

## РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

## RARE HEMATOLOGICAL TUMORS AND SYNDROMES

### Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение отдельных редких вариантов острых лейкозов

### A Current View on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Some Rare Acute Leukemia Variants

О.Ю. Баранова, А.Д. Ширин

OYu Baranova, AD Shirin

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center,  
24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### РЕФЕРАТ

Фундаментальные открытия в области иммунобиологии нормального кроветворения, формирование современных представлений о механизмах злокачественного роста наряду с совершенствованием диагностических возможностей позволили принципиально изменить представления о лейкологии как одном из важных самостоятельных направлений в современной клинической онкогематологии. К настоящему времени разработана детальная молекулярно-генетическая классификация острых лейкозов, которая продолжает дополняться новыми вариантами болезни. Выделены новые категории острых лейкозов и опухолей из клеток-предшественниц. Вместе с тем многие вопросы патогенеза, классификации отдельных вариантов этого гетерогенного заболевания остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. В настоящем обзоре дан всесторонний анализ отдельных редких вариантов острых лейкозов, представляющих наибольшие сложности с точки зрения патогенеза, диагностики и выбора лечебных подходов.

**Ключевые слова:** редкие варианты острых лейкозов, опухоль из бластных плазматоидных дендритных клеток, лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников, острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки, истинный эритроидный лейкоз, переключение линейности.

**Получено:** 2 июня 2022 г.

**Принято в печать:** 1 сентября 2022 г.

*Для переписки:* Ольга Юрьевна Баранова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(925)837-27-08; e-mail: baranova-crc@mail.ru

*Для цитирования:* Баранова О.Ю., Ширин А.Д. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение отдельных редких вариантов острых лейкозов. Клиническая онкогематология. 2022;15(4):307–26. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-307-326

#### ABSTRACT

Basic discoveries in immunobiology of normal hematopoiesis, emerging views on malignant growth mechanisms together with further improvement of diagnostic capabilities led to a crucial change in perception of leukemology as one of separate important areas of modern clinical oncohematology. The now available detailed molecular genetic classification of acute leukemias is being complemented by new disease variants. New categories of acute leukemias and progenitor cell tumors have been identified. Nevertheless, many issues related to pathogenesis and classification of some variants of this heterogeneous disease remain unsolved and require further study. The present review provides thorough analysis of some rare variants of acute leukemias which are particularly challenging in terms of pathogenesis, diagnosis, and choice of treatment.

**Keywords:** rare acute leukemia variants, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, acute leukemias of indeterminate lineage, pure erythroid leukemia, lineage switch.

**Received:** June 2, 2022

**Accepted:** September 1, 2022

*For correspondence:* Olga Yurevna Baranova, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(925)837-27-08; e-mail: baranova-crc@mail.ru

*For citation:* Baranova OYu, Shirin AD. A Current View on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Some Rare Acute Leukemia Variants. Clinical oncohematology. 2022;15(4):307–26. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-307-326

## ВВЕДЕНИЕ

Существенные изменения в понимании биологии острых лейкозов в последние десятилетия произошли благодаря увеличению аналитических возможностей лабораторной диагностики: совершенствованию метода иммунофенотипирования, развитию новых чувствительных молекулярно-цитогенетических методов, включая флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с анализом целевых участков генов и секвенирование следующего поколения (NGS).

Годы активного прицельного изучения патогенеза острых лейкозов, становления и развития диагностических и лечебных стратегий этого заболевания одновременно стали временем объединения фундаментальных открытий в биологии и биотехнологии в целом. Интенсивная расшифровка механизмов нормального кроветворения началась несколько десятилетий назад. С помощью световой и электронной микроскопии были достаточно полно охарактеризованы созревающие клетки каждой линии дифференцировки. Появление радиоавтографии позволило изучить их кинетические характеристики. Дальнейшие успехи в исследовании клеточных основ кроветворения обусловлены развитием методов определения предшественников, нераспознаваемых на морфологическом уровне, которые основаны на способности этих клеток к колониеобразованию. Появление методов клонирования наряду с успехами молекулярной биологии и геной инженерии полностью изменило современную гематологию. Разносторонние, многократно подтвержденные исследования позволили получить достаточно полную картину основных свойств гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Были установлены основные характеристики ГСК: способность к самоподдержанию, под которым правильно понимать очень высокий пролиферативный потенциал, мультипотентность, способность к мультилинейной дифференцировке [1]. На выяснение последней из этих компетентностей потребовались десятилетия разносторонних исследований.

ГСК может продуцировать огромное количество кроветворных клеток. Предотвращение такого рода «экспансии» обеспечивается регуляцией интенсивности апоптоза, которая осуществляется семейством белков Bcl-2. К ним относятся антиапоптотические Bcl-2-белки (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, A1, Boo/Diva) и проапоптотические Bcl-2-белки (Bax, Bak, Bok/Mtd). Кроме того, апоптоз регулируют белки-ингибиторы за счет активации рецепторов гибели TNFR1 или DR3, что ведет к равновероятному запуску двух альтернативных путей, один из которых заканчивается апоптозом, а другой — препятствует индукции апоптоза [2, 3]. Помимо этого к регуляторам апоптоза относят белок p53. Нарушение этой системы за счет повышенной экспрессии замедляющего апоптоз protoонкогена *BCL-2* приводит к увеличению количества ГСК при стабильном кроветворении. Неспособность измененных по *BCL-2* ГСК быть элиминированными из костномозговой «ниши» лежит в основе конкурентного преимущества таких клеток по сравнению с

ГСК с геном *BCL-2* неизмененного типа [4]. Такие механизмы лежат в основе патогенеза лейкозов. Следует подчеркнуть, что система апоптоза играет важную роль в численной регуляции популяции коммитированных предшественников.

Важным достижением в области молекулярной биологии стало изучение рецепторного аппарата и молекулярного профиля ГСК. К настоящему времени частично охарактеризован основной ряд рецепторов стволовых клеток. Так, на ГСК отсутствуют такие линейно-специфические антигены, как CD45(R), CD2, CD4, CD8, CD38, молекулы главного комплекса гистосовместимости. Некоторые молекулы присутствуют только на ГСК и их ранних потомках: молекулы клеточной адгезии, в частности CD34, рецептор фактора роста стволовых клеток c-kit, антиген стволовых клеток Sca-1 и др. [5].

В конце XX столетия стали интенсивно разрабатываться молекулярные основы регуляции кроветворения (транскрипционный контроль гемопоэза). Кроветворение в общем плане представляет собой процесс приобретения клетками крови последовательно изменяющихся фенотипических особенностей в результате координированной экспрессии специфических генов. Установлено, что согласованная экспрессия разных генов контролируется специфическими факторами транскрипции — ядерными белками, участвующими в инициации или усилении экспрессии гена. Факторы транскрипции регулируют эффекты разнообразных дифференцировочных и пролиферативных сигналов. Понимание функции факторов транскрипции необходимо для расшифровки механизмов дифференцировки в кроветворной системе. Согласно современным представлениям, основой дифференцировки является процесс упорядоченной геной регуляции, заканчивающейся экспрессией уникального набора генов. Изучена и установлена ключевая роль таких транскрипционных кроветворных факторов, как Tal-1/SCL, GATA1, GATA2, GATA3, EKLF, c-Myb, AML-1, HOX-A1, Ikaros, E2A. Для клеточной дифференцировки требуются не только гены, кодирующие белки — факторы транскрипции, но и другие белки, участвующие в передаче сигнала: рецепторы тирозинкиназы Flk-1, Jak-3, ростовые факторы типа гранулоцитарного, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего (ГМ-КСФ), тромбopoэтин, эритропоэтин. Функции факторов транскрипции модулируются множеством эффектов, включая сигналы цитокинов, ростовых факторов, межклеточные взаимодействия, позиции в клеточном цикле и др. [1]. Эти механизмы являются предметом современных исследований, и можно ожидать решающих прорывных результатов в расшифровке процессов инициации экспрессии ключевых факторов транскрипции в кроветворных предшественниках, особенностей функционирования факторов транскрипции в регуляторной сети, приводящего к упорядоченному выбору направления дифференцировки.

Огромный интерес вызывает проблема пластичности ГСК. В последние годы опубликовано значительное число работ, указывающих на новую фундаментальную особенность ГСК — способность давать начало клеткам ткани определенного типа, в

особых условиях дифференцироваться в клетки других (неродственных) типов тканей, даже если они онтогенетически принадлежат к разным зародышевым листкам. Это свойство названо пластичностью, а сам процесс дифференцировки в несвойственный тип клеток часто называют трансдифференцировкой или, что более корректно, трансдетерминацией [6]. В последние годы появилась новая концепция, согласно которой все соматические стволовые клетки обладают крайне широкой пластичностью и при наличии соответствующего микроокружения способны дифференцироваться в любые клеточные типы. Однако остается не в полной мере объясненным происхождение пластичности как таковой. Большинство исследований направлено на доказательство/опровержение механизма пластичности. Не исключено, что в ее основе лежит феномен, когда одни гены находятся в «молчащем», или выключенном, состоянии (с которых не считывается информация), а другие — экспрессируются (включенное состояние). Экспрессия генов, возможно, поддерживается сигналами микроокружения клетки и внутренними механизмами эпигенетической регуляции. Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время пластичность стволовых клеток активно дебатруется.

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в формировании современных представлений о механизмах злокачественного роста, понимании отличительных свойств неопластических клеток, базовых механизмов их возникновения и развития злокачественных новообразований. Разносторонние и обширные исследования позволили установить основные свойства малигнизированных клеток: неограниченный пролиферативный потенциал стволовых клеток опухолей, пониженную потребность во внешних сигналах для инициации и поддержания клеточной пролиферации, способность стимулировать собственное деление путем генерирования внутриклеточных митогенных сигналов, а также уменьшение чувствительности к различным рост-ингибирующим сигналам. Кроме того, установлено, что важную роль в процессах возникновения и развития новообразований играет способность неопластических клеток к преодолению репликативного клеточного старения (иммортализация), ингибированию разных типов программируемой клеточной гибели, блокированию специфической клеточной дифференцировки, модифицированию микроокружения и тканей отдаленных органов, что обеспечивает васкуляризацию опухолей и привлечение клеток, промотирующих рост, инвазию и метастазирование новообразований, делает возможным уход от иммунного надзора [7]. В основе развития этого набора свойств лежит нестабильность генома неопластических клеток, обеспечивающая возникновение и закрепление в ряду клеточных поколений большого числа генетических (мутационных) и эпигенетических изменений. Канцерогенез — многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции пролиферации и миграции клеток, понижению их чувствительности к различным рост-супрессирующим сигналам, ослаблению индукции апоптоза в них, подавлению дифференцировки и т. д. Мутации,

ведущие к генетической нестабильности, являются неотъемлемым этапом опухолевой прогрессии.

В последние годы выяснилось, что повышенная изменчивость популяций опухолевых клеток связана не только с резким учащением истинных генетических изменений, но и со значительным увеличением вероятности возникновения в неопластических клетках эпигенетических изменений. В основе таких изменений, в частности, лежит ремоделирование структуры хроматина, обусловленное модификациями метилирования цитозинового ДНК и/или ацетилирования и метилирования гистоновых белков. В результате происходит подавление экспрессии одних генов и/или повышение экспрессии других, причем из-за характерных для злокачественных опухолевых клеток нарушений процессов метилирования ДНК одновременно может изменяться транскрипция нескольких сотен генов. В целом к настоящему времени к эпигенетическим механизмам регуляции относят метилирование ДНК, модификацию гистонов, ремоделирование хроматина, а также передачу информации от белка к белку за счет прионов, изменения стабильности и трансляции мРНК и др.

В сценарии развития лейкозов и солидных опухолей имеется много общего. Действительно, в их основе лежат мутационные и эпигенетические изменения, ведущие к избыточной пролиферации определенных клеточных клонов (генерирование в таких клетках собственных пролиферативных сигналов, нечувствительность к нормальным рост-ингибирующим сигналам, подавление программируемой клеточной гибели и др.). В то же время представляется неравнозначным вклад некоторых других приобретаемых неопластическими клетками свойств в развитие и злокачественность солидных опухолей и онкогематологических заболеваний. Так, для агрессивного течения лейкозов не столь существенной, как для солидных опухолей, оказывается способность к диссеминации и метастазированию. Вместе с тем блокирование дифференцировки и неспособность клеток выполнять нормальные функции играют значительно большую роль в злокачественности лейкозов по сравнению с солидными опухолями (рис. 1) [7].

Фундаментальные открытия в биологии нормальной системы кроветворения и патогенезе острых лейкозов стали возможны благодаря совершенствованию иммунофенотипирования, развитию новых молекулярно-цитогенетических методов исследования.

С середины 80 годов XX в. проточная цитометрия стала обязательным методом диагностики широкого спектра опухолевых заболеваний системы крови. Этому предшествовал 10-летний период получения антител к антигенам различных линий и стадий дифференцировки клеток гемопоэза, создания современных технологических платформ и формирования нового направления научных и диагностических исследований опухолевых клеток крови — иммунофенотипирования. Применение моноклональных антител в диагностике позволило охарактеризовать структуру и функцию линейно-специфических и дифференцировочных антигенов, а также антигенов, экспрессия которых обусловлена активацией и пролиферативной



**Рис. 1.** Вклад различных приобретаемых свойств неопластических клеток в развитие и злокачественность лейкозов и эпителиальных опухолей. Толщина стрелок указывает на относительную роль данного свойства (цит. по [7])

**Fig. 1.** Contribution of different acquired properties of neoplastic cells to the development and malignancy of leukemias and epithelial tumors. Arrow thickness shows the relative role of this or that property (quoted from [7])

активностью клеток. Одним из наиболее важных приложений проточной цитометрии в онкогематологии служит иммунодиагностика — установление иммунологических подвариантов острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), дифференциальная диагностика ОЛЛ и острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Иммунофенотипирование с использованием метода проточной цитометрии является базовым в диагностике ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки, раннего Т-клеточного лимфобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного и острого эритроидного лейкозов, острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки (в классификации Всемирной организации здравоохранения [ВОЗ] 2017 г. — leukemias of ambiguous lineage) и других редких вариантов опухолей из клеток-предшественниц системы крови.

Помимо проточной цитометрии используется иммуногистохимическое исследование материала трепанобиоптата костного мозга, в ряде случаев — биоптатов из очагов внекостномозговых поражений. Этот метод играет принципиальную роль в диагностике некоторых редких вариантов острых лейкозов с минимальными морфологическими признаками поражения костного мозга, например миелоидных сарком и лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц. Кроме того, примером прикладного значения иммуногистохимического исследования может служить определение экспрессии рецептора PD-L1. Новое понимание иммунного надзора над опухолью с точки зрения использования ингибиторов контрольных точек при экспрессии PD-1 (рецептора про-

граммируемой клеточной гибели 1) и PD-L1 (лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1) необходимо в целях возможного применения новых препаратов для иммунотерапии злокачественных опухолей и острых лейкозов [8].

Изучение хромосомных нарушений при злокачественных опухолях началось в начале XX в. К настоящему времени цитогенетика тесно переплелась с молекулярной генетикой. Это позволило установить закономерности молекулярно-генетических нарушений, необходимые для понимания процессов малигнизации, клональной опухолевой прогрессии, дифференциальной диагностики, прогнозирования и мониторинга новообразований в процессе лечения. Ключевая роль генетических и эпигенетических изменений в прогрессировании опухолей не вызывает сомнений.

Современная молекулярная диагностика при лейкозах основана на выявлении конкретных генных мутаций, характерных для того или иного вида опухоли. Основным методом является молекулярно-генетическая диагностика на базе ПЦР с анализом целевых участков генов. С начала 1990-х годов для дешифровки генов, в первую очередь смысловых последовательностей (сиквенсов) молекул матричной РНК (мРНК), применяли главным образом классическое секвенирование по П. Сэнгеру. NGS представляет собой группу методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания ее первичной структуры. NGS позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. В настоящее время NGS нашло широкое применение в исследованиях генетической гетерогенности острых лейкозов, генов высокого прогностического риска, в т. ч. мутаций, связанных с резистентностью к терапии, в анализе эпигеномных нарушений, а также молекулярных аспектов клональной эволюции злокачественных опухолевых клонов [9–11].

К настоящему времени установлено большое количество генных мутаций, наблюдаемых при острых лейкозах. На основании этих данных уже создана детальная молекулярная классификация ОМЛ и ОЛЛ [12].

В последние годы, с появлением новых технологических платформ и приборов для NGS, задачи одновременного анализа множества генов стали не только выполнимыми, но и все шире внедряются в клиническую практику. Использование подходящего метода NGS позволяет выявлять все известные типы соматических мутаций опухолевых клеток. Это особенно важно для анализа мутаций в точках генома, в большей степени подверженных мутационным изменениям [13].

Таким образом, фундаментальные открытия в области биологии нормального кроветворения, установление основ канцерогенеза наряду с совершенствованием диагностических возможностей позволили принципиально изменить и сформировать современный взгляд на лейкозолию.

Эволюция представлений о биологии острых лейкозов нашла отражение в классификационных системах. Основой современной диагностики острых лейкозов послужила ФАБ-классификация, предло-

женная в 1976 г. группой французских, американских и британских гематологов [14]. Первый вариант ФАБ-классификации был опубликован в 1976 г., затем неоднократно пересматривался и уточнялся (1982, 1985, 1991 гг.) [15–17]. В основу классификации были положены морфологические, цитохимические и иммунофенотипические особенности лейкозных клеток. Это позволило определять линейную принадлежность лейкозного клона (миелоидная, В- и Т-лимфоидная), выделять их подварианты, а также выявлять смешанную экспрессию миелоидных и лимфоидных антигенов (острые лейкозы со смешанным фенотипом, ОЛСФ).

На смену ФАБ-классификации пришла классификация ВОЗ 2001 г. [18], которая в дальнейшем была пересмотрена в 2008 и 2017 гг. [19, 20]. В современной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. в основу систематизации острых

лейкозов положены цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики лейкозных клеток. Вместе с тем сохранены принципы диагностики, принятые в ФАБ-классификации. Перечень вариантов острых лейкозов, выделенных в классификации ВОЗ 2017 г., с указанием их частоты представлен в табл. 1.

В категории «ОМЛ с повторяющимися хромосомными аномалиями» классификации ВОЗ 2017 г. обозначено 7 транслокаций и инверсий (и их варианты). К этой категории в настоящее время также отнесены ОМЛ с нормальным кариотипом и мутациями генов *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*. Кроме того, выделен отдельный молекулярно-генетический вариант ОМЛ с химерным геном *BCR-ABL1*, характеризующийся трудностями в дифференциальной диагностике с бластным кризом хронического миелолейкоза. Обнаружение аномалий (делеций) генов *IKZF1*, *CDKN2A* и антигенных рецепторов (IGH, TCR) наряду с тщательной оценкой кли-

**Таблица 1.** Перечень вариантов острых лейкозов в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г.

Категория ОЛ	Вариант ОЛ	Частота (ВОЗ, 2017)
<b>ОМЛ и ДРУГИЕ ОПУХОЛИ С МИЕЛОИДНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ</b>		
ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями	● ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	1–5 %
	● ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	5–8 %
	● ОПЛ с <i>PML-RARA</i>	5–8 %
	● ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLL3</i>	2 %
	● ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	0,7–1,8 %
	● ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>	1–2 %
	● ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i>	< 1
	● ОМЛ с <i>BCR-ABL1</i>	< 1
	● ОМЛ с мутациями:	
	● гена <i>NPM1</i>	27–35 %
● гена <i>CEBPA</i> (биаллельная мутация)	4–9 %	
● гена <i>RUNX1</i>	4–16 %	
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией		24–35 %
Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей цитостатической терапией		10–20 % всех ОМЛ, МДС и миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазий
ОМЛ, NOS	● ОМЛ с минимальной дифференцировкой	< 5 %
	● ОМЛ без созревания	5–10 %
	● ОМЛ с созреванием	10 %
	● Острый миеломонобластный или миеломоноцитарный лейкоз	5–10 %
	● Острый монобластный/моноцитарный лейкоз	< 10 %
	● Истинный эритроидный лейкоз	Очень редко
	● Острый мегакариобластный лейкоз	< 5 %
	● Острый базофильный лейкоз	Очень редко
	● Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз, острый миелосклероз)	Очень редко
Миелоидная саркома		Редко
Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна	Транзиторный аномальный миелопоэз (син.: транзиторное МПЗ)	10 % у новорожденных с синдромом Дауна
	Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна	1–2 % у детей с синдромом Дауна
<b>ОПУХОЛЬ ИЗ БЛАСТНЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК</b>		
<b>НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ ЛИМФОИДНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ</b>		
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS (син.: острый лимфобластный лейкоз)		80–85 % всех ОЛЛ

Таблица 1. Окончание

Категория ОЛ	Вариант ОЛ	Частота (ВОЗ, 2017)
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися генетическими аномалиями	<ul style="list-style-type: none"> <li>● t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></li> <li>● t(v;11q23.3); реаранжировки гена <i>KMT2A</i></li> </ul>	25 % всех ОЛЛ Наиболее часто у детей в возрасте < 1 года
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i></li> <li>● t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i></li> <li>● t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i></li> <li>● ОЛЛ с гипердиплоидным кариотипом</li> </ul>	Около 25 % В-ОЛЛ у детей < 1 % всех ОЛЛ
Т-лимфобластный лейкоз/лимфома	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ОЛЛ с гиподиплоидным кариотипом</li> <li>● <i>BCR-ABL1</i>-подобный ОЛЛ/лимфома</li> </ul>	Около 6 % В-ОЛЛ у детей 7–8 % В-ОЛЛ у взрослых и около 25 % у детей
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● В-лимфобластный лейкоз/лимфома со внутривитросомной амплификацией 21q (<i>iAMP21</i>)</li> </ul>	Около 5 % ОЛЛ ≤ 10 % ОЛЛ детского возраста Около 2 % В-ОЛЛ, преимущественно у детей
Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников		Около 25 % всех ОЛЛ
НК-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома		10–15 % всех ОЛЛ у детей и 25 % у взрослых
<b>ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЛИНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ</b>		Редко
Острый недифференцированный лейкоз		< 4 % всех ОЛ
Острые лейкозы со смешанным фенотипом	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ОЛСФ с t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></li> <li>● ОЛСФ с t(v;11q23); <i>KMT2A</i></li> <li>● ОЛСФ, В/миелоидный, NOS</li> <li>● ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS</li> <li>● ОЛСФ, NOS</li> </ul>	Очень редко. Частота точно не определена
		< 1 %
		Очень редко, чаще у детей
		1 %
		< 1 %
		1 %

NOS — неспецифицированный; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; ОЛ — острый лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОЛСФ — острый лейкоз со смешанным фенотипом; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

нической картины могут свидетельствовать в пользу первичного характера заболевания.

В категории «ОЛЛ с повторяющимися хромосомными аномалиями» определено 7 четко очерченных молекулярно-генетических вариантов заболевания (см. табл. 1). Кроме того, выделены две новые предварительные нозологические формы с повторяющимися генетическими аномалиями: В-клеточные ОЛЛ со внутривитросомной амплификацией участка длинного плеча хромосомы 21 (*iAMP21*) и *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ с профилем экспрессии генов, сходным с теми случаями, когда выявляется транслокация t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1*, а также более высокая частота обнаружения химерных генов с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSFR1*, *CRLF2*, *JAK2*. *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом, однако опухоль проявляет чувствительность к терапии ингибиторами тирозинкиназ.

В качестве предварительной нозологической формы включен ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток, в котором сохраняются некоторые иммунофенотипические и молекулярно-генетические признаки миелоидных и стволовых клеток [21–24].

В новом пересмотре классификации ВОЗ 2017 г. злокачественная опухоль из плазматоцитоподобных дендритных клеток, ранее рассматриваемая в рамках ОМЛ, выделена в отдельную нозологическую категорию.

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки представляют самостоятельную класси-

фикационную категорию. Это редкие типы лейкозов, к которым относят случаи без четких признаков клеточной дифференцировки (острый недифференцированный лейкоз) или острые лейкозы с бластными клетками, которые экспрессируют маркеры более одной линии клеточной дифференцировки (ОЛСФ). Клетки острого недифференцированного лейкоза обычно экспрессируют *HLA-DR*, *CD34* и/или *CD38*, но при этом отсутствуют маркеры определенной линии дифференцировки. При ОЛСФ может быть сразу несколько разных популяций бластных клеток (острый биклональный лейкоз), а также могут определяться клетки одной популяции, но экспрессирующие маркеры нескольких линий дифференцировки (острый бифенотипический лейкоз).

Доступный арсенал современных диагностических методов в большинстве случаев позволяет установить линейную принадлежность и степень дифференцировки лейкозных клеток. В ряде случаев определение варианта острого лейкоза вызывает некоторые трудности. В настоящем обзоре мы представляем современный взгляд на вопросы патогенеза, диагностики и лечения отдельных редких вариантов острых лейкозов. Выбор обусловлен не только редкостью некоторых форм острых лейкозов, но и, прежде всего, проблемами в их диагностике и классификации, что отражает сложные, не в полной мере изученные механизмы патогенеза, требующие дальнейших фундаментальных и прикладных исследований.

## ОМЛ И ДРУГИЕ ОПУХОЛИ С МИЕЛОИДНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ

### Истинный эритроидный лейкоз

Диагностика ОМЛ с расширенным эритроидным ростком кроветворения до настоящего времени продолжает оставаться предметом глубоких исследований и серьезных дискуссий. Впервые подобный вариант острого лейкоза был описан Ди Гульельмо почти 100 лет назад (1926 г.) [25]. Вместе с тем до сих пор характеристика этого варианта лейкоза остается недостаточно четкой. Анализ результатов клинико-морфологических исследований 1960–1970-х годов свидетельствует о том, что вопрос о выделении эритроидного лейкоза всегда вызывал трудности. Так, из 32 исследователей, занимавшихся изучением этой проблемы, только 6 сочли возможным выделить этот лейкоз в самостоятельный вариант [26]. В классификации ФАБ 1976–1985 гг. были охарактеризованы два варианта острого эритроидного лейкоза: эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо), при котором в костном мозге определяется пролиферация клеток двух линий миелопоэза — эритроидной и миелоидной (гранулоцитарная или моноцитарная), и эритролейкоз, при котором неопластической клон представлен только эритробластами [14–16]. Соответственно их обозначили как М6а и М6в. При эритромиелозе бластная популяция характеризовалась морфоцитохимическими признаками, характерными как для миелобластов (наличие зернистости, палочек Ауэра, пероксидазы и липидов), так и эритробластов (морфологическая характеристика бластных клеток не имела каких-либо специфических признаков, обнаруживалось своеобразное расположение PAS-позитивного вещества в форме глобул или лакун). Многочисленные наблюдения свидетельствовали о том, что эритромиелоз не является стабильным вариантом и иногда переходит в миелобластный вариант.

В классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2001 г. острый эритроидный лейкоз постулировался как острый лейкоз, характеризующийся преобладанием эритроидной популяции, и подразделялся на два подварианта в зависимости от наличия или отсутствия миелоидного компонента: эритромиелоз и истинный эритроидный лейкоз (термин, предложенный W. Dameshek в 1958 г.). Тогда было предложено проводить оценку доли бластных клеток в костном мозге с пересчетом их пропорции на неэритроидную фракцию костномозговых элементов. При увеличении количества бластных клеток более 20 % диагностируется эритроидный лейкоз, менее 20 % — миелодиспластический синдром (МДС) с избытком бластов (ИБ). Следует отметить, что морфоцитохимическая характеристика бластных клеток и эритроидного ростка сохранена в соответствии с критериями ФАБ-классификации [18].

В 2008 г. в классификацию ВОЗ были внесены изменения. Острый эритроидный лейкоз рассматривается в особой группе острых миелоидных лейкозов — «ОМЛ NOS» (не имеющие специфических признаков). Издание классификации ВОЗ в 2017 г. свидетельствует о значительных изменениях во взглядах на гистогенез острого

эритроидного лейкоза. В соответствии с новой точкой зрения диагноз этого варианта постулируется при наличии эритроидных клеток в костном мозге более 80 %, в т. ч. 30 % составляют проэритробласты, миелобластный компонент отсутствует. При этом количество бластных клеток, приходящихся на неэритроидную фракцию, не учитывается и пересчет не проводится. Этот вариант лейкоза получил название истинного эритроидного лейкоза (ИЭЛ).

В классификации ВОЗ 2017 г. сохранен истинный эритробластный лейкоз и исключен эритроидный/миелоидный вариант эритролейкоза. Случаи с числом бластных клеток более 20 % и расширенным красным ростком более 50 % расцениваются как миелобластный лейкоз с миелодиспластическими изменениями. При расширении эритроидного ростка более 50 %, а доли бластных клеток менее 20 % диагностируется МДС с ИБ и эритроидным преобладанием. Таким образом, расширяется доля пациентов с ОМЛ (в большинстве случаев — категория ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией) и МДС-ИБ-1, МДС-ИБ-2, а диагноз ИЭЛ становится более четким.

ИЭЛ — крайне редкий вариант лейкозов. Клиническая картина неспецифична. Вместе с тем в большинстве случаев встречается глубокая анемия. ИЭЛ — гетерогенная группа, для которой характерны различные неопластические и неопластические особенности, затрудняющие ее диагноз [27]. Данные исследований свидетельствуют о своеобразии характеристики клеток при ИЭЛ. В большинстве случаев определяется положительная PAS-реакция в эритробластах. Иммунологический профиль этого варианта острого лейкоза характеризуется высокой экспрессией эритроидного антигена гликофорина А (CD235), а также линейно не ограниченных антигенов HLA-DR, CD38, CD71 [20]. Морфологическая и иммунофенотипическая характеристики эритроидных предшественников до настоящего времени остаются недостаточно четкими. Продолжают предприниматься попытки расширить спектр диагностических антител. Так, определение на клетках белка Е-кадгерина, специфичного для ранних форм эритроидного ростка, позволяет составить более полную характеристику предшественников клональных эритробластов. Благодаря диагностическому комплексу, включающему CD117, CD34 и Е-кадгерин, можно более четко отделить ИЭЛ от других эритроидных пролифераций [27]. В большинстве случаев определяется экспрессия антигена CD36, который не является специфичным маркером эритробластов и может экспрессироваться моноцитами и мегакариоцитами.

Цитогенетический профиль ИЭЛ, как правило, характеризуется аномальным кариотипом и хромосомными нарушениями, специфичными для МДС. Показано, что для эритроидного варианта острого лейкоза характерно наличие множества цитогенетических аномалий, преимущественно в виде утраты генетической информации. При этом с высокой частотой встречается сложный кариотип, в состав которого входят нарушения хромосомы 5 (моносомия/делеция del(5q)), хромосомы 7 (моносомия/делеция del(7q)) [27–29]. В работе исследователей из MD Anderson Cancer Center проведен сравни-

тельный анализ цитогенетических и молекулярных особенностей острого эритроидного лейкоза после пересмотра диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 г. У 27 (14 %) из 189 пациентов с острым эритробластным лейкозом был установлен ИЭЛ. Сложные хромосомные нарушения при ИЭЛ были диагностированы со статистически значимо более высокой частотой по сравнению с остальными больными (96 vs 61 %). Молекулярно-генетический профиль острого эритроидного лейкоза существенно отличается от остальных вариантов ОМЛ. Наиболее часто определяется мутация гена *TP53*, которая, по мнению некоторых исследователей, может служить патогномичным признаком ИЭЛ. Частота мутаций при ИЭЛ составила 92,4 %. Установлена корреляция между мутантным *TP53* и сложным кариотипом, показана положительная прогностическая ценность мутации гена *NPM1* и отрицательная — генов *TP53*, *RUNX1* и *ASXL1* [30].

Клинические наблюдения свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе этого варианта острого лейкоза, связанном с особым генетическим профилем бластных клеток и пожилым возрастом пациентов [27].

Лечебные подходы при ИЭЛ включают стандартную химиотерапию, терапию пониженной интенсивности препаратами эпигенетического ряда и селективным ингибитором антиапоптотического белка BCL-2; они продолжают оставаться предметом современных клинических исследований [31]. Крупное многоцентровое исследование с участием 28 европейских и американских клиник было посвящено анализу результатов лечения 217 пациентов с острым эритролейкозом. Непосредственные результаты терапии оказались достоверно более высокими при использовании интенсивной химиотерапии по сравнению с гипометилирующими агентами. В то же время показатели отдаленной выживаемости в группах сравнения были сопоставимыми. Достоверное улучшение прогноза продемонстрировано при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) [31].

## ОПУХОЛЬ ИЗ БЛАСТНЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Опухоль из бластных плазматоидных дендритных клеток (ОБПДК) — редкое заболевание, частота которого в структуре гематологических опухолей у всех возрастных групп составляет менее 1 %. К настоящему времени многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения ОБПДК представляют сложную и нерешенную проблему.

Ранее ОБПДК в литературных источниках имела различные названия: лейкоз из агранулярных естественных киллеров (НК) CD4+, бластная НК-клеточная лимфома, бластная НК-клеточная лимфома/лейкоз, агранулярная гематодермическая опухоль CD4+CD56+ [20]. В классификации ВОЗ 2001 г. она была отнесена к опухолям из зрелых НК-клеток. В классификации 2008 г. эта опухоль была представлена в категории ОМЛ. В настоящее время ОБПДК рассматривается в

качестве отдельной нозологической категории в разделе опухолей из клеток-предшественниц.

Это редкое заболевание чаще выявляется у мужчин, преимущественно у лиц старшего возраста (61–67 лет), однако описаны случаи заболевания в молодом возрасте, в т. ч. у детей. По мнению некоторых исследователей, одной из причин такого гендерного распределения может служить высокая частота мутаций факторов сплайсинга в гене *ZRSR2*, расположенного на хромосоме Хр22.1 [32]. У 20 % пациентов ОБПДК связана с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, реже — с МДС и ОМЛ. Кроме того, возможна трансформация ОБПДК в ОМЛ [33]. Заболевание в большинстве случаев протекает с вовлечением лимфатических узлов, кожи и костного мозга.

К настоящему времени патогенез заболевания продолжает оставаться предметом изучения. Согласно современным взглядам, опухоль происходит из предшественников плазматоидных дендритных клеток (ПДК), которые также обозначаются как плазматоидные моноциты или клетки, продуцирующие интерферон 1-го типа.

ПДК представляют собой разновидность дендритных клеток лимфоидного ряда. К ПДК относится большинство незрелых дендритных клеток, циркулирующих в крови. Свое название они получили за внешнее сходство с плазматическими клетками, секретирующими антитела. ПДК являются главными клетками, продуцирующими интерферон 1-го типа.

Впервые клеточная популяция ПДК была описана F. Facchetti в 1990 г. Установлено, что плазматоидные моноциты могут накапливаться в лимфатических узлах и участках воспаления [34]. В исследованиях G. Alm и P. Fitzgerald-Vocarsy описана малая популяция секреторных клеток, отвечающих за высокий уровень выработки интерферона 1-го типа [35]. В дальнейшем было убедительно показано, что плазматоидные моноциты способны дифференцироваться в классические дендритные клетки, в связи с чем они были выделены в отдельную категорию предшественников дендритных клеток. В 1999 г. установлено, что плазматоидные моноциты, клетки-предшественницы дендритных клеток и клетки, продуцирующие интерферон 1-го типа, относятся к одной клеточной популяции [36]. Впоследствии они были названы плазматоидными дендритными клетками [37]. ПДК — это близкая по развитию и генетическому профилю к дендритным клеткам, но самостоятельная клеточная популяция с уникальной природой. ПДК играют двойную биологическую функцию: они сочетают в себе способность к быстрой и массивной выработке интерферона 1-го типа в ответ на воздействие вирусных нуклеиновых кислот, а также способность презентации антигенов Т-лимфоцитам с последующей их активацией. ПДК и классические дендритные клетки происходят от общего предшественника — ГСК и развиваются через ряд общих предшественников. Вне активации ПДК имеют лимфоидную форму с морфологией секреторных клеток. По экспрессии ряда генов и Toll-подобных рецепторов (TLR) 7-го и 9-го типов они ближе к В-лимфоцитам, нежели к клеткам миелоидной линии дифференцировки. На их поверхности отсут-



ствуют молекулы, характерные для миелоидных дендритных клеток и всех клеток миелоидного ряда, однако ПДК экспрессируют поверхностные маркеры CD4, HLA-DR, CD123, BDCA-2, CD45RO, а также TLR7 и TLR9. Благодаря экспрессии TLR7 и TLR9 ПДК могут распознавать клеточные и вирусные нуклеиновые кислоты. При активации во время воспалительного ответа ПДК мигрируют в паракортикальную зону лимфоидных узлов и участки воспаления [38].

Диагностика ОБПДК базируется на иммунофенотипическом методе исследования. Бластные клетки характеризуются экспрессией антигенов CD56, CD4, CD123 (классическая диагностическая триада), определяемой при проточной цитометрии или иммуногистохимическим методом [39]. Многие случаи, ранее считавшиеся НК-клеточными лейкозами на основании выявления экспрессии CD56, при пересмотре в настоящее время распознаются как лейкоз из ПДК [40–43]. Кроме того, отмечается экспрессия антигенов CD4, CD43, CD45RA, CD303, TCL1A, SPIB, MX1. С высокой частотой может определяться экспрессия линейно-специфических антигенов CD7 и CD33, значительно реже — CD2, CD5, CD36, CD38 и CD79. Помимо этого обнаруживается экспрессия TCF4 — транскрипционного фактора, играющего важную роль в онтогенезе ПДК [20]. В большинстве случаев цитогенетический профиль ОБПДК характеризуется аномалиями кариотипа без специфических хромосомных перестроек. Часто диагностируется сложный кариотип, а также повторяющиеся неслучайные перестройки с вовлечением длинного плеча хромосом 5q21 и 5q34 (72 % случаев), 12p13 (64 %), 13q13-21 (64 %), 6q23 (50 %), 15q (43 %), моносомия хромосомы 9 ( $y^{1/3}$  пациентов) [44].

Молекулярно-генетические механизмы патогенеза ОБПДК чрезвычайно гетерогенны, сложны и продолжают оставаться предметом изучения. Молекулярные изменения затрагивают ряд генов-онкопроторов (*CDKN2A*, *RB1*, *LATS2*), гены белков I класса (*FLT3ITD*, *c-Kit* и т. д.) и транскрипционных факторов [45, 46]. В опухолевых клетках отмечается нарушение регуляции апоптоза вследствие повышенной экспрессии антиапоптотического белка BCL-2, а также гиперактивация сигнальных путей NF- $\kappa$ B и Notch [47]. Важную роль в патогенезе заболевания играют нарушения эпигенетической регуляции нормального развития предшественников ПДК [48]. Отмечается нарушение процессов ДНК-метилирования, ремоделирования структуры хроматина и др. Кроме того, результаты недавних исследований с использованием методики геномного ультраточного секвенирования позволили выявить мутации целого ряда генов (*NRAS*, *ATM*, *MET*, *KRAS*, *IDH2*, *TP53* и др.), что свидетельствует о сложном механизме патогенеза опухоли [49]. Перечисленные выше основные молекулярно-генетические механизмы патогенеза ОБПДК в настоящее время могут послужить перспективными мишенями для разработки новой таргетной терапии.

ОБПДК характеризуется агрессивным течением, крайне плохим прогнозом [50–54]. В последние годы благодаря успехам в расшифровке некоторых молекулярно-генетических механизмов патогенеза стало возможным значимо увеличить спектр терапевтических возможностей. ОБПДК характеризуется низкой

чувствительностью к стандартной химиотерапии. К настоящему времени наиболее эффективной лечебной стратегией многие исследователи признают использование программ терапии, разработанных для лечения ОЛЛ, с последующей аллоТГСК [55, 56]. При этом основной акцент в противоопухолевой эффективности делается на комбинацию L-аспарагиназы и метотрексата [57, 58]. Протоколы терапии ОМЛ демонстрируют меньшую эффективность при ОБПДК [59–61].

В когорте пациентов, не являющихся кандидатами на проведение стандартной по интенсивности химиотерапии, обнадеживающие результаты продемонстрировали гипометилирующие препараты (азациитидин, децитабин), ингибитор антиапоптотического белка BCL-2 (венетоклакс), а также цитотоксический иммуноконъюгат моноклонального анти-CD123-антитела и фрагмента дифтерийного токсина (tagrahofusp) [62–68].

---

## НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ ЛИМФОИДНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

### НК-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома

НК-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома (НККЛ) — редкое заболевание. Отдельные наблюдения опубликованы как у взрослых, так и детей [70–72]. Клинические особенности и прогноз в связи с редкостью этой нозологической формы требуют дальнейшего изучения. Принимая во внимание изменения в классификациях ВОЗ 2008 и 2017 гг., многие наблюдения НККЛ, описанные в литературе ранее, в последнее время подвергаются пересмотру и с учетом экспрессии антигена CD56 определяются как опухоль из бластных ПДК [73–75].

За последние годы взгляды на биологию НККЛ значительно изменились, что позволило пересмотреть его номенклатуру в классификации ВОЗ и начиная с 2008 г. относить его к опухолям из клеток-предшественниц. В классификации ВОЗ 2001 г. НККЛ из клеток-предшественниц был включен в раздел злокачественных новообразований из зрелых Т-лимфоцитов и рассматривался как вариант бластной НК-клеточной лимфомы [18]. В дальнейшем утвердился взгляд на то, что уровень поражения при НККЛ соответствует ранним этапам дифференцировки костномозговых предшественников, что позволило рассматривать эту злокачественную опухоль как острый лейкоз, а не лимфому. В ряде работ, посвященных описанию CD56-позитивных не-Т-клеточных бластных лимфом, показано, что бластная НК-клеточная лимфома клинически является гетерогенным заболеванием [76, 77]. На этом основании бластная НК-клеточная лимфома была разделена на две нозологические формы: НККЛ и ОБПДК. В классификации ВОЗ 2008 г. НККЛ был включен в раздел острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки, а ОБПДК представлена как ОМЛ.

В настоящее время НККЛ рассматривается в качестве самостоятельной предварительной категории

в разделе опухолей из лимфоидных клеток-предшественниц [20].

Точное происхождение НК-клеток остается неопределенным. До настоящего времени было принято, что НК- и Т-клетки имеют общего НК-/Т-предшественника [78], поэтому онтогенез НК-клеток считался исключительно принадлежащим к лимфоидной линии дифференцировки [79]. Представления об общем пути дифференцировки Т- и НК-клеток подтверждаются наличием общих антигенов и сходством некоторых функций этих клеток. В дальнейшем было показано, что НК-клетки могут развиваться из полипотентных ГСК CD34+ через этап миелоидных предшественников [80]. На основании этих данных ряд исследователей сформулировали гипотезу о том, что НК-клетки происходят из собственной клетки-предшественницы и имеют отдельную от миелоидной и лимфоидной направленности линию дифференцировки. Экспрессия линейно-ассоциированных антигенов CD13 и CD33 в случае острых лейкозов с экспрессией CD56 служила основанием в 2005–2008 гг. рассматривать их как миелоидный НККЛ. При пересмотре согласно классификации ВОЗ 2008 г. все эти заболевания были отнесены к ОМЛ с коэкспрессией антигена CD56.

Клиническая картина НКЛЛ определяется вовлечением костного мозга и не имеет каких-либо специфических особенностей. В отдельных наблюдениях отмечается более частое поражение лимфатических узлов и средостения по сравнению с другими вариантами острых лейкозов [81, 82].

Бластные клетки при цитохимическом исследовании характеризуются отсутствием признаков миелоидной направленности дифференцировки, а также PAS-позитивного вещества. Иммуноный профиль отличается отсутствием линейно-специфических маркеров. Вместе с тем на опухолевых клетках могут экспрессироваться Т-антигены CD7, CD2 и CD5, а также антиген CD16, который встречается при других вариантах острых лейкозов [83]. Диагностическими критериями

НККЛ являются экспрессия НК-клеточного маркера N-CAM (CD56), отсутствие линейно-специфического антигена миелоидной линии миелопероксидазы (МПО) и В-клеточной линии CD79a, зародышевая конфигурация генов Т-клеточного рецептора (TCR) и рецепторов иммуноглобулинов, а также отсутствие диагностических критериев ОБПДК. Специфических хромосомных аномалий при НККЛ к настоящему времени не выявлено. В литературных источниках встречаются описания случаев выявления делеции длинного плеча хромосомы 6, транслокаций с вовлечением хромосомы 8, аномалий X-хромосомы, добавочной хромосомы 21 в локусе 11 короткого плеча — add(21)(p11) [20].

Антиген CD56 не является специфичным маркером при НККЛ и может выявляться на бластных клетках при других вариантах острых лейкозов. Дифференциальную диагностику НККЛ следует проводить с другими CD56-позитивными острыми лейкозами: ОМЛ CD56+ (M0), ОБПДК и Т-ОЛЛ CD56+ (табл. 2). Наибольшие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики НККЛ с ОБПДК. Происхождение и дифференцировка НК-клеток в норме имеют общие характеристики с ПДК. Показано, что взаимосвязь между ПДК и НК-клетками может быть больше, чем считалось ранее, и заключается в том, что обе популяции имеют общих предшественников [84]. Вопрос о том, насколько сходны или разделены функции НК-клеток и ПДК, остается нерешенным. При определенных условиях ПДК могут приобрести цитотоксичность, характерную для НК-клеток, и наоборот, последние могут приобретать антигенпрезентирующую способность, имеющуюся у ПДК [85]. Утверждение, что миелоидный предшественник не только является родоначальником моноцитов/макрофагов и ПДК, но и способен дифференцироваться в НК-клетки, открывает новые перспективы для исследований в этом направлении [86]. НККЛ и ОБПДК имеют ряд сходных черт, в частности экспрессию CD56. Отличительным диагностическим признаком ОБПДК является экспрессия антигена CD123.

Таблица 2. Сравнение НККЛ с острыми лейкозами другой линейной направленности [87]

Признак	ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки (M0)			
	НККЛ	ОБПДК	Миелоидный предшественник	Т-ОЛЛ
Происхождение опухоли	Предшественник НК	Предшественник ПДК	Миелоидный предшественник	Предшественник Т-клеток
Морфология	Бластная	Бластная	Бластная	Бластная
Миелопероксидаза	–	–	+/-	–
Имунофенотип (точная цитометрия)	CD56+ CD3– CD4– CD13– CD33– CD57+/- CD123–	CD56+ CD3– CD4+ CD123+	CD56+ CD3– CD7– CD34+ CD117+ CD13/33+	CD56+ cytCD3+ TdT+ CD7+ CD34+
CD123 (ИГХ)	–	+++	–	–
Конфигурация генов TCR и иммуноглобулинов (ИГХ)	Эмбриональная	Эмбриональная	Эмбриональная	Перестроена
Особенности кариотипа	Встречаются 6q–, add(21), аномалии хромосомы 8	Сложный кариотип, в т. ч. 5q21, 5q34, 12p13, 13q, 6q23	Сложный кариотип, в т. ч. 5/5q–, –7/7q–, +8, 11q–	Сложный кариотип, в т. ч. аномалии TCR, 14q, 7q35, 7p

TCR — Т-клеточный рецептор; ИГХ — иммуногистохимия; НККЛ — НК-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома; ОБПДК — опухоль из бластных плазматоидных дендритных клеток; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Оптимальная терапия НККЛ в настоящее время не разработана в связи с редкостью заболевания, сложностью диагностики и малым числом наблюдений. В клинической практике в большинстве случаев используются программы терапии, предназначенные для агрессивных неходжкинских лимфом или ОЛЛ. Прогноз НККЛ неблагоприятный. В литературе имеются отдельные сообщения об обнадеживающих результатах лечения при проведении аллотГСК [69–71]. В целом успех лечения больных НККЛ определяется своевременной диагностикой заболевания, а также разработкой новых терапевтических подходов.

### Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников

Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (РТП-ОЛЛ) — редкий, недавно идентифицированный вариант Т-клеточных ОЛЛ с уникальными иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим профилями и крайне неблагоприятным прогнозом. Первое описание РТП-ОЛЛ было представлено в 2009 г. E. Coustan-Smith и соавт. [88]. В классификации ВОЗ этот вариант впервые был обозначен в 2017 г. и определен в качестве самостоятельного подварианта в категории лимфобластных лейкозов/лимфом из Т-клеток-предшественниц. РТП-ОЛЛ встречается в 10–13 % случаев всех Т-клеточных ОЛЛ у детей и в 5–10 % — у взрослых. Преобладают пациенты мужского пола. В клинической картине часто отмечается вовлечение средостения [88–91].

РТП-ОЛЛ представляет собой опухоль из гемопоэтических предшественников с минимальными признаками Т-клеточной дифференцировки, которые сохраняют некоторые признаки стволовой клетки, а также способность дифференцироваться в клетки миелоидной/дендритоклеточной направленности. Нормальным клеточным аналогом является субпопуляция тимических РТП, известных как двойные негативные тимоциты.

Результаты современных молекулярно-биологических и культуральных исследований позволили выдвинуть новую концепцию модели кроветворения. Классическая модель гемопоэза, разработанная более 30 лет назад, базируется на возможности дифференцировки плюрипотентной ГСК по двум основным линиям кроветворения: миелоидной и лимфоидной. Однако наличие клеток-предшественниц с двойным лимфо-миелоидным иммунофенотипом дало основание предположить другой путь созревания стволовых клеток, а именно собственно миелоидный (миелоидно-эритроидный) и смешанный лимфо-миелоидный. Согласно современным представлениям, лимфо-миелоидный росток подвергается сложной дифференцировке, на первом этапе которой плюрипотентная ГСК дифференцируется в мультипотентную лимфоидную клетку-предшественницу. Она дифференцируется до клетки-предшественницы миелоцитов и ранней лимфоидной клетки-предшественницы, характеризующейся широким дифференцировочным потенциалом, включая миелоидный путь. Последняя мигрирует из костного мозга в тимус, где ряд транскрипционных событий приводит к появлению РТП и общей лимфоидной клетки-пред-

шественницы. РТП являются наиболее ранними представителями Т-клеточного ряда с фенотипом CD4–CD8–, т. е. дважды отрицательными. Они характеризуются способностью дифференцироваться в клетки Т-линейной и миелоидной направленности. РТП проходят несколько последовательных стадий развития, сохраняя фенотип CD4–CD8–, в результате которых формируются популяции TCR $\alpha\beta$  и TCR $\gamma\delta$  (Т-клетки  $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ ) предшественников Т-клеток.

Современная диагностика РТП-ОЛЛ базируется прежде всего на иммунофенотипическом методе исследования. Диагностическими критериями служат экспрессия линейно-специфического антигена Т-клеточной линии дифференцировки *cutCD3*, отсутствие экспрессии CD1a и CD8, низкая экспрессия CD5 (доля положительных лейкозных клеток < 75 %), экспрессия как минимум одного из следующих стволовых/миелоидных маркеров: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD6. МПО в бластных клетках отсутствует. Случаи с положительной МПО рекомендовано классифицировать как острые лейкозы смешанного фенотипа (Т/миелоидные) [20, 91].

Молекулярно-генетический профиль чрезвычайно гетерогенный и включает мутации в генах, ответственных за транскрипционный гомеостаз, эпигенетическую регуляцию, RAS-передачу сигнала и др. Спектр мутаций при РТП-ОЛЛ сходен в большей степени с ОМЛ, чем с Т-клеточными ОЛЛ, и представлен перестройками в генах *Flt3*, *NRAS/KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*. Характерные для ОЛЛ мутации генов *NOTCH1*, *CDKN1/2* встречаются редко [92–95].

Результаты ранних исследований эффективности терапии РТП-ОЛЛ у детей продемонстрировали крайне неблагоприятный прогноз этого заболевания [95, 96]. Утвердилось мнение, что иммунофенотип РТП служит независимым фактором неблагоприятного прогноза, превосходящим по своему значению даже персистенцию минимальной остаточной болезни. Единственный шанс на долгосрочную выживаемость появлялся при использовании программ терапии ОЛЛ с обязательным этапом аллотГСК при достижении первой ремиссии. Вместе с тем в более поздних работах при использовании современных программ терапии неблагоприятный прогноз РТП-ОЛЛ не подтвержден. Следует отметить, что дизайн протоколов в этих исследованиях не предусматривал учет иммунофенотипа РТП при первоначальной стратификации пациентов на группы риска и соответствующую модификацию терапии, в т. ч. с ее интенсификацией и включением этапа аллотГСК [97]. Результаты терапии РТП-ОЛЛ у взрослых тоже нельзя признать однозначными. Так, по результатам исследования GRAAL-2003/2005, ранний Т-клеточный иммунофенотип является фактором неблагоприятного прогноза только при обнаружении гиперэкспрессии гена *HOXA* [98]. Изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза РТП-ОЛЛ позволило расширить диапазон терапевтических возможностей и включить в его арсенал новые препараты таргетного действия. В настоящее время обнадеживающие результаты продемонстрированы при использовании ингибитора антиапоптоического белка BCL-2 венетоклакса в комбинации с цитостатическими, в т. ч. с неларабином, и гипометилирующими агентами [99].

### **BCR-ABL1-подобный В-линейный острый лимфобластный лейкоз/лимфома**

*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ/лимфома представляет собой редкий вариант ОЛЛ В-клеточной линии дифференцировки, сложности диагностики которого обусловлены неспецифичностью морфоцитохимической картины, отсутствием транслокации t(9;22) (q34;q11), т. е. слитного гена *BCR-ABL1*, при наличии множественных аберраций, активирующих передачу сигналов киназных или цитокиновых рецепторов с реаранжировкой генов *CRLF2*, *ABL1*, *JAK2*, *IKZF1*, *EPOR*, *PDGFRB* и др.

Частота обнаружения *BCR-ABL1*-подобного варианта В-ОЛЛ/лимфомы в европейских странах составляет 13–15 % всех случаев ОЛЛ у детей до 18 лет, до 25 % — у взрослых [20].

Исследователи из США обнаружили категорию В-клеточного ОЛЛ, сходную по экспрессии генов с *BCR-ABL1*-позитивным ОЛЛ, но не несущую эту транслокацию и названную в последующем Ph-подобным ОЛЛ [100, 101]. Параллельно группой исследователей из Нидерландов была поставлена задача разделить педиатрических пациентов на уже известные молекулярные подгруппы ОЛЛ, в числе которых была выделена группа *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [102]. Результаты, полученные 2 исследовательскими группами, коррелируют между собой, однако различаются методологией анализа профиля экспрессии генов, составом выборки пациентов, панелью микрочипов, что объясняет расхождения в частоте *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ в первых публикациях. Различия, которые наблюдаются при сравнении двух ключевых исследований, подчеркивают гетерогенность случаев *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ/лимфомы.

Позже было установлено крайне неблагоприятное течение заболевания, в результате чего в 2017 г. ВОЗ включила *BCR-ABL1*-подобный В-ОЛЛ как предварительную единицу в классификацию В-линейных ОЛЛ/лимфом, подтверждая его клиническую важность. Тем не менее ввиду гетерогенности *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ его дифференциальная диагностика и стратификация пациентов в клинической практике до сих пор остаются трудной, но очень важной задачей [103].

Диагностику *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ/лимфомы рекомендовано проводить у всех первичных пациентов с В-линейными ОЛЛ при отсутствии неслучайных количественных и структурных аберраций, таких как гипер- или гиподиплоидный кариотип, перестройки с участием гена *MLL*, транслокации *BCR-ABL1*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, а также внутривхромосомная амплификация *iAMP21*.

*BCR-ABL1*-подобный В-ОЛЛ сопровождается гиперлейкоцитозом. При этом варианте лейкоза не существует специфических морфологических и цитохимических отличий от других типов ОЛЛ. Бластные клетки обычно экспрессируют антигены CD19 и CD10.

Молекулярная диагностика *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ основана на нескольких принципиальных подходах. Они определяются различными технологическими методиками для диагностики *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ/лимфомы, а также разными целями и диагностическими мишенями [104]. К числу последних относятся:

- собственно *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов;
- химерные гены с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, цитокинов *CSFR* и цитокиновых рецепторов *EPOR*, *CRLF2*, которые могут быть мишенями для таргетной терапии;
- мутации в генах сигнального пути *JAK-STAT*, обуславливающие возможную чувствительность к ингибиторам *JAK2*;
- мутации в генах сигнального пути *RAS*;
- гиперэкспрессия гена и/или белка *CRLF2* и верификация перестроек с участием гена *CRLF2* [104].

Профилирование экспрессии генов чаще всего определяется методом анализа микрочипов низкой плотности на основе технологии TaqMan, который является наиболее распространенным для идентификации *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ.

В настоящее время для диагностики *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ/лимфомы в некоторых клинических лабораториях на первом этапе используют ПЦР-технологии как дополнение к стандартному морфологическому анализу, иммунофенотипированию, кариотипированию и FISH-исследованию. В качестве альтернативы с успехом может использоваться количественная ПЦР в реальном времени для анализа экспрессии единичных генов, свойственных *BCR-ABL1*-подобному фенотипу В-ОЛЛ/лимфомы.

Реаранжировки генов *ABL1*, *ABL2*, *JAK2*, *PDGFRB*, *CSF1R* и *EPOR*, типичные для *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ, также могут быть выявлены с помощью FISH.

В подавляющем большинстве исследований продемонстрированы более низкие показатели бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ по сравнению с *BCR-ABL1*-негативными случаями. Для этого варианта лейкоза характерна персистенция минимальной остаточной болезни после окончания индукционной терапии [105–107].

По данным ряда исследований, транслокации с участием гена *CRLF2* связаны с неблагоприятным прогнозом. В серии работ продемонстрированы обнадеживающие результаты терапии рецидивов и резистентных форм ОЛЛ с перестройками гена *PDGFRB* у детей при использовании ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб и дазатиниб [108]. Пациенты с мутациями гена *JAK* могут быть кандидатами на терапию ингибиторами *JAK*-киназы, вместе с тем эффективность такого лечения требует дальнейшего изучения.

К 2021 г. зарегистрировано 6 клинических исследований по применению ингибиторов тирозинкиназ при *BCR-ABL1*-подобном В-ОЛЛ/лимфоме. В контексте применения ингибиторов тирозинкиназ в настоящее время изучаются два основных пути передачи сигналов: каскады *ABL* и *JAK-STAT*. Ингибитором тирозинкиназы *ABL1* служит иматиниб, а мультикиназным ингибитором *ABL1/SRC* — дазатиниб. Наиболее эффективным ингибитором Янус-киназ *JAK1/JAK2* признан руксолитиниб.

Помимо перечисленной таргетной терапии обнадеживает активность препаратов из группы

моноклональных антител, в частности биспецифических Т-клеточных ингибиторов инотузумаба и блинатумаба. Применение иммунотерапии на ранних этапах *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ может привести к улучшению результатов лечения и снижению необходимости раннего выполнения аллотГСК. Наконец, CAR T-терапия также представляется перспективным методом и может применяться у пациентов с *BCR-ABL1*-подобным В-ОЛЛ/лимфомой.

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЛИНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки впервые выделены в самостоятельную категорию в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ в 2008 г. Категория острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки включает острый недифференцированный лейкоз, без четких признаков клеточной дифференцировки и неклассифицируемый современными методами диагностики, ОЛСФ. НККЛ, ранее рассматриваемый в рамках острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки, в классификации ВОЗ 2017 г. определен в категорию новообразований из лимфоидных предшественников.

Характерной особенностью острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки является отсутствие четких признаков дифференцировки по одной из гемопоэтических линий. Популяция опухолевых клеток может характеризоваться отсутствием каких-либо линейно-специфических антигенов (острый недифференцированный лейкоз), наличием черт одновременно миелоидной и лимфоидной принадлежности (ОЛСФ). В ряде случаев лейкозные клетки могут экспрессировать такое сочетание маркеров, которое не только не позволяет определить направленность дифференцировки по одной из гемопоэтических линий, но и классифицировать эти случаи как острый недифференцированный лейкоз либо ОЛСФ. В классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг. эти острые лейкозы определены в субкатегорию «острые неклассифицируемые лейкозы».

### Острые лейкозы со смешанным фенотипом

Характерной особенностью бластных клеток больных ОЛСФ является наличие на опухолевых клетках одновременно черт миелоидной и лимфоидной (В- или Т-клеточной) принадлежности. В литературе также представлены редкие наблюдения острых лейкозов тройной (миелоидной, В- и Т-линейной) направленности дифференцировки. При этом в одних случаях может одновременно определяться два клона клеток, каждый из которых экспрессирует маркеры, характерные только для одной линии (билинейные острые лейкозы). В других ситуациях бластные клетки характеризуются экспрессией одновременно маркеров миелоидной и лимфоидной направленности (бифенотипические острые лейкозы). Согласно классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг., ОЛСФ более не рекомендовано разделять на билинейный и бифенотипический варианты.

ОЛСФ диагностируются редко и составляют 2–5 % всех острых лейкозов [109]. ОЛСФ чаще встречается у взрослых, но наблюдается и в детском возрасте [110].

Первое описание ОЛСФ относится к началу 80-х годов прошлого века. В 1985 г. J. Mirro и соавт. представили ряд клинических наблюдений острых лейкозов с одновременной экспрессией бластными клетками миелоидных и лимфоидных маркеров [111]. Эти случаи заболевания автор обозначил как «смешанно-линейные острые лейкозы». В 1987 г. R.P. Gale и I. Ben Bassat ввели новый термин для определения этой группы заболеваний — «гибридные острые лейкозы» [112]. Эти наблюдения положили начало изучению ОЛСФ.

На протяжении долгого времени ОЛСФ имели различные названия: смешанно-линейный, билинейный, бифенотипический, гибридный острый лейкоз.

Критерии диагностики ОЛСФ предложены в 1995 г. Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) [112]. В основу положена система оценки линейности в баллах, предложенная D. Catovsky и соавт. в 1991 г. [114]. Система оценки основывалась на диагностической ценности (в баллах) каждого цитохимического и иммунофенотипического параметра. В 1998 г. в шкалу оценки линейности EGIL была внесена поправка по увеличению значимости экспрессии миелоидного антигена CD117 до 1 балла [115]. Согласно классификации EGIL 1998 г., диагноз бифенотипического/смешанно-линейного острого лейкоза может быть поставлен, если сумма баллов для антигенов различных линий одновременно превышает 2 балла.

В классификации ВОЗ 2001 г. бифенотипические и билинейные острые лейкозы были впервые определены в самостоятельную подгруппу острых лейкозов неопределенной линии дифференцировки в рамках категории ОМЛ [18]. К ним также был отнесен недифференцированный (стволовоклеточный) острый лейкоз. В классификации ВОЗ 2008 г. появился ряд изменений. Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки были выделены в самостоятельную категорию опухолей из клеток-предшественниц. Принципиальные изменения внесены в оценку диагностических критериев определения линейности. Вместо балльной шкалы определяющим параметром предложено считать наличие линейно-специфических признаков дифференцировки: миелоидной — МПО, Т-линейной — *cytCD3* и В-линейной — яркая экспрессия *CD19* и *cytCD22*. Предпочтительным методом диагностики ОЛСФ по-прежнему остается проточная цитометрия. Однако использование цитохимических методов определения антигенов может также предоставить дополнительную информацию о линейной принадлежности популяции лейкозных клеток (табл. 3).

Параметры миелоидной линейности клеток должны отвечать следующим требованиям:

- 1) при наличии гетерогенной популяции бластных клеток миелоидные маркеры должны определяться более чем в 20 % из них;
- 2) МПО, выявляемая цитохимически или методом проточной цитометрии, обнаруживается в

**Таблица 3.** Критерии диагностики острых лейкозов со смешанным фенотипом в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 и 2017 гг.

#### Миелоидная линия

МПО (проточная цитометрия, ИГХ\*, цитохимия) или моноцитотидная дифференцировка ( $\geq 2$  из перечисленных:  $\alpha$ -НАЭ, CD11c, CD14, CD64, лизоцим)

#### Т-лимфоидная линия

Цитоплазматический CD3 (цитофлюориметрически с помощью антитела к  $\epsilon$ -цепи CD3; ИГХ\* с помощью неспецифического поликлонального анти-CD3-антитела) или поверхностный CD3 (редко используется для диагностики ОЛСФ)

#### В-лимфоидная линия

Яркая экспрессия CD19 + 1 из перечисленных маркеров: CD79a,  $\kappa$ CD22, CD10; или слабая экспрессия CD19 + яркая экспрессия  $\geq 2$  из перечисленных маркеров: CD79a,  $\kappa$ CD22, CD10

$\alpha$ -НАЭ —  $\alpha$ -нафтилацетатэстераза, ингибируемая фторидом натрия; ИГХ — иммуногистохимия; МПО — миелопероксидаза; ОЛСФ — острый лейкоз со смешанным фенотипом.

\* ИГХ используется для исследования материала трепанобиопсии костного мозга.

бластных клетках В- или Т-лимфоидной популяции. Экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33 и CD117 не является специфичной для идентификации ОЛСФ;

- наличие четких признаков монобластной дифференцировки на опухолевых клетках В- или Т-лимфоидной популяции: яркая реакция на  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразу с ингибированием фторидом натрия или экспрессия более одного маркера моноцитарной линии: CD11c, CD14, CD64 или лизоцима.

Диагностика Т-линейной дифференцировки базируется на положительной реакции при проточной цитометрии с антигеном  $\kappa$ CD3 в более 20 % бластных клеток. Для интенсивности свечения моноклональные антитела должны быть конъюгированы с яркими флуорохромами. Выраженность экспрессии в клетках лейкозной популяции должна быть столь же яркой, как у присутствующих в образце нормальных Т-клеток. При изучении экспрессии CD3 с помощью иммуногистохимического метода в срезах трепанобиоптатов костного мозга следует учитывать возможность реакции с  $\zeta$ -цепью TCR, представленного в цитоплазме NK-клеток. Поскольку при иммуногистохимическом исследовании используются только поливалентные Т-клеточные антитела, эта реакция не является абсолютно специфичной для Т-клеток.

Для диагностики В-клеточного компонента выявление одного маркера считается недостаточным. В-линейная направленность дифференцировки может быть определена только при наличии нескольких популяций опухолевых клеток, одна из которых полностью отвечает критериям В-ОЛЛ. Подтверждением В-клеточной природы популяции бластных клеток служит яркая экспрессия антигена CD19 в сочетании с экспрессией по крайней мере одного из следующих антигенов: CD10, CD79a,  $\kappa$ CD22; или слабая экспрессия CD19 в сочетании с яркой экспрессией как минимум двух из перечисленных выше маркеров.

Цитогенетический профиль ОЛСФ характеризуется высокой частотой хромосомных aberrаций (59–91 % случаев) [116]. Как правило, встречаются множественные изменения кариотипа. Среди повто-

ряющихся неслучайных хромосомных aberrаций наиболее характерными являются транслокации t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 и t(v;11q23)/перестройка гена MLL [20]. Методом ПЦР у больных с Ph-позитивным вариантом ОЛСФ с равной частотой могут быть выделены два типа цитоплазматического белка p190 и p210 химерного гена BCR-ABL1. Наиболее частыми хромосомными аномалиями с участием гена MLL являются транслокации t(4;11)(q21;q23) и t(11;19)(q23;p13) [20]. Реже встречаются аномалии других хромосом, например делеция длинного плеча хромосомы 6 (6q-), а также численные и структурные нарушения хромосом 5 и 7. В редких случаях (2,6 %) может выявляться t(3;3)(q21;q26.2) или inv(3)(q21q26.2)/EVT6/RUNX1 [117]. Представленные хромосомные aberrации могут встречаться как единственные нарушения, но чаще в составе сложного кариотипа.

ОЛСФ может включать несколько подтипов как с определенными генетическими аномалиями (химерным геном BCR-ABL1, реаранжировками гена KMT2A), так и без них. В классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг. ОЛСФ в зависимости от иммунофенотипического и молекулярно-цитогенетического профилей подразделяются на следующие варианты:

- ОЛСФ с t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1;
- ОЛСФ с t(v;11q23) и реаранжировкой гена MLL;
- ОЛСФ, В/миелоидный, NOS;
- ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS;
- ОЛСФ, NOS.

Все варианты ОЛСФ диагностируются довольно редко (2–5 %), каждый из них встречается приблизительно в 1 % случаев всех острых лейкозов. ОЛСФ с транслокацией t(9;22)(q34;q11.2) чаще диагностируются у взрослых, ОЛСФ с t(v;11q23), а также ОЛСФ Т/М, NOS — преимущественно у детей. При одних вариантах ОЛСФ опухоль чаще представлена диморфной популяцией бластных клеток, например: при ОЛСФ с t(9;22) — миелобластами и лимфобластами, при ОЛСФ с t(v;11q23) — монобластами и лимфобластами. Однако чаще клетки лейкозной популяции не имеют признаков морфологической дифференцировки и расцениваются как недифференцированные клетки.

Прогноз ОЛСФ у взрослых крайне неблагоприятный. В серии исследований по изучению оптимальной лечебной тактики, а также в самом крупном к настоящему времени метаанализе, включившем более тысячи пациентов разных возрастных групп, продемонстрировано очевидное преимущество режимов терапии, разработанных для ОЛЛ, в сравнении с программами терапии ОМЛ по показателям непосредственной эффективности и отдаленной выживаемости. Кроме того, установлен лучший прогноз при ОЛСФ у детей по сравнению со взрослыми пациентами [117–120]. В педиатрической когорте больных, по данным группы COG (Children's Oncology Group), различия при использовании протоколов терапии ОЛЛ и ОМЛ оказались не столь очевидными: 5-летняя общая выживаемость составила 69 и 78 % соответственно ( $p > 0,5$ ) [121]. В то же время в международном исследовании Berlin-Frankfurt-Munster Study of Leukemias of Ambiguous Lineage (iBFM AMBI2012) у 223 пациентов детского возраста с ОЛСФ программы терапии ОЛЛ продемонстрировали очевидное и статистически

значимое превосходство над программами, разработанными для ОМЛ, а также гибридными схемами терапии (5-летняя общая выживаемость составила 80 и  $\leq$  50 % соответственно) [122]. В настоящее время общепринятой рекомендацией по проведению индукционной терапии ОЛСФ у пациентов всех возрастных категорий является применение лечебных программ, разработанных для ОЛЛ [121–123]. Вместе с тем в настоящее время продолжают исследования по разработке оптимальной индукционной терапии ОЛСФ (исследования iBFM AMB12018 и AALL1732).

Современная терапия ОЛЛ носит риск-адаптированный характер. При ОЛСФ стратификация пациентов на группы риска четко не разработана. Считается целесообразным применять в лечении ОЛСФ у взрослых протоколы, разработанные для ОЛЛ высокого риска. При варианте ОЛСФ с химерным геном *BCR/ABL1* обязательным компонентом программной терапии являются ингибиторы тирозинкиназ [119, 122, 124, 125]. Перспективным направлением в лечении ОЛСФ с учетом накопленных знаний о молекулярно-генетическом профиле этого заболевания представляется использование препаратов таргетного действия, а также иммунотерапии. Возможно, по мере разработки более четких критериев групп риска проведение таргетной терапии станет возможным уже на индукционном этапе лечения.

Согласно современным рекомендациям, аллоТГСК используется в лечении острых лейкозов высокого риска. Показания к проведению аллоТГСК у детей и взрослых различные, что связано с неодинаковым прогнозом ОЛСФ в разных возрастных когортах. В серии исследований ОЛСФ у взрослых аллоТГСК продемонстрировала статистически значимое улучшение показателей отдаленной выживаемости [126, 127]. С учетом этих данных, а также принимая во внимание низкую эффективность стандартной по интенсивности терапии, всем пациентам с ОЛСФ в первой полной ремиссии рекомендовано выполнять аллоТГСК [123]. В то же время в педиатрической когорте больных этот метод лечения целесообразно использовать только в группе высокого риска (при персистенции минимальной остаточной болезни), при рецидивах или рефрактерном течении заболевания [122, 128].

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ С ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕМ ЛИНЕЙНОСТИ

Линейное переключение — редкое явление, при котором происходит трансформация линии дифференцировки из лимфоидной в миелоидную или наоборот. Рецидивы с переключением фенотипа возникают редко, особенно у взрослых. Конкретные причинные факторы, механизмы патогенеза до сих пор остаются неясными и не определены. Прогноз у пациентов со сменой линейности острого лейкоза неблагоприятный.

Большинство описанных случаев переключения линейности — переход из В-клеточных ОЛЛ в ОМЛ [129]. Другие типы переключений встречаются редко [130]. Описано линейное переключение с Т-ОЛЛ на

ОЛСФ (В/миелоидный) при рецидиве заболевания [131].

Вероятно, возможна еще более редкая смена линейности опухолевого клона с ОМЛ на ОЛЛ [132–135]. В литературе представлены единичные случаи переключения в пределах миелоидной линии кроветворения [136].

Около половины опубликованных случаев описывают наиболее частое переключение линий при лейкозах с перестройкой гена *KMT2A* [130]. Среди хромосомных аберраций, связанных с переключением фенотипа, наиболее распространена перестройка  $t(4;11)(q21;q23)$  с образованием белка *KMT2A/AFF1* (ранее — *MLL/AFF1* или *MLL/AF4*) [137]. Кроме того, могут наблюдаться транслокации  $t(9;11)(p21;q23)$ ,  $t(6;11)(q27;q23)$ . Ген *KMT2A* является глобальным регулятором транскрипции генов. При этом транскрипционный профиль острых лейкозов с перестройками гена *KMT2A* имеет сходные черты с острым лейкозом из ранних стволовых клеток-предшественниц [138, 139]. Высказана гипотеза о том, что перестройки гена *KMT2A* могут привести лейкозные клетки в состояние большей «стволовости», в котором может произойти смена линии дифференцировки.

К настоящему времени механизмы, участвующие в переключении линейности, остаются неясными. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что линейная детерминация пластичных гемопоэтических предшественников может быть разнонаправленной и обратимой за счет специфических сигналов, которые могут быть как внутренними, так и обеспечиваемыми окружающей средой. Под воздействием этих сигналов при условии пластичности лейкозных клеток может возникать смена линейной принадлежности неопластического клона при острых лейкозах.

В основе термина «пластичность» ГСК, вероятно, лежит теория пластичности эмбриональной стволовой клетки, которая по своей природе является неограниченной [140, 141]. Под пластичностью стволовых клеток подразумевается их способность под воздействием ряда факторов превращаться в клетки другого типа независимо от того, является ли различие незначительным (например, один тип лейкоцитов используется для выращивания другого типа) или выраженным (например, клетка из пуповинной крови используется для создания сердечной ткани).

Некоторые работы показывают, что исследователи значительно расходятся во мнениях относительно существования пластичности (трансдифференцировки вне нормального пути развития), хотя существуют веские доказательства этого явления [142]. Ранее считалось, что как только клетка коммитирована в конкретную линию дифференцировки, ее судьба определяется комбинацией транскрипционных факторов и эпигенетических модификаций хроматина. Однако гемопоэз подразумевает постоянное взаимодействие между развивающимися клетками и сигналами микроокружения. Однонаправленный и необратимый характер процесса был поставлен под сомнение рядом открытий, свидетельствующих о перенаправлении генетической предопределенности развития клетки за счет воздействия различных сигналов, что подчеркивает пластичность гемопоэза.

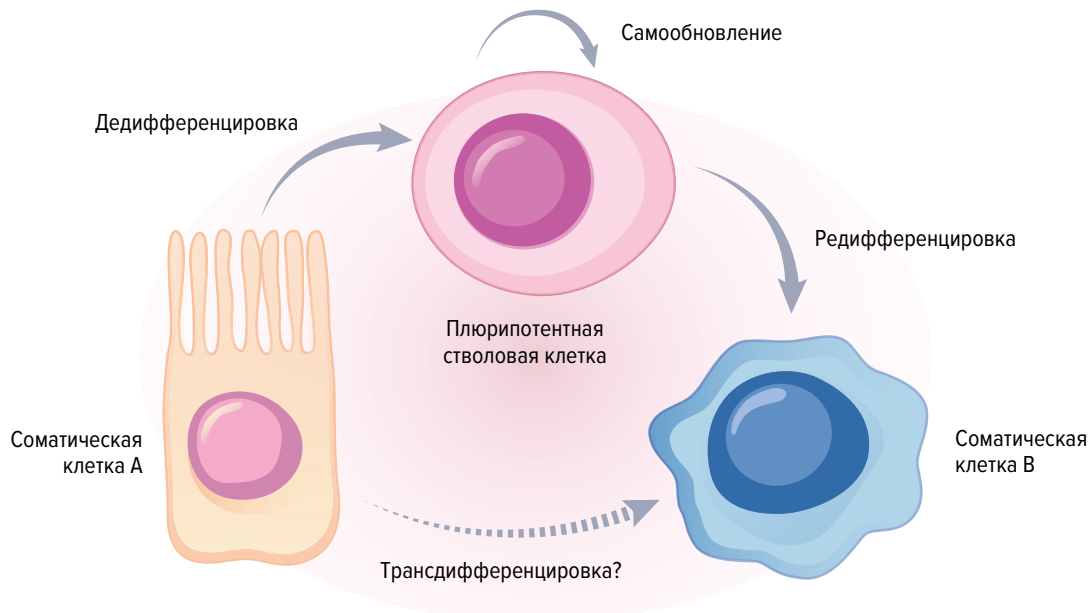


Рис. 2. Предполагаемые пути репрограммирования клетки (цит. по [149])

Fig. 2. Expected pathways for cell reprogramming (quoted from [149])

Система гемопоэза организована как иерархия типов клеток, которые постепенно теряют несколько альтернативных потенциалов дифференцировки за счет predeterminedности развития клетки. Эктопическая экспрессия (экспрессия гена в органах и тканях, которым она не свойственна) или потеря основных факторов транскрипции в коммитированных или развивающихся клетках, а также клеточный ответ на сигналы микроокружения, такие как факторы роста, могут изменить судьбу (предeterminedность) развития клетки и ее способность к конверсии. Конверсия одного типа клеток в другой осуществляется за счет трансдифференцировки (син.: репрограммирование), которая представляет собой разновидность метаплазии и описывает преобразование одного дифференцированного типа клеток в другой. Было показано, что трансдифференцировка, хотя и редкое явление, иногда происходит в природе [143]. В дополнение к регуляторам транскрипции сигналы окружающей среды, в т. ч. сигналы от цитокинов и факторов роста, имеют решающее значение для predeterminedности развития клеток. Считается, что основная роль цитокинов в гемопоэзе заключается в регуляции роста и выживания клеток. Однако действие цитокинов на кроветворение изучено недостаточно. Общий лимфоидный предшественник костного мозга дифференцируется в лимфоциты (Т-, В- и НК-клетки). Этот процесс может быть перенаправлен в миелоидную линию путем экзогенной стимуляции рецептора ГМ-КСФ [144].

Согласно одной из предложенных моделей, при переключении линейной принадлежности лейкоза в костном мозге могут обнаруживаться ранние В-лимфо-миелоидные и другие билинейные предшественники. Именно такие предшественники могут служить мишенью трансформации [145, 146]. Другая возможность заключается в дедифференцировке и репрограммировании клеток за счет нарушений в генах

репликации и репарации ДНК, генах — регуляторах клеточного цикла, генах различных транскрипционных факторов. Таким образом, возникает закономерный вопрос: возможна ли редифференцировка без дедифференцировки? По крайней мере с современной точки зрения, для запуска трансдифференцировки необходима дедифференцировка (рис. 2). Процесс дедифференцировки соответствует современному взгляду на стволовые клетки — иерархическому и эволюционному. Согласно последнему, процесс дедифференцировки клеток считается возможным [147, 148].

Таким образом, несмотря на огромный прогресс в понимании патогенеза острых лейкозов, многие вопросы о причинах и механизмах изменения линейной принадлежности лейкозного клона требуют дальнейшего изучения. Проблема выбора лечения в случаях смены линейной направленности остается нерешенной задачей. Кроме того, понимание пластичности ГСК может иметь основополагающее значение для раскрытия патогенеза переключения клонов при острых лейкозах и пролить свет на важность гибкого развития кроветворения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фундаментальные открытия в биологии, совершенствование методов диагностики, расшифровка механизмов нормального кроветворения, эволюция взглядов на канцерогенез позволили выдвинуть новую концепцию модели кроветворения и изменить взгляды на лейкозогенез. Благодаря этим достижениям появилась возможность пересмотреть номенклатуру острых лейкозов в постоянно совершенствующейся классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, согласно которой к настоящему времени выделяют новые молекулярно-генетические варианты заболевания.



В последние годы благодаря успехам в расшифровке молекулярно-генетических механизмов патогенеза стало возможным значимо увеличить спектр патогенетических подходов к лечению при целом ряде острых лейкозов. К основным из них относятся препараты для эпигенетической терапии (азациитидин, децитабин), ингибитор антиапоптотического белка BCL-2 (венето-клакс), лечебные моноклональные антитела (инотузумаб озогаминцин, блинатумомаб, гемтузумаб озогаминцин), ингибиторы тирозинкиназ (ABL1 — иматиниб, ABL1/SRC — дазатиниб, JAK1/JAK2 — руксолитиниб).

Вместе с тем, по общему признанию, патогенез, диагностика и разработка оптимальных лечебных подходов при целом ряде редких вариантов острых лейкозов остаются чрезвычайно актуальной проблемой, требующей дальнейших фундаментальных и прикладных исследований.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.Д. Ширин, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев А.И., Дризе Н.И., Чертков И.Л. Схема кроветворения: 2005. Терапевтический архив. 2006;78(7):5–12.  
[Vorob'ev AI, Drize NI, Chertkov IL. Diagram of hematopoiesis: 2005. Terapevticheskii arkhiv. 2006;78(7):5–12. (In Russ)]
2. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol.* 1998;16(1):395–419. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395.
3. Ashkenazi A, Dixit VM. Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science.* 1998;281(5381):1305–8. doi: 10.1126/science.281.5381.1305.
4. Domen J, Weissman I. Hematopoietic Stem Cells Need Two Signals to Prevent Apoptosis; Bcl-2 Can Provide One of These, Kitl/C-KIT Signaling the Other. *J Exp Med.* 2000;192(12):1707–18. doi: 10.1084/jem.192.12.1707.
5. Akashi K, He X, Chen J, et al. Transcriptional accessibility for genes of multiple tissues and hematopoietic lineages is hierarchically controlled during early hematopoiesis. *Blood.* 2003;101(2):383–9. doi: 10.1182/blood-2002-06-1780.
6. Фрадкин В. Перепрограммирование живых клеток: новые успехи [электронный документ]. Доступно по: <https://www.dw.com/ru/%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%B6%D0%B8%D0%B2%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BA-%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5-%D1%83%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%85%D0%B8/a-15194138>. Ссылка активна на 02.06.2022.

[Fradkin V. Reprogramming of living cells: new achievements (Internet). Available from: <https://www.dw.com/ru/%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%B6%D0%B8%D0%B2%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BA-%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5-%D1%83%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%85%D0%B8/a-15194138>. Accessed 02.06.2022. (In Russ)]

7. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(3):165–83.

[Kopin BP. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(3):165–83. (In Russ)]

8. Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В. и др. Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(2):73–83. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83.

[Kiselevskii MV, Samoilenko IV, Zharkova OV, et al. Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(2):73–83. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-73-83. (In Russ)]

9. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation Sequencing: From Basic Research to Diagnostics. *Clin Chem.* 2009;55(4):641–8. doi: 10.1373/clinchem.2008.112789.

10. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnol.* 2009;25(4):195–203. doi: 10.1016/j.nbt.2008.12.009.

11. Kchouk M, Gibrat JF, Elloumi M. Generations of Sequencing Technologies: From First to Next Generation. *Biol Med.* 2017;9(03). doi: 10.4172/0974-8369.1000395.

12. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.

13. Ross JS, Cronin M. Whole cancer genome sequencing by next-generation methods. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(4):527–39. doi: 10.1309/ajcp1svt1vhugxw.

14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.

15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103(4):620–5. doi: 10.7326/0003-4819-103-4-620.

16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, 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.

17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol.* 1991;78(3):325–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04444.x.

18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. *Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (WHO Classification of Tumours).* Lyon: IARC Press; 2001.

19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th edition. Lyon: WHO Press; 2008.

20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.

21. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):147–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0.

22. Neumann M, Heesch S, Schlee C, et al. Whole-exome sequencing in adult ETP-ALL reveals a high rate of DNMT3A mutations. *Blood.* 2013;121(23):4749–52. doi: 10.1182/blood-2012-11-465138.

23. Neumann M, Coskun E, Fransecky L, et al. FLT3 mutations in early T-cell precursor ALL characterize a stem cell like leukemia and imply the clinical use of tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One.* 2013;8(1):e53190. doi: 10.1371/journal.pone.0053190.

24. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2012;481(7380):157–63. doi: 10.1038/nature10725.

25. Di Guglielmo G. Le Maltase Eritremiche Ed Eritroleucemiche. *Il Pensiero Scientifico.* Haematologica. 1928;9:301–47.

26. Boddu P, Benton CB, Wang W, et al. Erythroleukemia – Historical perspectives and recent advances in diagnosis and management. *Blood Rev.* 2018;32(2):96–105. doi: 10.1016/j.blre.2017.09.002.

27. Liu W, Hasserjian RP, Hu Y, et al. Pure erythroid leukemia: a reassessment of the entity using the 2008 World Health Organization classification. *Mod Pathol.* 2010;24(3):375–83. doi: 10.1038/modpathol.2010.194.

28. Grossmann V, Bacher U, Haferlach C, et al. Acute erythroid leukemia (AEL) can be separated into distinct prognostic subsets based on cytogenetic and molecular genetic characteristics. *Leukemia.* 2013;27(9):1940–3. doi: 10.1038/leu.2013.144.

29. Lessard M, Struski S, Leymarie V, et al. Cytogenetic study of 75 erythroleukemias. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;163(2):113–22. doi: 10.1016/j.cancergen-cyto.2005.05.006.

30. Guillermo M, Benton C, Wang S, et al. More than 1 TP53 abnormality is a dominant characteristic of pure erythroid leukemia. *Blood*. 2017;129(18):2584–7. doi: 10.1182/blood-2016-11-749903.
31. Almeida A, Prebet T, Itzykson R, et al. Clinical Outcomes of 217 Patients with Acute Erythroleukemia According to Treatment Type and Line: A Retrospective Multinational Study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):837. doi: 10.3390/ijms18040837.
32. Taylor J, Kim SS, Stevenson KE, et al. Loss-Of-Function Mutations In The Splicing Factor ZRSR2 Are Common In Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm and Have Male Predominance. *Blood*. 2013;122(21):741. doi: 10.1182/blood.v122.21.741.741.
33. Voelkl A, Flaig M, Roehnsch T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with acute myeloid leukemia successfully treated to a remission currently of 26 months duration. *Leuk Res*. 2011;35(6):61–3. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.019.
34. Facchetti F, Wolf-Peeters CD, Kennes C, et al. Leukemia-associated lymph node infiltrates of plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells). Evidence for two distinct histological and immunophenotypic patterns. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(2):101–12. doi: 10.1097/0000478-199002000-00001.
35. Fitzgerald-Bocarsly P. Human natural interferon-alpha producing cells. *Pharmacol Ther*. 1993;60(1):39–62. doi: 10.1016/0163-7258(93)90021-5.
36. Liu Y-J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):275–306. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633.
37. Colonna M, Trinchieri G, Liu Y-J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol*. 2004;5(12):1219–26. doi: 10.1038/ni1141.
38. Gill MA, Bajwa G, George TA, et al. Counterregulation between the Fc $\epsilon$ s1RI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010;184(11):5999–6006. doi: 10.4049/jimmunol.0901194.
39. Shi Y, Wang E. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Clinicopathologic Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(4):564–9. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-rs.
40. Zheng YY, Chen G, Zhou XG, et al. Retrospective analysis of 4 cases of the so-called blastic NK-cell lymphoma, with reference to the 2008 WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2010;39(9):600–5.
41. Takiuchi Y, Maruoka H, Aoki K, et al. Leukemic manifestation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm lacking skin lesion: a borderline case between acute monocytic leukemia. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012;52(2):107–11. doi: 10.3960/jsrlr.52.107.
42. Petrella T, Comeau MR, Maynadie M, et al. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm\* (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(7):852–62. doi: 10.1097/0000478-200207000-00003.
43. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms). *Am J Clin Pathol*. 2005;123(5):662–75. doi: 10.1309/gjwmpd8hu5maj837.
44. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichle S, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood Adv*. 2019;3(24):4238–51. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000647.
45. Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood*. 2011;118(17):4591–4. doi: 10.1182/blood-2011-03-337501.
46. Dijkman R, Doorn R, Szuhai K, et al. Gene-expression profiling and array-based CGH classify CD4+CD56+ hematodermic neoplasm and cutaneous myelomonocytic leukemia as distinct disease entities. *Blood*. 2007;109(4):1720–7. doi: 10.1182/blood-2006-04-018143.
47. Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *Leukemia*. 2014;28(8):1606–16. doi: 10.1038/leu.2014.64.
48. Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. 2014;28(4):823–9. doi: 10.1038/leu.2013.283.
49. Stenzinger A, Endris V, Pfarr N, et al. Targeted ultra-deep sequencing reveals recurrent and mutually exclusive mutations of cancer genes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Oncotarget*. 2014;5(15):6404–13. doi: 10.18632/oncotarget.2223.
50. Cota C, Vale E, Viana I, et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):75–87. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c5e26b.
51. Jacob MC, Chaperot L, Mossuz P, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88(8):941–55.
52. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):579–86. doi: 10.1111/bjd.12412.
53. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98(2):239–46. doi: 10.3324/haematol.2012.072645.
54. Trottier AM, Cerquozzi S, Owen CJ. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;7:85–93. doi: 10.2147/blctt.s132060.
55. Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control*. 2014;21(4):279–89. doi: 10.1177/107327481402100404.
56. Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nishihori T, et al. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1006–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.027.
57. Gruson B, Vaida I, Merlusca L, et al. L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone is an effective treatment combination in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Br J Haematol*. 2013;163(4):543–5. doi: 10.1111/bjh.12523.
58. Gilis L, Lebras L, Bouafia-Sauvy F, et al. Sequential combination of high dose methotrexate and L-asparaginase followed by allogeneic transplant: A first-line strategy for CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1633–7. doi: 10.3109/10428194.2012.656627.
59. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: An Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98(2):239–46. doi: 10.3324/haematol.2012.072645.
60. Tsagarakis NJ, Kentrou NA, Papadimitriou K, et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: Results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group. *Leuk Res*. 2010;34(4):438–46. doi: 10.1016/j.leukres.2009.09.006.
61. Deotare U, Yee KWL, Le LW, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: 10-Color flow cytometry diagnosis and HyperCVAD therapy: BPDN Diagnosis and Therapy. *Am J Hematol*. 2016;91(3):283–6. doi: 10.1002/ajh.24258.
62. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: A retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15(7):1097–108. doi: 10.1093/annonc/mdh268.
63. Khwaja R, Daly A, Wong M, et al. Azacitidine in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A report of 3 cases. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2720–2. doi: 10.3109/10428194.2016.1160084.
64. Laribi K, Denizon N, Ghnaya, H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: The first report of two cases treated by 5-azacytidine. *Eur J Haematol*. 2014;93(1):81–5. doi: 10.1111/ejh.12294.
65. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
66. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401–7. doi: 10.1002/ajh.25000.
67. Agha ME, Monaghan SA, Swerdlow SH, et al. Venetoclax in a Patient with a Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1479–81. doi: 10.1056/NEJMc1808354.
68. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet K, et al. Results of pivotal phase 2 clinical trial of tagraxofusp (sl-401) in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDN). *HemaSphere*. 2019;3(5):481. doi: 10.1097/01.hs9.0000562548.32991.bc.
69. Dubois SG, Etzell JE, Matthay KK, et al. Pediatric acute blastic natural killer cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(4):901–6. doi: 10.1080/10428190290017088.
70. Hyakuna N, Toguchi S, Higa T, et al. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):631–4. doi: 10.1002/pbc.20034.
71. Liang X, Greffe B, Garrington T, Graham DK. Precursor natural killer cell leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):876–8. doi: 10.1002/pbc.21189.
72. Matano S, Nakamura S, Nakamura S, et al. Monomorphic agranular natural killer cell lymphoma/leukemia with no Epstein-Barr virus association. *Acta Haematol*. 1999;101(4):206–8. doi: 10.1159/000040955.
73. Suzuki Y, Kato S, Kohno K, et al. Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4+ and/or CD56+ immature haematolymphoid malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid dendritic cell and related neoplasms. *Histopathology*. 2017;71(6):972–84. doi: 10.1111/his.13340.
74. Khoury JD. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(6):477–83. doi: 10.1007/s11899-018-0489-z.
75. Julia F, Dalle S, Duru G, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(5):673–80. doi: 10.1097/pas.0000000000000156.
76. Massone C, Chott A, Metzger D, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):719–35. doi: 10.1097/01.pas.0000126719.71954.4f.
77. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer*. 2003;97(3):610–27. doi: 10.1002/ncr.11107.
78. Sanchez MJ, Muench MO, Roncarolo MG, et al. Identification of a common T/natural killer cell progenitor in human fetal thymus. *J Exp Med*. 1994;180(2):569–76. doi: 10.1084/jem.180.2.569.
79. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol*. 2007;139(4):532–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06835.x.
80. Grzywacz B, Katarina N, Katarina N, et al. Natural killer-cell differentiation by myeloid progenitors. *Blood*. 2011;117(13):3548–58. doi: 10.1182/blood-2010-04-281394.

81. Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor). *Cancer*. 2005;104(5):1022–31. doi: 10.1002/cncr.21268.
82. Sedick Q, Alotaibi S, Alshieban S, et al. Natural Killer Cell Lymphoblastic Leukaemia/Lymphoma: Case Report and Review of the Recent Literature. *Case Rep Oncol*. 2017;10(2):588–95. doi: 10.1159/000477843.
83. Spits H, Lanier LL, Phillips JH. Development of human T and natural killer cells. *Blood*. 1995;85(10):2654–70. doi: 10.1182/blood.v85.10.2654.bloodjournal85102654.
84. Marquez C, Trigueros C, Franco JM, et al. Identification of a common developmental pathway for thymic natural killer cells and dendritic cells. *Blood*. 1998;91(8):2760–71. doi: 10.1182/blood.v91.8.2760.2760\_2760\_2771.
85. Hanna J, Gonen-Gross T, Fitchett J, et al. Novel APC-like properties of human NK cells directly regulate T cell activation. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1612–23. doi: 10.1172/jci22787.
86. Spits H, Lanier LL. Natural killer or dendritic: what's in a name? *Immunity*. 2007;26(1):11–6. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.004.
87. Френкель М.А., Баранова О.Ю., Антипова А.С. и др. НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2016;9(2):208–17. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-208-217.
- [Frenkel' MA, Baranova OYu, Antipova AS, et al. NK-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (Literature Review and Authors' Experience). *Clinical oncohematology*. 2016;9(2):208–17. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-208-217. (In Russ)]
88. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):147–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0.
89. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012;156(3):358–65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x.
90. Wood B, Winter S, Dunsmore K, et al. Patients with early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia (ALL) have high levels of minimal residual disease (MRD) at the of induction-A Children's Oncology Group (COG) Study. *Blood*. 2009;114(22):9. doi: 10.1182/blood.v114.22.9.9.
91. Sin C-F, Man PM. Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies. *Front Oncol*. 2021;11:750789. doi: 10.3389/fonc.2021.750789.
92. Neumann E, Coskun E, Fransecky L, et al. FLT3 mutations in early T-cell precursor ALL characterize a stem cell like leukemia and imply the clinical use of tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One*. 2013;8(1):e53190. doi: 10.1371/journal.pone.0053190.
93. Neumann M, Heesch S, Schlee C, et al. Whole-exome sequencing in adult ETP-ALL reveals a high rate of DNMT3A mutations. *Blood*. 2013;121(23):4749–52. doi: 10.1182/blood-2012-11-465138.
94. Van Vlierberghe P, Ambesi-Impimbato A, Perez-Garcia A, et al. ETV6 mutations in early immature human T cell leukemias. *J Exp Med*. 2011;208(13):2571–9. doi: 10.1084/jem.20112239.
95. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e80–e86. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00254-9.
96. Ma M, Wang X, Tang J, et al. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. 2012;6(4):416–20. doi: 10.1007/s11684-012-0224-4.
97. Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, et al. T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the early thymic precursor (ETP) immunophenotype, and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood*. 2014;124(21):1. doi: 10.1182/blood.v124.21.1.
98. Bond J, Marchand T, Touzart A, et al. An early thymic precursor phenotype predicts outcome exclusively in HOXA-overexpressing adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *Haematologica*. 2016;101(6):732–40. doi: 10.3324/haematol.2015.141218.
99. McEwan A, Pitiyarachchi O, Viala N. Relapsed/Refractory ETP-ALL Successfully Treated With Venetoclax and Nelarabine as a Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplant. *HemaSphere* 2020;4(3):e379. doi: 10.1097/hs9.0000000000000379.
100. Mullighan C, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360(5):470–80. doi: 10.1056/NEJMoa0808253.
101. Mullighan C, Zhang J, Harvey R, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(23):9414–8. doi: 10.1073/pnas.0811761106.
102. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):125–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70339-5.
103. Корзик А.В., Вшивкова О.С. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз: от биологии к перспективным методам терапии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(3):313–27. doi: 10.34883/PI.2021.7.3.005.
- [Korzik AV, Vshyukova OS. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: from biology to promising therapies. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(3):313–27. doi: 10.34883/PI.2021.7.3.005. (In Russ)]
104. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(1):112–26. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126.
- [Tsauro GA, Olshanskaya YuV, Druy AE. BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):112–126. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126. (In Russ)]
105. Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL 1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica*. 2015;100(7):e261–e264. doi: 10.3324/haematol.2014.117424.
106. Boer JM, Marchante JR, Evans WE, et al. (2015). BCR-ABL 1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures. *Haematologica*. 2015;100(9):e354–e357. doi: 10.3324/haematol.2015.124941.
107. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of children with BCR-ABL 1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3012–20. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4105.
108. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):e413–e416. doi: 10.1200/JCO.2012.47.6770.
109. Xu X-Q, Wang J-M, Lu S-Q, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica*. 2009;94(7):919–27. doi: 10.3324/haematol.2008.003202.
110. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009;113(21):5083–9. doi: 10.1182/blood-2008-10-187351.
111. Mirro J, Zipf TF, Pui HC, et al. Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood*. 1985;66(5):1115–23. doi: 10.1182/blood.v66.5.1115.bloodjournal6651115.
112. Gale RP, Ben Bassat I. Hybrid acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1987;65(3):261–4. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb06851.x.
113. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783–6.
114. Catovsky D, Matutes E, Buccheri V, et al. A classification of acute leukaemia for the 1990s. *Ann Hematol*. 1991;62(1):16–21. doi: 10.1007/BF01714978.
115. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). *Blood*. 1998;92(2):596–9. doi: 10.1182/blood.v92.2.596.414k05\_596\_599.
116. Manola KN. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *Br J Haematol*. 2013;163(1):24–39. doi: 10.1111/bjh.12484.
117. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117(11):3163–71. doi: 10.1182/blood-2010-10-314682.
118. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010;149(1):84–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08058.x.
119. Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, et al. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2018;32(7):1515–28. doi: 10.1038/s41375-018-0058-4.
120. Al-Seraihy AS, Owaidah TM, Ayas M, et al. Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. *Haematologica*. 2009;94(12):1682–90. doi: 10.3324/haematol.2009.009282.
121. Orgel E, Alexander TB, Wood BL, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: a cohort and consensus research strategy from the Children's oncology group acute leukemia of ambiguous lineage task force. *Cancer*. 2020;126(3):593–601. doi: 10.1002/cncr.32552.
122. Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood*. 2018;132(3):264–76. doi: 10.1182/blood-2017-12-821363.
123. Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):95–102. doi: 10.1097/moh.0000000000000570.
124. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, et al. Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol*. 2014;93(4):297–301. doi: 10.1111/ejh.12343.
125. Qasrawi A, Ramlal R, Munker R, Hildebrandt GC. Prognostic impact of Philadelphia chromosome in mixed phenotype acute leukemia (MPAL): A cancer registry analysis on real-world outcome. *Am J Hematol*. 2020;95(9):1015–21. doi: 10.1002/ajh.25873.
126. Park JA, Ghim TT, Bae K, et al. Stem cell transplant in the treatment of childhood biphenotypic acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):444–52. doi: 10.1002/pbc.22105.
127. Tian H, Xu Y, Liu L, et al. Comparison of outcomes in mixed phenotype acute leukemia patients treated with chemotherapy and stem cell transplantation versus chemotherapy alone. *Leuk Res*. 2016;45:40–6. doi: 10.1016/j.leukres.2016.04.002.
128. Munker R, Brazauskas R, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mixed phenotype acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1024–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.013.

129. Rossi JG, Bernasconi AR, Alonso CN, et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: an unusual event with poor outcome. *Am J Hematol*. 2012;87(9):890–7. doi: 10.1002/ajh.23266.
130. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? *Bone Marrow Res*. 2012;2012:406796. doi: 10.1155/2012/406796.
131. Rath A, Panda T, Dhawan R, et al. A paradigm shift: lineage switch from T-ALL to B/myeloid MPAL. *Blood Res*. 2021;56(1):50–3. doi: 10.5045/br.2021.2020268.
132. Kobayashi S, Teramura M, Mizoguchi H, Tanaka J. Double Lineage Switch from Acute Megakaryoblastic Leukemia (AML-M7) to Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Back Again: A Case Report. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5(3):199. doi: 10.4172/2155-9864.1000199.
133. Lounici A, Cony-Makhoul P, Dubus P, et al. Lineage switch from acute myeloid leukemia to acute lymphoblastic leukemia: report of an adult case and review of the literature. *Am J Hematol*. 2000;65(4):319–21. doi: 10.1002/1096-8652(200012)65:4<319::aid-ajh13>3.0.co;2-1.
134. Mantadakis E, Danilidou V, Stiakaki E, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing as acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):354–7. doi: 10.1002/pbc.20543.
135. Emami A, Ravindranath Y, Inoue S, et al. Phenotypic change of acute monocytic leukemia to acute lymphoblastic leukemia on therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1983;5(4):341–3. doi: 10.1097/00043426-198324000-00004.
136. Hatae Y, Yagyu K, Yanazume N, et al. Lineage switch on recurrence from minimally differentiated acute leukemia (M0) to acute megakaryocytic leukemia (M7). *Rinsho Ketsueki*. 2002;43(7):543–7.
137. Haddox C, Mangaonkar A, Chen D, et al. Blinatumomab-induced lineage switch of B-ALL with t(4:11)(q21;q23) KMT2A/AFF1 into an aggressive AML: pre- and post-switch phenotypic, cytogenetic and molecular analysis. *Blood Cancer*. 2017;7(9):e607. doi: 10.1038/bcj.2017.89.
138. Gentles AJ, Plevritis SK, Majeti R, et al. Association of a leukemic stem cell gene expression signature with clinical outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2010;304(24):2706–15. doi: 10.1001/jama.2010.1862.
139. Valk PJ, Verhaak RG, Beijten MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1617–28. doi: 10.1056/NEJMoa040465.
140. Beck K. Plasticity Cell Definition. Available from: <https://sciencing.com/plasticity-cell-definition-6239472.html>. (accessed 02.06.2022).
141. Shannon K, Armstrong SA. Genetics, epigenetics, and leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2460–1. doi: 10.1056/NEJMe1012071.
142. He X, Li C, Kapinova A, Nguyen K. Stem cell plasticity: fact or fiction. Available from: [https://web.wpi.edu/Pubs/E-project/Available/E-project-082713-220018/unrestricted/8-27-13\\_\\_Stem-2\\_Final\\_IQP\\_Report.pdf](https://web.wpi.edu/Pubs/E-project/Available/E-project-082713-220018/unrestricted/8-27-13__Stem-2_Final_IQP_Report.pdf). (accessed 02.06.2022).
143. Corbett JL, Tosh D. Conversion of one cell type into another: implications for understanding organ development, pathogenesis of cancer and generating cells for therapy. *Biochem Soc Trans*. 2014;42(3):609–16. doi: 10.1042/BST2014005.
144. Kondo M, Scherer DC, Miyamoto T, et al. Cell-fate conversion of lymphoid-committed progenitors by instructive actions of cytokines. *Nature*. 2000;407(6802):383–6. doi: 10.1038/35030112.
145. Bell JJ, Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for T-cells possess myeloid lineage potential. *Nature*. 2008;452(7188):764–7. doi: 10.1038/nature06840.
146. Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Казакова А.Н. и др. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена MLL (KMT2A). Обзор литературы и описание случаев. *Онкогематология*. 2016;11(2):21–9. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29.
- [Zerkalenskova EA, Illarionova OI, Kazakova AN, et al. Lineage switch in relapse of acute leukemia with rearrangement of MLL gene (KMT2A). Literature review and case reports. *Oncohematology*. 2016;11(2):21–9. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29. (In Russ)]
147. Представление о кроветворении и стволовых кроветворных клетках [электронный документ]. Доступно по: [http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev\\_2013/pdf/4\\_19.pdf](http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev_2013/pdf/4_19.pdf). Ссылка активна на 02.06.2022.
- [A view on hematopoiesis and hematopoietic stem cells (Internet). Available from: [http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev\\_2013/pdf/4\\_19.pdf](http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev_2013/pdf/4_19.pdf). Accessed 02.06.2022. (In Russ)]
148. Ramesh T, Lee SH, Lee CS, et al. Somatic cell dedifferentiation/reprogramming for regenerative medicine. *Int J Stem Cells*. 2009;2(1):18–27. doi: 10.15283/ijsc.2009.2.1.18.
149. Oliveri RS. Epigenetic dedifferentiation of somatic cells into pluripotency: cellular alchemy in the age of regenerative medicine? *Regen Med*. 2007;2(5):795–816. doi: 10.2217/17460751.2.5.795.

