

Д.Ф. Глузман¹
Л.М. Склярченко¹
Т.С. Ивановская¹
С.В. Коваль¹
М.П. Завелевич¹
Н.И. Украинская¹
Г.Д. Телегеев²
М.В. Дыбков²

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: миелоидные новообразования, острые лейкозы, классификация, транслокации.

НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ (ПЕРЕСМОТР 2016 г.)

Рассмотрены основные положения пересмотра классификации Всемирной организации здравоохранения миелоидных новообразований и острых лейкозов, проведенного в 2016 г. Приведены основные отличия, внесенные в пересмотренную классификацию, в сравнении с 4-м изданием классификации (2008 г.). Указаны основные формы миелопротролиферативных новообразований и острых лейкозов, выделяемые согласно пересмотренной классификации, и основные критерии диагностики этих форм. Верификация нозологических форм и вариантов опухолей кроветворной и лимфоидной тканей основывается на гистогенетических принципах определения линейной принадлежности и уровня дифференцировки трансформированных клеток с учетом последних данных о специфических цитогенетических и молекулярно-генетических аномалиях, что позволяет проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний и способствует совершенствованию методов терапии.

В 2001 и 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией гематопатологов и Обществом гематопатологов США были представлены 3-е и 4-е издания монографии «Классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей» [1, 2]. Классификация ВОЗ основывается на гистогенетических принципах определения линейной принадлежности и уровня дифференцировки трансформированных клеток. Выделение отдельных нозологических форм и вариантов гемобластозов проводится с учетом клинических признаков, данных, полученных с использованием морфологических методов исследования (гистологических, цитологических и цитохимических), результатов иммунофенотипирования, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа.

В последующие годы был достигнут значительный прогресс в идентификации уникальных биомаркеров, ассоциированных с отдельными формами миелоидных новообразований (МН) и острых лейкозов (ОЛ). Специфические цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии становятся ключевыми диагностическими или прогностическими критериями. По мнению Клинического наблюдательного комитета (2014), в состав которого входит около 100 ведущих специалистов-патологов, гематологов, онкологов, генетиков из многих стран мира, сегодня становятся реальными возможности их широкого применения в клинической практике.

Основные подтипы МН и ОЛ, выделяемые в модернизированной классификации ВОЗ (пересмотр 2016 г.), представлены в таблице.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Категория МПН не претерпела существенных изменений по сравнению с 4-м изданием классификации 2008 г. В то же время открытие новых мутаций и улучшенное понимание морфологических признаков, несомненно, повлияли на совершенствование диагностических критериев при отдельных нозологических формах патологического процесса.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ). Большинство случаев ХМЛ *BCR-ABL1*⁺ в хронической фазе диагностируют на основе исследования периферической крови (ПК) и определения t(9;22)(q34.1;q11.2) или *BCR-ABL1*⁺ более специфическими молекулярно-генетическими методами, что крайне важно для мониторинга течения заболевания в эру применения ингибиторов тирозинкиназы. Получение пунктата костного мозга (КМ) важно для проведения кариотипирования и морфологической характеристики фазы заболевания.

Для диагностики бластного криза ХМЛ необходимо наличие $\geq 20\%$ бластов в ПК или КМ. Особенно важной является дифференциация бластного криза миелоидного и лимфоидного типа на основе проведения цитохимического исследования и иммунофенотипирования [4].

Основные критерии ВОЗ для диагностики редко встречающегося **хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ):** количество лейкоцитов в крови $\geq 25 \cdot 10^9/\text{л}$ (в том числе сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов $\geq 80\%$), отсутствие признаков дисгранулоцитопоза, количество моноцитов $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$, гиперклеточность КМ с количеством миелобластов

Пересмотренная классификация ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов 2016 г. [3]

Миелопролиферативные новообразования (МПН)Хронический миелолейкоз (ХМЛ), *BCR-ABL1*⁺

Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)

Истинная полицитемия

Первичный миелофиброз (ПМФ)

ПМФ, префиброзная/ранняя стадия

ПМФ, явная фиброзная стадия

Эссенциальная тромбоцитемия

Хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный

МПН неклассифицируемые

Мастоцитоз

Миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* либо с *PCM1-JAK2*Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой *PDGFRA*Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой *PDGFRB*Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой *FGFR1**Предварительная форма: Миелоидные/лимфоидные новообразования с *PCM1-JAK2****Миелодиспластические синдромы/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН)**

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)

Атипический хронический миелолейкоз (аХМЛ, *BCR-ABL1*⁻)

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т)

МДС/МПН неклассифицированные

Миелодиспластические синдромы (МДС)

МДС с однолинейной дисплазией

МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС)

МДС-КС и однолинейная дисплазия

МДС-КС и мультилинейная дисплазия

МДС с мультилинейной дисплазией

МДС с избытком бластов

МДС с изолированной *del(5q)*

МДС неклассифицированный

Предварительная форма: Рефрактерная цитопения детского возраста

Миелоидные новообразования с наследственной генетической предрасположенностью

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования

ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями

ОМЛ с *t(8;21)(q22;q22.1)*; *RUNX1-RUNX1T1*ОМЛ с *inv(16)(p13.1q22)* или *t(16;16)(p13.1;q22)*; *CBFB-MYH11*ОМЛ (промиелоцитарный) с *PML-RARA*ОМЛ с *t(9;11)(p21.3;q23.3)*; *MLL3-KMT2A*ОМЛ с *t(6;9)(p23;q34.1)*; *DEK-NUP214*ОМЛ с *inv(3)(q21.3q26.2)* или *t(3;3)(q21.3;q26.2)*; *GATA2, MECOM*ОМЛ (мегакариобластный) с *t(1;22)(p13.3;q13.3)*; *RBM15-MKL1**Предварительная форма: ОМЛ с *BCR-ABL1**ОМЛ с мутированным *NPM1*ОМЛ с биаллельными мутациями *CEBPA**Предварительная форма: ОМЛ с мутированным *RUNX1****ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией****Миелоидные новообразования, связанные с терапией****ОМЛ, неуточненные**

ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки

ОМЛ без признаков созревания

ОМЛ с признаками созревания

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Чистый (истинный) эритроидный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом

Миелоидная саркома**Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна**

Преходящий аномальный миелопоэз

Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Новообразование из бластных плазмацитоидных дендритных клеток**Острые лейкозы (ОЛ) неопределенного линейного происхождения**

Острый недифференцированный лейкоз

ОЛ со смешанным фенотипом (ОЛСФ) с *t(9;22)(q34.1;q11.2)*; *BCR-ABL1*⁺ОЛСФ с *t(v;11q23.3)*; с перестройкой *KMT2A*

ОЛСФ В/миелоидный неуточненный

ОЛСФ Т/миелоидный неуточненный

В-клеточные лимфобластные лейкозы/лимфома

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома неуточненный

В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися генетическими аномалиями
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23.3); с перестройкой *KMT2A*
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидностью
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидностью
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
 В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
 Предварительная форма: В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома *BCR-ABL1*-подобный
 Предварительная форма: В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома с *iAMP21*
Т-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома
 Предварительная форма: Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников
 Предварительная форма: Лимфобластный лейкоз/лимфома из ЕК-клеток

< 5% всех ядросодержащих клеток, наличие мутаций *CSF3R T618I* при отсутствии перестроек генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*.

Мастоцитоз в соответствии с новыми представлениями больше не входит в число МПН, а рассматривается в качестве самостоятельной нозологической формы с уникальными патоморфологическими и клиническими признаками — от индолентных кожных проявлений до агрессивного системного заболевания.

Существенному пересмотру подверглись в связи с появлением новых данных молекулярных исследований критерии диагностики ***BCR-ABL1*- МПН** (ХНЛ, истинная полицитемия, ПМФ, эссенциальная тромбоцитемия). По мнению авторов модернизированной классификации, наиболее важным для подтверждения клонального процесса и установления прогноза является выявление новых мутаций, особенно гена *CALR* в дополнение к мутациям *JAK2* и *MPL*, и мутаций *CSFR3R* [5].

При диагностике **истинной полицитемии (ИП)** в качестве воспроизводимого критерия признака морфология КМ. Уровень гемоглобина, на который ссылались в 4-м издании (2008 г.), оказался недостаточным для выявления истинной полицитемии. К числу основных критериев отнесено также определение мутаций V617F гена *JAK2* или в экзон 12 *JAK2*.

Экспертами ВОЗ в пересмотренной классификации 2016 г. предлагаются критерии для выделения двух стадий **первичного миелофиброза (ПМФ)** — префибротической/ранней стадии и стадии с наличием выраженного ретикулинового или коллагенового фиброза II или III степени. Обе стадии ПМФ характеризуются пролиферацией мегакариоцитов с признаками атипичности, наличием спленомегалии, количеством лейкоцитов в крови $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$, мутациями генов *JAK2*, *CALR* или *MPL* либо, при их отсутствии, наличием других клональных маркеров. Всего же на основе обязательного гистологического изучения трепанобиоптатов КМ при подозрении на ПМФ рекомендуется выделять четыре степени миелофиброза (от МФ-0 до МФ-3).

«Истинную» **эссенциальную тромбоцитемию** с учетом пересмотренной классификации ВОЗ не-

обходимо дифференцировать с префибротическим/ранним ПМФ на основе морфологического изучения трепанобиоптатов КМ, принимая во внимание отсутствие или наличие ретикулинового фиброза [6]. В гистологических срезах трепанобиоптатов КМ выявляют пролиферацию клеток мегакариоцитарного ряда с увеличенным количеством крупных зрелых мегакариоцитов с гипердольчатými ядрами. Важным признаком является также выявление мутаций в генах *JAK2*, *CALR* или *MPL*.

Авторы пересмотра классификации ВОЗ 2016 г. при диагностике вышеуказанных МПН особо подчеркивают необходимость использования стандартизованных морфологических критериев, позволяющих добиться консенсуса в верификации диагноза при проведении многоцентровых исследований, который в настоящее время в зависимости от дизайна исследования составляет от 76 до 88% [7].

МИЕЛОИДНЫЕ/ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ

В этой группе заболеваний также предлагаются уточненные подходы к диагностике. Так, у больных с перестройкой гена *PDGFRA* с эозинофилией, с увеличенным количеством тучных клеток в КМ и повышенным уровнем триптазы в сыроворотке крови, реагирующих на терапию с использованием ингибиторов тирозинкиназы, выявляются криптические делеции в локусе 4q12 с образованием *FIP1L1-PDGFRB*, а также возможны транслокации с образованием слитого гена *PDGFRA* с другими генами-партнерами. У больных с перестройкой гена *PDGFRB* с эозинофилией и моноцитозом, имитирующим ХММЛ, также реагирующих на терапию с использованием ингибиторов тирозинкиназы, выявляется транслокация t(5;12)(q32;p13.2) с образованием *ETV6-PDGFRB*, а также возможны транслокации с образованием слитого гена *PDGFRB* с другими генами-партнерами. Выявление же транслокации 8p11.2, приводящей к образованию слитого гена *FGFR1* с различными генами-партнерами (часто у больных с Т-ОЛЛ или ОМЛ с эозинофилией), свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и отсутствии ответа на терапию ингибиторами ти-

розинкиназы. В этой группе также выделяют предварительную нозологическую форму под названием «миелоидные/лимфоидные новообразования с *PCMI-JAK2*» (в КМ эритроидное преобладание со сдвигом влево и лимфоидные агрегаты). У этих больных с транслокацией $t(8;9)(p22;p24.1)$, приводящей к образованию указанного слитого гена, возможен положительный ответ на терапию ингибиторами JAK2.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Для установления диагноза необходимо наличие в ПК персистентного моноцитоза $\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$ при содержании моноцитов $\geq 10\%$ при подсчете лейкограммы. Сохраняется подразделение ХММЛ на так называемый пролиферативный тип (количество лейкоцитов $\geq 13 \cdot 10^9/\text{л}$) и диспластический тип (количество лейкоцитов $< 13 \cdot 10^9/\text{л}$), причем указанное разделение подкреплено открытием новых клинических и молекулярных отличий между ними, в частности, связанных с нарушениями сигнальных путей RAS/MAPK.

Важное прогностическое значение имеет определение процентного содержания бластных клеток. В соответствии с пересмотром 2016 г. рекомендуется выделение трех подгрупп: ХММЛ-0 ($< 2\%$ бластов в ПК и $< 5\%$ в КМ), ХММЛ-1 (2–4% бластов в ПК и 5–9% в КМ) и ХММЛ-2 (5–19% бластов в ПК и 10–19% в КМ) [8]. Поскольку очень важно проводить различие между промоноцитами (эквивалент бластных клеток) и моноцитами, нередко имеющими при ХММЛ аномальные признаки, особое внимание должно быть уделено уточненному определению морфологических признаков клеток, дополненному данными иммунофенотипирования при проточной цитометрии, а также данными цитохимических и молекулярно-генетических исследований.

*Атипичский хронический миелолейкоз (аХМЛ, *BSCR-ABL1*⁻)* представляет собой редкую форму МДС/МПН, которая в настоящее время полнее охарактеризована на молекулярном уровне и именно благодаря молекулярно-генетическим различиям может быть сравнительно легко отдифференцирована от ХНЛ, который является редкой формой МПН. Так, в частности, в отличие от ХНЛ, при аХМЛ мутации *CSF3R* встречаются крайне редко. Напротив, почти в трети случаев аХМЛ выявляют мутации *SETBP1* и/или *ETNK1* [9].

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — агрессивный клональный процесс, встречающийся наиболее часто в младенческом или раннем детском возрасте. Приблизительно у 90% больных выявляют соматические либо наследственные мутации *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL* или *NF1*. Эти генетические ано-

малии являются взаимоисключающими и активируют сигнальный путь RAS/MAPK. У больных без указанных генетических аномалий при установлении диагноза наряду с клиническими (спленомегалия) и гематологическими признаками (количество моноцитов в ПК $\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$, бластов в ПК и КМ $< 20\%$) должна быть выявлена моносомия хромосомы 7 или же как минимум два из следующих признаков: повышенный уровень фетального гемоглобина, гиперчувствительность миелоидных клеток-предшественников *in vitro* к действию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, наличие миелоидных или эритроидных предшественников в мазках ПК, гиперфосфорилирование STAT5.

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом. Раньше эта форма была известна как рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом. Характеризуется тромбоцитозом ($\geq 450 \cdot 10^9/\text{л}$) в сочетании с рефрактерной анемией, дисэритропоезом в КМ с наличием кольцевых сидеробластов, составляющих $\geq 15\%$ эритроидных клеток-предшественников, и мегакариоцитов с признаками, наблюдающимися при ПМФ и эссенциальной тромбоцитемии. Содержание бластных клеток $< 1\%$ в ПК и $< 5\%$ в КМ. Достаточным основанием для выделения МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом в качестве полноценной нозологической формы послужило установление частой ассоциации с мутациями гена *SF3B1* (с которыми, в свою очередь, связано наличие кольцевых сидеробластов). При МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом мутации *SF3B1* часто сочетаются с мутациями V617F гена *JAK2* или реже ($< 10\%$) с мутациями генов *CALR* либо *MPL*.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

МДС являются группой клональных новообразований КМ, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и проявляющихся морфологической дисплазией кроветворных клеток и цитопенией(ями) в ПК. Пересмотренная классификация МДС основывается на изучении морфологии и определении цитопении, а также включает новую дополнительную информацию о цитогенетических аномалиях. В прежней классификации МДС много внимания уделялось специфическим типам цитопении (например рефрактерной анемии). В пересмотренной классификации наиболее важным для выделения отдельных подтипов МДС является не тот или иной специфический тип цитопении, а степень дисплазии и процент бластных клеток, выявляемых в ПК или КМ. Поэтому в измененной терминологии МДС не содержатся наименования «рефрактерная анемия» и «рефрактерная цитопения». Они заменены такими, как МДС с одно- или мультилинейной дисплазией, МДС с кольцевыми сидеробластами, МДС с избытком бластов и МДС с цитогенетической ано-

малее del(5q). В качестве предварительной нозологической формы в модифицированной классификации ВОЗ сохраняется рефрактерная цитопения детского возраста.

Одно из наиболее важных изменений касается признаков, позволяющих отличить МДС от реактивных цитопении и дисплазии, вызванных другими причинами. Порог для определения дисплазии при МДС сохраняется на прежнем уровне (10% диспластических клеток в любой из линий гемопоэза), но установлено, что подобный же уровень дисплазии может быть выявлен в некоторых случаях у здоровых людей и даже чаще при цитопении, не связанной с опухолевым процессом. Более того, дисплазия не всегда воспроизводимо идентифицируется даже в исследованиях, проводимых высококвалифицированными гематопатологами [10]. Поэтому при диагностике МДС в случаях нерезко выраженной дисплазии, особенно ограниченной клеточными линиями, следует исключить наличие реактивной дисплазии, вызванной действием ряда факторов. К числу относительно специфичных и высоковоспроизводимых при миелодисплазии относятся некоторые диспластические изменения, особенно присутствие микромегакариоцитов, идентифицируемых с помощью иммуноцитохимических маркеров [10].

Критическим при определении категории МДС остается процентное содержание миелобластов, определяемых в хорошо приготовленных и окрашенных мазках КМ и ПК. Так, наличие 1% бластов в ПК и < 5% бластов в КМ определяет неклассифицированный тип МДС.

Произошли серьезные изменения в диагностических критериях для МН с эритроидным преобладанием, при которых количество эритроидных клеток-предшественников составляет $\geq 50\%$ всех клеток КМ. В модифицированной классификации при всех МН процент бластов подсчитывают с учетом общего числа всех ядросодержащих клеток, а не среди «неэритроидных» клеток, как ранее. В результате большинство случаев, ранее диагностированных как эритроидный/миелоидный тип острого эритролейкоза, в настоящее время классифицируются как МДС с избытком бластов.

В классификации ВОЗ нового пересмотра сохранен порог для определения цитопении (гемоглобин < 10 г/дл; тромбоциты < $100 \cdot 10^9$ /л; абсолютное количество нейтрофилов < $1,8 \cdot 10^9$ /л). Но в редких случаях диагноз МДС может быть установлен при более умеренном уровне однолинейной цитопении.

Сохраняются имеющими значение для распознавания МДС у больных с цитопениями ряд цитогенетических аномалий, перечисленных в классификации ВОЗ 2008 г. Однако такие аномалии должны быть выявлены обычными методами кариотипирования без использования метода FISH или технологий секвенирования. Такие аномалии, как +8, -Y или del(20q), не считаются определяющими для рас-

познавания МДС в отсутствие соответствующих диагностических морфологических признаков МДС. Исключением является лишь del(5q), на основе установления которой проводится выделение специфического подтипа МДС. Тем не менее в настоящее время определение кариотипа клеток КМ по-прежнему остается важным при диагностировании.

У 80–90% больных МДС установлены мутации генов *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53* и *EZH2* [11]. Однако следует подчеркнуть, что клональные мутации, идентичные выявляемым при МДС, могут находиться в клетках здоровых людей пожилого возраста — так называемый клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом. По этой причине наличие подобных МДС-ассоциированных мутаций в соответствии с пересмотренной классификацией 2016 г. не может считаться достаточным для диагностики МДС [12].

Количество и тип мутаций, как установлено, в значительной степени ассоциируются с прогнозом течения заболевания. При МДС с кольцевыми сидеробластами часто выявляют ассоциированные с последними повторяющиеся мутации гена *SF3B1*, являющиеся, как полагают, ранним событием в патогенезе заболевания. Изменение в классификации состоит в том, что подобные случаи с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией при отсутствии избытка бластов или аномалии del(5q) включены в категорию МДС с кольцевыми сидеробластами. В пересмотренной классификации диагноз МДС с кольцевыми сидеробластами при выявлении мутаций *SF3B1* правомочен в случае, если кольцевые сидеробласты составляют по крайней мере 5% всех ядросодержащих клеток эритробластического ряда. При отсутствии мутаций указанного гена для верификации МДС с кольцевыми сидеробластами требуется наличие не менее 15% последних. МДС с кольцевыми сидеробластами подразделяют на случаи с однолинейной дисплазией (ранее классифицированные как рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами) и случаи с мультилинейной дисплазией (ранее — рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией). Прогноз при МДС с кольцевыми сидеробластами при отсутствии мутаций *SF3B1* значительно хуже, чем при их наличии. Вопрос о влиянии мультилинейной дисплазии на прогноз остается окончательно невыясненным [13].

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями. Еще в 2001 г. в 3-м издании классификации ВОЗ была предпринята первая попытка включения цитогенетических аномалий в алгоритм диагностики различных «клинико-патолого-генетических» нозологических форм ОМЛ. В 4-м издании классификации (2008 г.) результаты молекулярно-генетических исследований лейкоэмических клеток

были представлены значительно шире. Принципы выделения специфических цитогенетических и молекулярно-генетических подтипов ОМЛ сохранены в пересмотре 2016 г. Некоторые уточнения обусловлены переименованием ряда генов (в частности *MLL* на *KMT2A*) и установлением того, что *inv(3)(q21.3;q26.2)* или *t(3;3)(q21.3;q26.2)* представляет собой не слитый ген, а перемещение дистального энхансера *GATA2* с активацией экспрессии *MESOM* [14]. С целью подчеркнуть значение слияния *PML-RARA*, которое может быть криптическим или результатом более сложных цитогенетических перестроек, иных чем *t(15;17)(q24.1;q21.2)*, острый промиелоцитарный лейкоз с таким слитым геном переименован в острый промиелоцитарный лейкоз с *PML-RARA*. И, наконец, в качестве предварительной нозологической формы выделен ОМЛ с *BCR-ABL1*, при котором может быть получен благоприятный результат терапии с использованием ингибиторов тирозинкиназы [15].

Авторы пересмотренной классификации много внимания уделили последним открытиям мутаций генов при отдельных подтипах ОМЛ и обсуждению их прогностического значения. Это касается, в первую очередь, ОМЛ с мутациями гена *NPM1* или биаллельными мутациями гена *CEBPA*, а также выделяемого в качестве предварительной нозологической формы возникающего *de novo* ОМЛ с мутациями гена *RUNX1*, не ассоциированного с цитогенетическими аномалиями, связанными с МДС. Полагают, что ОМЛ с мутациями гена *RUNX1*, представляет собой биологически отличный подтип заболевания с вероятным более тяжелым прогнозом, чем при других формах ОМЛ [16].

ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией. Эта категория ОМЛ сохранена в модифицированной классификации ВОЗ пересмотра 2016 г. Для установления диагноза в этих случаях, характеризующихся неблагоприятным прогнозом, при отсутствии мутаций *NPM1* или биаллельных мутаций гена *CEBPA* достаточно морфологического определения мультилинейной дисплазии (наличие $\geq 50\%$ диспластических клеток по крайней мере в двух ростках кроветворения) [17]. При данной форме ОМЛ наиболее частыми являются сложные изменения кариотипа (три и более аномалий), такие как $-7/del(7q)$ и $-5/del(5q)$. Реже выявляют сбалансированные аномалии, такие как $t(11;16)(q23.3;p13.3)$, $t(3;21)(q26.2;q22.1)$, $t(3;5)(q25;q34)$ и другие.

Миелоидные новообразования (МН), связанные с терапией (t-МПН), сохраняются в пересмотренной классификации с подразделением на t-МДС и t-ОМЛ. Полагают, что они возникают вследствие мутаций, индуцированных цитотоксической терапией в кроветворных клетках-мишенях. У ряда больных с t-МПН при изучении семейного анамнеза удается обнаружить наследственные мутации генов, определяющих чувствительность к развитию опухолей [18].

ОМЛ, неуточненные, включают широкий спектр нозологических форм. Основой для субклассификации внутри данной категории ОМЛ является изучение морфологических и цитохимических/иммунофенотипических признаков лейкоэмических клеток, позволяющее определить их линейное происхождение и уровень дифференцировки. Изменения в этой категории ОМЛ в модернизированной классификации ВОЗ небольшие. В классификационной схеме сохранен чистый (истинный) эритроидный лейкоз и исключен эритроидный/миелоидный вариант эритролейкоза (см. раздел «Миелодиспластические синдромы»).

Миелоидная саркома сохранила свое место в пересмотренной классификации ВОЗ. Представлена бластами миелоидной природы с признаками созревания или без них. Может возникать *de novo* или же развивается в результате прогрессирования предшествующих МДС, МПН или МДС/МПН. Нередко может быть одним из наиболее ранних проявлений рецидива ОМЛ.

В модернизированном варианте классификации ВОЗ 2016 г. представлены также **миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна** (преходящий аномальный миелопоэз и миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна). Преходящий аномальный миелопоэз — это уникальный патологический процесс, неотличимый по клинико-морфологическим проявлениям от ОМЛ, который диагностируют у 10% новорожденных с синдромом Дауна. У большинства из них на протяжении первых 3 мес возникает спонтанная ремиссия, а в 20–30% случаев спустя 1–3 года развивается острый мегакариобластный лейкоз. Оба типа миелоидных пролифераций при синдроме Дауна характеризуются наличием мутаций *GATA1* и мутаций в генах сигнального пути JAK-STAT, а также дополнительных мутаций, идентифицируемых при миелоидных лейкозах.

Опухоли из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток — редкий вид новообразований с высокой частотой вовлечения в патологический процесс кожи и КМ и лейкоэмической диссеминацией, характеризующейся агрессивным клиническим течением. На поверхностных мембранах клетки определяется экспрессия антигенов CD4, CD43, CD45RO, CD56 и ассоциированных с плазмоцитоидными дендритными клетками маркеров — CD123 (рецептор альфа-цепи ИЛ-3), CD303 (BDCA-2), TCL1, CLA. Почти у 67% больных в патологических клетках выявляют сложные аномалии кариотипа.

Острые лейкозы (ОЛ) неопределенного линейного происхождения. В этой категории новые подтипы ОЛ не зарегистрированы. Но после классификации 2008 г. появился ряд публикаций, подтверждающих клиническую значимость выделяемых нозологических форм и их подразделение на генетические подгруппы. По предварительным данным, больные ОЛСФ с $t(9;22)$ реагируют на терапию с использо-

ванием ингибиторов тирозинкиназы [19]. Предложены следующие критерии для установления природы blastов при ОЛ неопределенного линейного происхождения. Для подтверждения миелоидной этиологии blastов используют положительную реакцию при выявлении миелопероксидазы методом проточной цитометрии или при цитохимическом либо иммуноцитохимическом исследовании или же определяют признаки моноцитарной дифференцировки (цитохимическая реакция на неспецифическую эстеразу, наличие антигенов CD11c, CD14, CD64, лизоцима). Для верификации миелоидной природы blastных клеток необходимо наличие по крайней мере двух признаков из этого перечня. Т-линейная природа blastных клеток определяется либо по выраженной реакции при выявлении в цитоплазме клеток антигена CD3 с использованием антител к ϵ -цепи CD3, либо по наличию CD3 на поверхности мембран клеток. На В-линейную природу blastов указывают выраженная реакция на CD19 и хотя бы одного из следующих антигенов: CD79a, суCD22 или CD10. При слабой реакции на CD19 о В-линейной природе blastов свидетельствует наличие по крайней мере двух из трех указанных выше антигенов. Методом выбора при распознавании ОЛ неопределенного линейного происхождения может служить применение мультипараметрической проточной цитометрии, позволяющей выявить гетерогенность экспрессии миелоидных и В-клеточно-ассоциированных маркеров на поверхностных мембранах blastных клеток.

В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ/ЛИМФОМЫ (В-ОЛЛ)

В этой категории в настоящее время выделяют две новые предварительные нозологические формы с повторяющимися генетическими изменениями — *В-лимфобластный лейкоз/лимфома BCR-ABL1-подобный* и *В-лимфобластный лейкоз/лимфома с iAMP21*. Выделение *BCR-ABL1*-подобного В-ОЛЛ с транслокациями генов тирозинкиназ или рецепторов цитокинов, таких как фактор-2, подобного рецепторам цитокинов (CRLF2) или рецептору эритропоэтина (EPOR), представляется особо важным в связи с неблагоприятным прогнозом и реакцией в ряде случаев на терапию с применением ингибиторов тирозинкиназы. В транслокациях при этой форме лейкоза, помимо *ABL1*, могут участвовать и гены других тирозинкиназ, включая *ABL2*, *PDGFRB*, *NTRK3*, *TYK2*, *CSF1R* и *JAK2*. Партнером *ABL1* в транслокациях, кроме *BCR*, могут быть и другие гены [20]. При *BCR-ABL1*-подобном В-ОЛЛ отмечается высокая частота делеций *IKZF1* и *CDKN2A/B*, однако эти аномалии выявляют также и при других типах ОЛЛ.

В-ОЛЛ с внутривхромосомной амплификацией хромосомы 21 (В-ОЛЛ с *iAMP21*), выявляемый с помощью FISH, диагностируется почти у 2% детей, особенно старшего возраста при низком содержании

лейкоцитов в ПК, и характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ/ЛИМФОМА (Т-ОЛЛ)

В последнее десятилетие интенсивно изучались генетические механизмы возникновения Т-ОЛЛ. Предпринимались попытки идентификации неперекрывающихся генетических подгрупп Т-ОЛЛ, которые бы в известной степени могли быть сопоставимы со стадиями дифференцировки Т-лимфоцитов. Однако полученные данные пока еще не стандартизованы, представления об их прогностической значимости остаются противоречивыми. В этой связи в модифицированную классификацию ВОЗ не вошли подварианты Т-ОЛЛ, отражающие уровень дифференцировки лейкоэмических клеток. В то же время в категорию Т-ОЛЛ в качестве предварительной нозологической формы включен уникальный по иммунофенотипическим и цитогенетическим характеристикам ОЛЛ из ранних клеток-предшественников (РТП-ОЛЛ), в которых сохраняются некоторые признаки миелоидных и стволовых клеток [21, 22]. На blastах при РТП-ОЛЛ экспрессируется антиген CD7, но не выявляются антигены CD1a и CD8, возможна положительная реакция при выявлении одного или более маркеров миелоидных и стволовых клеток — CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b или CD65. В клетках экспрессируются CD2 и γ CD3, а также может экспрессироваться CD4, однако идентификация РТП-ОЛЛ на их выявлении не основывается. Реакция на CD5 чаще отрицательная, а в случае положительной определяется менее чем на 75% blastных клеток. При данном подтипе Т-ОЛЛ с высокой частотой определяются мутации в миелоидно-ассоциированных генах, таких как *FLT3*, *NRAS/KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2*. В то же время редко выявляют более типичные мутации, ассоциированные с Т-ОЛЛ, такие как активирующие мутации в *NOTCH1* или мутации в *CDKN1/2*. Первые наблюдения, включающие небольшое число больных, свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе при РТП-ОЛЛ. Однако окончательные выводы могут быть сделаны при обследовании большего числа больных и использовании более эффективной терапии.

Статья подготовлена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (грант на выполнение научно-технических разработок по Госзаказу от 30.10.2015 г. № ДЗ/43–2015).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman YW (eds). Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 351 p.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.

3. 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.
4. Deininger MW. Diagnosing and managing advanced chronic myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; **35**: e381–e388.
5. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014; **28** (7): 1407–13.
6. Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L, *et al.* Essential thrombocythemia *versus* early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood* 2011; **117** (21): 5710–18.
7. Gianelli U, Bossi A, Cortinovis I, *et al.* Reproducibility of the WHO histological criteria for the diagnosis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Mod Pathol* 2014; **27** (6): 814–22.
8. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, *et al.* Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res* 2014; **38** (12): 1413–9.
9. Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, *et al.* Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2015; **125** (3): 499–503.
10. Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E, *et al.* Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015; **29** (1): 66–75.
11. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, *et al.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; **28** (2): 241–7.
12. Kwok B, Hall JM, Witte JS, *et al.* MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015; **126** (21): 2355–61.
13. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, *et al.* Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood* 2012; **119** (24): 5674–77.
14. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, *et al.* A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating EVI1 expression. *Cancer Cell* 2014; **25** (4): 415–27.
15. Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, *et al.* Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; **54** (1): 138–44.
16. Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, *et al.* RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol* 2011; **29** (10): 1364–72.
17. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, *et al.* AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood* 2009; **114** (14): 3024–32.
18. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, *et al.* Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer* 2016; **122** (2): 304–11.

19. Shimizu H, Yokohama A, Hatsumi N, *et al.* Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur J Haematol* 2014; **93** (4): 297–301.

20. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, *et al.* Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; **371** (11): 1005–15.

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

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

UPDATED WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF MYELOID NEOPLASMS AND ACUTE LEUKEMIAS (2016 REVISION)

D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanivskaya, S.V. Koval, M.P. Zavelevich, N.I. Ukrainskaya, G.D. Telegeev, M.V. Dybko

Summary. *The principal provisions of the 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, namely revisions to the categories of myeloid neoplasms and acute leukemia have been considered. The major changes in the classification have been presented as compared with WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues published in 2008. The principal forms of myeloproliferative neoplasms and acute leukemia according to the revised classification have been listed and the major criteria for their diagnosis have been considered. The disease entities are defined based on histogenetic principles for ascertaining the lineage of the transformed cells and their differentiation level taking into account the recent findings on the cytogenetic and molecular biological abnormalities in the blast cells. The use of the revised classification allows one for diagnosing precisely myeloid neoplasms and acute leukemia contributing to the improvement of their therapies.*

Key Words: myeloid neoplasms, acute leukemias, classification, translocations.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: vals@onconet.kiev.ua

Получено: 26.08.2016