

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н.,
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Современная диагностика острых миелоидных лейкозов

Продолжение. Начало в № 2-3

ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)*; *RPN1-EV11*

Данная форма ОМЛ возникает *de novo* или развивается на фоне предшествующего МДС. Сочетается с нормальным или повышенным количеством тромбоцитов в периферической крови и наличием атипичных мегакариоцитов в костном мозге. Встречается в основном у взрослых больных, в общей структуре ОМЛ составляет 1-2%.

Основные клинические проявления — анемия, наличие гепато- и спленомегалии при отсутствии лимфаденопатии. Почти у 20% пациентов отмечается выраженная тромбоцитопения. В ряде случаев количество бластов в костном мозге может быть <20%.

Морфология и цитохимия

Изменения в периферической крови могут сопровождаться появлением бластов, псевдопельгеровских лейкоцитов, гигантских и гипогранулярных тромбоцитов, «голаядерных» мегакариоцитов. Бластные клетки при ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* могут иметь цитоморфологические и цитохимические признаки, присущие многим формам ОМЛ, за исключением ОПМЛ, выделяемым в соответствии с ФАБ-классификацией. Наиболее часто бласты, выявляемые в крови и костном мозге, соответствуют характеристике лейкемических клеток при ОМЛ с признаками созревания, миеломоноцитарном или мегакариобластном ОМЛ. В мазках из стерильного пункта костного мозга в клетках, не относящихся к популяции бластов, определяются признаки мультилинейной дисплазии. Обнаруживается увеличенное количество атипичных малых (<30 мкм) мегакариоцитов с одно- или двухдольчатыми ядрами. Диспластические изменения отмечаются также в незрелых клетках эритробластического ряда и нейтрофилах. В костном мозге увеличивается количество эозинофилов, базофилов и/или тучных клеток.

Иммунофенотип

На поверхностных мембранах бластных клеток больных ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* определяется экспрессия антигенов CD13, CD33, HLA-DR, CD34 и CD38. В ряде случаев отмечается aberrantная экспрессия CD7. На отдельных клеточных элементах выявляются маркеры клеток мегакариоцитарного ряда — антигены CD41 и CD61.

Генетика

При ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* часто обнаруживаются аномалии длинного плеча хромосомы 3. Это касается онкогена *EV11* у *3q26.2*, его удлиненной формы *MDS1-EV11* и *RPN1* у *3q21*. Белок *RPN1* может действовать как усилитель экспрессии *EV11*, приводящей к усугублению клеточной пролиферации и нарушению дифференцировки, индуцирующей трансформацию кровяных клеток. К этой категории не относятся другие цитогенетические aberrации с вовлечением *3q26.2*, такие как *t(3;21)(q26.2;q22)*, ведущие к образованию слитного гена *EV11-RUNX1*, наблюдающиеся при ОМЛ, ассоциированном с терапией.

К числу вторичных кариотипических аномалий при рассматриваемой форме ОМЛ относится моносомия 7 (у 50% больных). ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* иногда приходится дифференцировать от бластного криза хронического миелолейкоза (ХМЛ). Указанные аномалии появляются в качестве дополнительных в клетках больных ХМЛ с *t(9;22)(q34;q11.2)* в процессе прогрессирующей болезни.

Прогноз

ОМЛ с *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* является агрессивно протекающим заболеванием с коротким периодом выживаемости.

ОМЛ (мегакариобластный) с *t(1;22)(p13;q13)*; *RBM15-MKL1*

При ОМЛ с *t(1;22)(p13;q13)*; *RBM15-MKL1* обнаруживающиеся в периферической крови и костном мозге бласты имеют дифференцировочные признаки клеток мегакариоцитарного ряда. Заболевание диагностируется крайне редко и составляет менее 1% всех форм ОМЛ. Встречается преимущественно у девочек в младенческом возрасте (в первые 6 месяцев жизни) и у детей до 3 лет.

Предполагаемый нормальный аналог лейкемических клеток — миелоидная стволовая клетка с признаками преимущественной коммитации в клетки мегакариоцитарного ряда.

Основные клинические проявления — наличие выраженной органомегалии (гепато- и спленомегалии), анемии, тромбоцитопении, умеренное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови.

Морфология и цитохимия

Бластные клетки в периферической крови и костном мозге при ОМЛ с *t(1;22)(p13;q13)* по цитоморфологическим признакам подобны лейкемическим клеткам при остром мегакариобластном лейкозе, неспецифицированном иным образом. Могут выявляться среднего (12-18 мкм) и крупного размера мегакариобласты с примесью менее дифференцированных бластных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, напоминающие лимфобласты. В мегакариобластах содержатся округлые, слегка неправильной формы или с вдавлениями ядра с нежной сеткой хроматина, с 1-3 ядрышками. Цитоплазма клеток базофильная, часто образует выпячивания или псевдоподии. Могут обнаруживаться микромегакариоциты, ядра которых с плотной структурой хроматина не имеют дольчатого строения. Диспластические изменения в клетках гранулоцитарного и эритробластического ряда наблюдаются редко. При выявлении активности МПО, ХАЭ и окраске липидов суданом черным В мегакариобласты остаются неокрашенными. Положительная гранулярная реакция в цитоплазме мегакариобластов наблюдается при определении активности КФ, α-НЭ, КНЭ и PAS-положительных соединений.

Иммунофенотип

Маркерами для мегакариобластов являются обнаруживаемые с помощью моноклональных антител CD41 (гликопротеин IIb/IIIa) и/или CD61 (гликопротеин IIIa). Характерна экспрессия антигена CD36. Менее часто выявляется антиген CD42 (гликопротеин Ib), экспрессирующийся на более зрелых клетках мегакариоцитарного ряда. Может наблюдаться положительная реакция при выявлении антигенов CD13 и CD33, а также отрицательная — при определении антигенов CD34, HLA-DR и панлейкоцитарного маркера — антигена CD45.

Генетика

У большинства больных единственной кариотипической аномалией является *t(1;22)(p13;q13)* или определяемый при молекулярно-генетическом анализе слитный ген *RBM15-MKL1*. Данный ген может оказывать модулирующее влияние на организацию хроматина, NOx-индуцированную дифференцировку и внеклеточные сигнальные пути.

Прогноз

В последнее время удалось установить, что больные ОМЛ с *t(1;22)(p13;q13)* реагируют на терапию; у них может быть достигнут довольно продолжительный период безобъяснимой выживаемости.

ОМЛ с мутациями гена *NPM1*

При этом типе ОМЛ, возникающем, как правило, *de novo* и включенном в качестве

предварительной (provisional) нозологической формы в новую классификацию ВОЗ (2008), мутации подвергается экзон 12 гена *NPM1*. Суррогатным маркером мутации указанного гена служит aberrantная экспрессия в цитоплазме клеток нуклеофосмина (NPM).

Мутации гена *NPM1* относятся к числу наиболее часто повторяющихся генетических повреждений при ОМЛ. Частота их увеличивается с возрастом — 2-8% при ОМЛ у детей и 27-35% — у взрослых. Мутации *NPM1* обнаруживаются у 45-64% взрослых больных с нормальным кариотипом.

Предполагаемый нормальный аналог лейкемических клеток при ОМЛ с мутациями гена *NPM1* — гемопоэтическая стволовая клетка.

При клиническом обследовании у больных могут обнаруживаться экстремедулярные очаги поражения в деснах, лимфатических узлах, коже. При лабораторном анализе крови — анемия и тромбоцитопения. Общее количество лейкоцитов в крови часто выше, чем при других формах ОМЛ.

Морфология и цитохимия

Установлена тесная связь между острым, миеломоноцитарным и моноцитарным лейкозами и наличием мутации гена *NPM1*. В последнем случае мутации *NPM1* обнаруживаются в лейкемических клетках 80-90% больных. Кроме того, мутации этого типа определяются при ОМЛ с и без признаков созревания и при остром эритролейкозе. У ряда больных ОМЛ с мутациями гена *NPM1* выявляются признаки мультилинейной дисплазии, но при этом субстратные клетки имеют нормальный кариотип и являются CD34-отрицательными. Процентное содержание бластных клеток в костном мозге больных ОМЛ с мутациями гена *NPM1*, как правило, выше, чем при других формах ОМЛ с нормальным кариотипом.

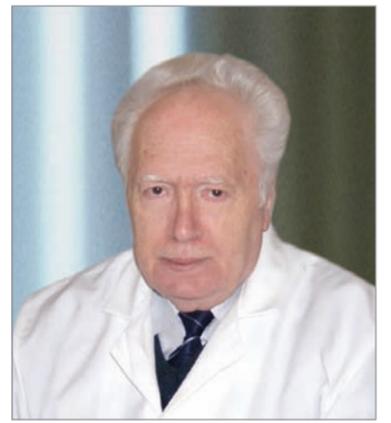
Диагноз заболевания основывается на идентификации генетического повреждения при использовании молекулярно-биологических методов и/или иммуногистохимическом определении в парафиновых срезах трепанобиоптатов костного мозга aberrantной цитоплазматической экспрессии NPM. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к белку NPM позволяет выявить вовлечение в патологический процесс клеток двух или более линий миелопоэза, что определяет широкий спектр морфологических проявлений при этом типе ОМЛ.

Иммунофенотип

В бластах при ОМЛ с мутациями гена *NPM1*, помимо миелоидных антигенов (CD13, CD33, МПО), часто обнаруживается экспрессия маркеров дифференцировки клеток моноцитарно-макрофагального ряда, в том числе CD14, CD11b и CD68. Примечательно, что независимо от степени зрелости лейкемических клеток в них не определяется экспрессия антигена CD34. Важным является обнаружение aberrantной экспрессии белка NPM в цитоплазме лейкемических клеток. Мутации вызывают критические изменения структуры нативного белка NPM, локализованного в норме в ядре, ведут к повышению его экспорта из ядра и aberrantному накоплению в цитоплазме клеток.

Генетика

ОМЛ с мутациями гена *NPM1*, как правило, сочетается с нормальным кариотипом, и лишь у 5-15% пациентов обнаруживаются хромосомные aberrации, включая +8 и del(9q). Примерно у 40% больных ОМЛ с мутациями *NPM1* в лейкемических клетках в процессе развития заболевания обнаруживается слитный ген *FLT3-ITD*. Наличие содержащего мутации гена *NPM1* в цитоплазме бластных клеток сопровождается определенным профилем экспрессии генов, характеризующимся



Д.Ф. Глузман

нарушением регуляции генов NOx, что отличает их от других форм ОМЛ, включая ОМЛ с перестройкой *MLL*.

Прогноз

ОМЛ с мутацией гена *NPM1*, как правило, характеризуется хорошим ответом на индукционную терапию и при отсутствии сопутствующих мутаций гена *FLT3-ITD* — в целом благоприятным прогнозом.

ОМЛ с мутациями гена *CEBPA*

Мутации гена *CEBPA* выявляются в 6-15% случаев при ОМЛ, возникающем *de novo*, и у 15-18% больных с нормальным кариотипом бластных клеток.

Предполагаемый аналог лейкемических клеток при ОМЛ с мутациями гена *CEBPA* — гемопоэтическая стволовая клетка.

Особенности клинических проявлений — низкая частота миелоидных сарком и лимфаденопатии. Количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге у больных ОМЛ с наличием мутаций *CEBPA* выше, чем при их отсутствии. У таких пациентов при выполнении общего анализа крови определяется также более высокий уровень гемоглобина в эритроцитах и более низкое количество тромбоцитов.

Морфология и цитохимия

У большинства пациентов с нормальным кариотипом и наличием мутаций гена *CEBPA* при обычной окраске мазков и проведении цитохимических реакций на МПО, α-НЭ, ХАЭ диагностируется ОМЛ без признаков созревания. Реже с учетом цитоморфологии и энзимохимических особенностей выделяют такие формы, как моноцитарный или миеломоноцитарный ОМЛ.

Иммунофенотип

На лейкемических бластах у большинства больных определяется экспрессия антигенов HLA-DR и CD34, а также миелоидно-ассоциированных антигенов CD13, CD33, CD65, CD11b, CD15. Более чем в 50% случаев на мембранах клеток определяется антиген CD7. Антигены CD14 и CD64, как правило, не обнаруживаются.

Генетика

Более чем у 70% больных ОМЛ с мутацией гена *CEBPA* лейкемические клетки имеют нормальный кариотип. Мутации *FLT3-ITD* выявляются в 22-33% случаев.

Прогноз

Прогноз при ОМЛ при наличии лейкемических бластов с нормальным кариотипом и мутации *CEBPA* такой же, как и при ОМЛ с *inv(16)(p13.1;q22)* и *t(8;21)(q22;q22)*.

Острые миелоидные лейкозы с изменениями, связанными с миелодисплазией

К указанной категории относятся ОМЛ при наличии 20% и более бластов в периферической крови и костном мозге: с морфологическими признаками миелодисплазии на момент установления диагноза; с имевшимися ранее и зафиксированными в истории болезни МДС или миелодиспластическими/миелолиферативными новообразованиями; со связанными с МДС цитогенетическими аномалиями. При этом должны отсутствовать специфические генетические аномалии, присущие категории ОМЛ с повторяющимися (рекуррентными) генетическими аномалиями. В анамнезе больных должны отсутствовать указания на ранее

применявшееся лечение цитотоксическими химиопрепаратами или лучевой терапией.

Синоним заболевания – ОМЛ с мультилинейной дисплазией. Несмотря на неоднозначность определения мультилинейной дисплазии в доступной литературе, полагают, что эта категория пациентов составляет 25–35% всех больных ОМЛ. Встречается в основном у пожилых людей и очень редко у детей.

Постулируемый нормальный аналог – полипотентная гемопоэтическая стволовая клетка.

Начальными гематологическими проявлениями при исследовании крови у больных ОМЛ, связанными с миелодисплазией, могут быть признаки панцитопении. В некоторых случаях с содержанием бластов, составляющим 20–29%, возникших на основе МДС или в детском возрасте, может наблюдаться крайне медленное прогрессирование заболевания. Клиническая симптоматика при этом больше напоминает МДС, чем ОМЛ. Неслучайно, что в прежней ФАБ-классификации такие случаи рассматривались как рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ).

Морфология и цитохимия

Для выявления характерных для этой формы ОМЛ признаков мультилинейной дисплазии исследоваться должны хорошо окрашенные мазки периферической крови и костного мозга. Для верификации диагноза необходимо выявление морфологических признаков дисплазии как минимум в 50% клеток, относящихся не менее чем к двум линиям костномозгового кроветворения.

Дисгранулоцитопоз характеризуется наличием нейтрофилов с гипогранулярной цитоплазмой и гипосегментированными ядрами (так называемые псевдопельгеровские лейкоциты). Дисэритроцитопоз проявляется увеличением содержания мегалобластов, наличием среди элементов эритробластического ряда клеток с неправильной формой ядра, признаками карioreксии, фрагментации, многоядерности. Дополнительные признаки дисэритроцитопоза – кольцевые сидеробласты, вакуолизация цитоплазмы эритро- и нормобластов, появление достаточно интенсивного диффузного или гранулярного окрашивания цитоплазмы клеток эритробластического ряда при выполнении PAS-реакции. Дисмегакариоцитопоз характеризуется наличием микромегакариоцитов, клеток нормальных размеров или крупных мегакариоцитов с гиподольчатыми ядрами или со многими ядрами. В случае отсутствия достаточного для идентификации мультилинейной дисплазии количества небластных клеточных элементов или неполного соответствия морфологическим критериям, необходимым для верификации данной формы заболевания, диагноз ОМЛ с МДС-связанными изменениями может быть установлен на основе выявления ассоциированных с МДС цитогенетических аномалий или указаний на МДС в анамнезе.

Иммунофенотип

Данные, получаемые при изучении иммунофенотипа, варьируют в значительной степени, что обусловлено гетерогенностью базисных генетических изменений. При наличии аберраций хромосом 5 и 7 определяется высокая частота экспрессии антигенов CD34, CD7 и TdT. При развитии ОМЛ на фоне предшествующего МДС CD34+ клетки часто составляют только субпопуляцию бластов и имеют связанный со стволовыми клетками иммунофенотип с низкой экспрессией антигенов CD38 и HLA-DR. Определяются панмиелоидные маркеры CD13 и CD33, частой является аберрантная экспрессия антигенов CD56 и CD7. В бластных клетках отмечается увеличенная частота экспрессии гликопротеина, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-1).

Генетика

Хромосомные аномалии сходны с наблюдающимися при МДС. Наиболее частыми являются сложные изменения кариотипа (три или более несвязанных повреждений, ни одно из которых не принадлежит к группе ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями). К их числу относятся прежде всего такие, как -7/del(7q) и -5/del(5q).

Реже обнаруживаются сбалансированные аномалии, преимущественно транслокации с вовлечением 5q32-33. К их числу относятся

t(3;5)(q25;q34), сочетающаяся с мультилинейной дисплазией и встречающаяся преимущественно в молодом возрасте, и ряд других. При установлении диагноза ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, нельзя основываться на таких дополнительных критериях, как t(11;16)(q23;p13.3) и t(3;2)(q26.2;q22.1), которые часто определяются при ОМЛ, развивающемся на фоне предшествующей терапии. В рассматриваемую группу не входят также ОМЛ с признаками миелодисплазии с inv(3)(q21q26.2), t(3;3)(q21;q26.2) или t(6;9)(p23;q34), которые в настоящее время рассматриваются в качестве самостоятельной нозологической формы – ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями. Пациенты, ранее не подвергавшиеся терапии и в клетках которых определяются специфические перестройки 11q23 с t(11;16)(q23;p13.3) и t(2;11)(p21;q23), также должны быть включены в эту подгруппу. У больных ОМЛ с мультилинейной дисплазией и нормальным кариотипом важное прогностическое значение может иметь информация о мутационном статусе генов *NPM1*, *CEBPA* и *FLT3*.

Дифференциальная диагностика и терминология

Дифференциальная диагностика ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, проводится с рефрактерной анемией с избытком бластов, острым мегакариобластным лейкозом и ОМЛ, входящими в категорию неспецифицированных иным образом. Тщательный подсчет количества бластных клеток, особенно когда их содержание не достигает 20%, и использование четких морфологических критериев дисплазии, связанных с МДС, способствуют верификации диагноза.

Диагноз ОМЛ с миелодисплазией основывается на учете различных факторов, играющих роль в патогенезе заболевания. Не исключено, что при дальнейшем изучении могут быть выявлены особенности течения патологического процесса при разных подтипах данной формы ОМЛ. С учетом этого рекомендуется более точная и расширенная формулировка диагноза. Например, если диагноз основывается только на морфологических признаках, он может быть следующим: «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (мультилинейной дисплазией)». При ОМЛ, возникшем из ранее диагностированного МДС, при котором в момент верификации лейкоза не были идентифицированы признаки дисплазии, заключение должно быть таким: «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (после предшествующего МДС)». В случае предшествующего МДС, наличия диспластических изменений в момент установления диагноза и моносомии 7 формулировка заключения должна быть такой: «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (после предшествующего МДС, с ассоциированными с МДС цитогенетическими аномалиями и мультилинейной дисплазией)». При выявлении мутаций генов *NPM1*, *CEBPA* и/или *FLT3* это также должно найти отражение в диагнозе. Например, «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (мультилинейной дисплазией) и мутациями *NPM1*».

Прогноз

У больных ОМЛ с признаками миелодисплазии прогноз, как правило, хуже, чем при других формах заболевания. Менее агрессивное клиническое течение отмечается у пациентов с предшествующим МДС и относительно низким содержанием бластов в костном мозге и периферической крови. Особого внимания требуют больные с предшествующим развитием ОМЛ МДС и содержанием бластных клеток в костном мозге в пределах 20–29%, которые в ФАБ-классификации входили в группу РАИБ. Они, как и больные ОМЛ с миелодисплазией и содержанием бластов ниже 20%, нуждаются в постоянном морфологическом мониторинге для установления момента перехода в ОМЛ.

Применяющийся при оценке прогноза мультивариантный анализ включает также оценку результатов цитогенетических исследований. В случае отсутствия цитогенетических аномалий полезным может быть использование FISH-метода для выявления мутаций генов *NPM1* и *FLT3*.

Миелоидные новообразования, связанные с терапией

Категория заболеваний, включающая связанные с терапией ОМЛ (t-ОМЛ), миелодиспластический синдром (t-МДС) и миелодиспластические/миелолиферативные новообразования (t-МДС/МЛН). Возникают как поздние осложнения после цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии, применявшейся у больных с опухолями и неонкологическими заболеваниями.

Больные этой категории составляют 10–20% всех пациентов с ОМЛ, МДС и МДС/МЛН. Поражаются все возрастные группы. Риск возникновения миелоидных новообразований, ассоциированных с действием алкилирующих препаратов и лучевой терапией, увеличивается с возрастом. При действии ингибиторов топоизомеразы II подобной взаимосвязи не отмечается.

Среди агентов, способных привести к развитию связанных с терапией гемобластозов, – алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфид, карбоплатин, цисплатин, дакарбазин, прокарбазин, митомицин С, тиотепа, ломустин и др.), ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, доксорубин, митоксантрон, актиномицин), антиметаболиты (тиопурины, флуарабин), другие препараты – винкристин, винбластин, гидроксимочевина, L-аспарагиназа, гемопоэтические факторы роста, радиоактивные изотопы.

Предлагаемый нормальный аналог трансформированных клеток – гемопоэтическая стволовая клетка.

Полагают, что связанные с терапией новообразования возникают вследствие мутаций, индуцированных цитотоксической терапией в клетках-мишенях у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у больных с солидными опухолями. Среди этой категории заболевших 5–10% составляют неонкологические больные, получавшие цитостатические препараты. У большинства больных t-ОМЛ, t-МДС и t-МДС/МЛН возникают через 5–10 лет после воздействия алкилирующих препаратов и/или ионизирующей радиации. После влияния агентов, взаимодействующих с ДНК-топоизомеразой II, рассматриваемые заболевания развиваются после более короткого латентного периода (1–5 лет).

Клинические проявления, морфологические и цитогенетические признаки часто связаны с терапией, которую больные получали ранее. Хотя в практической онкологии многие пациенты подвергаются полихимиотерапии, включающей оба класса агента, и нередко лучевой терапии.

Морфология

В большинстве случаев t-ОМЛ/t-МДС ассоциируется с мультилинейной дисплазией. При цитогенетическом анализе выявляются аномалии хромосом 5 и/или 7 либо сложные изменения кариотипа. При исследовании периферической крови определяются признаки тромбоцитопении и лейкопении, иногда панцитопении. Как правило, выявляется анемия, эритроциты характеризуются признаками макроцитоза и пойкилоцитоза. Диспластические изменения в нейтрофилах проявляются в аномальной дольчатости ядер (гипосегментации), гипогрануляции цитоплазмы клеток. Часто отмечается повышенное количество базофилов. Костный мозг может быть гипер-, нормо- или гипоклеточным. В 15% случаев в гистологических препаратах трепанобиоптатов костного мозга обнаруживаются признаки фиброза. У большинства больных наряду с дисгранулоцитопозом наблюдаются проявления дисэритроцитопоза. У 60% пациентов обнаруживаются кольцевые сидеробласты. В некоторых случаях они составляют более 15% всех ядросодержащих эритроидных клеток. Определяется варьирующее количество мегакариоцитов, в том числе с моно- или гиподольчатыми ядрами. Также варьирует содержание бластных клеток у 50% больных, которые выявляются в миелодиспластической фазе; в костном мозге определяется менее 5% бластов. У больных с миелодисплазией и цитопенией в зависимости от морфологических проявлений и числа бластов может быть верифицирован t-МДС или t-ОМЛ. Однако подобная субклассификация не имеет существенно клинического значения. В 20–30% случаев, в основном после терапии ингибиторами

топоизомеразы II, ОМЛ развивается без предшествующей фазы миелодисплазии.

По цитоморфологическим признакам большинство ОМЛ, связанных с проведенной терапией, относятся к категории острых монобластных или миеломонобластных лейкозов, иногда с наличием бластов с признаками гранулоцитарной дифференцировки. Во многих случаях с учетом морфологии бластных клеток и цитогенетических нарушений они подобны различным подтипам ОМЛ с рекуррентными цитогенетическими аномалиями. При диагностике ОМЛ, связанных с терапевтическими воздействиями, если проводились цитогенетические или молекулярно-генетические исследования, следует указывать и тип выявленных аномалий, например, t-ОМЛ с t(9;11)(p21;q23). В этой группе могут встречаться и острые лимфобластные лейкозы, как правило, ассоциированные с t(4;11)(q21;q23).

Иммунофенотип

При t-ОМЛ/МДС или t-ОМЛ/t-МДС/МЛН не обнаруживаются каких-либо специфических иммунофенотипических особенностей. Результаты исследований иммунофенотипа в большей степени отражают присущую им морфологическую гетерогенность и подобны их соответствующим аналогам – подтипам ОМЛ, возникающим *de novo*. На бластах, как правило, экспрессируются антиген CD34 и панмиелоидные антигены – CD13 и CD33. Часто наблюдается аберрантная экспрессия антигена CD56 и/или маркера, ассоциированного с лимфоидными клетками, – антигена CD7. Характер экспрессии антигенов на поверхностных мембранах незрелых миелоидных клеток может отличаться от наблюдающегося на миелоидных клетках в норме в процессе их созревания. Особенно это касается клеток нейтрофильного ряда.

Генетика

Аномальный кариотип обнаруживается более чем у 90% больных с t-ОМЛ/t-МДС. Часто отмечается корреляция цитогенетических аномалий со временем начала предшествующей терапии и латентным периодом развития ОМЛ. Почти у 70% пациентов выявляются несбалансированные аномалии хромосом, главным образом полная или частичная утрата хромосом 5 и/или 7, часто сочетающаяся с одной или более дополнительными аномалиями, например del(13q), del(20q), del(11q), del(3p), -17, -18, -21, +8. Эти изменения обычно ассоциируются с длительным латентным периодом, предшествующим развитию фазы миелодисплазии или t-ОМЛ с диспластическими признаками, после применения алкилирующих препаратов и/или лучевой терапии. У остальных 20–30% больных обнаруживаются сбалансированные транслокации хромосом с участием перестроек 11q23-t(9;11)(p22;q23) и t(11;19)(q23;p13), перестроек 21q22-t(8;21)(q22;q22) и t(3;21)(q26.2;q22.1). Отмечаются и другие аномалии, такие как t(15;17)(q22;q12) и inv(16)(p13.1;q22). Сбалансированные транслокации обычно сочетаются с коротким латентным периодом и развитием ОМЛ без предшествующей фазы миелодисплазии после терапии ингибиторами топоизомеразы II.

Прогноз

Прогноз при t-ОМЛ/t-МДС и t-ОМЛ/t-МДС/МЛН, как правило, неблагоприятный. В значительной степени он определяется как соответствующими кариотипическими аномалиями, так и влиянием ранее выявленного злокачественного новообразования или заболевания, в связи с которым и проводилась цитотоксическая терапия. В целом 5-летняя выживаемость составляет менее 10%. У больных с аномалиями хромосом 5 и/или 7 и сложными нарушениями кариотипа независимо от того, диагностируется ли у них острый лейкоз или t-МДС, выживаемость не превышает одного года. В отличие от больных МДС, развившимся *de novo*, процент бластов не оказывает влияния на клиническое течение заболевания. У пациентов со сбалансированными транслокациями прогноз лучше, однако, за исключением больных с t(15;17)(q22;q12) и inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22), средние сроки выживаемости короче, чем при МДС *de novo* с такими же аномалиями кариотипа.