

О.О. Фільченков¹,
І.В. Абраменко²

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України, Київ, Україна

Ключові слова: Всесвітня організація охорони здоров'я, класифікація, гострі лейкої, мієлоїдні новоутворення, діагностичні критерії, імунно-фенотипування, прогноз захворювання.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.085>

ГОСТРІ МІЄЛОЇДНІ ЛЕЙКЕМІЇ У П'ЯТОМУ ПЕРЕГЛЯДІ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН (Частина 1)

У 2022 р. фахівцями ВООЗ було запропоноване чергове 5-те видання класифікації гематолімфоїдних пухлин (ВООЗ-ГЛП5), яке стало суттєвим оновленням попереднього “Переглянутого 4-го видання класифікації ВООЗ пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин”. У 2024 р. основи класифікації ВООЗ-ГЛП5 були викладені у 11-му томі відповідної серії монографій ВООЗ для класифікації пухлин людини (також відомої як “Сині книги” ВООЗ), які публікуються Міжнародною агенцією з вивчення раку. В огляді, що складається із двох частин, представлено характеристику основних форм гострих мієлоїдних лейкоїзмів (ГМЛ), які увійшли до ВООЗ-ГЛП5. Головну увагу зосереджено на уточнених критеріях лабораторної діагностики ГМЛ та прогностичному значенні цитогенетичних аномалій, мутацій або перебудов генів при окремих формах ГМЛ. Першу частину присвячено аналізу ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями, тоді як ГМЛ, які вирізняються за рівнем диференціювання, мієлоїдна саркома, мієлоїдні новоутворення після застосування цитотоксичної терапії, мієлоїдні новоутворення, пов'язані зі схильністю на рівні зародкової лінії та новоутворення з плазмоцитоїдних дендритних клітин, будуть розглянуті у другій частині огляду.

*“Справжнє відкриття не в тому, щоб віднайти нові землі,
а в тому, щоб побачити світ новими очима”*

Марсель Пруст (1871–1922)

Лейкемії — велика й вкрай гетерогенна група злоякісних новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин, які відрізняються за етіологією, патогенезом, молекулярними механізмами розвитку, тактикою лікування та прогнозом перебігу захворювання. Оскільки існує багато різних типів лейкоїзмів, важливо за допомогою класифікації об'єднати випадки, які мають фундаментальну подібність та спільні особливості причинно-наслідкового зв'язку, патогенезу, клінічних проявів тощо. Нове й більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів лейкомогенезу вимагає постійного перегляду класифікації лейкоїзмів, що сприяє ідентифікації більш однорідних груп біологічно подібних випадків. Адекватне віднесення пацієнтів до певних категорій лейкоїзмів має вирішальне значення для прогнозу та вибору найбільш відповідного лікування. У 2022 р. фахівцями ВООЗ було запропоноване чергове 5-те видання класифікації гематолімфоїдних пухлин (ВООЗ-ГЛП5) [1, 2], яке стало переглядом попереднього “Переглянутого 4-го видання класифікації ВООЗ пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин” (ВООЗ-ПКЛТ4) [3, 4]. У 2024 р. основи класифікації ВООЗ-ГЛП5

були викладені у 11-му томі відповідної серії монографій ВООЗ для класифікації пухлин людини (також відомої як “Сині книги” ВООЗ) [5]. Слід зазначити, що майже одночасно з ВООЗ-ГЛП5 була опублікована інша класифікація лейкоїзмів, автори якої не були афілійовані із ВООЗ. Вона отримала назву “Міжнародна консенсусна класифікація (МКК) мієлоїдних та лімфоїдних новоутворень” [6, 7]. Хоча МКК побудована на тих самих засадах, що й ВООЗ-ГЛП5, існують деякі розбіжності між класифікаціями у визначенні певних нозологічних груп, що пояснюється як різними поглядами експертів щодо клінічного значення виділення тих чи інших нозологічних форм та їхньої гетерогенності, так і складністю побудови класифікації лейкоїзмів загалом через існування у ряді випадків перекриття ключових ознак між новоутвореннями різних категорій.

Гостра мієлоїдна лейкоїзм (ГМЛ) є найпоширенішою та найбільш летальною формою лейкоїзмів. Наприклад, у 2024 р. у США зареєстровано близько 20800 нових випадків цього захворювання та 11220 смертей, пов'язаних з ГМЛ [8]. Рівень захворюваності на ГМЛ у США (2017–2021 рр.)

становив 4,2 на 100 000 населення (5,1 — у чоловіків та 3,5 — у жінок) на рік з поправкою на вік. Захворювання є рідкісним у дітей, підлітків та осіб віком до 20 років (4,3%); найчастіше його діагностують у осіб віком 65–74 років (26,3%) та 75–84 років (23,8%). Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 69 років. Рівень смертності від ГМЛ у США (2018–2022 рр.) становив 2,7 на 100 000 населення (3,5 — у чоловіків та 2,1 — у жінок) на рік з поправкою на вік. Найвищий відсоток смертей спостерігався серед хворих віком 75–84 роки (середній вік на момент смерті — 74 роки). Показник 5-річної відносної виживаності (за 2014–2020 рр.) хворих на ГМЛ склав 31,9% [8]. На жаль, об'єктивні статистичні дані щодо захворюваності, смертності та 5-річної виживаності таких хворих в Україні відсутні.

Серед етіологічних факторів, які сприяють розвитку ГМЛ, можна виділити контакт з бензолом, пестицидами, рідинами для бальзамування (містять формальдегід), курінням сигарет (бензол, формальдегід, полоній-210, миш'як, свинець у сигаретному димі) [9]. Іншим фактором навколишнього середовища, що достовірно підвищує ризик розвитку захворювання, вважається тривалий вплив низьких доз іонізуючого випромінювання [10]. Значення генетичної схильності підтверджують випадки ГМЛ, які спостерігаються у родинах з певними спадковими синдромами (анемія Фанконі, анемія Даймонда-Блекфана, вроджений дискератоз, синдром Дауна, синдром Швахмана-Даймонда, тяжка вроджена нейтропенія тощо) [9]. Розвитку ГМЛ сприяють також такі попередні гематологічні захворювання як мієлодиспластичні новоутворення/синдроми (МДС), мієлопроліферативні новоутворення (МПН), зокрема хронічна

мієлоїдна лейкемія (ХМЛ). Існують докази зв'язку між захворюванням на ГМЛ та попередньою терапією іншої патології. Зокрема, підтверджено, що розвитку ГМЛ (10–15% від усіх вперше діагностованих випадків) сприяють попередня цитотоксична хіміотерапія, променева та імуносупресивна терапія [9]. Фактором ризику (для представників обох статей) захворіти на ГМЛ також вважається ожиріння [11].

Класифікація ВООЗ-ГЛП5 поділяє ГМЛ на дві основні категорії: ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями (13 форм) та ГМЛ, які визначаються за рівнем диференціювання (8 форм) [1]. Для точного визначення варіанта ГМЛ, окрім морфологічної оцінки зразків периферичної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ), необхідним є проведення імунофенотипування з використанням широкої панелі моноклональних антитіл (МкАт), стандартних цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією, секвенування наступного покоління — англ. Next-Generation Sequencing; NGS). З використанням молекулярно-генетичних методів кількість випадків ГМЛ, які визначаються за диференціацією, поступово зменшується.

Окрім зазначених категорій до класифікаційної схеми ГМЛ увійшли: “мієлоїдна саркома”, “мієлоїдні новоутворення після застосування цитотоксичної терапії”, “мієлоїдні новоутворення, пов'язані зі схильністю на рівні зародкової лінії” та “новоутворення з плазмцитотипічних дендритних клітин” (2 форми). Основні підтипи ГМЛ, що виділяються в оновленій класифікації ВООЗ-ГЛП5 та попередній класифікації ВООЗ-ПКЛТ4, представлені у *табл. 1*.

Таблиця 1

Нозологічні форми гострих мієлоїдних лейкемій (ГМЛ) відповідно до переглянутої 2022 р. класифікації ВООЗ [1]

Назва патології	Назва у класифікації ВООЗ-ПКЛТ4 [4]
ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями	ГМЛ з генетичними аномаліями, що повторюються
Гостра промієлоцитарна лейкемія зі злиттям <i>PML::RARA</i>	Гостра промієлоцитарна лейкемія зі злиттям генів <i>PML</i> та <i>RARA</i>
ГМЛ зі злиттям <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	ГМЛ з транслокацією <i>t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</i>
ГМЛ зі злиттям <i>CBFB::MYH11</i>	ГМЛ з інверсією <i>inv(16)(p13.1;q22)</i> або з транслокацією <i>t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11</i>
ГМЛ зі злиттям <i>DEK::NUP214</i>	ГМЛ з транслокацією <i>t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</i>
ГМЛ зі злиттям <i>RBM15::MRTFA</i>	ГМЛ (мегакаріобластний) з транслокацією <i>t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1</i>
ГМЛ зі злиттям <i>BCR::ABL1</i>	<i>Тимчасова форма</i> : ГМЛ зі злиттям генів <i>BCR</i> та <i>ABL1</i>
ГМЛ з перебудовою <i>KMT2A</i>	ГМЛ з транслокацією <i>t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3</i>
ГМЛ з перебудовою <i>MECOM</i>	ГМЛ з інверсією <i>inv(3)(q21.3q26.2)</i> або з транслокацією <i>t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</i>

Назва патології	Назва у класифікації ВООЗ-ПКОТ4 [4]
ГМЛ з перебудовою <i>NUP98</i>	
ГМЛ з мутаціями <i>NPM1</i>	ГМЛ з мутаціями <i>NPM1</i>
ГМЛ з мутаціями <i>CEBPA</i>	ГМЛ з двоалельними мутаціями <i>CEBPA</i>
	Тимчасова форма: ГМЛ із мутацією <i>RUNX1</i>
ГМЛ, пов'язаний з мієлодисплазією (AML-MR)	ГМЛ зі змінами, пов'язаними з мієлодисплазією
ГМЛ з іншими визначальними генетичними змінами	
ГМЛ, які визначаються за рівнем диференціювання	ГМЛ, неуточнені (NOS)
ГМЛ з мінімальними ознаками диференціювання (FAB AML-M0)	ГМЛ з мінімальними ознаками диференціювання
ГМЛ без ознак дозрівання (FAB AML-M1)	ГМЛ без ознак дозрівання
ГМЛ з ознаками дозрівання (FAB AML-M2)	ГМЛ з ознаками дозрівання
Гостра базофільна лейкемія (ABL)	Гостра базофільна лейкемія
Гостра мієломоноцитарна лейкемія (AMML або FAB AML-M4)	Гостра мієломоноцитарна лейкемія
Гостра моноцитарна лейкемія (AMoL або FAB AML-M5)	Гостра монобластна/моноцитарна лейкемія
Гостра еритроїдна лейкемія (AEL або FAB AML-M6)	“Справжня” еритроїдна лейкемія
Гостра мегакаріобластна лейкемія (AMKL або FAB AML-M7)	Гостра мегакаріобластна лейкемія
	Гострий панмієлоз з мієлофіброзом
Мієлоїдні новоутворення (ГМЛ, МДС, МДС/МПН) після застосування цитотоксичної терапії (AML-pCT, MDS-pCT, MDS/MPN-pCT)	Мієлоїдні новоутворення, пов'язані з терапією
Мієлоїдна саркома	Мієлоїдна саркома
Мієлоїдні новоутворення, пов'язані зі схильністю на рівні зародкової лінії	Мієлопроліферативні захворювання, пов'язані із синдромом Дауна
	Транзиторий аномальний мієлопоез, пов'язаний із синдромом Дауна
	Мієлоїдна лейкемія, пов'язана із синдромом Дауна
Новоутворення з плазмацитоїдних дендритних клітин	Новоутворення з бластних плазмацитоїдних дендритних клітин
Проліферація зрілих плазмацитоїдних дендритних клітин, пов'язана з мієлоїдним новоутворенням	
Новоутворення з бластних плазмацитоїдних дендритних клітин	

У статті, яка є продовженням серії публікацій в журналі “Онкологія”, присвячених класифікації ВООЗ-ГЛП5 [12–14], розглядаються сучасні підходи щодо встановлення діагнозу, оцінки прогнозу перебігу захворювання та оптимізації програм лікування хворих на ГМЛ з урахуванням оновленої (п'ятий перегляд) класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин. Огляд складається з двох частин. Першу частину присвячено аналізу ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями, тоді як у другій частині головну увагу буде зосереджено на характеристиці решти форм ГМЛ, які увійшли до ВООЗ-ГЛП5.

ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН (2022 р.) ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ, ОЦІНКИ ПРОГНОЗУ ТА ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНИХ ПРОГРАМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРІ МІЄЛОЇДНІ ЛЕЙКЕМІЇ З ВИЗНАЧАЛЬНИМИ ГЕНЕТИЧНИМИ АНОМАЛІЯМИ

У ВООЗ-ГЛП5 категорія ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями значно розширена у порівнянні з ВООЗ-ПКОТ4: як нові варіанти, до неї увійшли ГМЛ з перебудовами генів *KMT2A*, *MECOM* та *NUP98*. Змінились критерії діагностики:

для встановлення діагнозу “ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями” не враховується граничний відсоток бластних клітин (БК) (у МКК він встановлюється за наявності $\geq 2\%$ БК у ПК та $\geq 5\%$ — у КМ), за виключенням варіантів з рearанжуванням *BCR::ABL1* та мутаціями *CEBPA*, а також ГМЛ, асоційованої з мієлодисплазією ($\geq 20\%$ БК у КМ). Крім того, змінено критерії визначення ГМЛ з мутаціями *CEBPA*, включені додаткові фактори (супутні мутації), важливі для прогнозу перебігу захворювання. ГМЛ зі змінами, пов’язаними з мієлодисплазією (у класифікації ВООЗ-ПКЛТ4), відтепер має назву ГМЛ, асоційована з мієлодисплазією; уточнені критерії її діагностики.

Гостра промієлоцитарна лейкемія зі злиттям генів *PML::RARA* — один з найбільш охарактеризованих варіантів ГМЛ з генетичними аномаліями. Складає до 10% всіх випадків ГМЛ. В переважній більшості випадків цитогенетично визначається за наявності збалансованої транслокації *t(15;17)(q24;q21)*, яка призводить до злиття гена рецептора ретиноевої кислоти типу альфа (англ. Retinoic Acid Receptor Alpha, *RARA*), що розташований на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q21), та локалізованого у локусі 15q24 гена промієлоцитарної лейкемії (англ. Promyelocytic Leukemia, *PML*). Внаслідок втрати послідовності для зв’язування з SUMO (англ. Small Ubiquitin-like Modifier) химерний білок *PML-RARA* порушує структуру ядерних тілець (важливих для регуляції процесів транскрипції, апоптозу, відповіді на ушкодження ДНК, процесів старіння клітин) [15]. Крім того, утворення комплексів *PML-RARA* з численними факторами транскрипції й білками-репресорами сприяє проліферації мієлоїдних клітин-попередників та одночасно спричинює зупинку їх диференціювання на стадії промієлоцитів [16]. Ці функції можуть бути поновлені: ретиноева кислота (англ. All-Trans-Retinoic Acid, ATRA) викликає дисоціацію комплексу *PML-RARA* з білками-репресорами, входження в комплекс білків, активаторів транскрипції, та диференціювання БК [17]. Інший препарат, триоксид миш’яку (англ. Arsenic Trioxide, ATO), індукує посттрансляційну модифікацію одного з доменів білка *PML*, що призводить до відновлення структури ядерних тілець [18]. Завдяки застосуванню патогенетичної терапії варіант ГМЛ з класичною транслокацією *t(15;17)(q24;q21)* розцінюється як відносно сприятливий з 5-річною загальною виживаністю (ЗВ) хворих до 90–95% [19], хоча проблема ранньої летальності залишається остаточно не вирішеною [20].

Залежно від точок розриву в нуклеотидних послідовностях, що кодують гени *PML* і *RARA*, розрізняють декілька ізоформ білка *PML-RARA*. Дані щодо чутливості цих ізоформ до дії ATRA й ATO розрізняються та є певною мірою проти-

лежними, тому за сучасними рекомендаціями експресія окремих ізоформ *PML-RARA* не впливає на вибір терапії [21]. Однак, у 1–2% хворих при цитогенетичному та/або молекулярному дослідженні виявляються транслокації, внаслідок яких відбувається злиття гена *RARA* з іншими генами-партнерами. За рекомендаціями Європейської мережі з дослідження лейкемії (European LeukemiaNet), їх визначення обов’язкове при підозрі на гостру промієлоцитарну лейкемію та відсутності класичної транслокації [22]. Утворення химерних білків внаслідок злиття генів та цитогенетичні порушення значно впливають на чутливість БК до дії ATRA й ATO [16]:

- чутливі до дії ATRA й ATO: *PRKAI1A::RARA*, *t(17;17)(q21;q24)* та *del(17)(q21;q24)*; *GTF2I::RARA*, *t(7;17)(q11;q21)*; *IRF2BP2::RARA*, *t(1;17)(q42;q21)*; *FNDC3B::RARA*, *t(1;17)(q42;q21)*;
- чутливі до дії ATRA (чутливість до дії ATO не визначалась): *NPM1::RARA*, *t(5;17)(q35;q21)*; *NUMA1::RARA*, *t(11;17)(q13;q21)*; *FIPL1::RARA*, *t(4;17)(q12;q21)*; *NABP1::RARA*, *t(2;17)(q32;q21)*;
- чутливі до дії ATRA, нечутливі до дії ATO: *BCOR::RARA*, *t(X;17)(p11;q21)*;
- нечутливі до дії ATRA й ATO: *ZBTB16::RARA*, *t(11;17)(q23;q21)*; *STAT5B::RARA*, *der(17)*; *NBL1XR1::RARA*, *t(3;17)(q26;q21)*.

Варіант ГМЛ з перебудовами гена *RARA* (як з класичним, так і з альтернативними генами-партнерами) морфологічно характеризується присутністю аномальних промієлоцитів з округлим ядром без ядерець, гіпергранулярною цитоплазмою (азурофільні гранули), наявністю паличок Ауера. В частині випадків, зокрема при транслокації *t(11;17)(q23;q21)*, палички Ауера в більшості промієлоцитів відсутні, а в цитоплазмі виявляються кристалічні включення [16]. Типовий імунотип: експресія антигенів CD33, CD13, мієлопероксидази (МПО) та ектопічна експресія антигена CD2; слабка експресія CD64, CD11; відсутність експресії антигенів CD15, HLA-DR, CD11b, CD56, CD203c, CD34 [23]. В окремих випадках спостерігається позитивна реакція з МкАт проти антигена CD56, насамперед за наявності транслокації *t(11;17)(q23;q21)* [24]. Деякі інші імунотипові ознаки ГМЛ зі злиттям генів *PML::RARA* у порівнянні з іншими варіантами наведені у табл. 2.

ГМЛ зі злиттям генів *RUNX1::RUNX1T1*. ГМЛ з транслокацією *t(8;21)(q22;q22.1)*, яка призводить до злиття генів *RUNX1* та *RUNX1T1*, спостерігається у 5–10% хворих на ГМЛ, частіше у дітей та молодих дорослих (до 15–20%) [31]. Білок *RUNX1* є фактором транскрипції, який в комплексі з CBFβ (англ. Core Binding Factor β) є ключовим регуля-

Найбільш характерні імунотипові ознаки ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями [24–30]

Варіант ГМЛ за класифікацією ВООЗ-ГЛП5	Варіант ГМЛ за ФАБ-класифікацією	Найбільш характерні імунотипові ознаки	Інші особливості
ГМЛ зі злиттям <i>PML::RARA</i>	M3	CD34-HLD-DR-CD117 ⁺ CD11b ⁺ CD11c ⁺ CD15 ⁺ [25]	Експресія CD56 у випадках t(11;17)(q23;q21) [24]
ГМЛ зі злиттям <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	M2	Високий рівень експресії CD34; аномальна експресія В-клітинних маркерів (CD19, CD79a) і CD56 на БК; експресія CD56 на нейтрофілах [26]	
ГМЛ зі злиттям <i>CBFB::MYH11</i>	M4e	Знижена експресія CD38 й HLA-DR при високому рівні експресії CD123 та CD13. Частина БК експресує CD15 й CD65, іноді CD2 [27]	У випадках з А типом химерного транскрипту БК частіше є CD64 ⁺ і CD13 ⁺⁺ , навпаки, експресія CD7 и CD56 знижена
ГМЛ зі злиттям <i>DEK::NUP214</i>	M2, M4		
ГМЛ зі злиттям <i>RBM15::MRTFA</i>	M7 у більшості випадків		
ГМЛ зі злиттям <i>BCR::ABL1</i>	M0 (25%), M1, M2		
ГМЛ з перебудовою <i>KMT2A</i>	Найчастіше M5a, M5b та M4	БК частіше експресують протеоглікан хондроїтин сульфату CSPG4 [28]	
ГМЛ з перебудовою <i>MECOM</i>	Всі варіанти, крім M3		
ГМЛ з перебудовою <i>NUP98</i>	Всі варіанти		
ГМЛ з мутаціями <i>NPM1</i>	Всі варіанти, крім M3 [29]	Типовий фенотип мієлобластів: CD34 ^{low} CD71 ^{low} CD64 ^{low} CD105 ⁺ ; монобластів CD34 ^{low} CD300e ⁺ CD14 ⁺ або CD34 ^{low} CD35 ⁺ CD14 ⁺	
ГМЛ з мутаціями <i>CEBPA</i>	Всі варіанти, крім M3, найчастіше M2 (до 20% всіх хворих з M2 варіантом) та M1	Мієлобласти експресують CD34, мієлоїдні маркери (CD11b, CD15, CD13, CD33, CD65), CD7. Експресія антигену CD56 нетипова	Біалельні мутації (не обов'язково bZIP) та моноалельні bZIP-мутації асоційовані з CD7 ⁺ CD34 ⁺ MPO ⁺ HLA-DR ⁺ CD19 ⁺ фенотипом мієлобластів. Моноалельні не-bZIP-мутації — зі зниженою експресією CD7, HLA-DR, MPO, CD34 та експресією CD19 [30]

тором проліферації та диференціювання гемопоетичних клітин [32]. Він бере участь в регуляції приблизно 2600 генів, що складає до 17% транскриптому мієлоїдних клітин. У складі химерного білка функція RUNX1 змінюється. Це призводить до зниження експресії генів, залучених до диференціювання мієлоїдних клітин. Водночас підвищується експресія генів, важливих для проліферації, активації гліколізу, біогенезу рибосом, процесингу РНК [33].

Крім класичної транслокації t(8;21)(q22;q22.1), відомі деякі інші, які супроводжуються появою химерного *RUNX1::RUNX1T1* транскрипту. Так, А. Higuchi та N. Iriyama описали випадок ГМЛ з потрібною транслокацією t(6;21;8)(p25;q22;q22), яка при первинному цитогенетичному дослідженні була розцінена як транслокація t(6;8)(p23;q22) [34].

В іншому дослідженні виявлено чотирьох первинних хворих на ГМЛ з криптичними потрійними транслокаціями t(8;14;21), t(8;10;21), t(8;16;21) і t(8;20;21), відповідно [35]. Це підкреслює важливість проведення молекулярних досліджень та флуоресцентної гібридизації *in situ* (або FISH-аналізу від англ. fluorescence *in situ* hybridization) для точної верифікації варіанту ГМЛ з *RUNX1::RUNX1T1* транскриптом.

ГМЛ з перебудовою *RUNX1::RUNX1T1* за франко-американо-британською (ФАБ) класифікацією ГМЛ належить до M2 варіанту і складає 10–20% цього морфологічного підтипу. БК мають широку базофільну цитоплазму з азурофільними гранулами та просвітленням коло ядра. В частині БК можуть бути виявлені палички Ауера. Клітини експресують мієлоїдні антигени МПО, CD13, CD15, CD33,

CD34, HLA-DR. Часто також зустрічається аномальна експресія маркерів В-лімфоцитів (CD19, cCD79a, PAX-5) та антигену CD56 [26, 36].

Прогноз відносно сприятливий, з високою частотою досягнення повної ремісії при застосуванні інтенсивної хіміотерапії на основі антрациклінів та цитарабіну. До негативних факторів прогнозу відносять супутні мутації *c-KIT* у 17-му екзоні (найчастіше р.D816), які асоційовані з гіршими показниками ЗВ та безрецидивної виживаності (БВ) [37]. Автори класифікації ВООЗ-ГЛП5 ВООЗ-5 підкреслюють важливість їх визначення.

ГМЛ зі злиттям генів *CBFB::MYH11* внаслідок транслокації t(16;16)(p13;q22) або інверсії inv(16)(p13q22) діагностується у 5–7% всіх випадків ГМЛ. Частіше зустрічається у молодому віці. За ФАБ-класифікацією належить до ГМЛ М4е та характеризується присутністю мієло- й монобластів та збільшеною кількістю аномальних еозинофілів, які також належать до патологічного клону клітин (в них визначаються вказані генетичні аномалії) та мають певні морфологічні особливості (наявність не тільки азурофільної зернистості, але і великих базофільних гранул неправильної форми) [38]. В основі патогенезу захворювання лежить злиття гена *CBFB* (розташований на короткому плечі 16-ї хромосоми, 16p22) з геном важких ланцюгів міозину гладких м'язів (*MYH11*), локалізованого у локусі 16p13. В нормі білок *CBFB* взаємодіє з *RUNX1* та формує активний транскрипційний комплекс. У складі химерного білка *CBFB* не втрачає здатності зв'язувати *RUNX1*, але функція останнього порушується, що призводить до блокування процесів диференціювання гемопоетичних клітин [39].

Розриви послідовності гена *CBFB* описані в позиціях 495, 544 та 399 нуклеотидів. Залежно від точки розриву в послідовності генів *MYH11* (більш гетерогенні) та *CBFB* розрізняють щонайменше 13 окремих *CBFB-MYH11* химерних транскриптів. Найчастіше зустрічаються транскрипт А типу (79–88%; розриви в позиціях 495 гена *CBFB* та 1921 гена *MYH11*), Е (5–9%, розриви в позиціях 495 і 994, відповідно) та D типу (3–10%, розриви в позиціях 495 і 1201, відповідно). Інші типи транскриптів описані в поодиноких випадках [40].

До особливостей клінічної картини відносять часту лімфаденопатію (переважно збільшення лімфатичних вузлів шиї), гепатоспленомегалію, лейкемічне ураження шкіри та ясен, центральної нервової системи (частота останнього зменшилась внаслідок застосування високодозової хіміотерапії) [41, 42].

При імунофенотипуванні виявляються БК мієлоїдного (експресія антигенів CD13, CD34, CD38, CD117, CD123, HLA-DR, МПО) та моноцитарного ряду (експресія антигенів CD4, CD7, CD11b, CD11c, CD14, CD36, CD38). Особливістю мієлобластів є знижена експресія антигенів CD38 і

HLA-DR при високому рівні експресії антигенів CD123 і CD13. Частина популяції БК також експресує маркери, більш характерні для зрілих клітин (CD15, CD65), а також CD56. Може спостерігатись аномальна експресія антигену CD2. У випадках з А типом химерного транскрипту *BCR::ABL1* БК частіше є CD64-позитивними з високим рівнем експресії CD13 і, навпаки, експресія антигенів CD7 і CD56 зустрічається рідше [27, 43].

Згідно з рекомендаціями Європейської мережі з дослідження лейкемії варіант належить до ГМЛ зі сприятливим прогнозом, високою частотою досягнення повної ремісії, особливо при використанні високих доз цитарабіну [44]. П'ятирічна виживаність хворих становить 50–60%.

До негативних факторів прогнозу відносять вік старше за 60 років, коморбідну патологію, лейкоцитоз вище за $100 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопенію, вторинний характер захворювання, наявність додаткових генетичних аномалій [45]. Серед останніх приділяють особливу увагу мутаціям *c-KIT*. За даними S. Schwind та співавт. [40], мутації *c-KIT* зустрічаються переважно у хворих з А типом химерного транскрипту (в цьому дослідженні не виявлені в жодного з хворих з не-А типом химерного транскрипту й у 27% хворих з А типом транскрипту) та суттєво впливають на ЗВ та БВ пацієнтів. У хворих без мутацій *c-KIT* показники 5-річної ЗВ та БВ становили 74 та 59%, відповідно, і 50 й 33%, відповідно, за наявності у хворих таких мутацій. Мутації гена *NRAS* виявляються у 17–53% хворих, однак їх негативне прогностичне значення виявлено лише в поодиноких дослідженнях [37].

ГМЛ зі злиттям генів *DEK::NUP214*. Химерний білок DEK-NUP214 утворюється внаслідок транслокації t(6;9)(p23;q34), яка виявляється у 1–2% хворих на ГМЛ [46]. Білок DEK взаємодіє з ДНК й РНК та бере участь в ацетилюванні гістонів та модуляції структури хроматину, тоді як NUP214 є частиною комплексу білків ядерних пор, які регулюють ядерно-цитоплазматичний транспорт. Утворення химерного білка призводить до дерегуляції генів *HOX* (англ. homeobox genes), порушення диференціювання клітин-попередників та набуття ними ознак “стовбуровості” [47].

За ФАБ-класифікацією може визначатись як гострий мієлобластний варіант з дозріванням (М2) або гостра мієломоноцитарна лейкемія (М4). Часто визначаються диспластичні зміни клітин різних паростків кровотворення та підвищена кількість базофілів [44]. БК експресують антигени CD34, CD117, CD33, CD13, CD38, HLA-DR, а також антиген CD9, асоційований зі стовбуровими лейкемічними клітинами [46].

До 80% хворих на цей варіант ГМЛ мають мутації гена *FLT3* (англ. fms-like receptor tyrosine kinase 3), який кодує тирозин-специфічну кіназу [48]. Це рецептор, який взаємодіє з цитокином,

гомологічним за структурою з фактором росту SCF (англ. Stem Cell Factor), активує численні шляхи передачі регуляторних сигналів всередину клітини (включно з STAT5-, Ras- й MAPK-асоційованими) та стимулює проліферацію гемопоетичних клітин. Найчастіше у хворих з транслокацією t(6;9)(p23;q34) зустрічаються внутрішні тандемні дуплікації (ITD) в структурі гена *FLT3* з наступною конституційною активацією тирозин-специфічної кінази.

Медіана віку хворих 35–38 років. Варіант належить до прогностично несприятливих: резистентність до терапії, низький показник ЗВ хворих. Методом вибору лікування є алотрансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (алотСГК). За даними співробітників клініки Мейо (США), дворічна виживаність хворих на ГМЛ з транслокацією t(6;9)(p23;q34) склала 20% за хіміотерапевтичного лікування (медіана 19 міс.) та 83% (медіана не досягнута) — за проведення алотСГК [49]. Ті хворі, які перед трансплантацією отримували інгібітори тирозин-специфічної кінази (ІТК), мали тенденцію до кращих показників дворічної виживаності (83%) порівняно з хворими, яким така терапія не проводилась (50%). Зроблено висновок, що всі хворі на даний варіант ГМЛ повинні розглядатись як кандидати для проведення алотСГК в період першої ремісії незалежно від показників мінімальної резидуальної хвороби.

ГМЛ зі злиттям генів *RBM15::MRTFA*. До злиття генів *RBM15* та *MRTFA* призводить транслокація t(1;22)(p13;q13). Ген *MRTFA* (англ. Myocardin-Related Transcription Factor A) кодує фактор транскрипції, який нагадує міокардин (специфічний білок гладкої мускулатури серця). *MRTFA* бере участь в регуляції процесів диференціювання гемопоетичних клітин-попередників, міофібробластів та клітин м'язової тканини, міграції та адгезії [50]. Ген *RBM15* кодує ядерний білок з трьома мотивами для розпізнавання РНК. Він є сполучною ланкою між РНК та РНК метилуючим комплексом [51]. Механізм лейкемогенної дії химерного білка *RBM15-MRTFA* остаточно невідомий, однак, є дані, що він активує Notch-асоційований шлях передачі регуляторних сигналів всередину клітини, SRF-опосередковану транскрипцію генів, взаємодіє з метилтрансферазою, яка відповідає за метилування гістону H3 по залишках лізину 4 (H3K4), та порушує регуляцію епігенетичної модифікації білків [52].

Транслокація t(1;22)(p13;q13) є високоспецифічною для ГМЛ новонароджених. Цей варіант захворювання у переважній більшості випадків діагностується у дітей молодше 6 місяців. За ФАБ-класифікацією — гострий мегакаріобластний варіант (М7). Згідно з даними, наведеним в огляді [53], ГМЛ М7 зустрічається менш ніж у 1% хворих на ГМЛ дорослого віку та складає 4–15% се-

ред гострих лейкемій дитячого віку. Розрізняють асоційовану та не асоційовану з синдромом Дауна ГМЛ М7 дитячого віку. В структурі ГМЛ М7, не асоційованої з синдромом Дауна, приблизно 13% випадків обумовлені транслокацією t(1;22)(p13;q13) та перебудовою генів *RBM15::MRTFA* [53]. Вперше варіант охарактеризований в 1991 р. у 6 дітей віком від 1 до 10 міс. В більшості з них визначалась гепато- та/або спленомегалія (5/6), в одного — збільшення лімфатичних вузлів черевної порожнини [54]. Гепатоспленомегалія та фіброз КМ, як характерні клінічні ознаки цього варіанту ГМЛ, описані також іншими авторами [55, 56].

Морфологічні ознаки в частині випадків дозволяють передбачити мегакаріобластне походження субстратних клітин: значна базофілія цитоплазми, округлі вирости (опуклості) цитоплазми (blebs), двоядерність, скупчення БК. Іноді клітини виглядають як низькодиференційовані БК при ГМЛ М0 варіанті. МПО визначається менш ніж в 3% БК, які експресують антигени CD41a, CD42b та CD61. Експресія Т- і В-лімфоїдних антигенів негативна [43].

За даними Дитячої онкологічної групи (Children's Oncology Group), яка об'єднує понад 12000 експертів зі Сполучених Штатів, Канади, Австралії, Нової Зеландії та Саудівської Аравії, прогноз ГМЛ М7 з транслокацією t(1;22)(p13;q13) був більш сприятливим порівняно іншими варіантами ГМЛ М7. Значення показників як 5-річної ЗВ, так й 5-річної БВ досягали 86%. Кращими були результати комбінованого лікування з застосуванням стандартної хіміотерапії та додаванням МкАт генту-зумаб, спрямованих проти антигену CD33 [56].

ГМЛ зі злиттям генів *BCR::ABL1*. Транслокація t(9;22)(q34;q11), яка призводить до появи так званої філадельфійської (Ph) хромосоми та злиття генів *BCR::ABL1*, традиційно розглядається як ключова ознака ХМЛ, однак на початку 1990-х років вона була також виявлена у хворих на ГМЛ *de novo* [57]. Частота *BCR::ABL1* позитивного варіанту ГМЛ (Ph⁺ ГМЛ) становить 0,5–3,0% всіх випадків захворювання [58]. Серед захворілих переважають чоловіки; середній вік хворих становить 60,5 років.

Внаслідок зазначеної транслокації ділянка гена *ABL1* (від назви вірусу лейкемії Абельсона; кодує тирозин-специфічну кіназу), яка регулює активність кінази, заміщується частиною гена *BCR* (англ. Breakpoint Cluster Region; кодує фактор обміну гуаніну для Rho ГТФази) та утворена кіназа стає конституційно активною. Активація кінази, своєю чергою, призводить до активації більшості шляхів передачі регуляторних сигналів всередину клітини. Залежно від точок розриву нуклеотидних послідовностей, транскрипт *BCR::ABL1* має різну довжину та включає різні кодуючі домени. В більшості випадків при ГМЛ зі злиттям генів

BCR::ABL1 визначаються транскрипти b2a2 (e13a2) та b3a2 (e14a2), які утворюються при злитті 13-го або 14-го екзонів гена *BCR* та другого екзону гена *ABL1* і кодуєть білок з молекулярною масою 210 кДа. Рідше зустрічається транскрипт с молекулярною масою 190 кДа (e1a2: злиття 1-го екзону гена *BCR* та другого екзону гена *ABL1*) [59]. За даними інших авторів, частота транскриптів p210 і p190 близька (55,6% та 44,4%) [60]. Описані також більш рідкісні форми транскриптів. Зокрема, транскрипт e6a2 (190 кДа), який до 2019 р. виявлений у 5 хворих на ГМЛ та був асоційований з несприятливим перебігом захворювання [61].

За ФАБ-класифікацією ГМЛ зі злиттям генів *BCR::ABL1* належить до M0 (до 25% випадків), M1 та M2 варіантів, але іноді можуть також визначатись інші варіанти. Значна увага приділяється диференційній діагностиці між ГМЛ *de novo* та бластною кризою ХМЛ. На відміну від хворих на бластну кризу ХМЛ, при Ph⁺ ГМЛ нижча ймовірність спленомегалії, базофілії у ПК та КМ, нижча клітинність КМ та мієло-еритроїдне співвідношення; практично не зустрічаються мажорні (трисомія 8, трисомія 19, ізохромосома 17q, додаткова Ph хромосома) та мінорні [-7, -17, +17, +21, -Y, t(3;21)(q26;q22)] додаткові генетичні аномалії, типові для бластної кризи ХМЛ [60, 62]. Основна ж відмінність полягає у частій втраті генів *IKZF1* (66,6%), *CDKN2A* (50%), наявності криптичних делецій в локусі генів важких ланцюгів імуноглобулінів (100%) та Т-клітинного рецептора (66%) при Ph⁺ ГМЛ [63]. Жодна з зазначених делецій не виявлена при хронічній фазі та бластній кризі ХМЛ [64].

Варіант належить до групи високого ризику та є прогностично несприятливим при лікуванні хворих методом хіміотерапії або з використанням ІТК. Методом вибору є алоТСГК. За даними S. Mizuno та співавт., після проведення алоТСГК (22 хворих на Ph⁺ ГМЛ), 3-річна виживаність становила 81,3%, а частота рецидивів — 9,5%. Застосування ІТК сприяло досягненню повної ремісії у предтрансплантаційний період [60]. За неможливості проведення алоТСГК, попередні позитивні результати показала комплексна терапія: ІТК (імаїніб) разом з аналогами піримідину (децитабін) та інгібітором BCL-2 (венетоклакс) [65]. Приблизно у 15% хворих на Ph⁺ ГМЛ одночасно виявляється інверсія inv(16). Такі пацієнти мають кращі результати при проведенні алоТСГК [60], в них висока ймовірність досягнення повної ремісії при стандартній індукційній хіміотерапії з або без ІТК [66, 67].

ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A*. Класифікація ВООЗ-ГЛП5 включає до складу ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* всі випадки захворювання з хромосомними аномаліями з участю гена *KMT2A*. В попередній класифікації розглядався варіант ГМЛ з транслокацією t(9;11)(p22;q23).

Родина білків KMT2 — це група споріднених білків з активністю лізин-специфічних метилтрансфераз, які модифікують гістони та входять до складу великого комплексу білків COMPASS (англ. COMplex of Proteins ASSociated with SET1) [68]. Функція COMPASS є життєво важливою для організму, а мутації генів компонентів комплексу асоційовані з багатьма видами пухлин.

Аномалії гена *KMT2A*, локалізованого у локусі 11q23.2, найчастіше спостерігаються при гострих лейкозах лімфоїдного (ГЛЛ) або мієлоїдного походження. Відомо два типи порушень: часткові тандемні дуплікації (PTDs) та транслокації за участі гена *KMT2A*. В останньому випадку у складі химерних білків N-термінальна частина KMT2A поєднується більш ніж зі 135 білками-партнерами. Дев'ять аномалій виявляються приблизно в 90% випадків лейкозів з перебудовами гена *KMT2A*. В багатоцентровому дослідженні, яке включало 3401 первинного хворого на гострі лейкози, виявлено найчастіші *KMT2A*-асоційовані генетичні аномалії при ГЛЛ, ГМЛ, а також залежно від віку хворих та варіанта лейкозів за ФАБ-класифікацією [69]. Близько 85% ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* (n = 1116) мали:

- t(9;11)(p22;q23.3) (30,4%),
ген-партнер *MLLT3* (*AF9*);
- t(10;11)(p12.3;q23.3) (18,7%),
ген-партнер *MLLT10* (*AF10*);
- PTDs (10,7%);
- t(11;19)(q23.3;p13.1) (10,1%),
ген-партнер *ELL*;
- t(6;11)(q27;q23.3) (8,1%),
ген-партнер *AFDN*;
- t(11;19)(q23;p13.3) (4,2%),
ген-партнер *MLLT1*;
- t(1;11)(q21;q23.3) (2,4%),
ген-партнер *MLLT11*.

ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* діагностуються у 3–6% дорослих та до 20% хворих на ГМЛ дитячого віку. Частота *KMT2A* перебудов збільшується при вторинних ГМЛ (9,4%) порівняно з ГМЛ *de novo* (2,6%) [58, 70]. За ФАБ-класифікацією найчастіше представлені варіантами M5a (38,5%), M5b (21,2%), M4 (21,2%). На долю варіантів M0–M2 приходить до 20%. У дорослих хворих варіанти M6 і M7 зустрічаються у поодиноких випадках [70, 71]. Серед дітей, хворих на ГМЛ M7, не асоційовану з синдромом Дауна, *KMT2A* перебудови визначаються у 7,0–17,4% випадків [72, 73]. За наявності перебудов гена *KMT2A* на БК значно частіше експресується протеоглікан хондроїтин сульфату, який кодується геном *CSPG4*, однак це не патогномонічна ознака. Так, за даними L.M. Hoffmeister та співавт., у випадках ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* експресія *CSPG4* визначалась у 69% випадків порівняно з 10% за відсутності таких перебудов [28].

Більшість випадків ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* належить до групи високого ризику з резистентністю до терапії, низькими показниками виживаності хворих. Водночас за рекомендаціями European LeukemiaNet, ГМЛ з транслокацією t(9;11) віднесено до групи проміжного ризику, тоді як у випадку інших транслокацій — до групи високого ризику [22]. За даними С. Schoch та співавт., медіана ЗВ хворих становила 8,9 міс.: 2,5 міс. при вторинних ГМЛ та 10 міс. при ГМЛ *de novo*. Суттєвої різниці у ЗВ між випадками ГМЛ з найчастішою транслокацією t(9;11) та іншими *KMT2A* перебудовами в цьому дослідженні не виявлено [70]. В іншому дослідженні медіана ЗВ хворих на ГМЛ з перебудовами гена *KMT2A* була також низькою (9 міс.), однак у хворих молодше 60 років t(9;11) була асоційована з дещо кращим прогнозом [74]. С. Vetro та співавт. показали, що тривалість досягнутої ремісії та ЗВ були нижчими при РТДс, ніж при злитті *KMT2A* з іншими генами-партнерами [75]. Методом вибору в лікуванні є проведення алоТСКГ, яка суттєво покращує показники виживаності хворих: 3-річна виживаність хворих становила 71,3% порівняно з 10% в групі хворих, які отримували хіміотерапевтичні препарати [76]. Розробляються нові методи таргетної терапії. Оскільки для забезпечення транскрипції химерні *KMT2A* білки поєднуються з різними кофакторами, проводяться дослідження дії інгібіторів останніх (зокрема, інгібіторів меніну), які показали свою ефективність в клінічних випробуваннях I та II фази [77, 78].

ГМЛ з перебудовою *MECOM*. Локус *MECOM* включає гени *EVII* (англ. Ecotropic Virus Integration Site 1 Protein Homolog) та *MDS1* (англ. Myelodysplasia Syndrome-Associated Protein 1). Його перебудови зустрічаються при МДС, ГМЛ, ХМЛ (частіше в фазі акселерації та при бластній кризі), деяких інших МПН [79, 80]. Варіант зустрічається в 1–2% всіх випадків ГМЛ, переважно серед дорослих хворих до 60 років, дещо частіше серед жінок. Вкрай рідко діагностується у хворих на ГМЛ дітей.

За ФАБ-класифікацією може бути представлений всіма відомими варіантами, крім ГМЛ МЗ. В переважній більшості БК експресують антигени CD33, CD13, CD117, CD34, HLA-DR. Можлива експресія антигенів CD7 та CD56 [81].

Клінічна картина не має специфічних ознак, однак тромбоцитопенія не характерна. Навпаки, до 20% хворих мають тромбоцитоз та ознаки дисмегакаріопоезу у КМ (одноядерні та двоядерні мегакаріоцити) та у ПК (макروتромбоцити, мікромегакаріоцити) [82].

Серед хворих на ГМЛ з перебудовою *MECOM* найчастіше (30–50%) зустрічаються так звані класичні перебудови — inv(3)(q21q26) та t(3;3)(q21;q26). У цьому випадку химерний транскрипт не утво-

рюється: внаслідок перебудови ген *EVII* підпадає під енхансер гена *GATA2*, що призводить до гіперекспресії *EVII* та зниження експресії гена *GATA2*. Обидва гени кодують фактори транскрипції, які важливі для проліферації та диференціації гемопоетичних клітин. Комбінований ефект надлишкової експресії одного фактору й недостатності іншого призводить до злоякісної трансформації гемопоетичних клітин-попередників [83].

В інших випадках визначаються нетипові перебудови локусу *MECOM* за участю більш ніж 120 генів. Серед найбільш відомих: t(2;3)(p21;q26.2) (*THADA::MECOM*); t(3;7)(q26.2;q21) (*CDK6::MECOM*); t(3;12)(q26.2;p13) (*ETV6::MECOM*); t(3;21)(q26.2;q11.2) (*NRIP1::MECOM*); t(3;21)(q26.2;q22) (*RUNX1::MECOM*). Химерний транскрипт визначається тільки в частині нетипових перебудов. Вважають, що патогенез захворювання при нетипових перебудовах локусу *MECOM*, як й при класичних, також визначається гіперекспресією гена *EVII* [84].

Додаткові генетичні аномалії виявляються у двох третинах хворих. Найчастіше це моносомія 7 та делеція 7q [85]. Також часто визначаються мутації генів *NRAS* (27%) та *KRAS* (11%) [86].

Перебіг захворювання несприятливий. Як підсумовано в роботі I. Summerer та співавт. [87], за застосування хіміотерапевтичних препаратів частота досягнення повної ремісії коливається від 7 до 42%, медіана ЗВ становить від 8,4 до 10,6 міс. Автори зазначають, що прогноз значною мірою залежить від наявності додаткових генетичних аномалій, насамперед моносомії 7. За результатами алоТСКГ (106 хворих за період 1995–2013 рр.) дворічна виживаність хворих становила 24,2%, а частота рецидивів досягла 64,3% [88]. Є дані, що за атипичних перебудов локусу *MECOM* прогноз менш сприятливий, ніж за класичних [89].

ГМЛ з перебудовою гена *NUP98*. Перебудови гена нуклеопорину *NUP98*, локалізованого у локусі 11p15.4, зустрічаються у 5–10% випадків ГМЛ дитячого віку та 2–4% дорослих хворих на ГМЛ [90, 91]. Ген кодує два білки (*NUP98* та *NUP96*), які утворюються у результаті альтернативного сплайсингу і входять до складу нуклеопор [92]. Описано приблизно 30 генів-партнерів, які беруть участь у перебудовах гена *NUP98*. Першу групу складають гени факторів транскрипції. Переважно це гени *HOX* білків I класу (*HOXA9*, *HOXA11*, *HOXA13*, *HOXC11*, *HOXC13*, *HOXD11*, *HOXD13*) або II класу (*PMX1*, *PMX2*, *HHEX1*, *POU1F1*), а також гени *RARA* і *RARG* [93]. До другої групи генів-партнерів відносяться гени, які кодують білки епігенетичної модифікації хроматину (*PHF23*, *JADE2*, *KDM5A*, *MLL*, *NSD1*, *NSD3*), а третю — гени, білки яких мають топоізомеразну і РНК-геліказну активність, та деякі інші (*DDX10*, *TOP1*, *TOP2B*, *ANKRD28*, *LOC348801*, *ADD3*) [93, 94]. У складі

химерних білків присутня тільки частина білка NUP98 (без С-термінальної частини, кількість доменів залежить від точки розриву), що порушує його функцію. Він втрачає здатність входити до складу нуклеопору та присутній тільки в нуклеоплазмі. Додаткове значення мають порушення функції генів-партнерів [95].

ГМЛ з перебудовами гена *NUP98* належить до різних варіантів за ФАБ-класифікацією. Значною мірою це залежить від типу химерного білка. Так, транслокація $t(5;11)(q35;p15.5)$ *NUP98::NSD1*, яка зустрічається найчастіше, виявляється приблизно у 8% хворих на ГМЛ дитячого віку, переважно М4 і М5 варіантів [96]. Перебудови $t(5;11)(q31;p15)$ *NUP98::JADE2*; $t(11;12)(p15;q13)$ *NUP98::RARG*; $t(11;17)$ *NUP98::RARA* асоційовані з варіантом ГМЛ М3. Морфологічно БК відповідають субстратним клітинам при ГМЛ М3, але імунофенотипові ознаки дещо відрізняються. Оскільки у пацієнтів була відсутня класична для ГМЛ М3 транслокація $t(15;17)(q22;q12)$ *PML::RARA*, їм не проводилась терапія АТРА або АТО (або проводилась короткий термін), тому чутливість зазначених химерних транскриптів до патогенетичних при ГМЛ М3 препаратів не визначена [97–99]. Злиття генів *NUP98::KDM5A* при $t(11;15)(p15;q35)$ є характерною ознакою для М6 і М7 варіантів ГМЛ [100].

Прогноз ГМЛ з перебудовами гена *NUP98* несприятливий: у багатьох хворих спостерігається первинна резистентність до хіміотерапії, медіана ЗВ не перевищує року, після алоТСК часто виникають рецидиви (25–70%) [90]. Частково прогноз залежить від гена-партнера. Так, частота розвитку повної ремісії у випадку злиття *NUP98::NSD1* не перевищує 40%, а за присутності химерного білка NUP98-KDM5A досягає 80% [101]. Важливе значення мають супутні мутації гена *FLT3*, за наявності яких показники ЗВ хворих знижуються [102, 103]. Враховуючи низьку ефективність стандартного лікування, розробляються нові підходи до терапії. Перші клінічні випробування проходять інгібітори меніну [104, 105]. Химерні білки з перебудовами *NUP98* безпосередньо не взаємодіють з адаптерним білком меніном, але вони сприяють лейкемогенезу через взаємодію з гістонмодифікуючими комплексами COMPASS, компонент якого білок KMT2A саме зв'язується з меніном [78].

ГМЛ з мутаціями гена *NPM1*. Ген нуклеофосміну-1 (*NPM1*) — один з найбільш часто мутованих генів при ГМЛ. Його мутації визначаються приблизно у 30% випадків ГМЛ дорослих хворих, дещо частіше серед жінок [106]. Ген кодує багатofункціональний білок, який переміщується між ядром й цитоплазмою, бере участь в біосинтезі рибосом, зв'язується з центросомами та контролює їх розподіл при мітозі, взаємодіє з p53 та регулює деякі інші процеси [107–109].

Переважає більшість (> 95%) мутацій *NPM1* виникає в екзоні 12 і представлена вставкою 4-х нуклеотидів між позиціями 863 і 864, зсувом рамки зчитування і втратою залишків триптофану (W) W288 та W290, або тільки W290 [106, 110]. Описано три основних типи мутацій: тип А (с.860_863dupTCTG) (70–80% всіх мутацій); тип В (с.863_864insCATG) (15–20%) та тип D (с.863_864insCCTG) (15–20%) [111]. Мутантний NPM1 взаємодіє з експортином-1 та переміщується в цитоплазму [112]. Вкрай рідко виникають мутації в екзонах 6, 9, 11, які також призводять до переміщення NPM1 в цитоплазму. Це вважають основним моментом початку злоякісної трансформації клітин під впливом мутацій *NPM1*.

В клінічній картині є певні особливості: високий відсоток БК у КМ, лейкоцитоз, нормальна або підвищена кількість тромбоцитів, часті екстрамедулярні ураження, зазвичай нормальний каріотип [113]. БК середнього розміру з характерною чашеподібною формою ядра. Окремі БК мають округлі вирости цитоплазми [114].

ГМЛ з мутаціями *NPM1* може належати до всіх варіантів за ФАБ-класифікацією, крім М3. За диференціювання БК у мієлоїдному напрямку характерним є зниження експресії “зрілих” маркерів (CD15, CD71, CD13, CD64), підвищення експресії ранніх антигенів (CD123, CD105), аномальна експресія CD56. Типовим є наступний імунофенотип: CD34^{low}CD71^{low}CD64^{low}CD105⁺. БК, комітовані у моноцитарному напрямку, мають знижену експресію антигенів CD34 і CD117; часто спостерігається атипова експресія антигену CD56. Виявляється асинхронна експресія маркерів зрілих клітин: підвищена експресія антигенів CD4, CD11b, CD15, CD36, CD300e, CD123 та зниження експресії антигену CD14. Найбільш специфічною рисою S. Matarraz та співавт. вважають наявність БК з імунофенотипом CD34^{low}CD300e⁺CD14⁻ та/або CD34^{low}CD35⁺CD14⁻ [115].

Прогноз ГМЛ з мутаціями *NPM1* визначається наявністю інших мутацій. За їх відсутності захворювання належить до прогностично сприятливого, за виключенням розвитку у хворих старше 60 років [22, 116].

Частота мутацій *FLT3*-ITD при ГМЛ з мутаціями *NPM1* досягає 40% та їх наявність асоційована зі зниженням частоти досягнення повної ремісії (53,7% проти 58,6% за немутованого гена *FLT3*), збільшенням частоти рецидивів (кумулятивна частота за 4 роки 57,2 проти 25,0%, відповідно), зниженням показників ЗВ та БВ [113]. Відносно сприятливий прогноз ГМЛ з мутаціями *NPM1* пов'язують зі збільшенням чутливості лейкемічних клітин до дії генотоксичного стресу, індукованого хіміотерапевтичними препаратами (в нормі білок NPM1 діє як негативний регулятор p53 та захищає клітини від апоптозу [117], мутований NPM1

цю властивість втрачає), тоді як додаткові мутації *FLT3-ITD* активують антиапоптозні механізми в клітині [118].

Мутації *DNMT3A* виявляються приблизно у 60% хворих на ГМЛ з мутаціями *NPM1* і не мають самостійного прогностичного значення [119], однак коли вони зустрічаються одночасно з мутаціями *FLT3-ITD* (частота 1–2% серед ГМЛ з мутаціями *NPM1*), перебіг захворювання вкрай несприятливий і характеризується втратою чутливості до хіміотерапії, високою частотою рецидивів та гіршими показниками ЗВ та БВ [120]. До негативних факторів прогнозу також належить наявність аномалій каріотипу (зустрічаються до 17% хворих при даному варіанті ГМЛ), насамперед моносомії та делецій 5 та 7 хромосом [121].

ГМЛ з мутаціями гена *СЕВРА*. Ген *СЕВРА*, розташований на довгому плечі 19-ї хромосоми (19q13.11), кодує фактор транскрипції С/ЕВР α (англ. CCAAT/enhancer-binding protein- α), необхідний для транскрипції багатьох генів, які регулюють розвиток мієлоїдних клітин. Мутації *СЕВРА* зустрічаються у 6–20% хворих на ГМЛ [122]. Найчастіше вони локалізуються в послідовностях, що кодують N- або С-термінальну частину білка. N-термінальні мутації призводять до зсуву рамки зчитування та утворення вкороченого білка з молекулярною масою 30 кДа, який пригнічує функцію немутованого білка з молекулярною масою 42 кДа. В С-термінальній частині мутації (делеції або вставки) зазвичай порушують функцію домену “лейцинової застіжки” (basic leucine zipper domain, bZIP), димеризацію С/ЕВР α і його зв’язування з ДНК [123]. За даними S. Wakita та співавт. [124], у 63,4% хворих на ГМЛ з мутаціями *СЕВРА* виявляються біалельні мутації. З них у 91,3% обидві, а у 2,9% — одна є мутаціями ділянки bZIP. У решти 36,6% хворих мутованою є одна алель гена. В цих випадках мутації ділянки bZIP виявляються в 32,2% (від загальної кількості моноалельних мутацій). Таким чином, в цілому приблизно у 70% хворих визначаються bZIP-мутації. За їх наявності захворювання має певні клініко-гематологічні особливості та сприятливий перебіг. Так, медіана ЗВ та розвитку рецидиву не досягнута для хворих з bZIP-мутаціями і становить 630 та 560 діб для хворих з іншими мутаціями *СЕВРА* [124].

На цій підставі критерієм для виділення варіанту ГМЛ з мутаціями *СЕВРА* є наявність bZIP-мутацій (відповідно до МКК мієлоїдних новоутворень і гострих лейкоемій [6]) або, відповідно до ВООЗ-ГЛП5, наявність моноалельної bZIP-мутації та будь-яких біалельних мутацій [125].

Хворі з біалельними мутаціями *СЕВРА*, а також хворі з моноалельними bZIP-мутаціями молодшого віку, мають вищий рівень гемоглобіну, вищий лейкоцитоз та вищий відсоток БК у КМ порівняно з хворими, в яких мутації *СЕВРА* відсутні [126].

За ФАБ-класифікацією серед випадків ГМЛ з мутаціями *СЕВРА* представлені всіма варіантами, за винятком М3, однак найчастіше зустрічаються варіанти М2 (до 20% всіх хворих з М2 варіантом) та М1. БК експресують CD34 антиген та мієлоїдні маркери (CD11b, CD15, CD13, CD33, CD65), а також антиген CD7. Експресія антигена CD56 нетипова [127]. За даними Q. Liu та співавт., наявність біалельних мутацій (не обов’язково bZIP) та моноалельної bZIP-мутації була асоційована з CD7⁺CD34⁺МРО⁺HLA-DR⁺CD19⁺ фенотипом мієлобластів, тоді як моноалельні не-bZIP-мутації — зі зниженою експресією антигенів CD7, HLA-DR, МРО, CD34 та появою експресії CD19 [30]. Варіант асоційований з нормальним каріотипом [128].

Як вже зазначалось, прогноз сприятливий: частота досягнення повної ремісії — 80–85%, 3-річна ЗВ досягає 91%, а 3-річна БЗ — 73% [129]. Деякі фактори є важливими для подальшої стратифікації хворих. Так, за даними J.S. Ahn та співавт., прогностично несприятливі додаткові мутації (насамперед *FLT3*) зустрічаються при bZIP-мутаціях вкрай рідко, але вони асоційовані зі зниженням частоти досягнення повної ремісії та тривалості ЗВ [130]. X. Chen та співавт. показали, що менш сприятливий перебіг захворювання спостерігався у хворих з відсутністю експресії антигена CD7. Якщо в їх дослідженні показники 2-річної ЗВ і БЗ у CD7-позитивних хворих становили 81,8% та 66,5%, відповідно, то у хворих з відсутністю експресії CD7 антигену — тільки 48,8% та 33%, відповідно [127].

ГМЛ, асоційована з мієлодисплазією (AML-MR) — один з найпоширеніших варіантів ГМЛ, який діагностується приблизно у 20% всіх хворих. Попередньо варіант мав назву ГМЛ зі змінами, пов’язаними з мієлодисплазією (англ. acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC). Критеріями для встановлення діагнозу AML-MRC були: 1) ознаки дисплазії не менш як у 50% клітин хоча б двох основних паростків кровотворення (мієлоїдний, еритроїдний, мегакаріоцитарний); 2) цитогенетичні аномалії, характерні для МДС; 3) МДС або МДС/МПН в анамнезі. За даними L. Wang та співавт., що базувались на обстеженні 190 хворих на AML-MRC, в більшості випадків діагноз був встановлений на підставі тільки одного з перелічених критеріїв (20% хворих мали ознаки дисплазії, 56,8% — МДС-асоційовані цитогенетичні аномалії, 5,8% — попередній діагноз МДС або МДС/МПН). У 16,8% хворих діагноз був встановлений на підставі двох критеріїв, і тільки у 0,5% — трьох критеріїв [131].

В останньому перегляді класифікації ВООЗ назва захворювання змінена на AML-MR. Змінено також критерії встановлення діагнозу, а саме: 1) присутність диспластичних змін кровотворення

без інших ознак не є достатнім для встановлення діагнозу; 2) уточнено спектр цитогенетичних аномалій; 3) до цитогенетичних аномалій додані генні мутації, характерні для МДС. Діагноз AML-MR є правомірний за наявності одної чи більше цитогенетичних або молекулярних аномалій та/або МДС чи МДС/МПН в анамнезі пацієнта.

Частота AML-MR збільшується з віком. Середній вік хворих становить 68 років, чоловіки хворіють частіше (співвідношення захворілих чоловіків: жінок становить 1,2:1,6) [132]. Ознаки дисплазії не відрізняються від ознак, типових для МДС. Найбільш характерними вважають наявність псевдодопельгеровської аномалії нейтрофілів, кільцевих сидеробластів, мікромегакаріоцитів [133].

Цитогенетичні та молекулярні аномалії, типові для AML-MR, вказані в табл. 3. Слід зазначити, що досить часто при ГМЛ з ознаками дисплазії виявляються мутації/перебудови генів *NPM1* і *CEBPA*, однак ці випадки класифікуються як окремі варіанти захворювання.

Особливістю клінічної картини при AML-MR є відносно низький лейкоцитоз (середні значення $7,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія, анемія, іноді вищий вміст БК в ПК, ніж у КМ [131]. Прогноз несприятливий. Частота досягнення повної ремісії становить 30–50%, тривалість ЗВ не перевищує 9–15 міс. [134].

В класифікації ВООЗ-ГЛП5 також відокремлена **група лейкомії з іншими визначальними генетичними змінами**. Для їх виділення як окремих варіантів поки що недостатньо даних, в більшості випадків це пов'язано з низькою частотою наведених нижче аномалій (зазначимо, що критерієм діагностики цих варіантів залишається $\geq 20\%$ БК у КМ).

До таких віднесені:

- гостра мегакаріобластна лейкемія з інверсією *inv(16)(p13q24)*, яка призводить до злиття генів *CBFA2T3* (корепресор транскрипції з родини

ETO) та *GLIS2* (фактор транскрипції). Варіант складає до 30% гострої мегакаріобластної лейкемії дітей, характеризується агресивним перебігом, у дорослих дотепер не виявлений [135, 136];

- рідкісний варіант з транслокацією *t(8;16)(p11.2;p13.3)* *KAT6A::CREBBP*, що описаний переважно як вторинний серед онкологічних хворих, які отримували цитостатичну терапію (0,2–0,4% серед всіх ГМЛ та 1,6% серед ГМЛ, асоційованих з терапією), частіше у жінок; другий пік — діти віком до 1 року; за ФАБ-класифікацією зазвичай ГМЛ М5 або М4, має сприятливий прогноз при відсутності інших генетичних аномалій (найчастіше мутації *FLT3*, трисомія 8 або 21) [137];
- ГМЛ з транслокацією *t(16;21)(p11;q22)* *FUS::ERG*. Вперше транслокація *t(16;21)(p11;q22)* виявлена у поодиноких хворих на ГМЛ різних ФАБ варіантів у кінці 1980-х — на початку 1990-х років; характеризується несприятливим перебігом [138, 139];
- ГМЛ з транслокацією *t(7;12)(q36;p13)* *MNX1::ETV6* — другий за частотою варіант з генетичними аномаліями, що повторюються, серед хворих віком до 1 року (після перебудови гена *KMT2A*), прогноз вкрай несприятливий [140];
- транслокація *t(3;5)(q25;q35)* *NPM1::MLF1* виявляється у 0,5% хворих на ГМЛ; характерними рисами захворювання є трьохлінійна дисплазія, ФАБ варіант ГМЛ М2, експресія антигенів, що збігається з *NPM1*-мудованими випадками; несприятливий прогноз [141];
- поодинокі випадки ГМЛ з перебудовами гена гамма рецептора ретиноївої кислоти *RARG* (розташований у локусі 12q13), при яких БК нагадують за морфологією та імунофенотипом БК при промієлоцитарній лейкемії, але нечутливі до дії АТРА та АТО; прогноз несприятливий [142].

Таблиця 3

Цитогенетичні і молекулярні аномалії, типові для AML-MR (адаптовано з [1])

Цитогенетичні аномалії	Мутації генів
• складний каріотип (≥ 3 аномалій); • 5q делеція або втрата 5q внаслідок несбалансованої транлокації; • моносомія 7, 7q делеція або втрата 7q внаслідок несбалансованої транлокації; • 11q делеція; • 12p делеція або втрата 12p внаслідок несбалансованої транлокації; • моносомія 13 або 13q делеція; • 17p делеція або втрата 17p внаслідок несбалансованої транлокації; • ізохромосома 17q; • <i>idic(X)(q13)</i> (ізоцентрична X хромосома)	Модифікація хроматину: • <i>ASXL1</i> • <i>BCOR</i> • <i>EZH2</i> Компоненти сплайсингу: • <i>SF3B1</i> • <i>SRSF2</i> • <i>U2AF1</i> • <i>ZRSR2</i> Комплекс кохезину (регуляція розподілу хроматид при поділі клітини та репарації ДНК) • <i>STAG2</i>

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Чергова п'ята редакція “Класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин” була доповнена та переглянута на основі нових знань щодо патогенезу цих захворювань та завдяки впровадженню новітніх діагностичних технологій. Однією з головних відмінностей від попередньої редакції “Класифікації ВООЗ пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин” стало відокремлення форм ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями від ГМЛ, які вирізняються за рівнем диференціювання БК. Така зміна усуває раніше заплутане використання терміна “ГМЛ, неуточнені (NOS)”. Іншою ключовою зміною можна вважати скасування для типів ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями вимоги наявності щонайменше 20% БК у КМ (за винятком ГМЛ зі злиттям *BCR::ABL1*, ГМЛ з мутацією *CEBPA* та ГМЛ, асоційованої з мієлодисплазією). Крім того, випадки ГМЛ з рідкісними злиттями генів включені як підтипи до групи “ГМЛ з іншими визначальними генетичними змінами”. Форма “ГМЛ із мутацією *RUNX1*”, яка була присутня у попередній класифікації як тимчасова, більше не визнається окремим типом ГМЛ через відсутність достатніх інтегральних характеристик. Наведені зміни у класифікації та нomenклатурі важливі як для уточненої діагностики, так і для визначення нових підходів до лікування хворих на ГМЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; **36** (7): 1703–19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; **36** (7): 1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127** (20): 2375–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; **127** (20): 2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
5. Haematolymphoid Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 11. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon: IARC, 2024. 958 p. ISBN-13: 978-92-832-4520-9.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; **140** (11): 1200–28. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
7. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, *et al.* The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; **140** (11): 1229–53. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
8. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
9. Juliusson G, Lehmann S, Lazarevic M. Epidemiology and etiology of AML. In: C Röhlig, GJ Ossenkoppele (eds.), *Acute Myeloid Leukemia, Hematologic Malignancies*, Springer Nature Switzerland AG, 2021: 1–22. https://doi.org/10.1007/978-3-030-72676-8_1.
10. Koval SV, Gluzman DF, Sklyarenko LM, *et al.* Hematological malignancies in Ukraine in post-Chernobyl era: Sources of data and their preliminary analysis. *Ann Hematol* 2020; **99** (7): 1543–50. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04076-5>.
11. Zhang MY, Othus M, McMillen K, *et al.* Association between class III obesity and overall survival in previously untreated younger patients with acute myeloid leukemia enrolled on SWOG S1203. *Leukemia* 2024; **38** (7): 1488–93. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02288-6>.
12. Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV. B-cell lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). 1. General principles of classification. Precursor B-cell neoplasms. *Oncology* 2023; **25** (2): 89–103. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.089> (in Ukrainian).
13. Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV, *et al.* B-cell lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). 2. Mature B-cell neoplasms, plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins. *Oncology* 2023; **25** (3): 159–74. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.159> (in Ukrainian).
14. Philchenkov AA, Abramenko IV, Zavelevich MP. Myelodysplastic neoplasms/syndromes in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). *Oncology* 2024; **26** (4): 235–48. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.04.235> (in Ukrainian).
15. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; **2** (5): a000661. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000661>.
16. Liquori A, Ibañez M, Sargas C, *et al.* Acute promyelocytic leukemia: A constellation of molecular events around a single PML-RARA fusion gene. *Cancers (Basel)* 2020; **12** (3): 624. <https://doi.org/10.3390/cancers12030624>.
17. Zhu J, Gianni M, Kopf E, *et al.* Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor alpha (RARalpha) and oncogenic RARalpha fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96** (26): 14807–12. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.14807>.
18. Lallemand-Breitenbach V, Jeanne M, Benhenda S, *et al.* Arsenic degrades PML or PML-RARalpha through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway. *Nat Cell Biol* 2008; **10** (5): 547–55. <https://doi.org/10.1038/ncb1717>.
19. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, *et al.* Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 study: A non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; **2** (9): e357–66. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00115-5).
20. Park JH, Qiao B, Panageas KS, *et al.* Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011; **118** (5): 1248–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-346437>.
21. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; **133** (15): 1630–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-894980>.

22. **Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; **140** (12): 1345–77. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
23. **Fang H, Wang SA, Hu S, et al.** Acute promyelocytic leukemia: Immunophenotype and differential diagnosis by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2022; **102** (4): 283–91. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.22085>.
24. **Sainty D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, et al.** A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood* 2000; **96** (4): 1287–96. PMID: 10942370.
25. **Horna P, Zhang L, Sotomayor EM, et al.** Diagnostic immunophenotype of acute promyelocytic leukemia before and early during therapy with all-trans retinoic acid. *Am J Clin Pathol* 2014; **142** (4): 546–52. <https://doi.org/10.1309/AJCPPOKEHBP53ZHV>
26. **Shang L, Chen X, Liu Y, et al.** The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. *Int J Lab Hematol* 2019; **41** (1): 23–31. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12916>.
27. **Sameeta F, Wang SA, Tang Z, et al.** Integrative immunophenotypic and genetic characterization of acute myeloid leukemia with CBFB rearrangement. *Am J Clin Pathol* 2024; **162** (5): 455–63. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqae060>.
28. **Hoffmeister LM, Orhan E, Walter C, et al.** Impact of KMT2A rearrangement and CSPG4 expression in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (19): 4817. <https://doi.org/10.3390/cancers13194817>.
29. **Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, et al.** Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; **106** (8): 2854–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1733>.
30. **Liu Q, Qi L, Yang M, et al.** Immunophenotype distinctions of CEBPA mutation subtypes in acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol* 2023; **45** (5): 743–50. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14124>.
31. **Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, et al.** Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: Clinical consequences and biological implications. *J Biomed Biotechnol* 2011; **2011**: 104631. <https://doi.org/10.1155/2011/104631>.
32. **Brettingham-Moore KH, Taberlay PC, Holloway AF.** Interplay between transcription factors and the epigenome: Insight from the role of RUNX1 in leukemia. *Front Immunol* 2015; **6**: 499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00499>.
33. **Swart LE, Heidenreich O.** The RUNX1/RUNX1T1 network: Translating insights into therapeutic options. *Exp Hematol* 2021; **94**: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.11.005>.
34. **Higuchi A, Iriyama N.** RUNX1::RUNX1T1 acute myeloid leukemia cytogenetically showing t(6;8)(p23;q22). *Cureus* 2024; **16** (3): e56342. <https://doi.org/10.7759/cureus.56342>.
35. **Gudipati M, Butler M, Koka R, et al.** Fusion gene-based classification of variant cytogenetic rearrangements in acute myeloid leukemia. *Genes (Basel)* 2023; **14** (2): 396. <https://doi.org/10.3390/genes14020396>.
36. **Menter T, Lundberg P, Wenzel F, et al.** RUNX1 mutations can lead to aberrant expression of CD79a and PAX5 in acute myelogenous leukemias: A potential diagnostic pitfall. *Pathobiology* 2019; **86** (2–3): 162–166. <https://doi.org/10.1159/000493688>.
37. **Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al.** Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFB-MYH11. *Blood Adv* 2020; **4** (1): 66–75. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000709>.
38. **Haferlach T, Winkemann M, Löffler H, et al.** The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4Eo) and carry the pericentric inversion 16: A combination of May-Grünwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1996; **87** (6): 2459–63. PMID: 8630411.
39. **Shigesada K, van de Sluis B, Liu PP.** Mechanism of leukemogenesis by the inv(16) chimeric gene CBFB/PEBP2B-MHY11. *Oncogene* 2004; **23** (24): 4297–307. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207748>.
40. **Schwind S, Edwards CG, Nicolet D, et al.** inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A CBFB-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations. *Blood* 2013; **121** (2): 385–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442772>.
41. **Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, et al.** The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol* 2006; **135** (2): 165–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06276.x>.
42. **Billström R, Ahlgren T, Békassy AN, et al.** Acute myeloid leukemia with inv(16)(p13q22): Involvement of cervical lymph nodes and tonsils is common and may be a negative prognostic sign. *Am J Hematol* 2002; **71** (1): 15–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.10170>.
43. **Bain BJ, Béné MC.** Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2019; **141** (4): 232–44. <https://doi.org/10.1159/000496097>.
44. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; **129**: 424–48. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.
45. **Talami A, Bettelli F, Pioli V, et al.** How to improve prognostication in acute myeloid leukemia with CBFB-MYH11 fusion transcript: Focus on the role of molecular measurable residual disease (MRD) monitoring. *Biomedicines* 2021; **9** (8): 953. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080953>.
46. **Oyarzo MP, Lin P, Glassman A, et al.** Acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) is associated with dysplasia and a high frequency of FLT3 gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2004; **122** (3): 348–58. <https://doi.org/10.1309/5DGB-59KQ-A527-PD47>.
47. **Potluri S, Kellaway SG, Coleman DJL, et al.** Gene regulation in t(6;9) DEK::NUP214 Acute Myeloid Leukemia resembles that of FLT3-ITD/NPM1 Acute Myeloid Leukemia but with an altered HOX/MEIS axis. *Leukemia* 2024; **38** (2): 403–7. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02118-1>.
48. **Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al.** Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: Association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; **99** (12): 4326–35. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4326>.
49. **Csizar CM, Saliba AN, Greipp PT, et al.** FLT3 inhibitors potentially improve response rates in acute myeloid leukemia harboring t(6;9)(DEK::NUP214): The Mayo Clinic experience. *Haematologica* 2024; **109** (11): 3785–9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285359>.
50. **Ma Z, Morris SW, Valentine V, et al.** Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nat Genet* 2001; **28** (3): 220–1. <https://doi.org/10.1038/90054>.
51. **Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al.** m(6A) RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression.

- Nature 2016; **537** (7620): 369–73. <https://doi.org/10.1038/nature19342>.
52. **Reed F, Larsuel ST, Mayday MY, et al.** MRTFA: A critical protein in normal and malignant hematopoiesis and beyond. *J Biol Chem* 2021; **296**: 100543. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100543>.
 53. **Gruber TA, Downing JR.** The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; **126** (8): 943–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-567859>.
 54. **Carroll A, Civin C, Schneider N, et al.** The t(1;22) (p13;q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1991; **78** (3): 748–52. PMID: 1859887.
 55. **Bernstein J, Dastugue N, Haas OA, et al.** Nineteen cases of the t(1;22)(p13;q13) acute megakaryoblastic leukaemia of infants/children and a review of 39 cases: Report from a t(1;22) study group. *Leukemia* 2000; **14** (1): 216–8. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401639>.
 56. **Chisholm KM, Smith J, Heerema-McKenney AE, et al.** Pathologic, cytogenetic, and molecular features of acute myeloid leukemia with megakaryocytic differentiation: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2023; **70** (5): e30251. <https://doi.org/10.1002/pbc.30251>.
 57. **Cuneo A, Balboni M, Piva N, et al.** Lineage switch and multilineage involvement in two cases of pH chromosome-positive acute leukemia: Evidence for a stem cell disease. *Haematologica* 1994; **79** (1): 76–82. PMID: 15378954.
 58. **Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al.** Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; **116** (3): 354–65. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254441>.
 59. **Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, et al.** Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: A rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol* 2007; **127** (4): 642–50. <https://doi.org/10.1309/B4NVER1AJJ84CTUU>.
 60. **Mizuno S, Takami A, Kawamura K, et al.** Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia with BCR::ABL1 fusion. *EJHaem* 2024; **5** (2): 369–78. <https://doi.org/10.1002/jha2.877>.
 61. **Piedimonte M, Ottone T, Alfonso V, et al.** A rare BCR-ABL1 transcript in Philadelphia-positive acute myeloid leukemia: Case report and literature review. *BMC Cancer* 2019; **19** (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5265-5>.
 62. **Mitelman F.** The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993; **11** (Suppl 1): 11–5. <https://doi.org/10.3109/10428199309047856>.
 63. **Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al.** Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol* 2013; **161** (4): 541–50. <https://doi.org/10.1111/bjh.12301>.
 64. **Nacheva EP, Brazma D, Virgili A, et al.** Deletions of immunoglobulin heavy chain and T cell receptor gene regions are uniquely associated with lymphoid blast transformation of chronic myeloid leukemia. *BMC Genomics* 2010; **11**: 41. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-41>.
 65. **Low SK, Nanua S, Patel M, et al.** AML with BCR-ABL1 fusion treated with imatinib, a hypomethylating agent and venetoclax. *Leuk Res Rep* 2022; **17**: 00333. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2022.100333>.
 66. **Han E, Lee H, Kim M, et al.** Characteristics of hematologic malignancies with coexisting t(9;22) and inv(16) chromosomal abnormalities. *Blood Res* 2014; **49** (1): 22–8. <https://doi.org/10.5045/br.2014.49.1.22>.
 67. **Vitale C, Lu X, Abderrahman B, et al.** t(9;22) as secondary alteration in core-binding factor de novo acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2015; **90** (11): E211–2. <https://doi.org/10.1002/ajh.24143>.
 68. **Shilatifard A.** The COMPASS family of histone H3K4 methylases: mechanisms of regulation in development and disease pathogenesis. *Annu Rev Biochem* 2012; **81**: 65–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051710-134100>.
 69. **Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, et al.** The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 2023; **37** (5): 988–1005. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01877-1>.
 70. **Schoch C, Schnittger S, Klaus M, et al.** AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: Incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003; **102** (7): 2395–402. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0434>.
 71. **Meyer C, Burmeister T, Gröger D, et al.** The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* 2018; **32** (2): 273–84. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.213>.
 72. **de Rooij JDE, Branstetter C, Ma J, et al.** Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet* 2017; **49** (3): 451–6. <https://doi.org/10.1038/ng.3772>.
 73. **Hara Y, Shiba N, Ohki K, et al.** Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; **56** (5): 394–404. <https://doi.org/10.1002/gcc.22444>.
 74. **Bill M, Mrózek K, Kohlschmidt J, et al.** Mutational landscape and clinical outcome of patients with de novo acute myeloid leukemia and rearrangements involving 11q23/KMT2A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; **117** (42): 26340–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014732117>.
 75. **Vetro C, Haferlach T, Meggendorfer M, et al.** Cytogenetic and molecular genetic characterization of KMT2A-PTD positive acute myeloid leukemia in comparison to KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. *Cancer Genet* 2020; **240**: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.10.006>.
 76. **Tong J, Zhang L, Liu H, et al.** Umbilical cord blood transplantation can overcome the poor prognosis of KMT2A-MLLT3 acute myeloid leukemia and can lead to good GVHD-free/relapse-free survival. *Ann Hematol* 2021; **100** (5): 1303–9. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04413-2>.
 77. **Guarnera L, D'Addona M, Bravo-Perez C, et al.** KMT2A rearrangements in leukemias: Molecular aspects and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2024; **25** (16): 9023. <https://doi.org/10.3390/ijms25169023>.
 78. **Candoni A, Coppola G.** A 2024 update on menin inhibitors. A new class of target agents against KMT2A-rearranged and NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Hematol Rep* 2024; **16** (2): 244–54. <https://doi.org/10.3390/hematol-rep16020024>.
 79. **Chakraborty S, Senyuk V, Sitailo S, et al.** Interaction of EVI1 with cAMP-responsive element-binding protein-binding protein (CBP) and p300/CBP-associated factor (P/CAF) results in reversible acetylation of EVI1 and in co-localization in nuclear speckles. *J Biol Chem* 2001; **276** (48): 44936–43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106733200>.
 80. **Liu K, Tirado CA.** MECOM: A very interesting gene involved also in lymphoid malignancies. *J Assoc Genet Technol* 2019; **45** (3): 109–14. PMID: 31554743.
 81. **Medeiros BC, Kohrt HE, Arber DA, et al.** Immunophenotypic features of acute myeloid leukemia with inv(3)

- (q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2). *Leuk Res* 2010; **34** (5): 594–7. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.08.029>.
82. Yamamoto K, Okamura A, Sanada Y, *et al.* Marked thrombocytosis and dysmegakaryopoiesis in acute myeloid leukemia with t(2;3)(p22;q26.2) and EVI1 rearrangement. *Ann Hematol* 2013; **92** (12): 1713–5. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1750-0>.
83. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, *et al.* A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell* 2014; **157** (2): 369–81. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.019>.
84. Tang Z, Wang W, Yang S, *et al.* 3q26.2/MECOM rearrangements by pericentric inv(3): Diagnostic challenges and clinicopathologic features. *Cancers (Basel)* 2023; **15** (2): 458. <https://doi.org/10.3390/cancers15020458>.
85. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Basinko A, *et al.* Conventional cytogenetics and breakpoint distribution by fluorescent in situ hybridization in patients with malignant hemopathies associated with inv(3)(q21;q26) and t(3;3)(q21;q26). *Anticancer Res* 2011; **31** (10): 3441–8. PMID: 21965759.
86. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, *et al.* Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways. *Blood* 2015; **125** (1): 133–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-591461>.
87. Summerer I, Haferlach C, Meggendorfer M, *et al.* Prognosis of MECOM (EVI1)-rearranged MDS and AML patients rather depends on accompanying molecular mutations than on blast count. *Leuk Lymphoma* 2020; **61** (7): 1756–9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1737689>.
88. Halaburda K, Labopin M, Houhou M, *et al.* AlloHSCT for inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) AML: A report from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53** (6): 683–91. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0165-x>.
89. Gao J, Gurbuxani S, Zak T, *et al.* Comparison of myeloid neoplasms with nonclassic 3q26.2/MECOM versus classic inv(3)/t(3;3) rearrangements reveals diverse clinicopathologic features, genetic profiles, and molecular mechanisms of MECOM activation. *Genes Chromosomes Cancer* 2022; **61** (2): 71–80. <https://doi.org/10.1002/gcc.23004>.
90. Struski S, Lagarde S, Bories P, *et al.* NUP98 is rearranged in 3.8% of pediatric AML forming a clinical and molecular homogenous group with a poor prognosis. *Leukemia* 2017; **31** (3): 565–72. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.267>.
91. Rasouli M, Troester S, Grebien F, *et al.* NUP98 oncofusions in myeloid malignancies: An update on molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Hemasphere* 2024; **8** (9): e70013. <https://doi.org/10.1002/hem3.70013>.
92. Fontoura BM, Blobel G, Matunis MJ. A conserved biogenesis pathway for nucleoporins: Proteolytic processing of a 186-kilodalton precursor generates Nup98 and the novel nucleoporin, Nup96. *J Cell Biol* 1999; **144** (6): 1097–112. <https://doi.org/10.1083/jcb.144.6.1097>.
93. Michmerhuizen NL, Klcó JM, Mullighan CG. Mechanistic insights and potential therapeutic approaches for NUP98-rearranged hematologic malignancies. *Blood* 2020; **136** (20): 2275–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007093>.
94. Gough SM, Slape CI, Aplan PD. NUP98 gene fusions and hematopoietic malignancies: Common themes and new biologic insights. *Blood* 2011; **118** (24): 6247–57. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-328880>.
95. Mohanty S. NUP98 rearrangements in AML: Molecular mechanisms and clinical implications. *Onco* 2023; **3**: 147–64. <https://doi.org/10.3390/onco3030011>.
96. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, *et al.* NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Blood* 2011; **118** (13): 3645–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-346643>.
97. Zhu HH, Yang MC, Wang F, *et al.* Identification of a novel NUP98-RARA fusion transcript as the 14th variant of acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2020; **95** (7): E184–6. <https://doi.org/10.1002/ajh.25807>.
98. Cheng CK, Chan HY, Yung YL, *et al.* A novel NUP98-JADE2 fusion in a patient with acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia. *Blood Adv* 2022; **6** (2): 410–5. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006064>.
99. Such E, Cervera J, Valencia A, *et al.* A novel NUP98/RARG gene fusion in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2011; **117** (1): 242–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-291658>.
100. de Rooij JD, Masetti R, van den Heuvel-Eibrink MM, *et al.* Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: A retrospective intergroup study. *Blood* 2016; **127** (26): 3424–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-695551>.
101. Bertrams EJM, Smith JL, Harmon L, *et al.* Comprehensive molecular and clinical characterization of NUP98 fusions in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2023; **108** (8): 2044–58. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281653>.
102. Niktoresh N, Walter C, Zimmermann M, *et al.* Mutated WT1, FLT3-ITD, and NUP98-NSD1 fusion in various combinations define a poor prognostic group in pediatric acute myeloid leukemia. *J Oncol* 2019; **2019**: 1609128. <https://doi.org/10.1155/2019/1609128>.
103. Ostronoff F, Othus M, Gerbing RB, *et al.* NUP98/NSD1 and FLT3/ITD coexpression is more prevalent in younger AML patients and leads to induction failure: A COG and SWOG report. *Blood* 2014; **124** (15): 2400–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570929>.
104. Pommert L, Tarlock K. The evolution of targeted therapy in pediatric AML: Gemtuzumab ozogamicin, FLT3/IDH/BCL2 inhibitors, and other therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022; **2022** (1): 603–10. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000358>.
105. Perner F, Stein EM, Wenge DV, *et al.* MEN1 mutations mediate clinical resistance to menin inhibition. *Nature* 2023; **615** (7954): 913–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05755-9>.
106. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, *et al.* Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005; **352** (3): 254–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041974>.
107. Yu Y, Maggi LB, Brady SN, *et al.* Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export. *Mol Cell Biol* 2006; **26** (10): 3798–809. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.10.3798-3809.2006>.
108. Okuda M, Horn HF, Tarapore P, *et al.* Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication. *Cell* 2000; **103** (1): 127–40. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00093-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00093-3).
109. Colombo E, Marine JC, Danovi D, *et al.* Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nat Cell Biol* 2002; **4** (7): 529–33. <https://doi.org/10.1038/ncb814>.
110. Falini B, Brunetti L, Sportoletti P, *et al.* NPM1-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside. *Blood* 2020; **136** (15): 1707–21. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004226>.
111. Alpermann T, Schnittger S, Eder C, *et al.* Molecular subtypes of NPM1 mutations have different clinical profiles,

- specific patterns of accompanying molecular mutations and varying outcomes in intermediate risk acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2016; **101** (2): e55–8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.133819>.
112. **Stade K, Ford CS, Guthrie C, et al.** Exportin 1 (Crm1p) is an essential nuclear export factor. *Cell* 1997; **90** (6): 1041–50. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80370-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80370-0).
 113. **Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al.** Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006; **107** (10): 4011–20. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3167>.
 114. **Bain BJ, Heller M, Toma S, et al.** The cytological features of NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2015; **90** (6): 560. <https://doi.org/10.1002/ajh.24002>.
 115. **Matarras S, Leoz P, Yeguas-Bermejo A, et al.** Baseline immunophenotypic profile of bone marrow leukemia cells in acute myeloid leukemia with nucleophosmin-1 gene mutation: A EuroFlow study. *Blood Cancer J* 2023; **13** (1): 132. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00909-4>.
 116. **Straube J, Ling VY, Hill GR, et al.** The impact of age, NPM1mut, and FLT3ITD allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018; **131** (10): 1148–53. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-807438>.
 117. **Li J, Zhang X, Sejas DP, et al.** Negative regulation of p53 by nucleophosmin antagonizes stress-induced apoptosis in human normal and malignant hematopoietic cells. *Leuk Res* 2005; **29** (12): 1415–23. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.05.005>.
 118. **Choudhary C, Schwäble J, Brandts C, et al.** AML-associated Flt3 kinase domain mutations show signal transduction differences compared with Flt3 ITD mutations. *Blood* 2005; **106** (1): 265–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2942>.
 119. **Gaidzik VI, Weber D, Paschka P, et al.** DNMT3A mutant transcript levels persist in remission and do not predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018; **32** (1): 30–7. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.200>.
 120. **Bezerra MF, Lima AS, Piqué-Borràs MR, et al.** Co-occurrence of DNMT3A, NPM1, FLT3 mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. *Blood* 2020; **135** (11): 870–5. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003339>.
 121. **Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, et al.** Chromosomal abnormalities and prognosis in *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: A pooled analysis of individual patient data from nine international cohorts. *J Clin Oncol* 2019; **37** (29): 2632–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00416>.
 122. **Su L, Shi YY, Liu ZY, et al.** Acute myeloid leukemia with CEBPA mutations: Current progress and future directions. *Front Oncol* 2022; **12**: 806137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.806137>.
 123. **Ohlsson E, Schuster MB, Hasemann M, et al.** The multifaceted functions of C/EBPα in normal and malignant haematopoiesis. *Leukemia* 2016; **30** (4): 767–75. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.324>.
 124. **Wakita S, Sakaguchi M, Oh I, et al.** Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2022; **6** (1): 238–47. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004292>.
 125. **Xiao W, Nardi V, Stein E, et al.** A practical approach on the classifications of myeloid neoplasms and acute leukemia: WHO and ICC. *J Hematol Oncol* 2024; **17** (1): 56. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01571-4>.
 126. **Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al.** Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: Further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011; **117** (8): 2469–75. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-307280>.
 127. **Chen X, Abuduaini D, Zhang Y, et al.** Characteristic immunophenotype and gene co-mutational status orchestrate to optimize the prognosis of CEBPA mutant acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2023; **13** (1): 70. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00838-2>.
 128. **Fasan A, Haferlach C, Alpermann T, et al.** The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML. *Leukemia* 2014; **28** (4): 794–803. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.273>.
 129. **Zhang F, Shen Z, Xie J, et al.** CEBPA bZIP in-frame mutations in acute myeloid leukemia: Prognostic and therapeutic implications. *Blood Cancer J* 2024; **14** (1): 59. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01042-6>.
 130. **Ahn JS, Kim M, Ahn SY, et al.** The co-occurrence of bZIP in-frame CEBPA-mutation with unfavorable genetic abnormalities is associated with a poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2023; **142** (Suppl 1): 6035. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180499>.
 131. **Wang L, Chu X, Wang J, et al.** Clinical characteristics and optimal therapy of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis of a cohort of Chinese patients. *Turk J Haematol* 2021; **38** (3): 188–94. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0009>.
 132. **Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al.** Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019; **36**: 70–87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>.
 133. **Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al.** Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; **120** (2): 187–200. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.03907.x>.
 134. **Koenig KL, Sahasrabudhe KD, Sigmund AM, et al.** AML with myelodysplasia-related changes: Development, challenges, and treatment advances. *Genes (Basel)* 2020; **11** (8): 845. <https://doi.org/10.3390/genes11080845>.
 135. **Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, et al.** An inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; **22** (5): 683–97. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.10.007>.
 136. **Thiollier C, Lopez CK, Gerby B, et al.** Characterization of novel genomic alterations and therapeutic approaches using acute megakaryoblastic leukemia xenograft models. *J Exp Med* 2012; **209** (11): 2017–31. <https://doi.org/10.1084/jem.20121343>.
 137. **Xie W, Hu S, Xu J, et al.** Acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A-CREBBP in adults. *Ann Hematol* 2019; **98** (5): 1149–57. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03637-7>.
 138. **Morgan R, Riske CB, Meloni A, et al.** t(16;21)(p11.2;q22): A recurrent primary rearrangement in ANLL. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; **53** (1): 83–90. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(91\)90117-d](https://doi.org/10.1016/0165-4608(91)90117-d).
 139. **Buchanan J, Tirado CA.** A t(16;21)(p11;q22) in acute myeloid leukemia (AML) resulting in fusion of the FUS/TLS and ERG genes: A review of the literature. *J Assoc Genet Technol* 2016; **42** (1): 24–33. PMID: 27183148.
 140. **Bousquets-Muñoz P, Molina O, Varela I, et al.** Backtracking NOM1::ETV6 fusion to neonatal pathogenesis of t(7;12)(q36;p13) infant AML. *Leukemia* 2024; **38** (8): 1808–12. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02293-9>.
 141. **Lim G, Choi JR, Kim MJ, et al.** Detection of t(3;5) and NPM1/MLF1 rearrangement in an elderly patient with acute myeloid leukemia: Clinical and laboratory study with review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;

- 199 (2): 101–9. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.02.009>.
142. Tao S, Song L, Deng Y, *et al.* Acute myeloid leukemia with NUP98-RARG gene fusion similar to acute promyelocytic

leukemia: Case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2020; **13**: 10559–66. <https://doi.org/10.2147/OTT.S273172>.

ACUTE MYELOID LEUKAEMIA IN THE WHO CLASSIFICATION OF HAEMATOLYMPHOID TUMOURS, 5TH EDITION. PART I.

A.A. Philchenkov¹, I.V. Abramenko²

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,

² National Research Center for Radiation Medicine,
Hematology and Oncology, NAMS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. In 2022, the World Health Organization put forward the latest (the 5th) edition of the *WHO Classification of Haematolymphoid Tumours (WHO-HAEM5)* resulted from reviewing the former 4th edition entitled “The revised 4th edition of the *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*”. The basics of the *WHO-HAEM5* classification were presented in the Volume 11 of the corresponding series of *WHO monographs on the classifications of human tumors* also known as “*WHO Blue Books*” published by the International Agency for Research on Cancer. The present review paper consisting of two parts presents the key features of

the major forms of the acute myeloid leukemias (AML) described in the *WHO-HAEM5* focusing on the refined criteria of AML diagnosis and prognostic significance of the cytogenetic abnormalities, mutations, and gene rearrangements in various AML forms. The first part of the review relates to AML with defining genetic abnormalities. The second part comprises AML defined by differentiation, myeloid sarcoma, myeloid neoplasms post cytotoxic therapy, myeloid neoplasms associated with germline predisposition, and plasmacytoid dendritic cell neoplasms.

Keywords: World Health Organization, classification, acute leukemia, myeloid neoplasms, diagnostic criteria, immunophenotyping, prognosis of the disease.

Адреса для листування:

Фільченков О.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: apoclub@i.ua

Одержано: 11.06.2025