

Д.Ф. Глузман
Л.М. Склярченко
В.А. Надгорная
И.В. Абраменко

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

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический идиопатический миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Группа экспертов ВОЗ, представляющих Общество гематопатологов США и Европейскую ассоциацию гематопатологов, недавно предложила новую классификацию опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [1]. Она является шагом вперед по сравнению с широко распространенной франко-американо-британской (ФАБ) классификацией, основывающейся преимущественно на морфологических и цитохимических критериях [2–5]. При выделении основных форм и вариантов заболеваний в соответствии с классификацией ВОЗ для определения клональности, линейной принадлежности и уровня дифференцировки неопластических клеток дополнительно необходимо учитывать результаты иммунофенотипирования, цитогенетического или молекулярно-генетического анализа, в том числе полученные с помощью методов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полимеразной цепной реакции (PCR). Ряд генетических аномалий позволяет более четко дифференцировать отдельные нозологические формы, а другие могут быть использованы в качестве прогностических факторов. Наряду с этим при установлении диагноза учитывают и такой признак, определяющий клиническое течение заболевания, как развитие процесса на фоне предшествующей терапии алкилирующими препаратами или эпиподофиллотоксином.

В соответствии с классификацией ВОЗ на основе комбинации цитоморфологических, иммунофенотипических, генетических и клинических признаков выделяют следующие виды гемобластозов: миелоидные, лимфоидные, гистиоцитарные и возникающие из тучных клеток.

Миелоидные новообразования включают 4 основные формы: миелопролиферативные заболевания (МПЗ), миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МД/МПЗ), миелодиспластические синдромы (МДС) и острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). В пределах ОМЛ выделяют: ОМЛ с повторя-

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОПУХОЛЕЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ.

I. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. Для выделения отдельных нозологических форм в группе миелопролиферативных заболеваний следует учитывать морфологические, иммунофенотипические, молекулярно-генетические и клинические признаки. При их использовании в новой классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани выделяют следующие основные формы опухолевых заболеваний миелоидного происхождения: миелопролиферативные (МПЗ), миелодиспластические/миелопролиферативные, миелодиспластические синдромы (МДС) и острые миелобластные лейкозы (ОМЛ). Освещены некоторые дискуссионные вопросы относительно МПЗ и МДС/МПЗ.

ющимися цитогенетическими транслокациями; ОМЛ с признаками, связанными с миелодисплазией; ОМЛ и МДС, связанные с предшествующей терапией; ОМЛ, не категоризированные иным способом.

ПРЕДЛАГАЕМАЯ ВОЗ КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Миелопролиферативные заболевания

Хронический миелолейкоз, Ph⁺-хромосома положительный [t(9; 22)(q34; q11), *bcr/abl*]

- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром
- Хронический идиопатический миелофиброз
- Истинная полицитемия
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания

- Хронический миеломоноцитарный лейкоз
- Атипичный хронический миелоидный лейкоз
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

Миелодиспластические синдромы

- Рефрактерная анемия
 - с кольцевыми сидеробластами
 - без кольцевых сидеробластов
- Рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром) с мультилинейной дисплазией
- Рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) с избытком бластов
- 5q⁻ синдром
- Миелодиспластический синдром, неклассифицируемый

Острые миелоидные лейкозы

ОМЛ с повторяющимися цитогенетическими транслокациями

ОМЛ с t(8; 21)(q22; q22), AML1(CBF-a)/ETO

Острый промиелоцитарный лейкоз [ОМЛ с t(15; 17)(q22; q11-12)] и варианты, PML/RAR-альфа]

ОМЛ с аномальными эозинофильными гранулоцитами костного мозга [inv(16)(p13q22) или t(16; 16)(p13; q11), CBFb/MYH11X]

ОМЛ с аномалиями 11q23(MLL)

ОМЛ с мультилинейной дисплазией

С предшествующим миелодиспластическим синдромом

Без предшествующего миелодиспластического синдрома

ОМЛ и миелодиспластические синдромы, связанные с предшествующей терапией

Обусловленные действием алкилирующих препаратов

Обусловленные действием эпиподофилоксина (некоторые могут быть лимфоидными)

Другие типы

ОМЛ, не охарактеризованные иным способом

ОМЛ минимально дифференцированный

ОМЛ без признаков созревания

ОМЛ с признаками созревания

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый моноцитарный лейкоз

Острый эритролейкоз

Острый мегакариоцитарный лейкоз

Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания, входящие в группу МПЗ, возникают в результате злокачественной трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки костного мозга и последующей клональной пролиферации клеток одной или нескольких линий миелопоэза, сохраняющих способность к дифференцировке [6–8]. Различные формы МПЗ имеют ряд сходных морфологических и клинико-гематологических признаков (спленомегалия, лейкоцитоз, тромбоцитемия, увеличение количества мегакариоцитов и развитие фиброза в костном мозге). В то же время между ними имеются и существенные различия данных клинико-лабораторных исследований, на которых и основывается современная классификация ХМПЗ [9–11].

Хронический миелолейкоз (ХМЛ). На долю ХМЛ приходится 15–20% всех случаев лейкозов у взрослых и 5% — у детей. В клетках костного мозга и периферической крови у 95% больных определяется так называемая филадельфийская (Ph^t) хромосома, возникающая в результате транслокации генетического материала между хромосомами 9 и 22 — t(9; 22)(q34.1;

q11.21). У 5% больных ХМЛ Ph^t-хромосома не определяется, но обнаруживаются характерные аномалии ее молекулярного эквивалента *bcr/abl* [12]. С учетом показателей клинико-гематологических исследований выделяют три стадии заболевания: хроническую, акселерации и бластной трансформации.

Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ). Редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующим увеличением числа нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови; наличием спленомегалии; гиперплазией костного мозга, обусловленной увеличением количества клеток гранулоцитарного ряда, сохраняющих способность к созреванию; повышением активности щелочной фосфатазы в нейтрофильных гранулоцитах и уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови; отсутствием Ph^t-хромосомы или реарранжировки *bcr/abl*, а также причины, вызывающей физиологический нейтрофилез.

Хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром (ХЭЛ/ГЭС). Подозрение на ХЭЛ/ГЭС возникает при наличии абсолютной эозинофилии ($>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) с преобладанием зрелых эозинофильных гранулоцитов и небольшим количеством незрелых клеток, которая сохраняется на протяжении более 6 мес. При этом не удается определить причину эозинофилии (необходимо исключить заболевания, вызываемые паразитами, аллергию, коллагеноз, неходжкинскую лимфому, лимфогранулематоз, множественную миелому, метастазы опухолей). У больных ХЭЛ/ГЭЛ могут обнаруживаться анемия, тромбоцитемия, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия. Костный мозг является гиперклеточным за счет гиперплазии эозинофильного ростка. В таких случаях, если на основе выявления хромосомных аномалий — трисомия 8, i(17q), t(5; 123)(q31; q13), t(1; 5)(q23; q33) — или результатов молекулярно-биологических исследований подтверждается клональность процесса, устанавливается диагноз ХЭЛ [13]. При отсутствии таких данных диагноз ХЭЛ является предположительным.

Хронический идиопатический миелофиброз (ХИМ) (синонимы: миелосклероз с миелоидной метаплазией, идиопатический миелофиброз, алейкемический миелоз с остеосклерозом и др.) характеризуется панмиелозом, фиброзом костного мозга, часто с наличием остеосклероза, появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза, наличием спленомегалии, анемии, изменениями в лейкоцитарной формуле крови (появлением незрелых клеток гранулоцитарного ряда — миелоцитов и промиелоцитов). Важным для диагностики и прогностически значимым является гистологическое изучение трепано-биоптатов костного мозга. Цитогенетические аномалии, наблюдающиеся у 60% больных ХИМ, относятся к числу неблагоприятных прогностических признаков. Наиболее частыми из них, хотя и неспецифическими, являются аномалии 13q, 1q и 20q, более редкими — 7, +8 и +9. Медиана выживаемости больных составляет 3 года — 5 лет. Трансформация в острый лейкоз (как правило, миелоидного происхождения) происходит у 5–20% больных [14, 15].

Истинная полицитемия (ИП) (синонимы: эритремия, синдром Вакеза — Ослера) — клональное МПЗ, характеризующееся прежде всего избыточной про-

дукцией клеток эритробластического ряда, а также гранулоцитов и мегакариоцитов. Основными для установления диагноза ИП являются увеличение количества эритроцитов ($6-7$ млн в 1мм^3) и повышение уровня гемоглобина ($18-22$ г/дл). В своем развитии ИП проходит три последовательные фазы: пролиферации, стабильного течения, миелоидной метаплазии. Первая нормобластическая эритроидная гиперплазия костного мозга характеризуется наличием в периферической крови нормохромных и нормоцитарных эритроцитов, нейтрофильным лейкоцитозом с небольшим сдвигом влево. Наличие гиперпластических процессов при ИП подтверждается результатами гистологического изучения трепанобиоптатов костного мозга. Длительность начальной и стабильной фаз ИП составляет от 5 до 20 лет. Переход в фазу миелоидной метаплазии (развитие цитопении, повышение степени спленомегалии, усиление фиброза костного мозга с увеличением количества ретикулиновых и коллагеновых волокон, появление очагов экстрамедуллярного гемопоэза) наблюдается у $10-20\%$ больных. В этой фазе значительно повышается риск развития острого лейкоза. Цитогенетические аномалии ($\text{del}(20\text{q}), +8, +9$) выявляют у $40-50\%$ больных ИП, что обуславливает менее благоприятный прогноз.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (синонимы: первичная тромбоцитемия, геморрагическая тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия) — заболевание, характеризующееся поражением клеток преимущественно мегакариоцитарного ряда. Диагноз ЭТ основывается на выявлении стойкого увеличения количества тромбоцитов в периферической крови ($\text{более } 600 \cdot 10^9/\text{л}$), среди которых могут быть крупные атипичные и гипогранулярные формы; исключении реактивного тромбоцитоза (злокачественные опухоли, недостаток железа); отсутствии полицитемии (уровень гемоглобина и количество эритроцитов — в пределах нормы), а также Ph^{t} -хромосомы и реарранжировки bcr/abl , фиброза костного мозга, выраженной спленомегалии; наличии умеренной гиперплазии клеток эритробластического и гранулоцитарного ряда [16].

Хронический миелопролиферативный синдром, неклассифицируемый (ХМПС-Н). Термин применяется для обозначения заболевания у больных со спленомегалией, с варьирующим по степени выраженности тромбоцитозом и гиперплазией клеток мегакариоцитарного ряда, у которых не наблюдается увеличения массы эритроцитов, лейкоэритробластической реакции, значительного миелофиброза и отсутствует Ph^{t} -хромосома. При ХМПС-Н, как и при других миелопролиферативных заболеваниях, обнаруживаются такие цитогенетические аномалии, как $+8, +9, \text{del}(20\text{q})$.

Морфологические изменения в костном мозге и периферической крови достаточно гетерогенны, но можно выделить два основных подтипа ХМПС-Н. При первом из них во время исследования пунктатов костного мозга обнаруживают признаки пангиперплазии и особенно увеличение количества клеток мегакариоцитарного ряда, в связи с чем приходится проводить дифференциальный диагноз с ХИМ, ИП и ЭТ. При исследовании периферической крови у больных с ХМПС-Н определяют лейкоцитоз и тром-

боцитоз (количество эритроцитов не увеличено) и не выявляют очаги экстрамедуллярного гемопоэза.

При втором подтипе ХМПС-Н проявления заболевания напоминают наблюдающиеся при ХИМ (спленомегалия, лейкоэритробластоз, фиброз костного мозга), но при этом в клетках различных линий отмечаются выраженные диспластические изменения. Количество миелобластов существенно не увеличено ($<5\%$), в костном мозге не нарушена дифференцировка клеток различных ростков гемопоэза. Неясно, представляют ли такие случаи трансформацию хронической фазы ХИМ в более агрессивное заболевание или являются «переходными» нарушениями с признаками миелопролиферативных и миелодиспластических процессов. Пока же рекомендуется обозначать их как ХМПС-Н.

К ХМПС-Н не следует относить другие патологические состояния с проявлениями, характерными для иных ХМПЗ, такими, как пангиперплазия или выраженная гиперплазия клеток мегакариоцитарного ряда, но при которых отмечается выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево с увеличением количества незрелых клеток и бластов ($10-30\%$), миелофиброз и признаки миелодисплазии. Последние, особенно при цитопении в периферической крови и отсутствии выраженной спленомегалии, вероятно, следует классифицировать как миелодиспластические синдромы с миелофиброзом (включая острую миелодисплазию с миелофиброзом, острый миелосклероз, злокачественный миелосклероз).

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К этой группе отнесены хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ) и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) (синонимы: ювенильный хронический миелолейкоз, ювенильный хронический миеломоноцитарный лейкоз). Эти заболевания характеризуются совокупностью миелодиспластических и миелопролиферативных признаков, общим для них является наличие аномалий клеток гранулоцитарного и моноцитарного ряда и умеренно-агрессивное течение.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) ранее, в соответствии с ФАБ-классификацией, считался одной из форм МДС. Почти у половины больных в начальный период заболевания отмечается уменьшение или нормальное количество нейтрофильных гранулоцитов, признаки мультилинейной дисплазии клеток костного мозга и отсутствие органо-мегалии. Картина костного мозга напоминает таковую при рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ), но с повышенным содержанием моноцитов. У больных другой группы, напротив, отмечен выраженный нейтрофилез, моноцитоз, спленомегалия. В периферической крови обнаруживают до 10% незрелых клеток нейтрофильного ряда и редко — бласты. Длительное время продолжалась дискуссия о том, не являются ли эти два патологических процесса, при которых в кроветворных клетках не обнаруживается Ph^{t} -хромосома или гибридный ген bcr/abl , самостоятельными заболеваниями, относящи-

мися соответственно к МДС и МПЗ. Однако в связи с тем что не удалось выявить различий в частоте других цитогенетических аномалий, мутациях онкогенов, характере роста колоний *in vitro*, гематопатологии, а затем гематологи и онкологи, входящие в Клинический консультативный комитет, пришли к выводу, что ХММЛ не следует подразделять на два подтипа. В качестве самостоятельной формы он был включен в одну группу с аХМЛ и ЮММЛ.

Атипичский хронический миелолейкоз (аХМЛ). Отличительные признаки заболевания — отсутствие Ph^t-хромосомы и реарранжировки *bcr/abl*, гиперлейкоцитоз и нейтрофилиз, увеличение количества незрелых форм гранулоцитов (промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов) более чем на 15%, наличие диспластических изменений в клетках гранулоцитарного и эритробластического ряда. Прогноз заболевания значительно хуже, чем при Ph⁺ ХМЛ. Члены Клинического консультативного комитета пришли к выводу, что термин аХМЛ, позволяющий отличить данное заболевание от других форм МПЗ и МДС, следует сохранить.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) признан самостоятельной нозологической формой, отличающейся от ХМЛ или ХММЛ у взрослых по ряду морфологических, цитогенетических и клинических признаков [17]. Заболевание характеризуется острым или подострым течением, напоминающим ОМЛ. Среди больных с ЮММЛ 95% составляют дети (в основном мальчики) в возрасте до 4 лет [18]. Основными проявлениями заболевания являются анемия, тромбоцитопения, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия (у 20% больных), экземопоподобные высыпания на коже головы, обусловленные лейкоэмическими инфильтратами. Общее количество лейкоцитов увеличено, но оно меньше, чем при ХМЛ у взрослых, и колеблется в пределах $(27-75) \cdot 10^9/\text{л}$. В лейкограмме определяется высокий процент миелобластов, незрелых гранулоцитов, моноцитов и более низкое, чем при Ph^t-позитивном ХМЛ, содержание палочко- и сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Костный мозг гиперклеточный, содержит увеличенное количество бластов (до 10–15%), незрелых и зрелых моноцитов. Важным лабораторным признаком является резкое повышение (на 40–55%) уровня фетального гемоглобина у многих больных по мере прогрессирования заболевания. У большинства больных с ЮММЛ не выявляют цитогенетических нарушений, и лишь в некоторых случаях описаны клональные аномалии хромосом (в основном трисомия 8), регистрирующиеся в начальный период или в фазе прогрессирования заболевания. Частыми являются мутации онкогена *ras* [3]. Медиана выживаемости пациентов при ЮММЛ составляет 10–12 мес.

В следующих сообщениях будут представлены данные, касающиеся других разделов новой классификации ВОЗ неопластических заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани — МДС и ОМЛ; лимфоидных новообразований; опухолей гистиоцитарного происхождения и возникающих из тучных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid

tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3835–49.

2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* French-American-British (FAB) Cooperative Group: proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; **33**: 451.

3. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* French-American-British (FAB) Cooperative Group: proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; **51**: 189–94.

4. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; **103**: 626–9.

5. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemias (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; **78**: 325–9.

6. Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the Bone Marrow. Washington: Armed Forces Inst Pathol 1993. 406 p.

7. Schumacher HR, Coteligam JD. Chronic Leukemia. Approach to Diagnosis. New York: Igaku-Shoin Med Publ 1993. 356 p.

8. Bain BJ. Leukemia Diagnosis. 2nd ed. Oxford: Blackwell Sci 1999. 200 p.

9. Hoffbrand AV, Pettit JE. Color Atlas of Hematology. 2nd ed. London etc: Mosby-Wolfe. 1995. 360 p.

10. Глузман ДФ, Абраменко ИВ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. Киев: Морион, 1998. 336 с.

11. Neoplastic Hematopathology. DM Knowles ed. Baltimore etc: Williams a Wilkins, 1992. 1624 p.

12. Morrison VA. Chronic leukemias. *Ca-A Cancer J Clin* 1994; **44**: 353–69.

13. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996; **95**: 2–8.

14. Weinstein IM. Idiopathic myelofibrosis: historical review, diagnosis and management. *Blood Rev* 1991; **5**: 98–117.

15. Lichtman MA. Idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). *Williams Hematology*, 5th ed, 1995; 311–8.

16. Imbert M, Pierre R, Vardiman J. Chronic Myeloproliferative Disorders. Writting Committee. Chicago 1998; 1–12.

17. Freedman MH, Estrov Z, Chan HS. Juvenile chronic myelogenous leukemia. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1998; **10**: 261–6.

18. Passmore SJ, Hann JM, Stiller CA, *et al.* Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children with a new prognostic scoring system. *Blood* 1995; **85**: 1742–8.

A NEW WHO CLASSIFICATION OF NEOPLASTIC DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES. I. MYELOPROLIFERATIVE AND MYELODYSPLASTIC/ MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, V.A. Nadgornaya, I.V. Abramenko

Summary. A combination of morphologic, immunophenotypic, molecular-genetic, and clinical features must be used to define distinct nosologic entities among myeloid disorders. According to a new WHO classification of hematologic malignancies, the following main categories of myeloid neoplasms are recognized: myeloproliferative diseases, myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MPD), myelodysplastic syndromes (MDS), and acute myeloid leukemias. Some controversial issues concerning the MPD and MDS/MPD subclassification are discussed.

Key Words: chronic myelogenous leukemia, chronic neutrophilic leukemia, chronic idiopathic myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia.