

<https://doi.org/10.17116/patol20188006143>

Пересмотренная Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, 2017 (4-е издание): миелоидные неоплазии

А.М. КОВРИГИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Представлены новые молекулярные данные, принципы классификации и критерии диагностики миелоидных неоплазий согласно новой редакции Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (2017). Изложены современные представления о клональном гемопоэзе и модели клональной эволюции, позволяющие охарактеризовать общие черты молекулярного патогенеза миелоидных неоплазий. Рассматриваются новые сведения и общие принципы диагностики миелоидных неоплазий: Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, миелодиспластических синдромов, миелоидных/лимфоидных опухолей с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*, заболеваний из группы миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний. Обращается внимание на возможности и ограничения патоморфологической дифференциальной диагностики при исследовании трепанобиоптатов костного мозга в условиях повседневной работы врача-патологоанатома.

Ключевые слова: миелоидные неоплазии, соматическая мутация, клональный гемопоэз, Ph-негативные миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические синдромы.

A revised 4th edition WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017: myeloid neoplasms

A.M. KOVRIGINA

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper presents new molecular data, the principles of the classification of myeloid neoplasms, and criteria for their diagnosis according to the new edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017. Current concepts of clonal hematopoiesis and models of clonal evolution are presented to characterize the common features of the molecular pathogenesis of myeloid neoplasms. There are new data and general principles of diagnosis of myeloid neoplasms: Ph-negative myeloproliferative diseases, myelodysplastic syndromes, myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, and *PCM1-JAK2*, diseases from the group of myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Emphasis is laid on the possibilities and limitations of pathological differential diagnosis when a pathologist examines bone marrow trepanobiopsy specimens in his/her routine work.

Keywords: myeloid neoplasia, somatic mutation, clonal hematopoiesis, Ph-negative myeloproliferative diseases, myelodysplastic syndromes.

В октябре 2017 г. вышла из печати новая редакция 4-го издания Классификации ВОЗ (2017) опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [1]. После выхода 4-го издания классификации (2008) за последние годы в научной литературе накоплены новые данные о молекулярном патогенезе клональных миелоидных неоплазий, что позволило разработать новые подходы к диагностике, прогнозу заболевания и лечению с использованием так называемой таргетной терапии. Как и предыдущие издания, новая редакция Классификации ВОЗ базируется на комплексе анамнестических, клинических, лабораторных, цитоморфологических, цитохимических, гистологических, иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик для установления той или иной нозологической формы. Диагностическая значимость гистологического метода исследования трепанобиоптата костного мозга для разных нозологий различна. В новой редакции 4-го издания

ВОЗ (2017) произошли значительные изменения в разделе патоморфологической диагностики Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (Ph-МПЗ) с учетом высокого уровня воспроизводимости разработанных критериев (76–88%) [2, 3]. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга введено в большие критерии диагностики для каждой нозологии в рамках группы Ph-МПЗ. Объем диагностического материала трепанобиоптата костного мозга крайне важен для проведения дифференциальной диагностики. Так, во введении к разделу «Миелоидные неоплазии» в новой редакции ВОЗ [1] регламентируется длина диагностического фрагмента губчатой костной ткани не менее 1,5 см, рекомендуется исследование не менее 10 сохранных костномозговых полостей. При исследовании трепанобиоптата костного мозга необходимо охарактеризовать клеточность кровяной ткани (относитель-

Таблица 1. Миелоидные неоплазии и острые миелоидные лейкозы

Миелопролиферативные заболевания
Хронический миелоидный лейкоз, <i>BCR-ABL1</i> -позитивный
Хронический нейтрофильный лейкоз
Истинная полицитемия
Первичный миелофиброз: префиброзная/ранняя стадия, фиброзная/развернутая стадия
Эссенциальная тромбоцитемия
Хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный
Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое
Мастоцитоз
Кожный мастоцитоз
Индолентный системный мастоцитоз
Системный мастоцитоз, ассоциированный с клональным гематологическим заболеванием
Агрессивный системный мастоцитоз
Мастоклеточный лейкоз
Мастоклеточная саркома
Миелоидные/лимфоидные опухоли, ассоциированные с эозинофилией и реаранжировкой генов
Миелоидные/лимфоидные опухоли с реаранжировкой <i>PDGFRA</i>
Миелоидные/лимфоидные опухоли с реаранжировкой <i>PDGFRB</i>
Миелоидные/лимфоидные опухоли с реаранжировкой <i>FGFR1</i>
Миелоидные/лимфоидные опухоли с реаранжировкой <i>PCM1-JAK2</i>
Заболевания из группы миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ)
Хронический миеломоноцитарный лейкоз
Атипичический хронический миелоидный лейкоз, <i>BCR-ABL1</i> -негативный
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом
МДС/МПЗ, неклассифицируемое
Миелодиспластические синдромы
Миелодиспластический синдром с унилинейной дисплазией
Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами и унилинейной дисплазией
Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией
Миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией
Миелодиспластический синдром с избытком бластов
Миелодиспластический синдром с изолированной делецией 5q
Миелодиспластический синдром, неклассифицированный
Предварительная нозология: рефрактерная цитопения детского возраста

но возрастной нормы), возможное наличие неравномерности ее распределения («patch»), гистотопографии ростков миелопоэза, сохранность или нарушение дифференцировки/созревания клеточных элементов 3 ростков миелопоэза, наличие изменений стромы (отек, серозная атрофия, ретикулиновый, коллагеновый фиброз), остеосклероз костных балок, наличие/отсутствие лимфоидной инфильтрации и ее характер, признаки гемосидероза.

Для миелодиспластических синдромов (МДС) патоморфологическое исследование костного мозга является одним из звеньев комплексной диагностики, основанной прежде всего на исключении иной этиологии цитопений. Необходимым условием для постановки диагноза МДС, как и острых лейкозов, является цитологическое исследование мазков крови (подсчет 200 клеток) и аспирата костного мозга (подсчет 500 клеток).

Пересмотренная Классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани (2017) представлена в табл. 1.

1. Миелопролиферативные заболевания

Учитывая лингвистические особенности и традиции русскоязычного перевода, многолетнюю сложившуюся гематологическую и гематопатологическую практику с тра-

диционным использованием термина «хронические миелопролиферативные заболевания», представляется целесообразным использовать в русскоязычной литературе для данной группы заболеваний термин «миелопролиферативные заболевания» вместо «миелопролиферативные неоплазии/опухоли».

Изменения последовательности ДНК, называемые драйверными мутациями (driver mutations), придают пролиферативные преимущества клеточной популяции, что имеет онкогенный потенциал. Некоторые драйверные мутации наследуются в зародышевой линии, но большинство возникает в соматических клетках в течение жизни, вместе со многими мутациями-«пассажирами» (passenger mutations), не определяющими развитие опухоли/неоплазии. К драйверным диагностическим мутациям при Ph-МПЗ относятся мутации *JAK2*, *MPL*, *Calreticulin (CALR)*, что биологически определяет эту группу миелоидных неоплазий в сочетании с цитозами, морфологическими особенностями в трепано-биоптатах костного мозга, другими клиническими признаками (плетора, наличие артериальных и венозных тромбозов, спленомегалия и анемия при первичном миелофиброзе). В настоящее время существуют трипл-негативные случаи эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофибро-

Таблица 2. Оценка ретикулинового фиброза по Европейской системе градации [4]

Степень ретикулинового фиброза	Характеристика
MF-0	Отдельные непересекающиеся ретикулиновые волокна
MF-1	Рыхлая сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями
MF-2	Плотная диффузная сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями, единичные пучки волокон, соответствующие очажкам коллагенового фиброза (желтого цвета)
MF-3	Плотная диффузная сеть ретикулиновых волокон с множественными пересечениями, многочисленными грубыми пучками коллагена и/или распространенный остеосклероз

за, прогноз этих заболеваний при трипл-негативном статусе уточняется. Соматические мутации *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1* имеют прогностическое значение и используются для верификации клональности МПЗ при трипл-негативных случаях Ph-МПЗ.

Для истинной полицитемии введены новые референсные значения Hb, Ht, позволяющие избежать гиподиагностики истинной полицитемии. Определение степени ретикулинового фиброза имеет важное прогностическое значение, что обосновывает выполнение трепанобиопсии костного мозга даже в случаях развернутой клинической и гематологической картины истинной полицитемии. Ниже приведены критерии для диагностики истинной полицитемии [1].

Большие критерии

1. Hb более 16,5 г/мл для мужчин, Hb более 16,0 г/мл для женщин, или Ht более 0,49% для мужчин, Ht более 0,48% для женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов (RCM) более чем на 25% выше референсного значения.

2. Гистологическое исследование костного мозга с гиперплазией всех ростков миелопоэза, пролиферация полиморфных различных по размеру мегакариоцитов со зрелой морфологией.

3. Мутация *JAK2*

Малый критерий

Субнормальный уровень EPO.

Для установления диагноза истинной полицитемии необходимо наличие 3 больших критериев, или первые 2 большие и 1 малый критерий.

При уровне Hb более 18,5 г/л, Ht 55,5% у мужчин и Hb более 16,5 г/л, Ht более 49,5% у женщин допускается отказ от трепанобиопсии костного мозга. Вместе с тем оценка ретикулинового фиброза стромы при гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга имеет прогностическое значение — повышенный риск трансформации в пост-полицитемический миелофиброз (около 20% пациентов).

Критерии диагностики эссенциальной тромбоцитемии [1] включают:

Большие критерии

1. Количество тромбоцитов $450 \cdot 10^9$ /л и более.

2. При гистологическом исследовании костного мозга — пролиферация крупных мегакариоцитов со зрелой морфологией с гиперлобулярными ядрами без выраженного увеличения или омоложения гранулоцитарного и эритроидного ростков миелопоэза.

3. Отсутствие критериев для *BCR-ABL1+* ХМЛ, истинной полицитемии, первичного миелофиброза или других миелоидных опухолей.

4. Мутации *JAK2*, *CALR* или *MPL*.

Малый критерий

Наличие клонального маркера или исключение реактивного тромбоцитоза.

Диагноз эссенциальной тромбоцитемии требует наличия всех больших критериев или первых 3 больших критериев и 1 малого критерия.

В пересмотренной Классификации ВОЗ (2017) [1] подчеркивается важность дифференциальной диагностики эссенциальной тромбоцитемии и префиброзной/ранней стадии первичного миелофиброза с обязательной характеристикой степени ретикулинового фиброза по Европейской системе градации (табл. 2).

В пересмотренной Классификации ВОЗ (2017) для первичного миелофиброза введены 2 стадии: префиброзная/ранняя и фиброзная (развернутая) с соответствующими большими и малыми критериями. При наличии степени ретикулинового фиброза MF >1 рекомендуется проводить гистохимическую окраску по Массону и оценку коллагенового фиброза (табл. 3). Степень остеосклероза определяется при окраске гематоксилином и эозином.

В табл. 4 сопоставлены большие и малые критерии для диагностики первичного миелофиброза, префиброзной/ранней стадий и фиброзной (развернутой) стадии. Для установления диагноза обеих стадий первичного миелофиброза необходимо наличие 3 больших критериев и 1 малого критерия.

Нозологическая форма «Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое» устанавливается при наличии несомненных клинических и лабораторных признаков МПЗ и отсутствии критериев, удовлетворяющих какой-либо специфической нозологии из группы Ph-МПЗ. Данная нозологическая форма в большинстве случаев используется при первичной диагностике ранних стадий Ph-МПЗ или диагностике на стадии миелофиброза/остеосклероза, или на стадии трансформации МПЗ в более агрессивную стадию с увеличенным количеством бластов (в гемограмме/миелограмме) при отсутствии анамнестических данных о наличии МПЗ и предыдущих исследований трепанобиоптатов костного мозга. При этом обязательным является исключение *BCR-ABL1+* ХМЛ и заболевания из группы миелоидных/лимфоидных опухолей с реаранжировками *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2* при проведении молекулярных исследований.

2. Мастоцитозы

В новой редакции ВОЗ (2017) группа мастоцитозов выведена из группы МПЗ в связи с их агрессивным клиническим течением. Гистогенез из общей костномозговой миелоидной клетки-предшественницы с дальнейшей миграцией и дифференцировкой в органах и тканях (кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта) отличает мастоциты (тучные клетки) от клеток гранулоцитарного ряда с базофильной дифференцировкой. В части случаев пролиферация мастоцитов сопровождается другими гематологическими заболеваниями. Морфологические признаки мастоцитозов чрезвычайно раз-

Таблица 3. Оценка коллагенового фиброза и остеосклероза [5]

Степень	Коллагеновый склероз	Остеосклероз
0-я	Только периваскулярно определяемый коллаген	Нормальное строение костных балок
1-я	Паратрабекулярно фокально или в центральных отделах костномозговых полостей отложения коллагена без пересечения пучков	Фокально определяются «крючки», «шпилеобразные» выросты или паратрабекулярное напластование остеоида (неоостеогенез)
2-я	Паратрабекулярное или в центральных отделах расположение коллагена с фокальным пересечением пучков, или генерализованное паратрабекулярное отложение коллагена	Диффузное паратрабекулярное отложение остеоида с утолщением костных балок иногда с фокально пересекющимися структурами новой кости
3-я	Диффузная сеть отложения коллагена более чем в 30% костномозговых полостей. При гетерогенности окрашивания различных костномозговых полостей оценивается максимальная степень при наличии диффузного коллагена более 30% площади кроветворной ткани	Выраженная анастомозирующая сеть при неоостеогенезе с сужением костномозговых полостей

Таблица 4. Критерии диагностики первичного миелофиброза [1]

Первичный миелофиброз	Префиброзная/ранняя стадия	Фиброзная стадия
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проплиферация и атипия мегакариоцитарного ростка без ретикулинового фиброза > MF-1 с повышением клеточности кроветворной ткани, пролиферацией гранулоцитарного ростка и нередко с редукцией эритроидного ростка 2. Нет критериев, удовлетворяющих ИП, ЭТ, МДС, Ph+ ХМЛ или другим миелоидным опухолям 3. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>. При их отсутствии поиск других клональных маркеров (мутации <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>, <i>IDH1/2</i>) или исключение реактивного фиброза 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проплиферация и атипия мегакариоцитарного ростка в сочетании с ретикулиновым/или коллагеновым фиброзом 2–3-й степени 2. Нет критериев, удовлетворяющих ИП, ЭТ, МДС, Ph+ ХМЛ или другим миелоидным опухолям 3. Наличие мутаций <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>. При их отсутствии поиск других клональных маркеров (<i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>, <i>IDH1/2</i>) или исключение реактивного тромбоцитоза
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с коморбидностью 2. Пальпируемая селезенка 3. Лейкоцитоз $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$ 4. Увеличение ЛДГ (выше референсного нормального значения) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не связанная с коморбидностью 2. Пальпируемая селезенка 3. Лейкоцитоз $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$ 4. Увеличение ЛДГ (выше референсного нормального значения) 5. Лейкоэритробластоз

нообразны. При окраске по Гимзе/азуром не всегда видны цитоплазматические базофильные гранулы, атипия мастоцитов может имитировать другие опухоли и предполагает расширение ИГХ-исследования для верификации диагноза.

Среди мастоцитозов выделяют:

Кожный мастоцитоз

Системный мастоцитоз:

- индолетный,
- «тлеющий»,
- агрессивный мастоцитоз,
- системный мастоцитоз, ассоциированный с другими гематологическими заболеваниями (миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелолипролиферативные заболевания), острые миелоидные лейкозы,
- тучноклеточный лейкоз.

Мастоклеточную саркому

3. Миелоидные/лимфоидные опухоли с эозинофилией и реаранжировками генов

Эта группа заболеваний протекает с гиперэозинофилией (более $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), требует исключения реактивных эозинофилий. Морфологическая картина в трепанобиоптатах костного мозга чрезвычайно полиморфна и может носить черты хронического эозинофильного лейкоза, неутонченного (NOS), МПЗ с выраженной эозинофильной

дифференцировкой и преобладанием клеток промежуточного пула с псевдопельгероидными формами, в части случаев в дебюте может быть диагностирован острый лимфобластный лейкоз (В- или Т-клеточный).

В данную группу включены:

- миелоидная/лимфоидная опухоль с реаранжировкой *PDGFRA*,
- миелоидная/лимфоидная опухоль с реаранжировкой *PDGFRB*,
- миелоидная/лимфоидная опухоль с реаранжировкой *FGFR1*,
- миелоидная/лимфоидная опухоль с реаранжировкой *PCMI-JAK2*.

Выявление соответствующих реаранжировок генов является определяющим критерием для нозологических форм данной группы.

4. Миелодиспластические синдромы

МДС — группа клональных миелоидных заболеваний, характеризующихся цитопенией, неэффективным гемопоэзом, морфологическими признаками дисплазии, возможностью трансформации в острый миелоидный лейкоз. МДС — это наиболее частое гематологическое заболевание миелоидной природы [6, 7]. В новой редакции ВОЗ (2017) в разделе МДС термин «рефрактерная анемия/цитопения» заменен на «миелодиспластический синдром»,

тем самым подчеркивается важность морфологических признаков дисплазии миелопоэза и количества бластных клеток, а не самого факта цитопении, что является неотъемлемым лабораторным признаком МДС, но не всегда коррелирующим с дисплазией соответствующей клеточной линии дифференцировки миелопоэза.

Новые молекулярные технологии NGS (next generation sequence), основанные на массивном параллельном секвенировании однонитевых библиотек фрагментированной ДНК образцов ткани/крови, позволили приблизиться к пониманию молекулярных основ патогенеза миелоидных неоплазий как модели клональной эволюции: клональный гемопоэз неопределенного потенциала (CHIP) — цитопении, ассоциированные с клональными мутациями (CCUS), МДС — острый миелоидный лейкоз. Накопление неблагоприятных соматических мутаций при МПЗ определяет риск трансформации в МДС или вторичный острый миелоидный лейкоз. Схематично этапы клональной эволюции можно изложить следующим образом: стволовая кроветворная клетка с CD90+, CD34+, CD38–, CD45RA– может приобрести соматические мутации генов, участвующих в эпигенетической регуляции *TET2*, *DNMT3A*, далее происходит клональная экспансия коммитированных клеток-предшественниц с высоким пролиферативным потенциалом и приобретением дополнительных мутаций, что приводит к вытеснению нормального пула коммитированных клеток и формированию субстрата МДС с приобретением соответствующих клинических и лабораторных признаков. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (CHIP) детерминирован 2% мутантной аллельной фракцией и отсутствием у пациента признаков гематологического заболевания/цитопении, для CHIP наиболее характерны мутации *DNMT3A*, *TET2*, *SF3B1*. Расчетный риск развития гематологического заболевания при CHIP составляет 0,5–1% в год и сопоставим с моноклональным В-клеточным лимфоцитозом (MBL), моноклональной гаммапатией неопределенного значения (MGUS). Установлено, что до 35% пациентов с идиопатической цитопенией неопределенного значения (ICUS) имеют соматические мутации генов без морфологических или цитогенетических признаков МДС [8]. CHIP может быть выявлен у 10% пациентов в возрасте старше 65 лет и у 20% в возрасте старше 90 лет [9–11]. Интересно, что при апластической анемии в части случаев обнаружены мутации, характерные для CHIP, такие как *DNMT3A*, *ASXL1* [12]. Вместе с тем известно, что эти мутации обладают неблагоприятным прогнозом при МДС, МПЗ.

Принцип клональной эволюции является базовой позицией для новой редакции Классификации ВОЗ (2017). Введение в Классификацию новых молекулярно-генетических данных о соматических мутациях при миелоидных неоплазиях и острых лейкозах имеет целью создание новых прогностических индексов, использование таргетных ингибиторов мутированных генов (гипометилирующие препараты, анти-*IDH1/2*- и анти-*EZH2*-ингибиторы и другие «малые молекулы» таргетной терапии). Необходимо отметить, что мутации *TET2*, *DNMT3A*, участвующие в метилировании ДНК, возникающие на ранних этапах коммитированной кроветворной клетки и характерные для CHIP, могут встречаться при лимфомах, а *mutSF3B1* — при В-ХЛЛ, что свидетельствует о наличии общей коммитированной кроветворной клетки-предшественницы с потенциалом мультилинейной дифференцировки [13, 14].

Таблица 5. Частота встречаемости соматических мутаций генов при МДС [15, 16]

SF3B1+SRSF2+U2AF1	60%
<i>TET2</i>	30%
<i>DNMT3A</i>	3–13%
<i>IDH1/2</i>	5–10%
<i>ASXL1</i>	20%
<i>TP53</i>	5–10%

В настоящее время выделяют следующие основные группы генов, участвующие и определяющие патогенез миелоидных опухолей:

- 1) гены, участвующие в эпигенетической регуляции: *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *BCOR* (коэкспрессор *BCL-6*), *IDH2*, *IDH1*, *BCORL*, *ATRX*;
- 2) гены, участвующие в сплайсинге РНК: *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *LUC7L2*, *U2AF2*, *PRPF8*, *SFI*;
- 3) миелоидные транскрипционные факторы: *RUNX1*, *CUX1*, *ETV6*, *NPM1*, *ATA2*, *WT1*, *CEBPA*;
- 4) гены — опухолевые супрессоры: *TP53*, *PHF6*;
- 5) гены, участвующие в сигнальных путях: *JAK2*, *NF1*, *NRAS*, *CBL*, *MPL*, *KRAS*, *FLT3*, *GNAS*, *KIT*, *PTPN11*, *GNB1*, другие — *BRCC3*, *ATM*, *FANCL*, *PIGA* (при пароксизмальной ночной гемоглобинурии);
- 6) гены мультибелкового когезинового комплекса, управляющие трехмерной структурой хроматина, имеющие ключевое значение в репарации ДНК, в когезии и сегрегации хромосом во время клеточного деления (митоза/мейоза): *STAG2*, *RAD221*, *SMC1*, *SMC2*.

В патогенезе МДС участвует более 50 генов, среди них 6 генов встречаются наиболее часто (табл. 5).

Завершая раздел новых молекулярно-генетических данных, следует резюмировать:

1. Соматические мутации в отличие от молекулярных маркеров при Ph+ МПЗ и Ph–МПЗ не имеют специфичности, на сегодняшний день их диагностическая значимость для МДС не определена, за исключением мутации *SF3B1*, наличие которой при МДС позволяет установить диагноз МДС с кольцевыми сидеробластами и унилинейной или мультилинейной дисплазией даже при наличии кольцевидных сидеробластов 5% и более. Выявлены устойчивые соматические мутации 6/40 генов примерно в 10% МДС, а до 90% случаев МДС имеют одну или несколько соматических мутаций.

2. Соматические мутации генов *TET2*, *DNMT3a*, *ANSXL1*, участвующих в эпигенетической регуляции, при МДС определяются на уровне популяционной частоты и неспецифичны (встречаются при миелоидных и лимфоидных опухолях).

3. Для диагностики МДС более чувствительны соматические мутации генов, участвующих в сплайсинге РНК, — *SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*; транскрипционной регуляции — *RUNX1*, репарации ДНК — *P53*.

4. При наличии ICUS важны мутантная аллельная частота (VAF 30–40%), группа и количество (2 и более) мутированных генов, возраст пациента.

Переходя к комплексной диагностике, следует еще раз подчеркнуть, что наличие, длительность цитопений, исключение других причин цитопений, цитологическое исследование костного мозга/крови, цитогенетическое исследование являются базовыми для диагностики МДС. Вместе с тем наличие генетических аномалий +8, –Y, или

del(20q) не является определяющим для диагноза МДС без морфологических признаков дисплазии. В настоящее время иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга с полуколичественным определением CD34+ клеток-предшественниц, метод проточной цитометрии для выявления aberrантного иммунофенотипа клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков являются дополнительными методами, а молекулярно-генетические исследования (выявление соматических мутаций генов путем таргетного секвенирования) не имеют диагностического значения (за исключением *mut SF3B1*) и используются как факторы прогноза и доказательств клональности гемопоэза.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга для субстрата МДС в патоморфологическом описании необходимо указать на наличие/отсутствие фиброза стромы, лимфоидных очажков, определить клеточность кроветворной ткани (относительно возрастной нормы), что необходимо для выделения гипопластического варианта МДС, при котором эффективна иммуносупрессивная терапия. Гистологически оцениваются признаки дисплазии 2 ростков миелопоэза: мегакариоцитарного (монобилулярные формы, клетки с фрагментированными ядрами, микроформы), эритроидного ростка («блок» дифференцировки эритроидного ростка, морфологические признаки апоптоза эритрокариоцитов, атипичные митозы). Признаки дисгранулоцитопоэза оцениваются, как правило, при цитологическом исследовании.

Нововведением пересмотренной Классификации в разделе МДС является пересчет количества бластов на все ядродержащие клетки костного мозга в случае резкого расширения эритроидного ростка (50% и более всех ядродержащих клеток костного мозга), в связи с чем подтип острого эритроидного лейкоза эритромиелоз (ВОЗ, 2008) практически полностью перешел в раздел МДС с избытком бластов.

5. Миелодиспластические/миелолипролиферативные заболевания (МДС/МПЗ)

Данная группа характеризуется сочетанием клинических признаков — пени и цитоза и признаков дисплазии и атипии при патоморфологическом исследовании, при отсутствии критериев и молекулярных данных, удовлетворяющих другим нозологиям МДС, *BCR-ABL1+* ХМЛ и Ph-МПЗ.

К группе МДС/МПЗ относятся:

1. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).
Случаи трансформации МДС или Ph-МПЗ по типу ХММЛ исключены из данной нозологии. Необходимо исключение лейкомоидной реакции, реактивных моноцитозов (инфекционные, аутоиммунные заболевания, паранеопластические реакции), *BCR-ABL1*-позитивного ХМЛ с моноцитозом (химерный транскрипт p190), Ph-МПЗ с моноцитозом, МДС с моноцитозом. Выделяют диспластический тип ХММЛ (лейкоциты до $13 \cdot 10^9/\text{л}$) с преобладающими признаками дисплазии и пролиферативный тип ХММЛ с лейкоцитозом более $13 \cdot 10^9/\text{л}$, гиперклеточным костным мозгом с расширением гранулоцитарного ростка, признаками дисплазии и атипии мегакариоцитарного ростка. При диспластической фазе допустимо отсутствие абсолютного моноцитоза (моноциты более $1 \cdot 10^9/\text{л}$). Соответственно подсчету бластов в гемограмме/миелограмме в пересмотренной редакции ВОЗ (2017) [1] выделяют ХММЛ-0 (менее 2% бластов в крови, менее 5% в костном мозге), ХММЛ-1 (2—4%

бластов в крови, 5—9% бластов в костном мозге), ХММЛ-2 (5—19% бластов в крови, 10—19% бластов в костном мозге). Обязательным условием является наличие устойчивого (в динамике) относительного моноцитоза 10% и более. При ХММЛ могут встречаться лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, вовлечение других органов с морфологией экстрамедуллярного миелопоэза.

2. Атипичный хронический миелоидный лейкоз, *BCR-ABL1*-негативный. Морфологическая картина, как правило, требует проведения дифференциальной диагностики с *BCR-ABL1+* ХМЛ, лейкомоидной реакцией. Молекулярные исследования в данных случаях необходимы и являются определяющими для исключения или установления диагноза *BCR-ABL1+* ХМЛ. Для атипичного хронического миелоидного лейкоза характерны соматические мутации *SETBP1* и/или *ETNK1*.

3. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. Чаще встречается у лиц мужского пола, возрастной диапазон 9—14 лет, 75% случаев диагностируется в возрасте до 3 лет. Среди генетических аномалий, характерных и преобладающих для данной нозологии, отмечаются мутация *NFI* и ассоциация с нейрофиброматозом 1-го типа, соматические мутации *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS* или герминальная мутация *CBL*. Обязательными условиями для диагноза являются: абсолютный моноцитоз более $1 \cdot 10^9/\text{л}$, исключение *BCR-ABL1+* ХМЛ. Костный мозг характеризуется пролиферацией клеток гранулоцитарной и моноцитарной линий дифференцировки гранулоцитопоэза.

4. МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом. Эта нозология обрела самостоятельное значение по сравнению с Классификацией 2008 г. (предполагаемая нозологическая форма в 2008 г., 4-е изд.) благодаря устойчивым клиническо-лабораторным и молекулярным признакам: анемия, 15% и более кольцевых сидеробластов, тромбоцитоз $450 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, частое сочетание мутаций *SF3B1* и драйверных мутаций *JAK2*, *Calreticulin*, *MPL*, характерных для Ph-МПЗ. Условием диагноза является цитогенетическое/FISH-исследование для исключения миелодиспластического синдрома, ассоциированного с del(5q), протекающего с тромбоцитозом. Морфологически характерными являются гиперклеточный костный мозг за счет расширения эритроидного ростка с нерезко выраженными признаками дизэритропоэза, пролиферация мегакариоцитов с преобладанием признаков атипии.

5. МДС/МПЗ, неклассифицируемые.

Это сложная группа заболеваний, требующая осторожного и взвешенного применения, чтобы не превратить данную нозологию в «корзину» случаев с недостаточными для диагностики лабораторными и молекулярными данными при отсутствии анамнестических данных. Эта нозологическая форма используется при отсутствии в анамнезе у пациента признаков МПЗ (с трансформацией по типу МДС в процессе клональной эволюции), исключение других заболеваний из группы МДС/МПЗ, МПЗ и МДС (в том числе с del(5q)), исключение мутаций *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*.

Таким образом, новая редакция Классификации ВОЗ (2017) опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани в разделе «Миелоидные неоплазии» предполагает комплексную диагностику той или иной нозологической формы, включает новейшие данные по молекулярному патогенезу миелоидных заболеваний. В своей работе врачу-патологоанатому в связи с невозможностью использовать на практике данные таргетного секвенирования необходи-

мо тесно взаимодействовать с клиницистами-гематологами, онкологами для анализа всей полноты анамнестических, клинико-лабораторных данных, при этом важна крайняя взвешенность патоморфологических описаний и заключений по материалу трепанобиоптатов костного мозга, биоптатов органов/тканей. При отсутствии достаточной клинической информации, или невозможности проведения гистохимических, иммуногистохимических исследований, или отсутствии опыта в патоморфологи-

ческой диагностике гематологических/онкогематологических заболеваний целесообразно сделать лишь описание морфологической картины с рекомендацией дообследования пациента и повторным обследованием в динамике, уточнением характера процесса и нозологической формы в соответствующем специализированном медицинском учреждении.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO *Classification of tumours of lymphoid and hematopoietic tissues*. Lyon: IARC; 2017;585.
2. Madelung AB, Bondo H, Stamp I, Loevgreen P, Nielsen SL, Falenstein A, Knudsen H, Ehinger M, Dahl-Sørensen R, Mortensen NB, Svendsen KD, Lange T, Ralfkiaer E, Nielsen K, Hasselbalch HC, Thiele J. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative neoplasms: morphological reproducibility and clinical correlations—the Danish experience. *Am J Hematol*. 2013; 88(12):1012-1016. <https://doi.org/10.1002/ajh.23554>
3. Gianelli U, Bossi A, Cortinovis I, Sabattini E, Tripodo C, Boveri E, Moro A, Valli R, Ponzoni M, M Florena A, F Orcioni G, Ascani S, Bonoldi E, Iurlo A, Gugliotta L, Franco V. Reproducibility of the WHO histological criteria for the diagnosis of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Mod Pathol*. 2014;27(6):814-822. <https://doi.org/10.1037/modpathol.2013.196>
4. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128-1132.
5. Kvasnicka HM, Beham-Schmid C, Bob R, Dirnhofer S, Hussein K, Kreipe H, Kremer M, Schmitt-Graeff A, Schwarz S, Thiele J, Werner M, Stein H. Problems and pitfalls in grading of bone marrow fibrosis, collagen deposition and osteosclerosis — a consensus-based study. *Histopathology*. 2016;68(6):905-915. <https://doi.org/10.1111/his.12871>
6. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109(8):1536-1542. <https://doi.org/10.1002/cncr.22570>
7. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(1):57-63. <https://doi.org/10.6004/jncn.2011.0006>
8. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, Ebert BL. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747>
9. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, Lindsley RC, Mermel CH, Burt N, Chavez A, Higgins JM, Moltchanov V, Kuo FC, Kluk MJ, Henderson B, Kinunnen L, Koistinen HA, Ladenvall C, Getz G, Correa A, Banahan BF, Gabriel S, Kathiresan S, Stringham HM, McCarthy MI, Boehnke M, Tuomilehto J, Haiman C, Groop L, Atzmon G, Wilson JG, Neuberg D, Altshuler D, Ebert BL. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26):2488-2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>
10. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, McMichael JF, Schmidt HK, Yellapantula V, Miller CA, Ozenberger BA, Welch JS, Link DC, Walter MJ, Mardis ER, Dipertio JF, Chen F, Wilson RK, Ley TJ, Ding L. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat. Med*. 2014;20(12):1472-1478. <https://doi.org/10.1038/nm.3733>
11. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, Chambert K, Mick E, Neale BM, Fromer M, Purcell SM, Svantesson O, Landén M, Höglund M, Lehmann S, Gabriel SB, Moran JL, Lander ES, Sullivan PF, Sklar P, Grönberg H, Hultman CM, McCarroll SA. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405>
12. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414799>
13. Odejide O, Weigert O, Lane AA, Toscano D, Lunning MA, Kopp N, Kim S, van Bodegom D, Bolla S, Schatz JH, Teruya-Feldstein J, Hochberg E, Louissaint A, Dorfman D, Stevenson K, Rodig SJ, Piccaluga PP, Jacobsen E, Pileri SA, Harris NL, Ferrero S, Inghirami G, Horwitz SM, Weinstock DM. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2014; 123(9):1293-1296. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-531509>
14. Quivoron C, Couronné L, Della Valle V, Lopez CK, Plo I, Wagner-Ballon O, Do Cruzeiro M, Delhommeau F, Arnulf B, Stern MH, Godley L, Opolon P, Tilly H, Solary E, Duffourd Y, Dessen P, Merle-Beral H, Nguyen-Khac F, Fontenay M, Vainchenker W, Bastard C, Mercher T, Bernard OA. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell*. 2011;20(1): 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.003>
15. Itzykson R, Kosmider O, Fenaux P. Somatic mutations and epigenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(4):355-364. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.01.001>
16. Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016;769:47-62. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.009>

Поступила 18.05.18