

О.О. Фільченков¹,
І.В. Абраменко²,
М.П. Завелевич¹

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

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

Ключові слова: Всесвітня організація охорони здоров'я, класифікація, мієлоїдні новоутворення, мієлодиспластичні синдроми, діагностика, прогноз.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.04.235>

МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ/СИНДРОМИ У П'ЯТОМУ ПЕРЕГЛЯДІ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН (2022 р.)

Мієлодиспластичні синдроми (МДС) становлять гетерогенну групу клональних мієлоїдних новоутворень, що виникають внаслідок порушень в гемопоетичних стовбурових клітинах. Діагностика МДС і дотепер становить значні труднощі. Класифікація МДС з часом зазнавала суттєвих змін та у нещодавно опублікованій оновленій класифікації ВООЗ 2022 р. гематолімфоїдних пухлин вперше були окреслені форми, що визначаються за генетичними аномаліями, а також уточнені й переглянуті форми МДС, які визначаються за морфологічними критеріями. Змін зазнала також класифікація МДС дитячого віку. Наведено характеристику цитопеній нез'ясованого генезу та клонального гемопоєзу невизначеного значення, які здатні до трансформації у МДС. Виділення форм МДС за молекулярно-генетичними ознаками вимагає нових підходів для діагностики, стратифікації ризику та лікування хворих. В огляді, який є продовженням серії статей в журналі "Онкологія", присвячених аналізу основних змін, які зазнала класифікація ВООЗ гематолімфоїдних пухлин п'ятого перегляду, проаналізовано оновлену класифікацію МДС в порівнянні з такою у попередньому виданні класифікації ВООЗ 2016 р. пухлин кровотворної і лімфоїдної тканин.

Мієлодиспластичні синдроми (МДС) поєднують гетерогенну групу клонально обумовлених захворювань кровотворної тканини пухлинної природи, що виникають з гемопоетичних стовбурових клітин і близьких до них клітин-попередників у кістковому мозку (КМ). Саме клональність процесу та ризик трансформації в гострі лейкозії обумовили визначення МДС в класифікації ВООЗ п'ятого перегляду як захворювань пухлинної природи. Ці ознаки є вирішальними для відокремлення МДС від транзиторних порушень кровотворення в морфологічному та функціональному плані, викликаних такими факторами як недостатність вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, хронічні запальні процеси, вплив алкоголю, наркотичних і токсичних (миш'як, свинець тощо) речовин, протипухлинних та противірусних препаратів. МДС характеризуються порушенням функції КМ, зокрема, неефективним кровотворенням, морфологічними диспластичними змінами в клітинах одного або кількох паростків гемопоєзу, що проявляється ознаками стійкої цитопенії (анемією, тромбоцитопенією та рідше нейтропенією або їх комбінаціями). Хворі на МДС мають різноманітні клінічні прояви, які варіюють від млявого перебігу до агресивного захворювання зі швидким прогресуванням до гострої мієлоїдної лейкозії (ГМЛ).

Попри значний обсяг епідеміологічних досліджень онкогематологічних захворювань в останні 30 років, дані про захворюваність та поширеність МДС (на відміну від багатьох інших форм новоутворень кровотворної тканини) все ще не можна вважати остаточними. До основних причин неповноти та суперечливості таких даних слід віднести складність діагностики та обліку захворювань цієї групи, часті зміни класифікації МДС, перегляд деяких критеріїв, що необхідні для зарахування до МДС та виділення окремих нозологічних форм у складі МДС [1]. Згідно з даними Національного інституту раку США, щорічний рівень захворюваності на МДС становить приблизно 4,6 на 100 тис. населення (6,3 — у чоловіків й 3,4 — у жінок) та стрімко зростає в осіб похилого віку (56,8 на 100 тис. осіб 80 років і старше: 85,1 — у чоловіків й 39,9 — у жінок) [2]. У дітей, підлітків та осіб молодших за 40 років МДС є вкрай рідкісним.

На жаль, об'єктивні статистичні дані про захворюваність на МДС та 5-річну виживаність таких хворих в Україні у Національному канцер-реєстрі відсутні. Така ситуація може бути пов'язана з тим, що впродовж тривалого часу статистичні служби медичних закладів України користувались Міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), в якій МДС відносили до ка-

тегорії D, що включає доброякісні новоутворення чи новоутворення невизначеного характеру. Однак у МКХ-11, перехід на яку рекомендовано ВООЗ з 1 січня 2022 року, МДС вже класифікують у розділі злоякісних новоутворень. Згідно з матеріалами останнього видання “Рак на п’яти континентах”, яке публікується у співпраці з Міжнародним агентством з дослідження раку, стандартизована захворюваність на МДС в Україні за 2013–2017 рр. становила 0,2 на 100 тис. для чоловіків та 0,1 на 100 тис. для жінок, що на порядок нижче показників багатьох європейських країн за той самий період [3]. Отже, в Україні існує значний недооблік випадків МДС, особливо серед осіб похилого віку, що занижує показники захворюваності на пухлини кровотворної та лімфоїдної тканин в цілому.

МДС — патологія старшої вікової групи, проте вона може зустрічатися й у молодшому віці, а зрідка у дітей (на них припадає < 5% усіх дитячих злоякісних гематологічних новоутворень [4]). Слід зауважити, що термін “МДС дитячого віку” (синоніми — “рефрактерна цитопенія дитячого віку”, “рефрактерна анемія дитячого віку”) визначає категорію захворювань, біологічно відмінних від МДС дорослих [5]. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 7–8 років, але захворювання може проявлятися у дітей будь-якого віку з приблизно однаковим співвідношенням хлопчиків та дівчаток [4]. Подібно до дорослих хворих на МДС, випадки МДС дитячого віку надзвичайно варіюють за клінічними ознаками, вмістом бластних клітин у КМ та периферичній крові (ПК), прогресуванням захворювання, що спонукало експертів ВООЗ у нещодавно опублікованій класифікації гематолімфоїдних пухлин (ВООЗ-ГЛП5) [6] виділити 3 окремих нозологічних форми цього захворювання (деталі будуть наведені нижче).

Діагностика МДС є однією з найскладніших проблем сучасної гематології [1]. Клінічні прояви МДС є неспецифічними. Захворювання зазвичай підозрюють на основі наявності цитопенії при рутинному аналізі зразків ПК. Критерії визначення цитопеній в класифікації ВООЗ-ГЛП5 залишилися незмінними: гемоглобін < 130 г/л у чоловіків та < 120 г/л у жінок (анемія); абсолютна кількість нейтрофільних лейкоцитів < $1,8 \times 10^9$ /л (лейкопенія); кількість тромбоцитів < 150×10^9 /л (тромбоцитопенія) [7].

Діагноз підтверджується проведенням цитологічного дослідження препаратів ПК і мазків із пунктату КМ, а також гістологічного (імуногістохімічного) вивчення трепанобіоптатів КМ. Ці процедури надають різну інформацію: аналіз препаратів пунктату КМ дозволяє детально оцінити морфологію клітин й відсоток бластів. Мінімальні діагностичні критерії МДС включають наявність в КМ ознак дисплазії не менш ніж у 10% клітин

хоча б однієї основної лінії кровотворення; не менш ніж 15% кільцевих сидеробластів або 5–19% мієлобластів. Вивчення трепанобіоптатів КМ дозволяє визначити клітинність і архітектуру КМ, ступінь виразності фіброзу, наявність аномальної локалізації гранулоцитарних клітин-попередників (ALIP) та присутність кластерів мегакаріоцитів та мікромегакаріоцитів (наявність мікромегакаріоцитів є найбільш специфічним показником дисплазії клітин мегакаріоцитарного ряду). Важливість вивчення трепанобіоптатів КМ відображена в новій класифікації ВООЗ-ГЛП5 [6], яка включає такі нозологічні форми, як гіпопластичний МДС та МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин та фіброзом; належне визначення таких форм потребує гістологічного дослідження.

Одним з важливих критеріїв діагнозу МДС є ознаки дисплазії хоча б в одному із паростків кровотворення. Ознаками дисплазії гранулоцитів вважають: зменшення кількості гранул в цитоплазмі не менш ніж на 2/3; псевдопельгеровська аномалія ядер (нейтрофіли з дводольчастими ядрами, з’єднані тонкою ниткою хроматину) та інші аномалії сегментації ядер (нерівномірна сегментація, гігантські ядерні сегменти); анізоцитоз та присутність гігантських нейтрофілів; аномальне злипання хроматину; наявність не менш ніж чотирьох гострих виступів/шипів ядерного хроматину. Основними ознаками дисмегакаріопоезу є мікромегакаріоцити з невеликою гранулярною цитоплазмою (розмір мікромегакаріоцитів приблизно збігається з розміром мієлоїдних клітин-попередників); мегакаріоцити середнього розміру з одним яйцеподібним, ексцентрично розташованим ядром (типова ознака МДС з низьким вмістом бластів та ізольованою 5q делецією); біунклеарні мегакаріоцити середнього та малого розміру; зрілі мегакаріоцити з численними невеликими округлими ядрами, розташованими на значній відстані одне від одного. Диспластичні зміни еритроїдного паростка кровотворення включають: наявність кільцевих сидеробластів; мегалобластоподібні риси; дво- та триядерні еритробласти; тільця Жоллі; еритробласти з дольчастими ядрами; проеритробласти з вакуолізованою цитоплазмою [8].

До найбільш поширених цитохімічних реакцій, необхідних для встановлення діагнозу та нозологічної форми МДС, слід віднести виявлення тривалентного заліза за Перлзом, яке необхідне для оцінки присутності та кількості кільцевих сидеробластів, фарбування ліпідів суданом чорним В або визначення активності мієлопероксидази, щоб переконатися у наявності клітин з паличками Ауера та оцінити гранулярність нейтрофілів, а також забарвлення цитоплазми еритробластів під час проведення PAS-реакції [9]. Результати цих та деяких інших цитохімічних реакцій можуть

бути корисними як для підтвердження діагнозу, так й для оцінки кількості паростків гемопоєзу з дисплазією.

Встановлення діагнозу МДС може бути ускладнено при наявності нерізко вираженої цитопенії та дисплазії середньої інтенсивності. У таких випадках може бути корисним встановлення клонональності на основі виявлення аномалій хромосом. Класичним підходом до проведення цитогенетичного аналізу залишається метод G-диференційного фарбування хромосом, однак у деяких випадках (наприклад, 5q⁻ синдрому) рекомендується використовувати метод флюоресцентної гібридизації *in situ* (англ. Fluorescence *In Situ* Hybridization, FISH). Втім проводити FISH-дослідження всім пацієнтам, не чекаючи на отримання результатів каріотипування, вважається недоцільним. Цитогенетичний аналіз також має важливе незалежне значення для оцінки прогнозу перебігу захворювання, а в деяких підгрупах пацієнтів для вибору найбільш ефективного лікування [10]. В *табл. 1* представлено вплив окремих цитогенетичних аномалій на ризик трансформації в ГМЛ та загальне виживання за даними обстеження 2754 хворих на МДС [10].

Вважалося, що імунофенотипування може займати лише обмежене місце в діагностиці МДС, оскільки результати аналізу фенотипу свідчать про аномальне дозрівання гематopoетичних клітин і не є специфічними для МДС [11]. Однак, при використанні багатоколірної проточної цитометрії з широкою панеллю антитіл можна отримати важливу інформацію для діагностики МДС у хворих, у яких відсутні переконливі морфологічні докази цього діагнозу [12]. Імунофенотипування також можна провести імуногістохімічним методом у трепанобіоптатах КМ [9].

До МДС-асоційованих імунофенотипових особливостей відносять:

- підвищення кількості гранулоцитів з низькою експресією антигену CD16 або антигенів CD16 та CD11b (в нормі присутні на зрілих гранулоцитах);
- зниження кількості CD13⁺CD16⁺ гранулоцитів;
- знижена експресія або відсутність експресії антигену CD10 на гранулоцитах;
- аберантна експресія антигенів CD64, CD10, CD56 на нейтрофілах;
- аберантна експресія антигенів лімфоїдних клітин (CD2, CD5, CD7, CD19) на міелоїдних клітинах-попередниках;
- підвищення кількості CD34⁺ клітин, більшість яких комітована до диференціювання у напрямку міелоїдного ряду (CD38⁺HLA-DR⁺CD13⁺CD33⁺);
- значно знижена експресія антигену CD71 на глікофорин А-позитивних еритроїдних клітинах-попередниках;
- збільшення вмісту незрілих еритроїдних клітин (CD117⁺ або CD105⁺) [13].

Після відкриття численних генетичних мутацій у хворих на МДС як доповнення до інших діагностичних засобів можуть бути використані сучасні молекулярно-генетичні методи. Наприклад, секвенування наступного покоління (англ. Next Generation Sequencing, NGS) дозволяє виявляти генетичні мутації, що впливають на епігенетичні регулятори (*TET2*, *IDH1/2*, *DNMT3A*), модифікатори хроматину (*ASXL1*, *EZH2*), фактори сплайсингу РНК (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), фактори транскрипції (*TP53*, *RUNX1*, *GATA2*), адаптери сигнальних каскадів (*NRAS*, *KRAS*, *JAK2*, *CBL*) та компоненти когезинового комплексу (*STAG2*,

Таблиця 1

Значення цитогенетичних аномалій для прогнозу перебігу МДС (адаптовано з [10])

Групи прогнозу	Частота, %	Кількість хромосомних аномалій			Медіана загального виживання, міс.	Медіана трансформації в ГМЛ, міс.
		1	2	≥ 3		
Дуже сприятливий	2,9	del(11q), -Y	—	—	60,8	Не досягнута
Сприятливий	65,7	del(5q), del(12p), del(20q) або аномалій немає	В тому числі del(5q)	—	48,6	Не досягнута
Проміжний	19,2	del(7q), +8, i(17q), +19 або інші	Інші	—	26,0	78,0
Несприятливий	5,4	inv(3), t(3q), del(3q)	В тому числі -7, del(7q)	3	15,8	21,0
Дуже несприятливий	6,8	—	—	> 3	5,9	8,2

RAD21) [14, 15]. Окрім додаткової ролі генетичних маркерів для встановлення клональності патологічного процесу та полегшення визначення окремих нозологічних форм МДС, геномне профілювання виявилось вкрай інформативним для оцінки прогнозу перебігу захворювання та вибору тактики лікування хворих [16].

Прогрес у розумінні клітинних та молекулярних механізмів виникнення МДС та їх трансформації у гострі лейкомії, результати численних клінічних досліджень сприяли розробці та перегляду загально визнаних класифікацій МДС, яких у період між 1982 та 2022 роками було запропоновано не менше шести (більш детально розглянуто у наступному розділі). За цей час перегляду та оновленню піддавалися основні діагностичні критерії, необхідні для віднесення мієлоїдних новоутворень до групи МДС, виділення окремих нозологічних форм у складі МДС, відбувалися вилучення чи перегляд назви “застарілих” форм, уточнення назви і характеристики нозологій, раніше визначених як тимчасові, вводилися нові форми та підтипи МДС. Впровадження таких класифікацій як міжнародних стандартів у клінічну практику принесло безперечну користь. Класифікація ВООЗ-ГЛП5 (2022), яка розроблялась впродовж близько п’яти років, є подальшим систематичним розвитком принципів, закладених в її попередніх виданнях. Метою даного огляду є перелік та пояснення основних змін у класифікації ВООЗ-ГЛП5 щодо МДС як практичних настанов, необхідних для діагностики, прогнозу перебігу захворювання та прийняття рішення щодо лікування хворого.¹

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИХ НОВОУТВОРЕНЬ/СИНДРОМІВ. ЕВОЛЮЦІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦІЄЇ ГРУПИ

Починаючи з 1900 р., у спеціалізованій літературі час від часу з’являлися повідомлення щодо випадків гематологічних захворювань з ознаками анемії та мієлодисплазії (*табл. 2*), які не відносили до категорії злоякісних новоутворень. Лише у 1976 р. франко-американо-британська (ФАБ) група гематологів запропонувала критерії, що дозволяли відрізнити стани, які визначалися як “дисмієлопоетичні синдроми”, від гострих лейкомії [14]. Найпоширенішими типами дисмієлопоетичних синдромів були зазначені рефрактерна анемія з надлишком бластів (РАНБ) та хронічна мієломоноцитарна лейкомія (ХММЛ). Через кілька років ФАБ група розробила формальну класифікацію дисмієлопоетичних синдромів, які отримали нову назву — “мієлодиспластичні

синдроми” (МДС) [15]. Запропонована класифікація ґрунтувалась на результатах морфологічного дослідження препаратів КМ та ПК, а також цитохімічної реакції виявлення заліза по Перлсу. Згідно ФАБ-класифікації стали виділяти 5 основних підтипів МДС: рефрактерна анемія (РА), РА з кільцевими сидеробластами (РАКС), РАНБ, РАНБ у стадії трансформації (РАНБ-Т) та ХММЛ. При цьому приблизно у 50% хворих на МДС було діагностовано РА або РАКС, тоді як діагноз РАНБ-Т було встановлено лише у 8% випадків [15]. Загалом ФАБ-класифікація стала широко визнаною основою у визначенні окремих нозологічних форм МДС, сприяла їх розпізнаванню, покращенню діагностики та лікування хворих цієї групи. Окрім того, завдяки ФАБ-класифікації стало можливим прогнозувати строки виживаності хворих та ризик прогресування до ГМЛ з більш сприятливим прогнозом для пацієнтів з РА та РАКС порівняно з іншими нозологічними формами МДС.

Згодом експертами ВООЗ була запропонована нова класифікація МДС [33], заснована на значній модифікації пропозицій ФАБ групи з урахуванням нових знань щодо цитогенетичних аномалій, що лежать в основі патогенезу МДС. РАНБ-Т та ХММЛ були вилучені з нової класифікації, а РАНБ було розподілено на РАНБ-1 (5–9% бластів у КМ) і РАНБ-2 (10–19% бластів у КМ). Крім того, у класифікаційну панель, крім РА і РАКС, були додатково введені рефрактерна цитопенія з мультилінійною дисплазією (РЦМД), РЦМД з кільцевими сидеробластами та МДС неуточнений. МДС з делецією довгого плеча 5-ї хромосоми (5q⁻ синдром) як єдиною хромосомною аномалією також виділили в окрему нозологічну форму. Вилучені форми РАНБ-Т і ХММЛ були переведені в категорію мієлодиспластичних/мієлопроліферативних новоутворень (МДС/МПН). Суттєвою відмінністю класифікації ВООЗ від попередньої класифікації МДС ФАБ групи стало наступне положення: якщо в КМ або ПК спостерігається $\geq 20\%$ бластних клітин, то такі випадки класифікувалися як ГМЛ, а не МДС, хоча згідно ФАБ-класифікації ГМЛ слід було діагностувати, якщо вміст бластних клітин в КМ становить $\geq 30\%$.

Переглянута у 2008 р. класифікація пухлинних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин ВООЗ ґрунтувалась на визначенні відсоткового вмісту бластів у КМ та ПК, типу та ступеню диспластичних змін у клітинах еритробластичного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного рядів, даних каріотипування та молекулярно-генетичного аналізу, що дозволило чіткіше виділяти гомогенні підгрупи МДС [35]. Відповідно до нової класифікації ВООЗ почали виділяти такі основні форми МДС: рефрактерна цитопенія з однолінійною дисплазією (РА, рефрактерна нейтропенія, рефрактерна тромбоцитопенія), РАКС, РЦМД,

¹ Стаття є продовженням публікацій, присвячених аналізу основних змін, які зазнала класифікація ВООЗ гематолімфоїдних пухлин п’ятого перегляду (2022 р.) [67, 68].

Основні етапи вивчення мієлодиспластичних новоутворень/синдромів та створення класифікацій МДС

Рік	Повідомлення та події	Джерело
1900	Випадок прогресуючої анемії з лейкомічними змінами у формулі крові	[17]
1904	Випадок лейкоанемії	[18]
1934	Випадки апластичної анемії	[19]
1938	Випадки рефрактерної анемії	[20]
1941	Випадки хронічного еритробластозу (еритремічного мієлозу)	[21]
1949	Випадки передлейкемічної анемії	[22]
1951	Випадки рефрактерної анемії у дітей	[23]
1956	Випадки рефрактерної анемії з сидеробластами	[24]
1963	Випадки безсимптомної (smoldering) гострої лейкомії	[25]
1970	Випадки рефрактерної анемії з надлишком мієлобластів	[26]
1973	Випадки передлейкемічного синдрому	[27]
1974	Випадки часткового мієлобластозу	[28]
1975	Випадки олігобластної лейкомії	[29]
1976	Запропоновано першу класифікацію гострих лейкомії (ФАБ-класифікація) та визначено поняття “дисмієлопоетичні синдроми”	[30]
1982	ФАБ групою запропоновано формальну класифікацію МДС, яка включала 5 нозологічних форм	[31]
1997	Запропоновано Міжнародну бальну систему для прогнозу МДС (IPSS)	[32]
2002	Переглянуто класифікацію ВООЗ мієлоїдних новоутворень (III видання); визначено 8 нозологічних форм МДС	[33]
2007	Запропоновано прогностичну бальну систему ВООЗ для МДС (WPSS)	[34]
2009	Переглянуто класифікацію ВООЗ мієлоїдних новоутворень і гострих лейкомії (IV видання); визначено 10 нозологічних форм МДС	[35]
2012	Переглянуто Міжнародну бальну систему для прогнозу МДС (IPSS-R)	[36]
2014	Запропоновано рекомендації щодо інтеграції результатів проточної цитометрії до класифікації ВООЗ МДС	[37]
2016	Переглянуто класифікацію ВООЗ мієлоїдних новоутворень і гострих лейкомії (переглянуте IV видання); визначено 10 нозологічних форм МДС	[38]
2022	Запропоновано Міжнародну молекулярну бальну систему для прогнозу МДС (IPSS-M)	[16]
2022	Переглянуто класифікацію ВООЗ гематолімфоїдних новоутворень (V видання) та визначено 11 нозологічних форм МДС	[6]
2022	Запропоновано класифікацію МДС у МКК-МНГЛ; визначено 15 нозологічних форм МДС	[39]

РАНБ-1, РАНБ-2, МДС неуточнений, МДС, асоційований з ізольованою делецією 5q (del(5q)) та рефрактерна цитопенія дитячого віку (РЦДВ). Опублікована у 2016 р. класифікація мієлоїдних новоутворень і гострих лейкомії [38], яка отримала назву “Переглянуте 4-те видання класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин” (ВООЗ-ПКЛТ4), до найважливіших критеріїв для виділення окремих форм МДС відносить не той чи інший тип цитопенії, а ступінь виразності диспластичних змін і відсотковий вміст бластів в КМ та ПК. У змінений термінології різних форм МДС були вилучені такі найменування як “рефрактерна анемія” та “рефрактерна цитопенія”. Вони замінені такими термінами як “МДС з однолінійною дисплазією” або “МДС з мультилінійною дис-

плазією”, “МДС з кільцевими сидеробластами та однолінійною дисплазією”, “МДС з кільцевими сидеробластами та мультилінійною дисплазією”, “МДС з надлишком бластів”, “МДС з цитогенетичною аномалією del(5q)”. Як попередня (умовна) нозологічна форма в новій класифікації ВООЗ збереглася форма РЦДВ.

Починаючи з 1997 р., було розроблено та запропоновано для клінічного застосування декілька Міжнародних бальних систем з оцінки прогнозу та вибору тактики лікування хворих на МДС (див. *табл. 1*), які включають IPSS, WPSS (2007), IPSS-R (2012) та IPSS-M (2022). Система IPSS-R вважається найбільш поширеною та передбачає поділ дорослих хворих з вперше встановленим діагнозом МДС на 5 категорій ризику. Залежно

від суми балів, якими оцінюється кількість бластів у КМ, категорія цитогенетичного ризику та кількість уражених ліній мієлопоезу, запропоновано розрізняти дуже високий ($> 6,0$ балів), високий ($> 4,5-6,0$), проміжний ($> 3,0-4,5$), низький ($> 1,5-3,0$) та дуже низький ($\leq 1,5$) ризику, при яких медіана загальної виживаності відповідно становить 0,8; 1,6; 3,0; 5,3 та 8,8 року. Важливо підкреслити, що згідно зі шкалою IPSS-R, терміни трансформації МДС до ГМЛ у 25% пацієнтів категорії дуже високого ризику становлять 0,7 року, а категорії низького ризику — 10,8 року [36].

Нещодавнє дослідження 152 генів, проведене з використанням методів секвенування у 2957 хворих на МДС, дозволило у 94% випадків виявити одну або більше мутацій, що мають патогенетичне значення [16]. Отримані результати сприяли формулюванню Міжнародної молекулярної бальної системи для прогнозу МДС (IPSS-M). Автори IPSS-M запропонували для клінічної практики перелік із 31 гена як мінімальну генну панель для належної оцінки прогнозу перебігу захворювання та прийняття рішення щодо вибору терапевтичного втручання. Відповідно до бальної шкали IPSS-M, дорослі хворі на МДС поділяються на 6 категорій: дуже високого, високого, високого проміжного, низького проміжного, низького та дуже низького ризику. Різні категорії ризику виявляли чітку кореляцію із медіаною загальної виживаності (від 1,0 року у групі дуже високого ризику до 10,6 року — у групі низького ризику [16]). Хоча система IPSS-M продемонструвала кращу прогностичну точність за всіма довгостроковими клінічними показниками порівняно з системою IPSS-R, молекулярне тестування поки не стало рутинним лабораторним дослідженням через високу вартість та відсутність відповідної інфраструктури.

Остання класифікація ВООЗ-ГЛП5 продовжує базуватися на багатьох клініко-патологічних параметрах, але з уточненням діагностичних критеріїв й акцентом на терапевтичних та/або прогностично дієвих маркерах [6]. ВООЗ-ГЛП5 класифікує мієлодиспластичні новоутворення (синдроми) як захворювання, що визначаються за генетичними аномаліями або за морфологією. ВООЗ-ГЛП5 має більшу кількість нозологічних форм МДС (порівняно з попередньою класифікацією), що дозволяє виділяти гомогенні групи хворих, для яких прогноз можна зробити з більшою точністю. Майже одночасно з ВООЗ-ГЛП5 була опублікована інша класифікація мієлоїдних новоутворень і гострих лейкемій, автори якої не були афілійовані із ВООЗ. Вона отримала назву “Міжнародна консенсусна класифікація мієлоїдних новоутворень і гострих лейкемій (МКК-МНГЛ)” [39]. Слід зазначити існування певних розбіжностей у визначенні окремих нозологічних груп між МКК-МНГЛ та ВООЗ-ГЛП5, які є темою іншого аналітичного

огляду. Основні положення оновленої класифікації ВООЗ-ГЛП5 щодо МДС та ключові зміни у порівнянні з ВООЗ-ПКЛТ4 будуть проаналізовані у наступному розділі.

МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ/СИНДРОМИ У П'ЯТОМУ ПЕРЕГЛЯДІ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН

Перш за все слід зазначити перегляд термінології, який відбувся у ВООЗ-ГЛП5 порівняно з ВООЗ-ПКЛТ4: замість поняття “мієлодиспластичні синдроми” вводиться термін “мієлодиспластичні новоутворення” (хоча скорочення МДС у визначенні всіх окремих нозологічних форм залишається без змін), щоб підкреслити зловиясний характер цих захворювань. Додатковою модифікацією є уточнена термінологія для розрізнення між МДС з низьким вмістом бластних клітин у КМ та МДС зі підвищеним вмістом бластних клітин у КМ (відповідно менше або понад 5% клітин). У ВООЗ-ГЛП5 описано 11 різних форм МДС, з яких 9 нозологій є новими. Оновлена класифікація ВООЗ поділяє МДС на три основні категорії: МДС, що визначаються за генетичними аномаліями (3 форми), морфологічно визначені МДС (5 форм) та МДС дитячого віку (МДСДВ; 3 форми).

Окремо від МДС виділено форми “клональна цитопенія невизначеного значення (англ. *Clonal Cytopenia of Unknown Significance, CCUS*)” та “клональний гемопоєз з невизначеним потенціалом (англ. *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential, CHIP*)”, що є важливим з погляду диференційної діагностики з МДС. CHIP визначають за наявністю мутацій генів з частотою варіантних алелів (англ. Variant Allele Frequency, VAF) $\geq 2\%$ ($\geq 4\%$ для Х-зчеплених генів у чоловіків), які асоційовані з онкогематологічними захворюваннями мієлоїдного походження, в осіб без діагностованих гематологічних захворювань та цитопеній. CCUS визначають як CHIP з наявністю тривалих цитопеній, які не можуть бути пояснені гематологічними та негематологічними станами та які не відповідають діагностичним критеріям мієлоїдних захворювань. Такі цитопенії зберігаються протягом 4 міс. або довше і характеризуються відсутністю морфологічних ознак дисплазії (виявляються менш ніж у 10% клітин трьох ліній гемопоєзу) при дослідженні КМ [40]. CCUS розглядається як можливий попередник МДС.

Молекулярну природу CHIP, CCUS та їх зв'язок з МДС стало можливим з'ясувати завдяки застосуванню технології NGS в осіб з цитопеніями, генез яких залишається нез'ясованим. При цих станах, як і при МДС, переважно визначаються мутації генів епігенетичних регуляторів, генів реакції на пошкодження ДНК й генів факторів сплайсингу РНК, які необхідні для підтримки функціонування гемопоетичних стовбурових

клітин і клітин-попередників, а саме *DNMT3A*, *TET2* та *ASXL1* (виявляються найчастіше), а також *SRSF2*, *ZRSR2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *IDH1/2*, *RUNX1*, *EZH2*, *JAK2*, *CBL*, *KRAS*, *CUX1*, *TP53* [41]. CCUS, на відміну від CHIP, має високий ризик трансформації у мієлоїдні новоутворення. Наявність множинних мутацій, VAF $\geq 10\%$ та анемія середньої тяжкості (гемоглобін < 9 г/дл) зазвичай асоціюються зі швидким прогресуванням до МДС [42]. Тому пацієнти з CCUS, навіть за відсутності ознак дисплазії КМ, повинні перебувати під відповідним контролем за змінами загальних показників ПК. Слід звернути увагу на схожість за біологічними та прогностичними ознаками між CCUS із високим ризиком та МДС з низьким ризиком, які наразі довільно розділені за відсутністю або наявністю у КМ значних диспластичних змін [43]. Включення CCUS та деяких інших нових форм МДС у ВООЗ-ГЛП5 усуває потребу у вживанні терміну “МДС некласифікований” ($< 5\%$ бластів у КМ та $\leq 1\%$ у ПК), який використовувався у класифікації ВООЗ-ПКЛТ4.

Критерії диференційної діагностики МДС і цитопеній невизначеного значення наведені в табл. 3.

Діагностичні критерії для різних форм МДС представлені у табл. 4. До категорії **мієлодиспластичних новоутворень, що визначаються за генетичними аномаліями**, віднесено MDS-5q, MDS-*SF3B1* та MDS-bi*TP53*. Форма “МДС з del(5q) як єдиною хромосомною аномалією”² (яка використовувалася у класифікації ВООЗ-ПКЛТ4) відтепер одержала назву “**МДС з низьким вмістом бластних клітин та ізольованою делецією 5-ї хромосоми (MDS-5q)**”. Критерії для визначення MDS-5q не зазнали змін у порівнянні з попередньою класифікацією: наявність макроцитарної анемії, нечутливої до дії еритропоєтину, знижена або незмінена кількість лейкоцитів, незмінена або підвищена кількість тромбоцитів (тромбоцитоз у 30–50% випадків),

при дослідженні КМ: ознаки дизеритропоєзу, наявність мегакаріоцитів з недольчастими або гіподольчастими ядрами, низька кількість бластних клітин ($< 5\%$), тілець Ауера; виявлення делеції довгого плеча 5-ї хромосоми, що виникає ізольовано або з однією додатковою цитогенетичною аномалією (окрім моносомії 7 або делеції довгого плеча 7-ї хромосоми). За шкалою IPSS-R належить до групи низького або дуже низького ризику трансформації в ГМЛ (25% протягом 9,4 року).

Досягнення в молекулярному тестуванні продемонстрували, що мутації гена *SF3B1* (кодує субодиницю 1A фактора сплайсингу 3B (англ. Splicing Factor 3B Subunit 1A) — основного компонента сплайсосоми) є найпоширенішими у дорослих хворих на МДС і пов’язані з наявністю кільцевих сидеробластів [45]. Приблизно 90% хворих на МДС з кільцевими сидеробластами мають одночасно й мутації гена *SF3B1*. На цій підставі остання класифікація ВООЗ-ГЛП5 визначила новий генетичний підтип: “**МДС із низьким вмістом бластів та мутаціями *SF3B1* (MDS-*SF3B1*)**” [6]. Критеріями діагностики є $\geq 5\%$ кільцевих сидеробластів у КМ за наявності мутації *SF3B1*. Хоча зазвичай кількість сидеробластів перевищує 15%, S. Mortuza та співавт. показали, що у 15,4% хворих на MDS-*SF3B1* вміст кільцевих сидеробластів становив 5–14%, а у 10,3% був нижчий за 5% [46]. Це дослідження демонструє, що якщо використовувати як критерій тільки виявлення у КМ $\geq 15\%$ кільцевих сидеробластів, належний діагноз можуть не отримати близько 25% хворих на МДС. Хворі на МДС із мутацією гена *SF3B1* це частіше жінки, переважно літнього віку, мають відносно сприятливий прогноз (медіана загального виживання 69 міс.) і менший ризик прогресування до ГМЛ. Основними проявами є рефрактерна анемія та ознаки дизеритропоєзу у КМ. За даними М.М. Patnaik та співавт. [47] фактичний відсоток кільцевих сидеробластів у КМ хворих на МДС із низьким вмістом бластних клітин немає прогностичного значення, однак частина дослідників вказують, що хворі з вмістом

² В літературі зустрічається формальний термін “МДС з ізольованою del(5q)”.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика CHIP (клональний гемопоєз з невизначеним потенціалом), ICUS (ідіопатична цитопенія невизначеного значення) та CCUS (клональна цитопенія невизначеного значення) (адаптовано з [44])

Ознаки	CHIP	ICUS	CCUS
Цитопенія	Немає	Присутня	Присутня
Дисплазія	Немає	Немає або мінімальна (недіагностична для МДС)	Немає або мінімальна (недіагностична для МДС)
Соматичні мутації	Визначаються з частотою VAF $\geq 2\%$ (найчастіше <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i>)	Не визначаються	Визначаються як при CHIP
Ризик прогресії в МДС/ГМЛ	Дуже низький (0,5–1% на рік)	Дуже низький	До 80% протягом 5 років, залежить від мутаційного профілю

**Діагностичні критерії для мієлодиспластичних новоутворень/синдромів
у п'ятому перегляді класифікації ВООЗ (2022 р.) гематолімфоїдних пухлин (адаптовано з [6])**

Нозологічна форма	Кількість бластів	Цитогенетичні порушення	Мутації генів
<i>Мієлодиспластичні новоутворення, що визначаються за генетичними аномаліями</i>			
МДС з низьким вмістом бластних клітин та ізольованою делецією 5q (MDS-5q)	<5% у КМ та <2% у ПК	Делеція 5q окремо або з однією іншою аномалією, відмінною від моносомії 7-ї хромосоми або делеції 7q	Ген <i>SF3B1</i>
МДС з низьким вмістом бластних клітин та мутацією <i>SF3B1</i> (MDS- <i>SF3B1</i>)		Відсутність делеції 5q, моносомії 7-ї хромосоми або складний каріотип (≥ 3 хромосомних аномалій)	
МДС з біалельною інактивацією <i>TP53</i> (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% у КМ та ПК	Зазвичай складні	Дві або більше мутацій <i>TP53</i> або одна мутація з ознаками втрати числа копій <i>TP53</i> або втрата гетерозиготності локусів гена <i>TP53</i>
<i>Мієлодиспластичні новоутворення, що визначаються за морфологією</i>			
МДС з низьким вмістом бластних клітин (MDS-LB)	<5% у КМ та <2% у ПК		
Гіпопластичний МДС (MDS-h)			
МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин (MDS-IB1)	5–9% у КМ або 2–4% у ПК		
МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин (MDS-IB2)	10–19% у КМ або 5–19% у ПК або наявність клітин з паличками Ауера		
МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин та фіброзом (MDS-f)	5–19% у КМ; 2–19% у ПК		
<i>Мієлодиспластичні новоутворення дитячого віку (МДСДВ)</i>			
МДСДВ з низьким вмістом бластних клітин (сMDS-LB)	<5% у КМ та <2% у ПК		
Гіпоцелюлярний (сMDS-LB-h)			
Неуточнений (сMDS-LB, NOS)			
МДСДВ зі збільшеним вмістом бластних клітин (сMDS-IB)	5–19% у КМ; 2–19% у ПК		

кільцевих сидеробластів у КМ < 15% мають коротшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, у яких кількість кільцевих сидеробластів становить $\geq 15\%$ (медіана 41 та 76 міс., відповідно) [48].

Термін “МДС із низьким вмістом бластів та кільцевими сидеробластами (MDS-LB + RS)” залишається як альтернатива у випадках, коли кількість сидеробластів $\geq 15\%$, але мутації *SF3B1* відсутні.

Виділення варіанту MDS-*SF3B1* має прогностичне значення. Мутації гена *SF3B1* асоційовані з більш тривалим періодом загального виживання хворих та зниженням ризику трансформації в ГМЛ, тоді як наявність кільцевих сидеробластів без мутацій гена *SF3B1* не впливає на ці показники [49].

Новим варіантом МДС, виділеним в класифікації ВООЗ-ГЛП5, є “МДС з біалельною інактивацією гена *TP53* (MDS-bi*TP53*)”. Мутації гена *TP53* визначаються приблизно у 10% хворих на МДС і у 2/3 хворих вони є біалельними. Критеріями діагнозу MDS-bi*TP53* є наявність більш ніж одної мутації гена *TP53*; або VAF > 60% за наявності одної *TP53* мутації; або наявність одної мутації *TP53* в комплексі з делецією 17p [50]. Варіант характеризується підвищеним вмістом бластів в КМ, складним каріотипом (кількість хромосомних аномалій 3 чи більше), високим індексом за шкалою IPSS, вкрай несприятливим прогнозом перебігу (медіана загального виживання 5–10 міс., високий ризик трансформації в ГМЛ), поганою відповіддю на терапію. В частині випадків захворювання має

вторинний характер (тобто індуковане терапією) [51, 52].

Категорія **мієлодиспластичні новоутворення, що визначаються за морфологією**. За низького відсотка бластних клітин (< 5% у КМ та < 2% у ПК) виділяють два морфологічних варіанти: **МДС з низьким вмістом бластних клітин (MDS-LB)** та **гіпопластичний МДС (MDS-h)**. Діагноз MDS-LB встановлюється за відсутністю наступних ознак: делеції 5q, мутацій гена *SF3B1*, кільцевих сидеробластів при немутованому гені *SF3B1* (MDS-LB + RS), гіпоплазії КМ (MDS-h). Прогноз залежить від ступеня цитопенії.

Нова форма **“гіпопластичний МДС (MDS-h)”**, яка представлена у ВООЗ-ГЛП5, характеризується зниженням клітинності КМ (клітинність з урахуванням віку < 30% для пацієнтів < 70 років та < 20% для пацієнтів ≥ 70 років). Слід зазначити, що для діагностики MDS-h краще проводити гістологічне дослідження трепанобіоптатів, ніж оцінювати клітинність КМ цитологічно. На MDS-h припадає приблизно 10–15% випадків МДС. Порівняно з хворими на МДС, які мають нормо- або гіперклітинний КМ, для пацієнтів з МДС-h характерні більш виражені нейтропенія та тромбоцитопенія, менший відсоток бластних клітин, менше випадків з аномальним каріотипом [53]. Близько 35% хворих мають соматичні мутації (найчастіше в генах *PIGA*, *TET2*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *NPM1*, *ASXL1*, *STAG2* й *APC*). Попри генетичну гетерогенність, випадки MDS-h можуть мати сприятливий прогноз, й такі хворі можуть більш ефективно реагувати на імуносупресивну терапію порівняно з іншими формами МДС. У цьому зв'язку інтерес представляють дані італійських авторів, які виявили у 10 з 12 обстежених хворих на MDS-h клональну експансію природних кілерів (CD3⁺, CD16^{bright}, CD56^{+/–}) або цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD3⁺, CD8⁺, CD57⁺, CD56[–], CD16^{+/–}), що свідчить на користь присутності імунного компонента в патогенезі захворювання [54].

Досить часто виникає необхідність проведення диференційної діагностики MDS-h з апластичною анемією, автоімунними порушеннями, токсичною мієлопатією. Нещодавно повідомлялося про підвищення відсотка мієлоїдних клітин-попередників КМ та зрілих лімфоцитів КМ у пацієнтів з MDS-h порівняно з хворими на апластичну анемію, що може значно допомогти розрізнити ці захворювання, які мають спільні клінічні та патологічні ознаки [55].

В ретроспективному дослідженні, проведеному на базі реєстру випадків МДС у Дюссельдорфі, було визначено прогностичне значення окремих форм МДС [56]. В *табл. 5* представлено загальну виживаність хворих та частоту трансформації в ГМЛ у випадках MDS-LB. Ці результати підкреслюють важливість точної діагностики окремих

варіантів захворювання з використанням додаткових методів обстеження хворих.

Два морфологічних варіанти **“МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин” — MDS-IB1 та MDS-IB2** — діагностуються за збільшеним відсотком бластних клітин у КМ та ПК (див. *табл. 4*). 20% бластів залишено як порогове значення для диференційної діагностики ГМЛ та МДС з огляду на те, що зниження граничного відсотка бластних клітин до 10% несе ризик надмірного лікування. Однак, за наявності чітких маркерних мутацій випадки захворювання розцінюються як ГМЛ, незважаючи на менший, ніж 20%, вміст бластів. До таких варіантів ГМЛ віднесено випадки з перебуваннями генів *KMT2A*, *MECOM* і *NUP98*, а також виключений із МДС варіант з мутаціями гена *NPM1*. Крім того, у класифікації ВООЗ-ГЛП5 підкреслюється, що з терапевтичних міркувань MDS-IB2 можна розглядати як еквівалент ГМЛ, коли це доречно.

Серед випадків MDS-IB1 і MDS-IB2 у ВООЗ-ГЛП5 виділена окрема нозологічна форма **“МДС зі збільшеним вмістом бластних клітин та фіброзом (MDS-f)”** через більш несприятливий перебіг захворювання. Критерієм віднесення до цієї форми є наявність помірного (MF-2) або важкого (MF-3) ступеня фіброзу КМ за гістологічним дослідженням трепанобіоптатів [58], що визначається у 10–20% хворих на МДС [59]. Хворі на MDS-f це переважно чоловіки молодшого віку з більш вираженими цитопеніями. Клональні цитогенетичні аномалії включають моносомію 7, моносомію 5 й

Таблиця 5

Прогностичне значення окремих варіантів МДС з низьким вмістом бластних клітин в КМ та ПК (адаптовано з [56])

Варіант	Медіана загального виживання, міс.	Частота випадків трансформації в ГМЛ, %
MDS-5q	76	12
MDS- <i>SF3B1</i> з однолінійною дисплазією	223	2
MDS- <i>SF3B1</i> з мультилінійною дисплазією	114	2
MDS-LB + RS з однолінійною дисплазією	65	2
MDS-LB + RS з мультилінійною дисплазією	40	8
MDS-LB з однолінійною дисплазією	69	4
MDS-LB з мультилінійною дисплазією	41	11
MDS-h	45*	13

Примітка: * за даними H.-Yu. Lu та співавт. [57] медіана загального виживання при MDS-h становить 185 міс., тоді як при інших формах МДС збігається з даними K. Nacht kamp та співавт. [56].

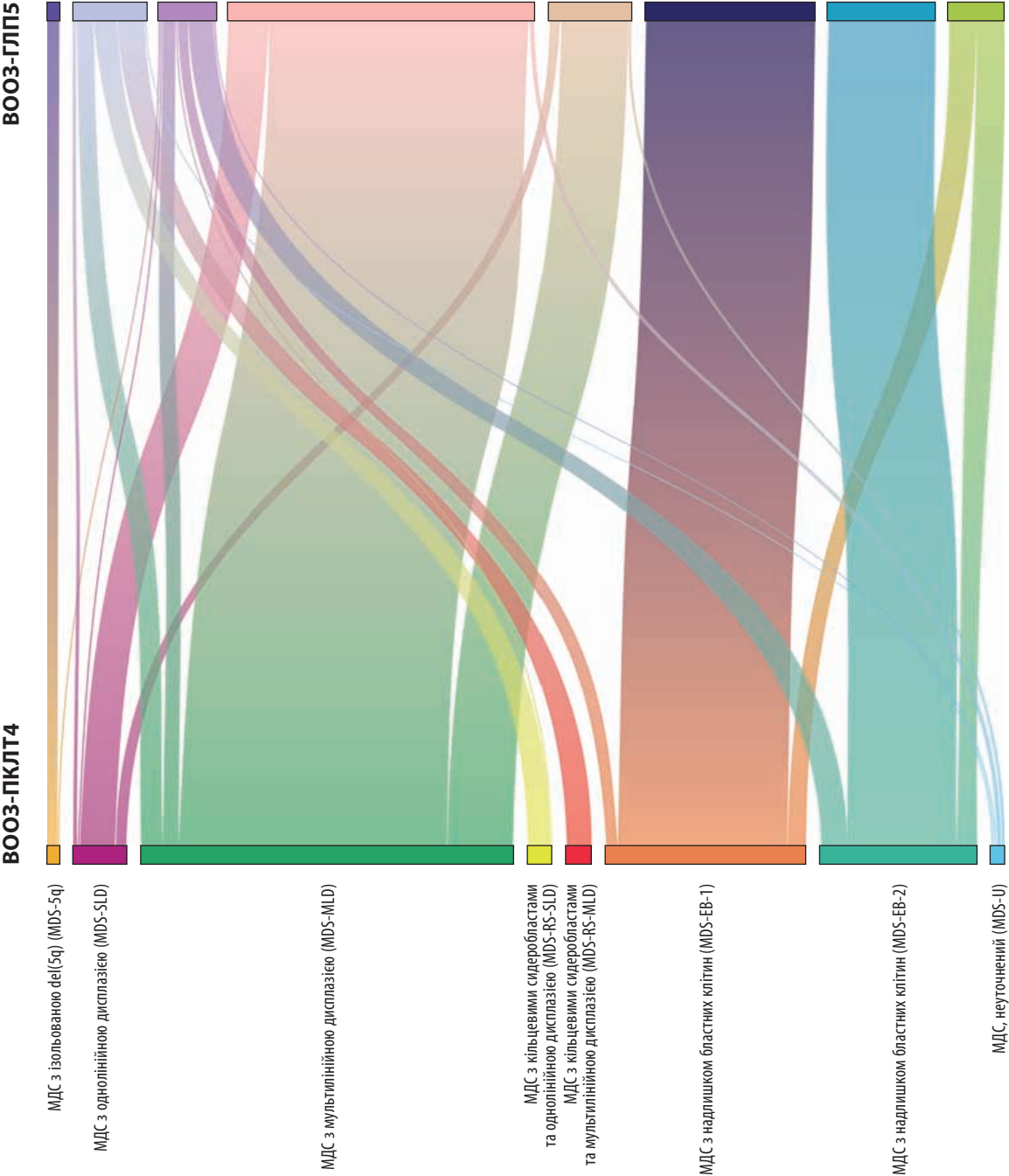


Рисунок. Порівняння стратифікації хворих за формами мієлодиспластичних новоутворень/синдромів, діагностованих за критеріями переглянутого 4-го (BOO3-ПКЛТ4) та 5-го (BOO3-ГЛП5) видань класифікації BOO3 (адаптовано з [66]). Діагнози хворим були встановлені відповідно до BOO3-ПКЛТ4 з наступним переглядом відповідно до BOO3-ГЛП5

моносомію 17 [59]. Складні зміни каріотипу частіше виявляють у хворих на MDS-f з MF-3, ніж у хворих з MF-2 (31% проти 16%, $p=0,002$) [60]. Порівняно з хворими без фіброзу КМ, при MDS-f частіше виявляються мутації генів *TP53* (моноалельні), *SETBP1* й *JAK2*, тоді як мутації генів *STAG2* та *TET2* зустрічаються значно рідше [61]. Необхідна диференційна діагностика з первинним мієлофіброзом. Хоча згідно зі шкалою IPSS-R при визначенні категорії ризику та прогнозу перебігу захворювання на МДС оцінка фіброзу КМ не враховується, у декількох дослідженнях ступінь фіброзу КМ була визнана незалежним фактором несприятливого прогнозу [60, 62, 63]. За даними К. Nachtkamp і співавт., медіана загального виживання хворих на MDS-IB1, MDS-IB2 і MDS-f становить 24, 15 та 9 міс., відповідно, а частота трансформації з ГМЛ — 19, 32 і 37%, відповідно [56].

Мієлодиспластичні новоутворення дитячого віку (МДСДВ) виникають у дітей та підлітків (віком до 18 років), що призводить до порушень кровотворення, розвитку цитопенії та ризику прогресування до ГМЛ. У класифікації ВООЗ-ПКАТ4 випадки МДСДВ були віднесені до підтипу “рефрактерна цитопенія дитячого віку (refractory cytopenia of childhood, RCC)” [64]. Автори ВООЗ-ГЛП5 замінюють термін RCC на “**МДСДВ з низьким вмістом бластних клітин (сMDS-LB)**”, який включає два підтипи: сMDS-LB, гіпоцелюлярний та сMDS-LB, неуточнений. У ВООЗ-ГЛП5 з’являється ще одна форма МДС дитячого віку: **МДСДВ зі збільшеним вмістом бластних клітин (сMDS-IB)**, яка спостерігається у 10–25% випадків [38]. Хворі на сMDS-LB (<5% бластів у КМ та <2% у ПК) мають кращий прогноз порівняно з випадками сMDS-IB (5–19% бластів у КМ та 2–19% у ПК) [6]. З несприятливим прогнозом перебігу захворювання також асоціюються моносомія 7, мутації гена *SETBP1* та експресія на цитоплазматичних мембранах бластних клітин антигену CD7 [4]. Важливо зазначити, що за генетичними ознаками МДСДВ суттєво відрізняються від аналогічних форм МДС у дорослих, що й було підставою відокремлення їх від інших підтипів МДС.

Крім МДС, що виникають спонтанно (*de novo*), зустрічаються так звані вторинні МДС. У ВООЗ-ГЛП5 таку нозологію віднесено до категорії **мієлоїдні новоутворення після цитотоксичної терапії** [6], де згруповані МДС, ГМЛ та МДС/МПН, які виникають внаслідок пошкодження ДНК клітин після застосування цитотоксичних засобів терапії. Діагноз “МДС після цитотоксичної терапії (MDS-pCT)” ґрунтується на наявності у хворого на МДС задокументованої історії проведення хіміотерапії або променевої терапії. Ризик виникнення MDS-pCT та тривалість латентного періоду залежать від форми попереднього злоякісного новоутворення,

а також типу та дози цитотоксичних протипухлинних препаратів. Прогноз для хворих на MDS-pCT є більш несприятливим у порівнянні з випадками МДС *de novo*. Детальна інформація з цього питання міститься в нещодавно опублікованих оглядових статтях [64, 65].

Узагальнені співвідношення між підтипами МДС, визначеними в ВООЗ-ПКАТ4 та ВООЗ-ГЛП5, проілюстровані на *рисунку* за даними, одержаними при повторному перегляді за критеріями ВООЗ-ГЛП5 діагнозів МДС, встановлених первинно за ВООЗ-ПКАТ4 у великій когорті хворих [66]. В більшості випадків за новими діагностичними критеріями групи залишилися незмінними, хоча нові назви підтипів МДС відрізняються. Головні відмінності полягали в наступному. Випадки з геномними перебудовами *KMT2A*, *MESOM*, *NUP98* або ж випадки з мутацією *NPM1* ВООЗ-ГЛП5, як вже зазначено вище, відтепер класифікує як відповідні нові підтипи ГМЛ із визначеними генетичними аномаліями, причому безвідносно до вмісту бластів, оскільки всі ці випадки за клінічними характеристиками подібні ГМЛ з високим (> 20%) вмістом бластів. В групу MDS-f увійшла частина випадків з MDS-EB-1 і частина випадків з MDS-EB-2. Після визначення мутацій *SF3B1* та біалельної інактивації *TP53* до нових груп MDS-*SF3B1* та MDS-bi*TP53* увійшли хворі, які за ВООЗ-ПКАТ4 були віднесені до різних підтипів. Форма “МДС неуточнений”, яка використовувалася у класифікації ВООЗ-ПКАТ4, була вилучена у ВООЗ-ГЛП5, і більша частина випадків була віднесена до нового підтипу CCUS.

Таким чином, класифікація ВООЗ 2022 року сприяє відокремленню окремих варіантів гетерогенної групи МДС, базуючись не тільки на клініко-гематологічних і морфологічних даних, а переважно на відмінностях у молекулярно-генетичних характеристиках окремих форм захворювання, що має значне прогностичне значення і спрямовано на призначення ефективної терапії хворим.

ВИСНОВКИ

1. Переглянута класифікація ВООЗ 2022 року віддзеркалює значний прогрес, досягнутий в останні роки в розумінні біології МДС. Особливо важливим є виділення окремих форм МДС, виходячи з визначення специфічних молекулярно-генетичних особливостей злоякісних клітин (каріотипові особливості, наявність визначених мутацій певних генів тощо), що, своєю чергою, обумовлює патогенетичні особливості для кожної з цих форм.

2. Виділення низки форм МДС за молекулярно-генетичними ознаками вимагає нових підходів для діагностики, стратифікації ризику та лікування хворих. Слід взяти до уваги, що випадки, схожі за класичними ознаками відповідно до попере-

дніх класифікацій (відсотковий вміст бластів та кількість ліній дисплазії), можуть бути за новою класифікацією віднесені до різних підтипів МДС, які розрізняються за перебігом, прогнозом та підходами до терапії.

3. Включення СНІР та CCUS до нової класифікації як узагальнених форм клонального гемопоєзу дозволило відмовитись від терміну “МДС некласифікований” попередніх класифікацій.

4. Визначення генетично та біологічно однорідних форм МДС, до якого певною мірою наблизилась переглянута класифікація, безсумнівно дасть поштовх як до пошуку, так і для клінічного застосування нових засобів таргетної терапії цих захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zavelevich MP, Sklyarenko LM, Ivanovskaya TS, *et al.* Myelodysplastic syndromes in structure of oncohematological diseases, problems of diagnosis, recording and registration. *Oncology* (Kyiv) 2018; **20** (2): 130–7 (in Russian).
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Noone AM, Howlader N, Krapcho M, *et al.*, eds. Section 30. Myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myeloproliferative disorders (CMD) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
3. Bray F, Colombet M, Aitken JF, *et al.* Cancer Incidence in Five Continents, 2023, Vol. XII (IARC CancerBase No. 19). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.who.int>.
4. Chisholm KM, Bohling SD. Childhood myelodysplastic syndrome. *Clin Lab Med* 2023; **43** (4): 639–55. doi: 10.1016/j.cll.2023.06.005.
5. Pastor V, Hirabayashi S, Karow A, *et al.* Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. *Leukemia* 2017; **31** (3): 759–62. doi: 10.1038/leu.2016.342.
6. Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36** (7): 1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, *et al.* Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2016; **128** (16): 2096–97. doi: 10.1182/blood-2016-07-728766.
8. Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015; **7** (1): e2015035. doi: 10.4084/MJHID.2015.035.
9. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Koval SV, *et al.* Modern classification and diagnosis of myelodysplastic syndromes. Kyiv: Interservis, 2018. 152 p. (in Russian).
10. Schanz J, Tuechler H, Solé F, *et al.* New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012; **30** (8): 820–9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
11. Bain BJ. *Leukaemia Diagnosis*, 5th Edition. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2017. 576 p.
12. van de Loosdrecht AA, Kern W, Porwit A, *et al.* Clinical application of flow cytometry in patients with unexplained cytopenia and suspected myelodysplastic syndrome: A report of the European LeukemiaNet International MDS-Flow Cytometry Working Group. *Cytometry B Clin Cytom* 2023; **104** (1): 77–86. doi: 10.1002/cyto.b.22044.
13. Della Porta MG, Picone C. Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; **9** (1): e2017017. doi: 10.4084/MJHID.2017.017.
14. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, *et al.* Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; **122** (22): 3616–27. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886.
15. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, *et al.* Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood* 2014; **124** (9): 1513–21. doi: 10.1182/blood-2014-03-560227.
16. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, *et al.* Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022; **1** (7): EVIDoA2200008. doi: 10.1056/EVIDoA2200008.
17. Von Leube W. Rapid verlaufende schwere Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Veränderung des Blutbildes. *Klin Wochenschr* 1900; **37**: 85–97 (in German).
18. Parkes Weber F. A case of leukaemia with great hyperplasia of the spleen and prevertebral haemolymph glands and with increase of connective tissue in the bone marrow. *Br Med J* 1904; **1** (2268): 1416–8. doi: 10.1136/bmj.1.2268.1416.
19. Thompson WP, Richter MN, Edsall KS. An analysis of so-called aplastic anemia. *Am J Med Sci* 1934; **187**: 77–88.
20. Rhoads CP, Barker WH. Refractory anemia: Analysis of one hundred cases. *JAMA* 1938; **110** (11): 794–6. doi:10.1001/jama.1938.02790110020006.
21. Heilmeyer L, Schöner W. Die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen als leukämie-paralleler Prozeß des erythrocytären Systems. *Dtsch Arch Klin Med* 1941; **187**: 225–48. (in German).
22. Hamilton-Paterson JL. Pre-leukaemic anaemia. *Acta Haematol* 1949; **2** (5): 309–16. doi: 10.1159/000203474.
23. Janele J. Primární refrakterná anémie v dětství. *Pediatr Listy* 1951; **6** (3): 151–5. PMID: 14863983 (in Czech).
24. Björkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood* 1956; **11** (3): 250–9. doi: 10.1182/blood.V11.3.250.250.
25. Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, *et al.* Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963; **268**: 812–5. doi: 10.1056/NEJM196304112681504.
26. Dreyfus B, Rochant H, Sultan C, *et al.* Les anémies réfractaires avec excès de myéloblastes dans la moelle. Etude de onze observations. *Presse Med* 1970; **78** (8): 359–64. (in French).
27. Saarni MI, Linman JW. Preleukemia. The hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med* 1973; **55** (1): 38–48. doi: 10.1016/0002-9343(73)90148-4.
28. Izraël V, Jacquillat C, Chastang C, *et al.* Les myéloblastoses partielles. *Bull Cancer* 1974; **61** (3): 341–66. PMID: 4533738 (in French).
29. Izraël V, Jacquillat C, Chastang C, *et al.* Données nouvelles sur les leucémies oligo-blastiques. A propos d’une analyse de 120 cas. *Nouv Presse Med* 1975; **4** (13): 947–52. (in French).
30. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; **33** (4): 451–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; **51** (2): 189–99.

32. **Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al.** International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; **89** (6): 2079–88.
33. **Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD.** The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; **100** (7): 2292–302. doi: 10.1182/blood-2002-04-1199.
34. **Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al.** Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; **25** (23): 3503–10. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696.
35. **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.** The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; **114** (5): 937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
36. **Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al.** Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; **120** (12): 2454–65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
37. **Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al.** Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014; **28** (9): 1793–8. doi: 10.1038/leu.2014.191.
38. **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. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
39. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.** International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; **140** (11): 1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
40. **Falini B, Martelli MP.** Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2023; **98** (3): 481–92. doi: 10.1002/ajh.26812.
41. **Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al.** Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2022; **140** (21): 2228–47. doi: 10.1182/blood.2022015853.
42. **Petrone G, Turker I, Natarajan P, et al.** Clinical and therapeutic implications of clonal hematopoiesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2024; **25** (1): 329–51. doi: 10.1146/annurev-genom-120722-100409.
43. **Galli A, Todisco G, Catamo E, et al.** Relationship between clone metrics and clinical outcome in clonal cytopenia. *Blood* 2021; **138** (11): 965–76. doi: 10.1182/blood.2021.011323.
44. **Garcia-Manero G.** Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; **98** (8): 1307–25. doi: 10.1002/ajh.26984.
45. **Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al.** SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020; **136** (2): 157–70. doi: 10.1182/blood.2020004850.
46. **Mortuza S, Chin-Yee B, James TE, et al.** Myelodysplastic neoplasms (MDS) with ring sideroblasts or SF3B1 mutations: The improved clinical utility of World Health Organization and International Consensus Classification 2022 definitions, a single-centre retrospective chart review. *Curr Oncol* 2024; **31** (4): 1762–73. doi: 10.3390/curroncol31040134.
47. **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): 5674–7. doi: 10.1182/blood-2012-03-415356.
48. **Li F, Qin T, Li B, et al.** Predicting survival in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with SF3B1 mutation and thrombocytosis. *Leukemia* 2024; **38** (6): 1334–41. doi: 10.1038/s41375-024-02262-2.
49. **Xiong B, Xue M, Yu Y, et al.** SF3B1 mutation but not ring sideroblasts identifies a specific group of myelodysplastic syndrome-refractory cytopenia with multilineage dysplasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; **20** (5): 329–39.e3. doi: 10.1016/j.clml.2020.01.005.
50. **Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, et al.** TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv* 2022; **6** (9): 2847–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006239.
51. **Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al.** Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med* 2020; **26** (10): 1549–56. doi: 10.1038/s41591-020-1008-z.
52. **Daver NG, Maiti A, Kadia TM, et al.** TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: Biology, current therapy, and future directions. *Cancer Discov* 2022; **12** (11): 2516–29. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0332.
53. **Votavová H, Lenertová Z, Votava T, et al.** Hypoplastic form of myelodysplastic neoplasm. *Klin Onkol* 2023; **36** (3): 206–14. doi: 10.48095/ccko2023206.
54. **Calabretto G, Attardi E, Teramo A, et al.** Hypocellular myelodysplastic syndromes (h-MDS): from clinical description to immunological characterization in the Italian multi-center experience. *Leukemia* 2022; **36** (7): 1947–50. doi: 10.1038/s41375-022-01592-3.
55. **Li Z, Zhang J, Han J, et al.** The ratio of bone marrow myeloid progenitor cell proportion to mature lymphocytes proportion can effectively differentiate aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome and evaluate the quality of bone marrow aspirates. *Int J Lab Hematol* 2024; **46** (6): 1077–83. doi: 10.1111/ijlh.14346.
56. **Nachtkamp K, Strupp C, Vukelja M, et al.** The new WHO 2022 and ICC proposals for the classification of myelodysplastic neoplasms. Validation based on the Düsseldorf MDS Registry and proposals for a merged classification. *Leukemia* 2024; **38** (2): 442–5. doi: 10.1038/s41375-024-02157-2.
57. **Lu H-Yu, Lee WH, Lin CC, et al.** Clinico-genetic and prognostic analyses of 635 patients with myelodysplastic neoplasms based on the 2022 World Health Organization Classification. *Blood* 2023; **142** (suppl 1): 1878.
58. **Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al.** European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; **90** (8): 1128–32.
59. **Jain AG, Zhang L, Bennett JM, et al.** Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis: An update. *Ann Lab Med* 2022; **42** (3): 299–305. doi: 10.3343/alm.2022.42.3.299.
60. **Melody M, Al Ali N, Zhang L, et al.** Decoding bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; **20** (5): 324–8. doi: 10.1016/j.clml.2020.01.003.
61. **Lee WH, Lin CC, Tsai CH, et al.** Comparison of the 2022 World Health Organization Classification and International Consensus Classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms. *Blood Cancer J* 2024; **14** (1): 57. doi: 10.1038/s41408-024-01031-9.
62. **Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM, et al.** Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotar-*

- get 2016; **7** (21): 30492–503. doi: 10.18632/oncotarget.9026.
63. Wang N, Xu H, Li Q, *et al.* Patients of myelodysplastic syndrome with mild/moderate myelofibrosis and a monosomal karyotype are independently associated with an adverse prognosis: Long-term follow-up data. *Cancer Manag Res* 2020; **12**: 5881–91. doi: 10.2147/CMAR.S258875.
 64. Travaglini S, Marinoni M, Visconte V, *et al.* Therapy-related myeloid neoplasm: Biology and mechanistic aspects of malignant progression. *Biomedicines* 2024; **12** (5): 1054. doi: 10.3390/biomedicines12051054.
 65. Ma J, Wang Y. Myeloid neoplasms post cytotoxic therapy: Epidemiology, pathogenesis outcomes, prognostic factors, and treatment options. *Ann Med* 2024; **56** (1): 2329132. doi: 10.1080/07853890.2024.2329132.
 66. Zhang Y, Wu J, Qin T, *et al.* Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia* 2022; **36** (12): 2875–82. doi: 10.1038/s41375-022-01718-7.
 67. Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV. B-cell lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). 1. General principles of classification. Precursor B-cell neoplasms. *Oncology* 2023; **25** (2): 89–103. doi: 10.15407/oncology.2023.02.089 (in Ukrainian).
 68. Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV, *et al.* B-cell lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). 2. Mature B-cell neoplasms, plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins. *Oncology* 2023; **25** (3): 159–74. doi: 10.15407/oncology.2023.03.159 (in Ukrainian).

MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS/ SYNDROMES IN THE 5TH EDITION OF THE WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLYMPHOID TUMORS (2022)

A.A. Philchenkov¹, I.V. Abramenko²,
M.P. Zavelevich¹

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

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

Summary. Myelodysplastic syndromes (MDS) represent the heterogeneous group of the clonal myeloid neoplasms that arise due to the acquisition of the alterations in a hematopoietic stem cell. The diagnosis of MDS remains a significant challenge even at present. The classification of MDS underwent significant changes. For the first time, the WHO classification (2022) of the hematolymphoid tumors delineated the forms of MDS with defining genetic abnormalities and modified several forms that are morphologically defined. The classification of the childhood

MDS was also refined. The unexplained cytopenias and clonal hematopoiesis of indeterminate potential capable of transforming to MDS are also discussed. The delineation of MDS entities based on molecular-genetic features requires novel approaches to the diagnosis, risk stratification, and treatment of patients. This review continues a series of papers published in this journal focusing on the analysis of the major changes in the WHO classification (2022) of the hematolymphoid tumors as compared to the previous WHO classification (2016) of the tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

Keywords: World Health Organization, classification, myeloid neoplasms, myelodysplastic syndromes, diagnosis, prognosis.

Адреса для листування:

Фільченков О.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

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

E-mail: apoclub@i.ua

Одержано: 20.10.2024