

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

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

Ключевые слова:

миелодиспластические синдромы,
острые миелоидные лейкозы,
классификация.

Наше первое сообщение, в котором обсуждались проблемные вопросы новой классификации гемобластозов, предложенной экспертами ВОЗ, было посвящено хроническим миелолейкозам и нозологическим формам, относящимся к группе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний [1]. В данной публикации будут рассмотрены некоторые аспекты классификации миелодиспластических синдромов (МДС), впервые обоснованно включенных в категорию неопластических заболеваний кроветворной ткани, и острых лейкозов миелоидного происхождения [2]. Ранее различные формы МДС, заболеваемость которыми колеблется, по данным разных авторов [3–5], от 1 до 4,1 на 100 000 населения, не входили в рубрику «Злокачественные новообразования» Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) [6], и Международной классификации онкологических болезней (МКБ-О-2) [7].

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

МДС — группа заболеваний, в основе возникновения которых лежит повреждение полипотентной стволовой кроветворной клетки. Возникающие клональные нарушения характеризуются неэффективным гемопоэзом, развитием анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении и диспластическими изменениями клеток основных ростков миелопоэза при гиперклеточности костного мозга. МДС могут быть первичными или вторичными, связанными с влиянием лекарственных препаратов, ионизирующей радиации или действием ряда токсических факторов.

При МДС наличие диспластических изменений в миелоидных клетках одного–трех ростков гемопоэза сочетается с увеличением количества бластов в периферической крови до 5% и в костном мозге —

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОПУХОЛЕЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ.

II. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Резюме. Представлена недавно предложенная экспертами ВОЗ классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. Согласно этой классификации, отдельные заболевания, варианты и подварианты миелодиспластических синдромов и острых миелоидных лейкозов выделяются на основе комбинации цитоморфологических, иммунофенотипических, молекулярно-генетических и клинических признаков. Основными критериями для их выделения являются количество бластов и маркерные признаки, позволяющие определить линейную принадлежность и уровень дифференцировки злокачественно трансформированных клеток.

до 30% (по критериям ФАБ-классификации) [8]. В процессе развития заболевания происходит эволюция клона патологических клеток, нередко связанная с приобретением новых цитогенетических аномалий, повышается риск трансформации в острый лейкоз [9, 10].

Первоначально в соответствии с ФАБ-классификацией выделяли пять основных категорий МДС: рефрактерная анемия (РА) (30–40% всех больных); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС) (15–25%); рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) (15–25%); рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией (РАИБ-Т) (10–15%); хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (15% пациентов). В новую классификацию ВОЗ [2] вошли следующие нозологические формы МДС: РА и РАКС; рефрактерная цитопения (МДС) с мультилинейной дисплазией; РА (МДС) с избытком бластов; 5q⁻ синдром; МДС неклассифицируемый.

Из категории МДС исключен хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), который вошел, наряду с атипическим хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, в класс миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний. В то же время выделяются новые формы заболевания. К ним, в частности, относится рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД), ранее определявшаяся некоторыми авторами как «МДС неклассифицируемый», так как ее было трудно отнести к основным категориям МДС, выделяемым в соответствии с ФАБ-классификацией [10, 11]. Заболевание характеризуется, помимо анемии, наличием бицитопении или панцитопении при исследовании периферической крови. Иногда у больных

отмечаются проявления рефрактерной тромбоцитопении и/или рефрактерной нейтропении без сопутствующей анемии. Диспластические изменения обнаруживают в клетках двух или более линий миелопоэза. У больных с данной формой МДС не наблюдается увеличения количества бластов в костном мозге (оно всегда менее 5%). Бластные клетки в периферической крови отсутствуют или выявляются крайне редко. Палочки Ауэра в цитоплазме клеток не обнаруживаются, содержание моноцитов в периферической крови не повышено.

Ранее таким больным нередко устанавливали диагноз РА и РАКС. В то же время по клиническому течению РЦМД ближе к РАИБ и отличается от РА и РАКС выраженностью дисгранулоцитопоза. Диспластические изменения в клетках эритробластического ряда проявляются наличием ядер неправильной формы, их многодольчатостью, вакуолизацией цитоплазмы, появлением многоядерных эритробластов и клеток с мегалобластоидными признаками.

При исследовании мазков из пунктатов костного мозга, в отличие от эритроидной гиперплазии и дисэритропоэза, являющихся основными признаками РА и РАКС, при РЦМД отмечаются проявления мультипотентной пролиферации и дисплазии при неувеличенном количестве бластов. В нейтрофильных гранулоцитах обнаруживают гипогранулярную цитоплазму и/или гипосегментацию ядер. Аномалии мегакариоцитов проявляются в гиподольчатости ядер и/или наличии микромегакариоцитов.

Косвенным указанием на то, что РЦМД является самостоятельной формой МДС, служит высокая частота аномалий хромосом (у 40% больных). Наблюдаются сложные aberrации или изолированные аномалии 5-й и 7-й хромосом, включая del(5q) [12]. Частота РЦМД среди других форм МДС составляет 5–10%. Данная форма МДС имеет неблагоприятное течение. Медиана выживаемости составляет 24 мес и занимает промежуточное место между показателями у больных РА/РАКС и РАИБ. Прогноз во многом определяется такими факторами, как выраженность цитопении и дисплазии. Достоверные данные о частоте трансформации РЦМД в острый лейкоз пока не получены.

Новым в субклассификации МДС является и выделение 5q⁻ синдрома (с делецией длинного плеча 5-й хромосомы), имеющего ряд отличительных морфологических и клинических признаков. 5q⁻ синдром возникает *de novo* у больных, ранее не подвергавшихся действию лекарственных препаратов или лучевой терапии. У пациентов отмечают умеренную или выраженную нормохромную макроцитарную анемию. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови находится в пределах нормы или слегка увеличено. В костном мозге уменьшено количество молодых и незрелых клеток эритробластического ряда, наблюдаются диспластические изменения в гранулоцитах. Одним из наиболее важ-

ных признаков является наличие увеличенного количества мегакариоцитов с округлыми, овальными ядрами. В трепанобиоптатах костного мозга определяют гипоплазию клеток эритробластического ряда, скопления мегакариоцитов с обширной цитоплазмой в виде кластеров, очаговую инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками [10].

В новой классификации МДС сохранены такие нозологические формы, как РА и РАКС, при которых нарушения отмечаются преимущественно в клетках эритробластического ряда, и РАИБ.

При идентификации РАИБ определяющим является наличие бластов — от 5 до 19% в костном мозге и до 5% в периферической крови. В незрелых и зрелых гранулоцитах, клетках эритробластического ряда и мегакариоцитах выявляют морфологические изменения — от незначительных аномалий структуры ядра и цитоплазмы до выраженных диспластических изменений. Помимо анемии, у больных отмечают нейтропению, появление агранулярных и гипергранулярных форм, гипосегментацию ядер. В периферической крови можно обнаружить незрелые гранулоциты, ядродержащие клетки эритробластического ряда. Почти столь же часто у больных выявляют тромбоцитопению с наличием гигантских форм тромбоцитов и микромегакариоцитов в периферической крови. В мазках из пунктата костного мозга увеличенное количество бластов, как правило, сочетается с увеличением количества промиелоцитов и наличием диспластических изменений в клетках гранулоцитарного ряда. Палочки Ауэра в цитоплазме бластов не определяются. Выражены проявления дисэритропоэза: наличие дольчатых ядер, ядер с мегалобластоидными признаками, многоядерные клетки. Могут обнаруживаться мегакариоциты малого размера и мегакариоциты с гиподольчатыми ядрами.

В новой классификации ВОЗ отсутствует такая форма МДС, как РАИБ-Т, критериями для выделения которой в соответствии с ФАБ-классификацией служило выявление в костном мозге 20–29% бластов, наличие 5–29% бластов в периферической крови или определение клеток, содержащих палочки Ауэра в цитоплазме, при более низком (менее 30%) содержании бластов в крови и/или костном мозге. В соответствии со стандартами той же ФАБ-классификации диагноз острого миелоидного лейкоза был правомочен при наличии в костном мозге не менее 30% бластных клеток. Данные последних исследований показали, что у больных при количестве бластов в пределах 20–30% (РАИБ-Т) прогноз течения заболевания практически такой же, как у пациентов с содержанием бластов в костном мозге, превышающем 30%. На основании этого эксперты ВОЗ пришли к выводу, что порог содержания бластов для диагностики ОМЛ может быть снижен до 20%, в связи с чем отпадает необходимость выделения такой категории МДС, как РАИБ-Т [2].

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

В последние годы предприняты попытки выделения в качестве отдельных заболеваний ряда молекулярно-цитогенетических категорий ОМЛ. Основой для этого послужили наблюдения, позволившие установить, что ряд специфических цитогенетических аномалий у больных ОМЛ детей и взрослых моложе 45 лет сочетается с характерными цитоморфологическими признаками бластных клеток и отличительными клиническими признаками. Одна из таких хромосомных аномалий – $t(15;17)(q22-24;q11-21)$ тесно связана с острым промиелоцитарным лейкозом (ОМЛ М3 по ФАБ-классификации). Другие, в том числе наиболее частые при ОМЛ генотипы – $t(8;21)(q22;q22)$ и $inv(16)(p13;q22)$ – не обнаруживают столь четкой корреляции с морфологическими вариантами ОМЛ. Однако эксперты ВОЗ сочли возможным выделить в предлагаемой классификации следующие специфические молекулярно-генетические категории: 1) ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$, $AML1(CBF-\alpha)/ETO$; 2) острый промиелоцитарный лейкоз с $t(15;17)(q22;q11-21)$ и варианты, $PML/RAR-\alpha$; 3) ОМЛ с аномальными эозинофильными гранулоцитами в костном мозге – $inv(16)(p13q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$, $CBF-\beta/MYH11$; 4) ОМЛ с аномалиями $11q23(MLL)$. Случай с указанными специфическими цитогенетическими аномалиями даже с низким содержанием бластов, в прошлом диагностировавшиеся как МДС, в настоящее время должны классифицироваться как ОМЛ. После продолжительной дискуссии с членами клинического консультативного совета патологи пришли к выводу, что можно разработать морфологические критерии, позволяющие распознать или хотя бы предположительно выделить указанные категории (формы) ОМЛ, которые затем могли бы быть подтверждены при генетическом анализе [2]. Наряду с этим пока сохранены формы ОМЛ, которые не могут быть подразделены на отдельные категории таким образом. Они в основном соответствуют выделяемым по ФАБ-классификации вариантам ОМЛ: ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки, без признаков созревания, с признаками созревания, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с миелофиброзом.

ОМЛ с повторяющимися цитогенетическими аномалиями

ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$, $AML1(CBF-\alpha)/ETO$. Указанная транслокация относится к числу наиболее частых цитогенетических аномалий при ОМЛ, особенно у детей. Ассоциирована в первую очередь с вариантом ОМЛ М2, выделяемым в соответствии с ФАБ-классификацией (частота ее у детей составляет 40%, у взрослых – 20%). Значительно реже встречается при ОМЛ М1, ОМЛ М4 и МДС [13–15]. Бластные клетки при этом варианте ОМЛ имеют ряд характерных особенностей: преобладание миело-

бластов III типа, наличие палочек Ауэра, выраженная реакция на пероксидазу, экспрессия В-клеточного антигена CD19. У взрослых больных при наличии $t(8;21)$ обычно хорошая реакция на химиотерапию, высока частота ремиссий и относительно высока медиана выживаемости [16]. У детей при ОМЛ $t(8;21)$ прогноз менее благоприятен. В результате транслокации домен RHD гена $AML1$, локализованного на хромосоме 21q22.3, совмещается с практически интактным геном $ETO (MTG8$ или $CBFA2T1)$ на хромосоме 8q22. Продукт гибридного гена сохраняет способность к связыванию с ДНК и димеризации с $CBF\beta$, однако в результате утраты трансактивационного домена $AML1$ не взаимодействует с активационным комплексом $p300/CBP$, а наличие в его составе гена ETO приводит к связыванию корепрессорного комплекса $N-CoR/mSin3A/HDAC$. Полагают, что развитие ОМЛ с $t(8;21)$ является следствием того, что химерный продукт транслокации $AML1-ETO$, вызывая нарушения $AML1$ -зависимой транскрипции и дисрегуляции активности других генов (в частности, MEF , HOX), может влиять на процессы дифференцировки и индуцировать пролиферацию лимфоидных клеток-предшественников.

Возможность идентификации данного варианта ОМЛ значительно возросла после внедрения в клиническую практику цепной полимеразной реакции (RT-PCR) [15].

Острый промиелоцитарный лейкоз [ОМЛ с $t(15;17)(q22;q11-21)$ и варианты, $PML/RAR-\alpha$]. Транслокация $t(15;17)(q22;q11-21)$ определяется у 95% больных с острым промиелоцитарным лейкозом как при гипергранулярном, так и при микрогранулярном (ОМЛ М3 и ОМЛ М3v) варианте, выделяемом в соответствии с ФАБ-классификацией. При этой транслокации в результате слияния опухолесупрессорного гена PML , локализованного на хромосоме 15q, с геном рецептора α -ретиноевой кислоты ($RAR-\alpha$) на хромосоме 17q образуется гибридный ген $PML-RAR-\alpha$ и экспрессируется соответствующий химерный белок. $RAR-\alpha$ химерные белки, как полагают, блокируют последовательную экспрессию HOX генов в ходе дифференцировки миелоидных клеток. Аномальное взаимодействие между ними и $N-CoR$ -корепрессорным комплексом, по-видимому, играет основную роль в патогенезе ОМЛ М3 и реакции лейкоэмических клеток при терапевтическом применении производных ретиноевой кислоты [16].

В последнее время для выявления химерного транскрипта $PML-RAR-\alpha$ все чаще применяют метод RT-PCR. Он позволяет идентифицировать атипичные варианты ОМЛ М3, при которых также может быть достигнут благоприятный терапевтический эффект.

В то же время ОМЛ М3 не является генетически однородным заболеванием [17, 18]. Описаны альтернативные транслокации, при которых больные нечувствительны к проведению терапии ретиноида-

ми. К их числу относятся $t(5;17)(q32;q21)$, при которой ген *RAR-α* образует химерный транскрипт с геном нуклеофосфамина на хромосоме 5q32 и $t(11;17)(q23;q21)$, приводящая к слиянию гена *RAR-α* и гена *PLZF*, кодирующего один из факторов транскрипции на хромосоме 11q23 [17].

ОМЛ с аномальными эозинофильными гранулоцитами в костном мозге [inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22) CBFβ/MYH11X]. При данной форме ОМЛ в костном мозге наряду с бластными клетками определяется большое количество эозинофильных миелоцитов и зрелых эозинофильных гранулоцитов с крупными гиподольчатыми ядрами, дающими aberrантную положительную реакцию на хлор-ацетатэстеразу.

В большинстве случаев острый миеломонобластный лейкоз с эозинофилией костного мозга (ОМЛ М4Эо по ФАБ-классификации) при наличии $inv(16)(p13q22)$ или менее часто $t(16;16)(p13;q22)$ характеризуется относительно благоприятным прогнозом. $inv(16)$ может определяться при таких вариантах заболевания, как ОМЛ М2, ОМЛ М4 и ОМЛ М5, а почти у 30% больных с $inv(16)$ не наблюдается классических морфологических признаков ОМЛ М4Эо [19]. Как $inv(16)$, так и $t(16;16)$ приводят к слиянию гена *CBF-β* на хромосоме 16(q22) с геном *MYH11*, кодирующим тяжелую цепь миозина гладких мышц, локализованным на хромосоме 16(p13). В результате практически вся кодирующая последовательность гена *CBF-β* входит в гибридный ген *CBF-β/MYH11*, а образующийся химерный продукт, который может быть выявлен при использовании RT-PCR, сохраняет способность к гетеродимеризации с α-субъединицей транскрипционного комплекса AML1/CBF-β. Возможно, нарушение ДНК-связывающих и/или трансактивирующих свойств этого комплекса индуцирует процесс злокачественной трансформации клеток.

ОМЛ с аномалиями 11q23(MLL). Транслокации с вовлечением гена *MLL* (myeloid-lymphoid leukemia) (другие названия – *ALL-1*, *HRX*, *HTRX1*), локализованного на хромосоме 11q23, выявляют при ОМЛ, возникающих *de novo*, и вторичных, а также при некоторых формах лимфобластных и бифенотипических лейкозов [16]. Продуктом экспрессии гена *MLL* является ядерный белок с молекулярной массой 431 кД, относящийся к скэффолд-суперсемейству факторов транскрипции, содержащий три АТ-hook мотива, две последовательности типа «цинковые пальцы» и метилтрансферазный домен. Предполагается его участие в регуляции *HOX* генов [20]. Установлено также, что *MLL* непосредственно взаимодействует с белком GADD34, относящимся к системе репарационных систем ДНК.

Известно более 30 видов транслокаций хромосом, при которых практически идентичные 5'-участки *MLL* (кодирующие АТ-hook мотивы и метил-

трансферазный домен, но не последовательности типа «цинковые пальцы») переносятся на различные гены-партнеры. Считается, что критическим событием в лейкозогенезе является нарушение функции гена *MLL* в результате транслокации, а также ингибирование *MLL*-химерными белками экспрессии генов *HOX*. Но при этом не исключается и активная роль генов-партнеров.

Так, при транслокации $t(9;11)(p22;q23)$, особенно частой при ОМЛ М4 и ОМЛ М5 (до 25% у детей с ОМЛ М5), партнером *MLL* является ген *AF9*, кодирующий фактор транскрипции с молекулярной массой 63 кД, богатый остатками пролина и серина. Полагают, что экспрессия химерного белка *MLL-AF9* стимулирует пролиферацию миелоидных клеток-предшественников, а лейкоз развивается при действии второго трансформирующего фактора.

При транслокации $t(11;19)(q23;p13.3)$ происходит перемещение гена *ENL* (*LTG19*, *MLLT1*), обладающего высокой степенью гомологии с геном *AF9*, с хромосомы 19 к 5'-концу гена *MLL* на 11q23.

При близкой транслокации $t(11;19)(q23;p13.1)$, наблюдающейся преимущественно при ОМЛ М4 и ОМЛ М5, в процесс вовлекается проксимально расположенный по отношению к *ENL* ген *ELL*.

Случаи с указанными специфическими цитогенетическими аномалиями с низким содержанием бластных клеток в костном мозге, которые ранее диагностировали как МДС, в настоящее время следует классифицировать как ОМЛ [2]. После детального описания морфологических признаков указанные формы ОМЛ будут выделены из ФАБ-классификации и рассмотрены в качестве самостоятельных. В последней сохраняются лишь подтипы, не имеющие описанных выше аномалий.

Ряд транслокаций с вовлечением гена *MLL*, такие, как $t(4;11)$, $t(11;19)$, выявляют также при острых лейкозах лимфоидного происхождения (пре-В и О-ОЛЛ), В-ОЛЛ с коэкспрессией миелоидных антигенов. Это позволяет предположить, что лейкоэмическая трансформация с участием гена *MLL* происходит на уровне полипотентных гемопоэтических стволовых клеток.

ОМЛ с мультиглинейной дисплазией, ОМЛ и МДС, связанные с предшествующей терапией

Мультиглинейная дисплазия распознается при наличии диспластических признаков в двух или более линиях гемопоэтических клеток. Выраженная трехлинейная дисплазия отмечается часто при МДС и почти в 15% случаев ОМЛ, возникающих *de novo* [19]. Плохой прогноз и у больных с ОМЛ с мультиглинейной дисплазией, развившимся на фоне предшествующего МДС [2]. Столь же неблагоприятен прогноз при вторичных лейкозах, возникших после проведения терапии алкилирующими препаратами. При этих формах лейкоза, сочетающихся с ха-

ЛЕКЦИЯ

рактерными цитогенетическими аномалиями (3q⁻, -5, 5q, -7, 7q⁻, +8, +9, 11q⁻, 12p⁻, -18, -19, 20q⁻, +21, t(1;7), t(2;11), сложными аномалиями кариотипа), часто обнаруживается мультилинейная дисплазия, а иногда гипопролиферативное (гипопластическое) состояние с мультилинейной дисплазией, напоминающей МДС.

Такие же цитогенетические аномалии часто выявляют у больных МДС, не связанными с ранее проведенной терапией, и при ОМЛ, развившимся *de novo*, особенно у людей пожилого возраста [2]. Предполагают, что в основе возникновения всех этих заболеваний могут лежать сходные генетические повреждения, обусловленные воздействием факторов окружающей среды, или ятрогенные. Эксперты ВОЗ придерживаются единого мнения о том, что выявление мультилинейной дисплазии в момент установления диагноза, наличие в анамнезе миелодисплазии и указание на проведение предшествующей терапии алкилирующими препаратами могут отражать общие патогенетические механизмы и их следует отнести к числу неблагоприятных прогностических факторов.

Развитие вторичных острых лейкозов (в основном миелоидного происхождения, но в некоторых случаях и лимфоидного) может быть также связано с ранее проводившейся терапией с использованием ингибиторов топоизомеразы II (эпиподфиллотоксинов и доксорубина). При них, как правило, обнаруживаются цитогенетические аномалии, ассоциированные с ОМЛ, развивающимся *de novo* [2]. Наиболее частыми из них являются транслокации с вовлечением 11q23 (*MLL*), реже встречаются t(8;21), inv(16) или t(15;17). В предлагаемой новой классификации ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани их выделяют в отдельную подгруппу, отличную от вторичных лейкозов, вызванных действием алкилирующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман ДФ, Складенко ЛМ, Надгорная ВА, Абраменко ИВ. Новая классификация ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. I. Миелопролиферативные и миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания. Онкология 2000; 2: 282–5.
2. 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.
3. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemias. Ann Int Med 1985; 103: 626–9.
4. Bain BJ. Leukemia Diagnosis. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science. 1999. 200 p.
5. Aul C, Gathemann N, Schneider W. Descriptive epidemiology of myelodysplastic syndromes. In: Acute Leukemias IV. Buchner T ed. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag 1994: 628–31.

6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ; 1995; Т. 1, ч. 1. 698 с.

7. Международная классификация онкологических болезней. МКБ-О, изд 2-е. Женева: ВОЗ; 1995. 112 с.

8. Bennet JM. The FAB classification of myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia Res 1997; 21 (Suppl 1): 11–7.

9. Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the bone marrow. Washington: Armed Forces Inst Pathol 1993; 406 p.

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

11. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al. Poor response to intensive chemotherapy in *de novo* myeloid leukemia with trilineage myelodysplasia. Br J Haematol 1994; 86: 767–73.

12. Rosati S, Mick R, Xu F, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an «unclassifiable» myelodysplastic syndrome. Leukemia 1996; 10: 20–4.

13. Chang KS, Fan YH, Stass SA, et al. Expression of AML1-ETO fusion transcripts and detection of minimal residual disease in t(8;21)-positive acute myeloid leukemia. Oncogene 1993; 8: 983–8.

14. Maruyama F, Yang P, Stass SA, et al. Detection of the AML1/ETO fusion transcript in the t(8;21) masked translocation in acute myelogenous leukemia. Cancer Res 1993; 53: 4449–51.

15. Downing JR, Head DR, Curcio-Brent MG, et al. An AML1/ETO fusion transcript is consistently detected by RNA-based polymerase chain reaction in acute myelogenous leukemia containing the (8;21)(q22;q22) translocation. Blood 1993; 81: 2860–5.

16. Williams CL. Acute leukemias: a paradigm for the integration of new technologies in diagnosis and classification. Med Pathol 1999; 12: 218–28.

17. Licht JD, Chomienne C, Goy A, et al. Clinical and molecular characterization of acute promyelocytic leukemia with translocation t(11;17). Blood 1995; 85: 1083–94.

18. Redner RL, Rush EA, Faas S, et al. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin/retinoid acid receptor fusion. Blood 1996; 87: 882–6.

19. Liu PP, Hayra A, Wiyemenda C, Collins FS. Molecular pathogenesis of the chromosome 16 inversion in the M4eo subtype of acute myeloid leukemia. Blood 1995; 85: 2289–302.

20. Viswanatha DS, Chen J, Liu PP, et al. Characterization and use of an antibody detecting the CBFb-SMMHC fusion protein in inv(16)/t(16;16)-associated acute myeloid leukemias. Blood 1998; 91: 1882–90.

A NEW WHO CLASSIFICATION OF NEOPLASTIC DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES. II. MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AND ACUTE MYELOID LEUKEMIAS

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

Summary. A new WHO classification of hematologic malignancies was recently proposed. In this classification, distinct diseases, variants and subtypes of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias are defined based on a combination of morphology, immunophenotype, and genetic and clinical features. The blast count, lineage commitment and level of differentiation of the neoplastic cells are the major markers of the categories recognized.

Key Words: myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemias, classification.