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $15 \times 10^9/л$, бластные клетки 74%, тромбоциты $71 \times 10^9/л$. По данным миелограммы костный мозг был гиперклеточный, бластные клетки — 81% (рис. 4).

При исследовании костного мозга методом проточной цитометрии определялась экспрессия опухолевыми клетками CD34 — 99,3%, CD13 — 95,2%, CD33 — 86,2%. Моноцитарные антигены были представлены CD64 — 2,1%, CD14 — 2,2%; Т-линейные антигены: CD7 — 10,8%; В-линейные антигены: CD19 — 3,1%; дополнительные антигены: CD38 — 89,9%, HLA-DR — 61,9%, CD123 — 5%, CD9 — 91,7%, CD56 — 16,1%. Эритроидные антигены: CD36 — 40,8%, gIa — 2,5%, CD71 — 63,1%. Мегакариоцитарные антигены: CD61⁺CD42a⁺ в 31,4%, CD42b в 50,4%, CD41a в 49,7%. Установлен вариант М7 по ФАБ-классификации [68]. Цитогенетическое исследование бластных клеток костного мозга при стандартном кариотипировании позволило выявить inv (3) (q21q26) и моносомию 7. При исследовании методом FISH данные aberrации были подтверждены и обнаружена перестройка гена *MESOM* (рис. 5, 6).

По данным компьютерной томографии, радиосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии внекостномозговых поражений при ОМЛ не отмечено, данных за рецидив остеосаркомы не было. При цитологическом исследовании ликвора данных за нейролейкемию не было. Проведенное обследование позволило диагностировать у больной Д. т-ОМЛ. Латентный период от начала лечения остеосаркомы до диагностики ОМЛ составил 35 мес. Установлен диагноз: «Острый

миелоидный лейкоз после предшествующей цитотоксической терапии с реаранжировкой гена *MESOM*, по степени дифференцировки — острый мегакариобластный лейкоз (по классификации ВОЗ-2022)» [5]. Таким образом, через 3 года после начала химиотерапии остеосаркомы диагностирован ОМЛ.

07.06.2022 была инициирована терапия по протоколу «AML-BFM-2004» [69]. На 15-й день от начала блока АЕ выполнена костномозговая пункция для оценки ответа на лечение. В миелограмме бластные клетки составили 3%, по данным определения МОБ методом проточной цитометрии опухолевая популяция бластных клеток — 6,25%. 12.07.2022 отмечено восстановление показателей крови, и было запланировано продолжение терапии по протоколу «AML-BFM-2004». Перед началом очередного курса было проведено цитологическое исследование костного мозга, по результату которого количество бластных клеток достигло 29%. В связи с рефрактерным к первой линии терапии течением ОМЛ больная переведена на лечение по схеме «FLAI» [70] (13.07.2022–17.07.2022).

29.08.2022, на 47-е сут. от начала блока «FLAI», в анализе крови отмечено некоторое увеличение количества лейкоцитов с 0,1 до $0,5 \times 10^9/л$, гемоглобин — 92 г/л, тромбоциты — $34 \times 10^9/л$ без трансфузионной поддержки. Проведено контрольное цитологическое исследование костного мозга, по результатам которого бластные клетки составили 32%. Полученный результат интерпретирован как рефрактерное ко второй линии терапии течение ОМЛ.

В качестве терапии третьей линии с 09.09.2022 по 13.09.2022 проведен курс гемтузумаба озогамидина в сочетании с флударабином. 26.09.2022, на 17-е сут. от начала терапии, в общем анализе крови выявлено 39% бластных клеток. Следовательно, несмотря на предпринятые попытки трех линий терапии, ответа на лечение не получено. Констатировано рефрактерное течение т-ОМЛ. В октябре 2022 г. больная была выписана из НИИ ДОГ под наблюдение врачей по месту жительства с рекомендациями по проведению симптоматической терапии и паллиативной химиотерапии в режиме: дексаметазон 5 мг/м² (1–4-й дни терапии), цитарабин 75 мг/м² (1–4-й дни терапии). Рекомендованные курсы проводились каждые 10 дней, но течение т-ОМЛ было рефрактерным к терапии, и 10.02.2023 г. наступила смерть больной.

Обсуждение

Т-МН следует рассматривать как злокачественные новообразования системы крови с известными этиологическими факторами и отличительными признаками, что следует учитывать при выборе терапии. Диагностика МН, ассоциированных с предшествующим цитотоксическим лечением, в большинстве случаев не связана с существенными трудностями. У большинства больных выявляют аномалии кариотипа из группы неблагоприятного прогноза и мутации

гена *TP53*, что может определять резистентное к проводимой терапии течение заболевания и короткую продолжительность жизни. В первом клиническом наблюдении больной по шкале IPSS-R [34] был отнесен к группе низкого риска, а по шкале IPSS-M [65] — к категории умеренно высокого риска. Для стратификации по шкале IPSS-M [65] желательно иметь данные молекулярно-генетического анализа по 16 генам, а лучше по 31 гену. Но даже наличие информации о мутациях в 2 генах, *SF3B1* и *TP53*, позволило изменить группу прогноза в сторону ее ухудшения.

Больные с мутацией *TP53* характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, а эффективные лекарственные средства (*TP53*-таргетная терапия) для такого варианта МДС или ОМЛ находятся еще на этапе разработки и клинических исследований. Второе клиническое наблюдение развития двух онкологических заболеваний у ребенка позволяет предположить наличие возможной герминальной мутации, приведшей к фатальному развитию событий.

Высказывается мнение о целесообразности создания отдельной классификации и прогностической шкалы для т-МДС [40]. Этот вопрос для т-ОМЛ остается нерешенным. Вторичная природа МН характеризуется неблагоприятным прогнозом. Однако диагнозы «т-ОМЛ и т-МДС» не всегда должны подразумевать заведомое отнесение больного к группе неблагоприятного прогноза, поскольку прогноз обусловлен целым рядом факторов, включая цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики. Тактика выбора лечения должна основываться на определении статуса первого заболевания, варианте т-МН, его принадлежности к группе риска в соответствии с прогностическими моделями. Также необходимо учитывать соматический статус больного. Однако предшествующее лечение может формировать рефрактерность к дальнейшей терапии. По этой причине больных т-МДС и т-ОМЛ, даже из группы благоприятного прогноза, следует рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для проведения алло-ТГСК. Трудность выбора правильной лечебной тактики обусловлена малым числом клинических исследований при т-МДС и т-ОМЛ, а также различным статусом первой опухоли.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность за консультации П. Б. Копнину, к.б.н., заведующему лабораторией цитогенетики отдела молекулярной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Е. М. Трещалиной, д.м.н., научному консультанту лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; В. А. Мисюрину, д.б.н., с.н.с. лаборатории проточной цитометрии ООО «ГеноТехнология», сотруднику отдела клеточной и молекулярной биологии, кампус Сульна, Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция;



Рисунок 5. ОМЛ, больная Д. Инверсия *inv (3) (q21 q26)*. FISH, $\times 1000$
Figure 5. Acute myeloid leukemia, patient D. Inversion *inv (3) (q21 q26)*. FISH, $\times 1000$

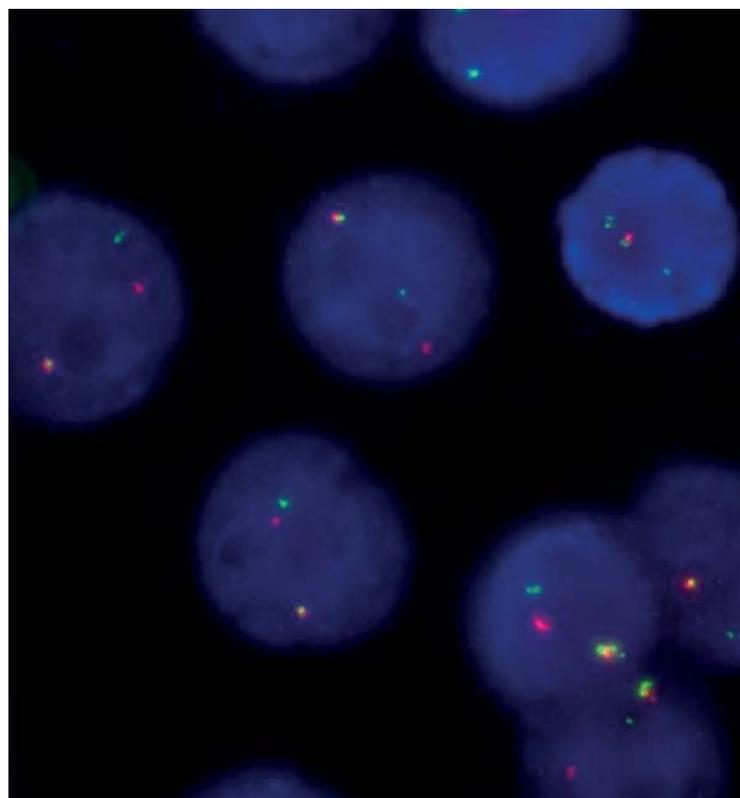


Рисунок 6. Острый миелоидный лейкоз, больная Д. Рearранжировка гена *MECOM*. FISH, $\times 1000$
Figure 6. Acute myeloid leukemia, patient D. *MECOM* gene rearrangement, FISH, $\times 1000$

Б. В. Бидерман, к.б.н, с.н.с. лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также А. М. Строгановой, к.м.н., заведующей молекулярно-биологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за предоставление результатов цитогенетического анализа и фотографий с исследованием методом флуоресцентной гибридизацией *in situ*.

Литература

- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51(2): 189–99. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002; 100(7): 2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
- Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985; 65(6): 1364–72.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
- Khouri J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Барам Д.В., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2022 г. (5-е издание): миелоидные и гистиоцитарные новообразования. *Архив патологии.* 2023; 85(5):36–44. DOI: 10.17116/patol20238505136.
- Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(2): 333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002.
- ATC/DDD Index 2025. www.fhi.no; 2025: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
- Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
- Haase D., Hanf V., Thomas S. Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results. *Med Klin.* 2004; 99(9): 506–17. DOI: 10.1007/s00063-004-1077-7.
- Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer.* 2007; 121(10): 2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
- McNerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapyrelated myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
- Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Неворова А.Л. и др. Лейкозы и миелодиспластические синдромы, возникшие после проведения противоопухолевой терапии: результаты 16-летних наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2011; 4(2): 120–33.
- Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Миелодиспластический синдром. *Клиническая геронтология.* 2009; 3: 33–46.
- Leone G., Mele L., Pulsoni A., et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999; 84(10): 937–45.
- Bhatia S. Therapyrelated myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013; 40(6): 666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
- Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapyrelated myelodysplasticsyndrome/ acute myeloid leukemia after childhood cancer: a populationbased study. *Leukemia.* 2019; 33(12): 2947–78. DOI: 10.1038/s413750190520y.
- Guenova M., Balatzenko G., Mihaylov G. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemias. In Guenova M., Balatzenko G., eds. *Leukemia.* London: IntechOpen; 2013. 254 p.

References

- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51(2): 189–99. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002; 100(7): 2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
- Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985; 65(6): 1364–72.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
- Khouri J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N., Baram D.V., Krivolapov Yu.A. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2022 (5th edition): Myeloid and Histiocytic Tumors. *Arkhiv patologii.* 2023; 85(5): 36–44 [In Russian]. DOI: 10.17116/patol20238505136.
- Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(2): 333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002.
- ATC/DDD Index 2025. www.fhi.no; 2025: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
- Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
- Haase D., Hanf V., Thomas S. Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results. *Med Klin.* 2004; 99(9): 506–17. DOI: 10.1007/s00063-004-1077-7.
- Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer.* 2007; 121(10): 2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
- McNerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapyrelated myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
- Domracheva E.V., Aseeva E.A., Neverova A.L., et al. Leukemias and myelodysplastic syndromes developed after treatment of neoplasms: The results of 16 year’s experience. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2011; 4(2): 120–34 [In Russian].
- Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Myelodysplastic syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009; 3: 33–46 [In Russian].
- Leone G., Mele L., Pulsoni A., et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999; 84(10): 937–45.
- Bhatia S. Therapyrelated myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013; 40(6): 666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
- Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapyrelated myelodysplasticsyndrome/ acute myeloid leukemia after childhood cancer: a populationbased study. *Leukemia.* 2019; 33(12): 2947–78. DOI: 10.1038/s413750190520y.
- Guenova M., Balatzenko G., Mihaylov G. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemias. In Guenova M., Balatzenko G., eds. *Leukemia.* London: IntechOpen; 2013. 254 p.

20. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
21. Falini L., Venanzi A., Tini V., et al. Acute myeloid leukemia development soon after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell infusion in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and pre-existing clonal hematopoiesis. *Haematologica.* 2022; 108(1): 290–94. DOI: 10.3324/haematol.2022.281351.
22. Zhao A., Zhao M., Qian W., et al. Secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR T therapy in patients with refractory/relapsed B-cell lymphoma: Case series and review of literature. *Front Immunol.* 2023; 13: 1063986. DOI: 10.3389/fimmu.2022.
23. Accorsi Buttini E., Farina M., Lorenzi L., et al. High risk myelodysplastic syndrome following CAR T-cell therapy in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma: A case report and literature review. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1036455. DOI: 10.3389/fonc.2023.1036455.
24. FDA Reports of Secondary Malignancies Following Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapies and Relative Risk: an EBMT-EHA-GoCART Coalition Statement. www.ebmt.org. 2023: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/fda-reports-secondary-malignancies-following-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell>
25. Heslop H.E. Data mining for second malignancies after CAR-T. *Blood.* 2024; 143(20): 2023–4. DOI: 10.1182/blood.2024024446.
26. Singh Z.N., Huo D., Anastasi J., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2): 197–205. DOI: 10.1309/NQ3PMV4U8YV39JWJ.
27. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976–1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. *Leukemia.* 2002; 16(12): 2366–78. DOI: 10.1038/sj.leu.2402713.
28. Fianchi L., Pagano L., Piciocchi A., et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): E80–5. DOI: 10.1002/ajh.23966.
29. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. *Онкогематология.* 2020; 15(4): 12–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17.
30. Kayser S., Döhner K., Krauter J., et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011; 117(7): 2137–45. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301713.
31. Samra B., Richard-Carpentier G., Kadia T.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 47. DOI: 10.1038/s41408-020-0316-3.
32. Schoch C., Kern W., Schnittger S., et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia.* 2004; 18(1): 120–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403187.
33. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6): 2079–88. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079.
34. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12): 2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
35. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007; 25(23): 3503–10. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696.
20. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
21. Falini L., Venanzi A., Tini V., et al. Acute myeloid leukemia development soon after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell infusion in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and pre-existing clonal hematopoiesis. *Haematologica.* 2022; 108(1): 290–94. DOI: 10.3324/haematol.2022.281351.
22. Zhao A., Zhao M., Qian W., et al. Secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR T therapy in patients with refractory/relapsed B-cell lymphoma: Case series and review of literature. *Front Immunol.* 2023; 13: 1063986. DOI: 10.3389/fimmu.2022.
23. Accorsi Buttini E., Farina M., Lorenzi L., et al. High risk myelodysplastic syndrome following CAR T-cell therapy in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma: A case report and literature review. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1036455. DOI: 10.3389/fonc.2023.1036455.
24. FDA Reports of Secondary Malignancies Following Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapies and Relative Risk: an EBMT-EHA-GoCART Coalition Statement. www.ebmt.org. 2023: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/fda-reports-secondary-malignancies-following-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell>
25. Heslop H.E. Data mining for second malignancies after CAR-T. *Blood.* 2024; 143(20): 2023–24. DOI: 10.1182/blood.2024024446.
26. Singh Z.N., Huo D., Anastasi J., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2): 197–205. DOI: 10.1309/NQ3PMV4U8YV39JWJ.
27. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976–1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. *Leukemia.* 2002; 16(12): 2366–78. DOI: 10.1038/sj.leu.2402713.
28. Fianchi L., Pagano L., Piciocchi A., et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): E80–5. DOI: 10.1002/ajh.23966.
29. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. *Onkogematologiya.* 2020; 15(4): 12–7 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17.
30. Kayser S., Döhner K., Krauter J., et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011; 117(7): 2137–45. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301713.
31. Samra B., Richard-Carpentier G., Kadia T.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 47. DOI: 10.1038/s41408-020-0316-3.
32. Schoch C., Kern W., Schnittger S., et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia.* 2004; 18(1): 120–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403187.
33. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6): 2079–88. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079.
34. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12): 2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
35. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007; 25(23): 3503–10. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696.

36. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113(6): 1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
37. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D., et al. 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.
38. Kim S.A., Hong J., Park W.C., et al. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0209800. DOI: 10.1371/journal.pone.0209800.
39. Borate U., Norris B.A., Statler A., et al. Representation of therapy-related myelodysplastic syndrome in clinical trials over the past 20 years. *Blood Adv*. 2019; 3(18): 2738–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000293.
40. Kuendgen A., Nomdedeu M., Tuechler H. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021; 35(3): 835–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0917-7.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Quintás-Cardama A., Daver N., Kim H., et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(5): 401–10. DOI: 10.1016/j.clml.2014.03.001.
43. Zhao Y., Chen W., Yu J. et al. TP53 in MDS and AML: Biological and clinical advances. *Cancer Lett*. 2024; 588: 216767. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216767.
44. Bacher U., Haferlach C., Alpermann T., et al. Patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia share genetic features but can be separated by blast counts and cytogenetic risk profiles into prognostically relevant subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 639–42. DOI: 10.3109/10428194.2012.717275.
45. Zhang L., Wang S.A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(7): 3512–23.
46. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2510–11. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301.
47. Ornstein M.C., Mukherjee S., Mohan S., et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 168–73. DOI: 10.1002/ajh.23605.
48. Ravi B., Deeg H.J. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18(2): 77–82. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328343997a.
49. Chang C., Storer B.E., Scott B.L., et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007; 110(4): 1379–87. DOI: 10.1182/blood-2007-02-076307.
50. Litzow M.R., Tarima S., Perez W.S. et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115(9): 1850–57. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249128.
51. Kröger N., Brand R., van Biezen A., et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009; 94(4): 542–49. DOI: 10.3324/haematol.2008.000927.
52. Ostgård L.S., Kjeldsen E., Holm M.S., et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*. 2010; 85(3): 217–26. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01464.x.
36. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113(6): 1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
37. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D., et al. 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.
38. Kim S.A., Hong J., Park W.C., et al. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0209800. DOI: 10.1371/journal.pone.0209800.
39. Borate U., Norris B.A., Statler A., et al. Representation of therapy-related myelodysplastic syndrome in clinical trials over the past 20 years. *Blood Adv*. 2019; 3(18): 2738–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000293.
40. Kuendgen A., Nomdedeu M., Tuechler H. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021; 35(3): 835–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0917-7.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Quintás-Cardama A., Daver N., Kim H., et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(5): 401–10. DOI: 10.1016/j.clml.2014.03.001.
43. Zhao Y., Chen W., Yu J. et al. TP53 in MDS and AML: Biological and clinical advances. *Cancer Lett*. 2024; 588: 216767. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216767.
44. Bacher U., Haferlach C., Alpermann T., et al. Patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia share genetic features but can be separated by blast counts and cytogenetic risk profiles into prognostically relevant subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 639–42. DOI: 10.3109/10428194.2012.717275.
45. Zhang L., Wang S.A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(7): 3512–23.
46. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2510–11. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301.
47. Ornstein M.C., Mukherjee S., Mohan S., et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 168–73. DOI: 10.1002/ajh.23605.
48. Ravi B., Deeg H.J. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18(2): 77–82. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328343997a.
49. Chang C., Storer B.E., Scott B.L., et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007; 110(4): 1379–87. DOI: 10.1182/blood-2007-02-076307.
50. Litzow M.R., Tarima S., Perez W.S. et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115(9): 1850–57. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249128.
51. Kröger N., Brand R., van Biezen A., et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009; 94(4): 542–49. DOI: 10.3324/haematol.2008.000927.
52. Ostgård L.S., Kjeldsen E., Holm M.S., et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*. 2010; 85(3): 217–26. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01464.x.

53. Visani G., Tosi P., Zinzani P.L., et al. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 1994; 8(11): 1842–46.
54. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3360–68. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
55. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133: 7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
56. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.
57. Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171: 103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607.
58. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26): 2684–92. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
59. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
60. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125(25): 3878–85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.
61. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A., et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1994; 331(14): 896–903. DOI: 10.1056/NEJM199410063311402.
62. Karanes C., Kopecky K.J., Head D.R., et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999; 23: 787–94. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00087-9.
63. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S., et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2007; 22(3): 538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
64. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–25. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4149.
65. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L., et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVID0a2200008. DOI: 10.1056/evidoa2200008.
66. Study Of Venetoclax Tablet With Intravenous or Subcutaneous Azacitidine to Assess Change in Disease Activity In Adult Participants With Newly Diagnosed Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Verona). [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1); 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1>
67. Jädersten M., Saft L., Pellagatti A., et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12): 1762–66. DOI: 10.3324/haematol.2009.011528.
68. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985; 103(3): 460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460.
53. Visani G., Tosi P., Zinzani P.L., et al. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 1994; 8(11): 1842–46.
54. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3360–68. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
55. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133: 7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
56. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.
57. Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171: 103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607.
58. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26): 2684–92. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
59. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
60. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125(25): 3878–85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.
61. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A., et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1994; 331(14): 896–903. DOI: 10.1056/NEJM199410063311402.
62. Karanes C., Kopecky K.J., Head D.R., et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999; 23: 787–94. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00087-9.
63. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S., et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2007; 22(3): 538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
64. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–25. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4149.
65. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L., et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVID0a2200008. DOI: 10.1056/evidoa2200008.
66. Study Of Venetoclax Tablet With Intravenous or Subcutaneous Azacitidine to Assess Change in Disease Activity In Adult Participants With Newly Diagnosed Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Verona). [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1); 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1>
67. Jädersten M., Saft L., Pellagatti A., et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12): 1762–66. DOI: 10.3324/haematol.2009.011528.
68. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985; 103(3): 460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460.

69. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013; 122(1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.

70. Guolo F., Minetto P., Clavio M., et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk-oriented consolidation: A critical review of a 10-year, single-center experience in younger, non M3 AML patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(8): 755–62. DOI: 10.1002/ajh.24391.

Информация об авторах

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: timurvaliev@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Ширин Антон Дмитриевич*, кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский советник ООО «ЛЕОВИТ нутрио»,
e-mail: shirin-anton@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, начальник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kohno@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Антипова Алина Сергеевна, кандидат медицинских наук, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alina.antipova.dr@incloud.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

Баранова Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: baranova-crc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

Френкель Марина Абрамовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: marinafren@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9127-0257>

69. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013; 122(1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.

70. Guolo F., Minetto P., Clavio M., et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk-oriented consolidation: A critical review of a 10-year, single-center experience in younger, non M3 AML patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(8): 755–62. DOI: 10.1002/ajh.24391.

Information about the authors

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin;
e-mail: timurvaliev@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Anton D. Shirin*, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Medical Adviser of LLC “LEOVIT nutrio”,
e-mail: shirin-anton@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kohno@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Alina S. Antipova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Department of Antitumor Drug Therapy and Hematology, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: alina.antipova.dr@incloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

Olga Yu. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Antitumor Drug Therapy and Hematology, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: baranova-crc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

Marina A. Frenkel, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientific Employee of Haematopoiesis Immunology Laboratory, Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: marinafren@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9127-0257>

Палладина Александра Дмитриевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexandra.93@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

Сенченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, патолого-анатом патолого-анатомического отделения консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: senchenko.mariia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

Alexandra D. Palladina, Cand. Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of Laboratory of Clinical Immunology and Innovative Technologies, Consultative and Diagnostic Center, Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: alexandra.93@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

Maria A. Senchenko, Cand. Sci. (Med.), Pathologist of Pathological Anatomy Department, Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: senchenko.mariia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

*** Corresponding author**

Received 18 Dec 24

Accepted 14 Feb 25