

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Развернутая и маскированная истинная полицитемия в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний

Overt and Masked Polycythemia Vera Within the Scope of Ph-Negative Myeloproliferative Diseases

Ж.В. Трацевская, А.М. Ковригина, Д.И. Чеботарев, А.Л. Меликян, А.О. Абдуллаев, А.Б. Судариков

ZhV Tratshevskaya, AM Kovrigina, DI Chebotarev, AL Melikyan, AO Abdullaev, AB Sudarikov

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Цель. Изучение структуры Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ Ph⁻) и выявление морфологических признаков для диагностики маскированной истинной полицитемии (ИП).

Материалы и методы. На основании базы данных патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ исследованных трепанобиоптатов костного мозга, охватывающих период с января 2014 г. по июнь 2017 г., проанализированы случаи диагностики МПЗ Ph⁻. Исследованию подвергнуты трепанобиоптаты пациентов, прошедших обследование и лечение в НМИЦ гематологии, и пациентов из других медицинских учреждений Российской Федерации с учетом клинико-лабораторных и молекулярных данных.

Результаты. У 1611 пациентов с МПЗ Ph⁻ преобладала ИП, которая составила 40,6 % всех наблюдений. В группе с установленной ИП маскированная форма диагностирована у 29 % пациентов. Первичный миелофиброз (ПМФ) диагностирован в 26,6 % всех наблюдений, включая 10 % случаев с префиброзной/ранней стадией. На 3-м месте по частоте оказалась эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), составившая 16 %. Драйверная мутация гена *JAK2* выявлена у всех 654 больных ИП. Из них в 4 случаях обнаружена мутация в экзоне 12. Аналогичная мутация имела место при ПМФ (53 %) и ЭТ (60 %). У 36 % пациентов с ПМФ и 27 % — с ЭТ обнаружена мутация *CALR*. Мутация *MPL* выявлена в 4 % наблюдений при ПМФ и отсутствовала при ЭТ. Пациенты с тройным негативным статусом составили 7 % при ПМФ и 13 % при ЭТ. Частота диагностики нозологии «миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое» составила 16,8 %. В работе рассматриваются критерии морфологической диагностики маскированной ИП при исследовании трепанобиоптатов костного мозга. У 30 % пациентов с маскированной ИП (по критериям ВОЗ 2017 г.), протекающей со спленомегалией (> 14 см), выявлены тромбозы сосудов портальной системы.

Заключение. В группе МПЗ Ph⁻ по частоте диагностики ИП была на 1-м месте (40,6 %). При гистологическом ис-

ABSTRACT

Aim. To study the structure of Ph-negative myeloproliferative diseases (Ph⁻ MPD) and to identify morphological markers for diagnosing masked polycythemia vera (PV).

Materials & Methods. Bone marrow core biopsy samples from the database of pathology department of National Research Center for Hematology within the period from January 2014 to June 2017 provided the basis for analyzing the diagnosed Ph⁻ MPD cases. The trial included the bone marrow core biopsy samples of the patients treated and followed-up not only at the National Research Center for Hematology but also at other medical centers in the Russian Federation in the context of clinical, laboratory and molecular data.

Results. In 1611 Ph⁻ MPD patients PV prevailed corresponding to 40.6 % of all cases. In the PV group the masked form was diagnosed in 29 % of patients. Primary myelofibrosis (PMF) was diagnosed in 26.6 % of all patients including 10 % of cases with pre-fibrosis/early stage. The 3d most frequent disorder was essential thrombocythemia (ET) which corresponded to 16 %. *JAK2* driver mutation was identified in all 654 PV patients. In 4 cases out of them exon 12 mutation was detected. A similar mutation was found out in PMF (53 %) and ET (60 %). In 36 % of PMF patients and 27 % of ET patients *CALR* mutation was detected. *MPL* mutation was identified in 4 % of PMF cases and was not discovered in ET. Triple negative patients were identified in 7 % of PMF and 13 % of ET cases. The designation of “myeloproliferative disease unclassifiable” can be applied to 16.8 % of cases. The trial deals with morphological criteria for diagnosing masked PV during examination of bone marrow core biopsy samples. In 30 % of patients with masked PV (according to the 2017 WHO classification) and splenomegaly (> 14 cm) portal vein thrombosis was identified.

Conclusion. In the Ph⁻ MPD group PV diagnosis prevailed (40.6 %). The histological analysis of bone marrow core biopsy samples of the patients with the masked PV accounting for 29 % of all PV cases, revealed morphological features typical of overt PV. Histological analysis of bone marrow

следовании трепанобиоптатов костного мозга у пациентов с маскированной формой, которая составила 29 % всех случаев ИП, выявлены морфологические признаки, характерные для развернутой ИП. Гистологическое исследование костного мозга является надежным методом диагностики развернутой и маскированной ИП. Среди морфологических особенностей костного мозга у пациентов с маскированной ИП, протекающей с тромбозами портальной вены, следует выделить степень ретикулярного фиброза MF-1 (29 % случаев) и рыхлые кластеры мегакариоцитов (71,4 %).

Ключевые слова: Ph-негативные миелопролиферативные заболевания/неоплазии, маскированная истинная полицитемия, патоморфология, трепанобиопсия костного мозга.

Получено: 14 сентября 2019 г.

Принято в печать: 12 декабря 2019 г.

Для переписки: Алла Михайловна Ковригина, д-р биол. наук, профессор, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Для цитирования: Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И. и др. Развернутая и маскированная истинная полицитемия в структуре Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):58–66.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-58-66

is a reliable method for diagnosing overt and masked PV. Among morphological characteristics of the bone marrow of patients with masked PV and portal vein thrombosis special attention should be paid to the MF-1 grade of reticulin fibrosis (29 % of cases) and loose clusters of megakaryocytes (71.4 %).

Keywords: Ph-negative myeloproliferative disease/ neoplasms, masked polycythemia vera, pathomorphology, bone marrow core biopsy.

Received: September 14, 2019

Accepted: December 12, 2019

For correspondence: Prof. Alla Mikhailovna Kovrigina, PhD in Biology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

For citation: Tratsevskaya ZhV, Kovrigina AM, Chebotarev DI, et al. Overt and Masked Polycythemia Vera Within the Scope of Ph-negative Myeloproliferative Diseases. Clinical oncohematology. 2020;13(1):58–66 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-58-66

ВВЕДЕНИЕ

Среди миелоидных опухолей выделяют острые лейкозы и хронические неоплазии с различным потенциалом злокачественной трансформации: миелодиспластические синдромы (МДС), группу миелодиспластических синдромов/миелолиферативных заболеваний (МДС/МПЗ), миелолиферативные заболевания (МПЗ, *BCR-ABL1+* и Ph⁻). МПЗ характеризуются клональной миелоидной пролиферацией с терминальным уровнем дифференцировки, различным риском неэффективного гемопоэза (МДС) или острого лейкоза. После выхода в 2008 г. 2-го издания классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ по результатам клинико-патоморфологических сопоставлений был накоплен опыт, давший возможность уточнить критерии диагностики Ph-негативных (Ph⁻) МПЗ/неоплазий. Кроме того, появились новые молекулярные данные, позволяющие уточнить этапы молекулярного патогенеза. В пересмотренной 4-й редакции классификации ВОЗ 2017 г. [1] внесены существенные изменения в разделе диагностики МПЗ Ph⁻ с учетом высокого уровня воспроизводимости разработанных критериев (76–88 %) [2]. Как и при других нозологических формах, в основе диагностики МПЗ Ph⁻, включающих истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) и миелолиферативные заболевания, неклассифицируемые (МПЗ-Н), лежит принцип комплексной диагностики. Он заключается

в интеграции клинико-anamnestических, лабораторных, морфологических, цитогенетических и молекулярно-генетических данных. Активное внедрение в гематологические диагностические алгоритмы трепанобиопсии костного мозга позволило выявить высокий уровень значимости исследования трепанобиоптатов при подозрении на миелоидную неоплазию. Согласно классификации ВОЗ 2017 г., исследование трепанобиоптата костного мозга является необходимым этапом диагностического процесса и введено в большие критерии диагностики для каждой нозологической формы в группе МПЗ Ph⁻. Такой подход повышает требования к профессиональной подготовке врачей-патологоанатомов и диктует необходимость углубленного изучения гематопатологии.

К драйверным мутациям, определяющим фенотип МПЗ Ph⁻ (цитозы, артериальные и венозные тромбозы, плетора при ИП, спленомегалия и анемия при ПМФ, морфологические особенности в трепанобиоптатах костного мозга) и имеющим онкогенный потенциал, относят мутации *JAK2* (9p24), *CALR* 9 (9p13.2), *MPL* (1p34). Среди мутаций *CALR* выделяют более 50 вариантов, однако почти 80 % пациентов имеют 1-й (делеция 52-bp, p.L367fs*46) и 2-й типы (инсерция 5-bp TTGTC, p.K385fs*47). Следует отметить, что при ЭТ примерно одинаково часто встречаются оба типа, а при ПМФ преобладает 1-й тип [3, 4]. В литературе появляются описания редких наблюдений с сочетанием мутаций *JAK2* и *CALR* при ПМФ и ЭТ, что обуславливает необходимость скрининга всех трех драйверных мутаций в дебюте МПЗ [5–8].

С появлением новых молекулярных технологий (массивное параллельное секвенирование, таргетное секвенирование, секвенирование нового поколения — NGS) в 2012–2013 гг. в научной литературе лавинообразно возрастает информация о соматических мутациях при миелоидных неоплазиях, имеющих прогностическое значение (*ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*, *DNMT3A*). В 10–15 % случаев ЭТ и ПМФ тройной негативный статус служит доказательством клональной миелопротиперации. Кроме того, соматические мутации *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *IDH1/2* участвуют в активации сигнальных путей JAK/STAT, PI3K/Akt, MAPK/ERK при МПЗ Ph⁻. Например, активация сигнального пути MAPK/ERK необходима для дифференцировки мегакариоцитов, а PI3K/Akt ингибирует апоптоз мегакариоцитов. Вместе с тем соматические мутации генов транскрипционных факторов, онкогенов или генов, участвующих в эпигенетической регуляции, репарации ДНК, внутриклеточных сигнальных путях, могут характеризовать и клональный гемопоэз, поэтому частота аллельной нагрузки, их сочетание (разные классы генов) должны интерпретироваться с учетом всей полноты клинических, лабораторных, морфологических и цитогенетических данных [9–11].

Ранние стадии миелопротиперативных заболеваний

Среди ранних стадий МПЗ Ph⁻ следует выделить раннюю стадию ИП с ЭТ-подобными признаками, преполлицитемическую стадию (маскированную/латентную/продромальную формы) ИП и префиброзную/раннюю стадию ПМФ. Последняя в новой редакции классификации ВОЗ-2017 получила самостоятельное значение и охарактеризована главными и малыми критериями диагностики. На ранней стадии заболевания МПЗ Ph⁻ (чаще — с изолированным тромбоцитозом) при наличии трудностей морфологической дифференциальной диагностики ИП с ЭТ-подобными признаками и ЭТ, префиброзной стадии ПМФ, при исследовании трепанобиоптата костного мозга (до терапии) в классификации ВОЗ-2017 для обозначения нозологии рекомендовано использование названия МПЗ-Н.

Цель исследования — установить частоту диагностики различных нозологических форм в группе МПЗ Ph⁻ и выявить морфологические признаки диагностики маскированной ИП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2014 г. по июнь 2017 г. на основании базы данных патологоанатомического отделения (ПАО) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ исследований трепанобиоптатов костного мозга с учетом клинико-лабораторных и молекулярных данных были проанализированы случаи диагностики МПЗ Ph⁻ у пациентов, проходивших обследование и лечение в НМИЦ гематологии, и пациентов из других медицинских учреждений Российской Федерации. Гистологическое и гистохимическое исследования проводились на срезах с парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга (фиксированный материал в формалине или консультативный материал, присланный в виде готовых парафиновых блоков, с предоставлением клинико-anamnestических и лабораторных данных). Молекулярное исследование на наличие/отсутствие драйверных мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL* было проведено в лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии МЗ РФ (заведующий лабораторией, д-р биол. наук А.Б. Судариков). Мутации *JAK2* и *MPL*^{W515L/K} определяли с использованием количественной аллель-специфической ПЦР в реальном времени, мутации *CALR* исследовали фрагментным анализом с последующим секвенированием по Сэнгеру.

Результаты

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз МПЗ Ph⁻ установлен у 1611 пациентов; соотношение мужчин/женщин 1:1,8, медиана возраста 76 лет (диапазон 18–94 года). Обобщенные данные (пациенты НМИЦ гематологии и консультативные случаи ПАО НМИЦ гематологии) по нозологическим формам и частоте их диагностики представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Как следует из данных табл. 1, во всех исследованных группах пациентов с различными нозологическими формами МПЗ Ph⁻ преобладали женщины. Медиана возраста сходная и составляла 54–57 лет, причем отличалась только в группе развернутой ИП — 41 год.

Все случаи установленной нами ИП были *JAK2*-позитивными, из них у 4 пациентов выявлена мутация *JAK2* в экзоне 12. В 11,6 % наблюдений из всех 1611 случаев МПЗ Ph⁻ диагностирована маскированная форма заболевания, которая в группе пациентов с ИП составила 29 % (примерно 1/3 всех случаев с диагнозом ИП). Морфологическая картина костного мозга имела сходные признаки с развернутой ИП и характеризовалась повышенной клеточностью (относительно возрастной нормы) с гиперплазией трех

Таблица 1. Структура нозологических форм в группе Ph⁻ негативных МПЗ по данным трепанобиопсии костного мозга у пациентов НМИЦ гематологии МЗ РФ и консультативного материала из других медицинских учреждений РФ

Нозологическая форма	Число пациентов	Соотношение мужчин/женщин	Медиана (диапазон) возраста, лет
Истинная полицитемия, в т. ч.:	654 (40,6 %)	1:1,6	56 (19–94)
развернутая	467 (29,0 %)	1:1,6	41 (21–94)
маскированная	187 (11,6 %)	1:1,6	54 (19–85)
Эссенциальная тромбоцитемия	258 (16,0 %)	1:2,6	55 (18–87)
Первичный миелофиброз, в т. ч.:	429 (26,6 %)	1:1,6	57 (21–86)
префиброзная/ранняя стадия	161 (10,0 %)	1:1,8	57 (21–84)
фиброзная стадия	268 (16,6 %)	1:1,52	57 (23–85)
МПЗ, неклассифицируемое	270 (16,8 %)	1:1,9	56 (22–92)

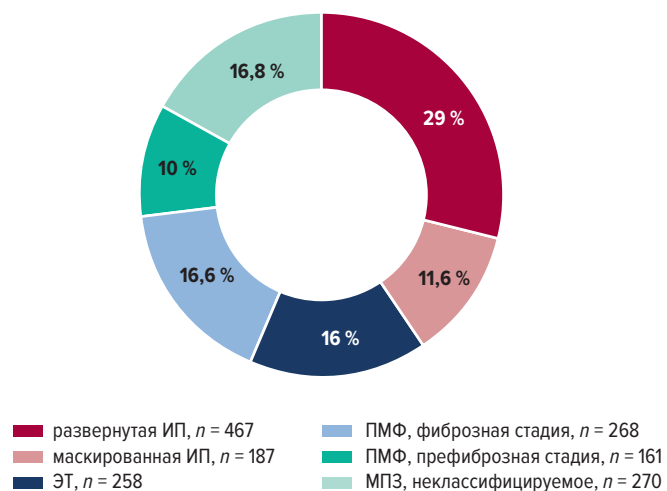


Рис. 1. Структура и частота нозологических форм в группе Ph-негативных МПЗ (данные патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии МЗ РФ)

ИП — истинная полицитемия; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Fig. 1. The structure and incidence of Ph-negative MPDs (data of pathology department of National Research Center for Hematology)

ИП — polycythemia vera; МПЗ — myeloproliferative disease; ПМФ — primary myelofibrosis; ЭТ — essential thrombocythemia.

ростков миелопоэза. Отмечались явления расширения и омоложения эритроидного и гранулоцитарного ростков, резкое увеличение количества полиморфных по размеру и морфологии мегакариоцитов, преимущественно с гипонормохромными гиперсегментированными ядрами, наличием кольцевидных форм (рис. 2 и 3). Клинико-лабораторная характеристика пациентов в группах развернутой и маскированной ИП представлена в табл. 2. Учитывая необходимость детального анализа клинико-лабораторных данных в динамике, при маскированной форме ИП были проанализированы данные 60 пациентов в дебюте заболевания, на этапе обследования, в период наблюдения и во время лечения в НМИЦ гематологии МЗ РФ.

На рис. 4–6 приведены данные по сопоставлению уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов при маскированной (по критериям ВОЗ-2008 и ВОЗ-2017) и развернутой ИП.

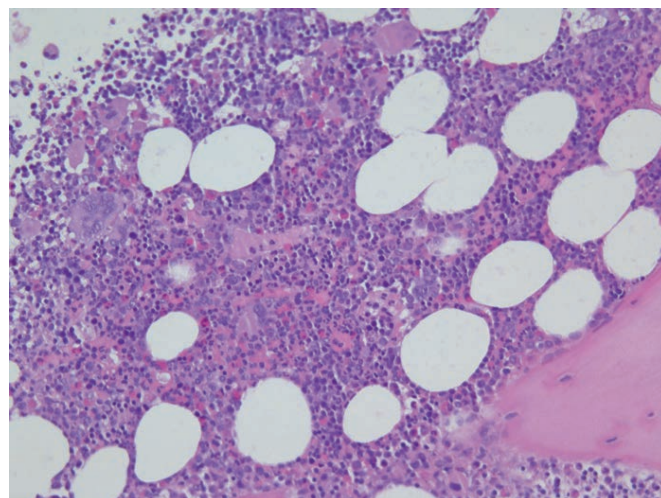


Рис. 2. Маскированная истинная полицитемия у пациентки 67 лет. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Masked polycythemia vera in a female patient aged 67 years. Histological analysis of bone marrow core biopsy sample. H&E stain, ×200

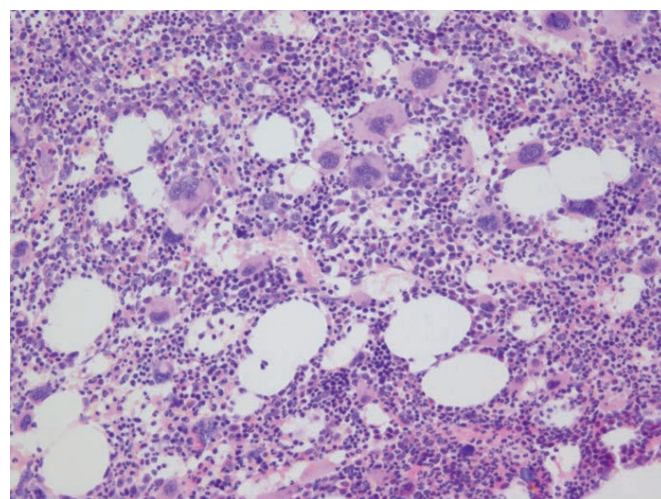


Рис. 3. Развернутая истинная полицитемия у пациентки 24 лет. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 3. Overt polycythemia vera in a female patient aged 24 years. Histological analysis of bone marrow core biopsy sample. H&E stain, ×200

Таблица 2. Сравнительные клинико-лабораторные данные пациентов с маскированной и развернутой формами истинной полицитемии (ИП) согласно критериям классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг.

Показатель	ИП маскированная (НМИЦ гематологии МЗ РФ)				ИП развернутая (НМИЦ гематологии МЗ РФ и консультативные случаи, в т. ч. диагноз установлен при 1-м гистологическом исследовании костного мозга на этапе терапии)	
	ВОЗ-2008 (n = 60)		ВОЗ-2017 (n = 40)		ВОЗ-2008 (n = 471)	
	Мужчины (n = 21)	Женщины (n = 39)	Мужчины (n = 11)	Женщины (n = 29)	Мужчины (n = 184)	Женщины (n = 287)
Медiana (диапазон) возраста, лет	53 (22–81)		52,5 (24–79)		56,5 (21–94)	
Медiana (диапазон) гемоглобина, г/л	147 (119–181)	149 (87–165)	142 (119–164)	141 (87–159)	161 (101–247)	161 (99–239)
Медiana (диапазон) эритроцитов, ×10 ¹² /л	5,38 (4,4–8,0)	5,45 (3,5–8,5)	5,18 (4,4–6,8)	5,05 (3,5–8,5)	7,4 (3,1–9,2)	7,4 (2,7–9,91)
Медiana (диапазон) гематокрита, %	44 (40–55)	44,5 (30–55)	42 (40–49)	42 (30–48)	49 (35–74)	49 (24–64)
Медiana (диапазон) тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	590 (174–1100)		562 (174–1100)		561 (108–2355)	
Медiana (диапазон) лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	8,25 (2,3–26,8)		7,35 (2,3–21,0)		10,5 (2,7–104,9)	

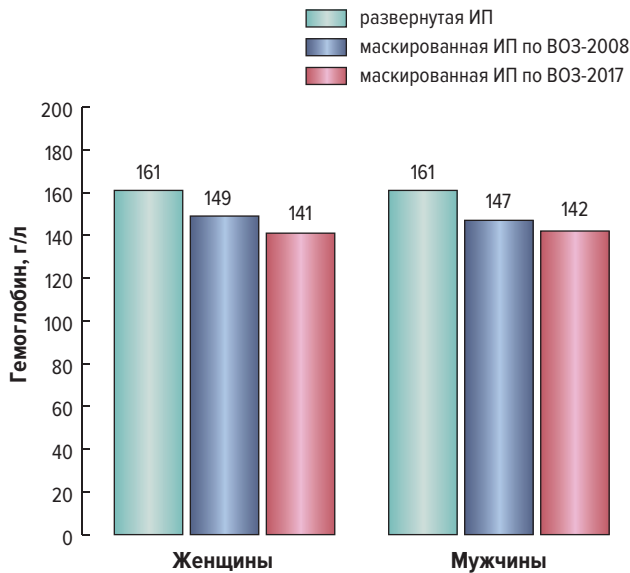


Рис. 4. Сопоставление показателей гемоглобина при развернутой и маскированной формах истинной полицитемии (ИП) согласно критериям классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг.

Fig. 4. Comparison of hemoglobin levels in overt and masked polycythemia vera (ИП) according to the 2008 and 2017 WHO classification criteria

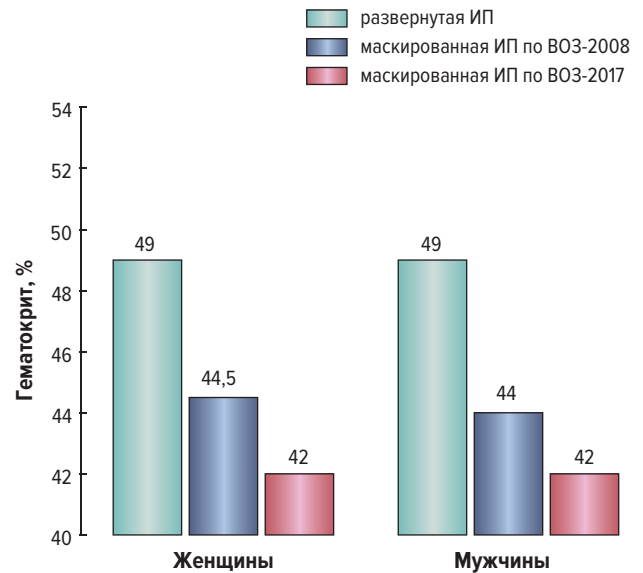


Рис. 5. Сопоставление показателей гематокрита при развернутой и маскированной формах истинной полицитемии (ИП) согласно критериям классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг.

Fig. 5. Comparison of hematocrit levels in overt and masked polycythemia vera (ИП) according to the 2008 and 2017 WHO classification criteria

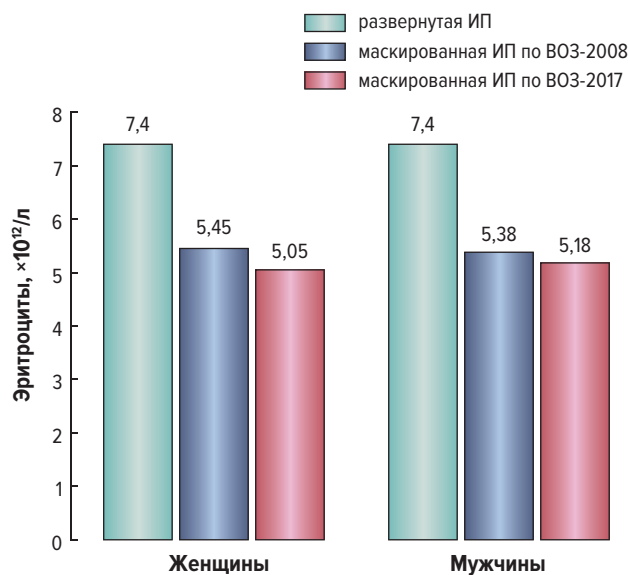


Рис. 6. Сопоставление показателей эритроцитов при развернутой и маскированной формах истинной полицитемии (ИП) согласно критериям классификации ВОЗ 2008 и 2017 гг.

Fig. 6. Comparison of erythrocyte counts in overt and masked polycythemia vera (ИП) according to the 2008 and 2017 WHO classification criteria

Как видно на рис. 4–6, выявлены близкие уровни гемоглобина, эритроцитов и гематокрита по критериям ВОЗ 2008 и 2017 гг. при маскированной форме ИП ($p > 0,05$). Вместе с тем $1/3$ (20 из 60) пациентов с маскированной формой ИП (по критериям ВОЗ-2008) при использовании критериев диагностики ВОЗ-2017 была отнесена к развернутой ИП (см. табл. 2).

Данные молекулярной диагностики при ЭТ ($n = 118$), ПМФ ($n = 154$), МПЗ-Н ($n = 98$) проанализированы у пациентов, проходивших обследование,

получавших лечение и наблюдавшихся в НМИЦ гематологии МЗ РФ, и представлены на рис. 7–9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, согласно данным ПАО НМИЦ гематологии МЗ РФ, в структуре трех основных нозологий в группе МПЗ Rh– 1-е место по частоте занимает ИП (40,6 %), включая маскированную форму (11,6 %). У пациентов с ИП маскированная форма составляет 29 %. При МПЗ Rh– 2-е место по частоте диагностики принадлежит ПМФ (26,6 %), в т. ч. с префиброзной/ранней стадией (10 %). На 3-м месте — ЭТ с количеством случаев 16 %. Для всех трех нозологий МПЗ Rh– преобладающей является драйверная мутация *JAK2*, составившая 100, 53 и 60 % при ИП, ПМФ и ЭТ соответственно. У 36 % пациентов с ПМФ и 27 % — с ЭТ выявлена мутация *CALR*. У части пациентов начато молекулярное определение 1-го и 2-го типов мутации *CALR* с помощью фрагментного анализа по Сэнгеру. Мутация *MPL* выявлена в 4 % наблюдений ПМФ, отсутствовала при ЭТ. Наблюдения с тройным негативным статусом составили 7 % при ПМФ и 13 % при ЭТ. Случаи с тройной негативностью при ЭТ требуют дифференциальной диагностики со вторичными (реактивными) тромбоцитозами, когда ведущее значение имеет гистоархитектоника и морфология мегакариоцитарного роста. Тройные негативные случаи ПМФ с учетом морфологических признаков дизэритропоэза и дисмегакариоцитопоза требуют дифференциальной диагностики с МДС, заболеваниями из группы МДС/МПЗ. Вместе с тем признаки дисмегакариоцитопоза (небольшого или крупного размера мегакариоциты с моно-, билобулярными или фрагментированными ядрами), по нашему опыту, могут присутствовать при ПМФ (до терапии), свя-

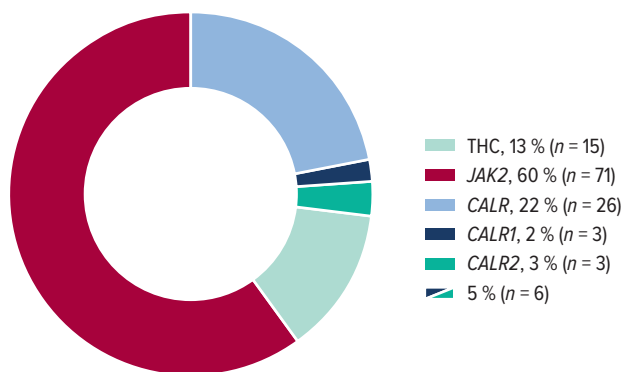


Рис. 7. Частота драйверных мутаций при эссенциальной тромбоцитемии (n = 118)

THC — тройной негативный статус.

Fig. 7. Driver mutations rate in essential thrombocythemia (n = 118)

THC — triple negative status.

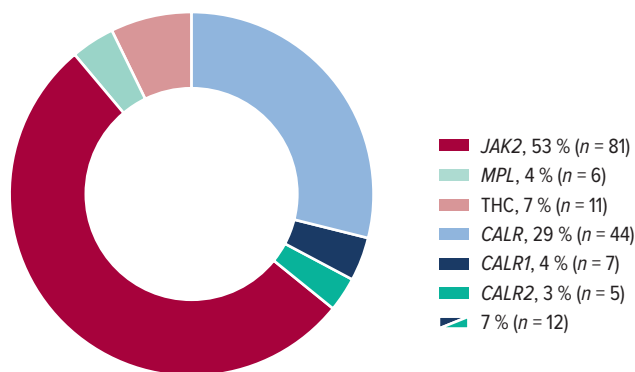


Рис. 8. Частота драйверных мутаций при первичном миелофиброзе (n = 154)

THC — тройной негативный статус.

Fig. 8. Driver mutations rate in primary myelofibrosis (n = 154)

THC — triple negative status.

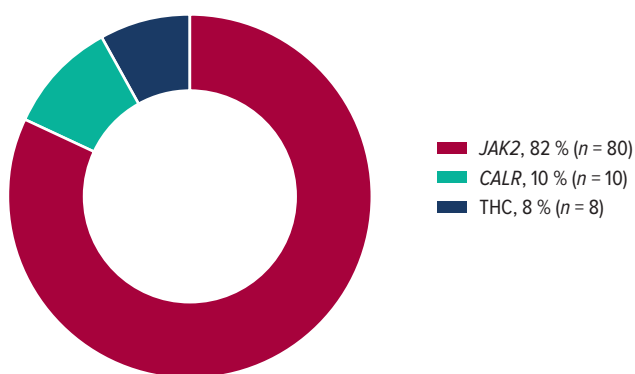


Рис. 9. Частота драйверных мутаций при миелопролиферативном заболевании, неклассифицируемом (n = 98)

THC — тройной негативный статус.

Fig. 9. Driver mutations rate in myeloproliferative disease unclassified (n = 98)

THC — triple negative status.

занным с некоторыми соматическими мутациями (например, *ASXL1*), характерными для МДС и имеющими неблагоприятное прогностическое значение.

Представляется важным уделить особое внимание маскированной форме ИП (не соответствующей референсным значениям гемоглобина по ВОЗ-2008 или гемоглобина/гематокрита по ВОЗ-2017) (табл. 3). Диагностика маскированной формы ИП на протяжении более 10 лет является предметом углубленного исследования.

По нашим данным, маскированная ИП составила 11,6 % наблюдений в исследованной группе пациентов с МПЗ Ph-, а сходство (идентичность) морфологической картины с развернутой ИП является основой для диагноза маскированной ИП. В работе ряда авторов также подчеркивается сходство морфологической картины костного мозга при преполицитемической/маскированной и развернутой ИП, а также высокий уровень воспроизводимости (93 %) гистологических критериев развернутой ИП [12–18]. После выхода в свет классификации ВОЗ 2008 г. началась апробация больших критериев диагностики ИП и было установлено, что количественный показатель гемоглобина (> 185 г/л для мужчин и > 165 г/л для женщин) является высокоспецифичным, но не чувствительным

критерием и нуждается в пересмотре [19, 20]. В то же время используемый в Британских стандартах по гематологии (BCSH) для диагностики ИП показатель гематокрита является более чувствительным [21]. Важно подчеркнуть, что в новой редакции классификации ВОЗ 2017 г. в целях уменьшения случаев гиподиагностики ИП референсные значения гемоглобина и гематокрита для ИП снижены. С учетом этих изменений референсных значений в классификации ВОЗ-2017 20 (33 %) пациентов из исследованной нами группы с маскированной ИП соответствуют критериям развернутой ИП.

Представление о возможности трансформации ЭТ в ИП также подверглось ревизии. Доказанных на современном уровне наблюдений мало (около 5 %). Подобная концепция возникла на основе критериев и данных группы по изучению ИП (PVSG), опирающихся на клинико-лабораторные показатели и не содержащих четких критериев диагностики ранней (маскированной) ИП и ЭТ; в частности, не регламентировались гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга, размеры селезенки [22].

Особой формой маскированной ИП следует считать случаи, протекающие со спленомегалией, абдоминальными тромбозами, гистологической

Таблица 3. Критерии ВОЗ 2017 г. [1] для установления диагноза истинной полицитемии

Критерий	Описание
Большие критерии	1. Гемоглобин > 165 г/л для мужчин, > 160 г/л для женщин, или гематокрит > 0,49 для мужчин, > 0,48 для женщин, или увеличение массы циркулирующих эритроцитов > 25 % выше референсного значения
	2. Гистологическое исследование костного мозга с гиперплазией всех ростков миелопоэза, пролиферация полиморфных различных по размеру мегакариоцитов со зрелой морфологией
	3. Мутация <i>JAK2</i>
Малый критерий	Субнормальный уровень эритропоэтина

ПРИМЕЧАНИЕ. Для установления диагноза истинной полицитемии необходимо наличие 3 больших критериев или 2 первых больших и малого критерия.

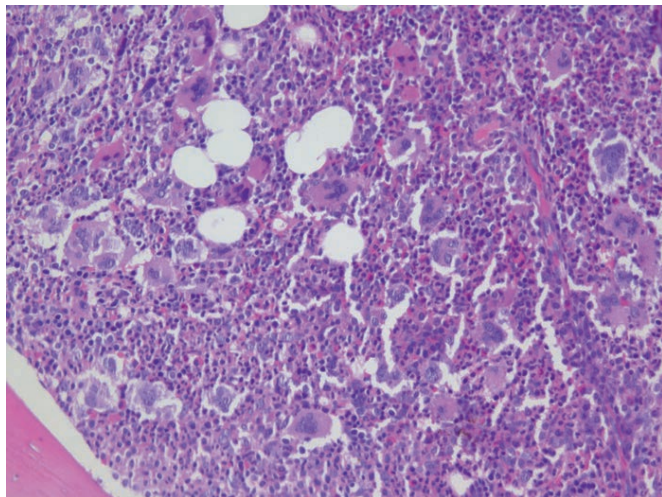


Рис. 10. Маскированная истинная полицитемия, протекающая с абдоминальными тромбозами и спленомегалией у пациентки 65 лет. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 10. Masked polycythemia vera with abdominal thromboses and splenomegaly in a female patient aged 65 years. Histological analysis of bone marrow core biopsy sample. H&E stain, $\times 200$

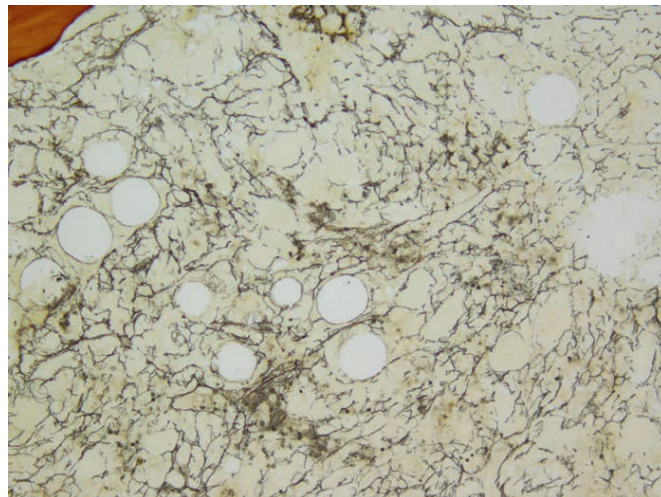


Рис. 11. Маскированная истинная полицитемия, протекающая с абдоминальными тромбозами и спленомегалией у пациентки 65 лет. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Степень ретикулинового фиброза MF-1. Окраска по Гомори, $\times 200$

Fig. 11. Masked polycythemia vera with abdominal thromboses and splenomegaly in a female patient aged 65 years. Histological analysis of bone marrow core biopsy sample. MF-1 grade of reticulin fibrosis. Gomori stain, $\times 200$

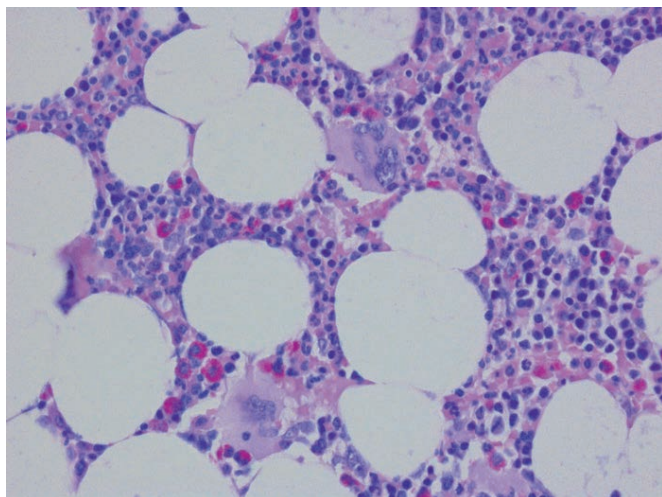


Рис. 12. Ранняя стадия истинной полицитемии с признаками, напоминающими эссенциальную тромбоцитемию, у пациентки 50 лет. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Нормоклеточный костный мозг. Мегакарициты крупного и гигантского размера с «почкующимися» гиперсегментированными ядрами, широкой эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 12. Early stage of polycythemia vera with essential thrombocythemia-like features in a female patient aged 50 years. Histological analysis of bone marrow core biopsy sample. Normocellular bone marrow. Large and giant megakaryocytes with budding hyperlobated nuclei and broad eosinophilic cytoplasm. H&E stain, $\times 400$

картиной ИП. Однако в подобных случаях лабораторные показатели гемоглобина или гематокрита не достигают референсных значений, установленных для ИП (ВОЗ-2008 и ВОЗ-2017). Отличительными признаками для маскированной ИП, протекающей с абдоминальными тромбозами, являются тенденция к формированию многочисленных рыхлых кластеров

из полиморфных по размеру мегакарицитов (71,4 % случаев) и возрастание степени ретикулинового фиброза до MF-1 — 29 % наблюдений (> 50 % площади среза трепанобиоптата костного мозга) (рис. 10 и 11). В нашей группе пациентов с маскированной ИП (по критериям ВОЗ-2017) спленомегалия (> 14 см) отмечалась у 52 % пациентов, прошедших инструментальное обследование. У 30 % из них выявлены тромбозы венозных сосудов портальной системы, еще у 1 пациента — илеофemorальный тромбоз. По данным F. Lussano и соавт., опубликованным в 2014 г., для маскированной ИП у молодых пациентов (< 40 лет) характерен высокий тромбоцитоз и повышенный риск развития тромбозов [23]. В этой связи при отсутствии достаточных критериев для установления диагноза ИП согласно классификации ВОЗ-2017 своевременная диагностика маскированной формы ИП является крайне важной задачей патоморфолога, что позволяет врачам-гематологам планировать тактику ведения пациентов с предупреждением риска тромбогеморрагических осложнений [24, 25].

Кроме маскированной ИП морфологически мы выделяем раннюю стадию ИП, при которой отмечается пролиферация мегакарицитов с цитоморфологическими признаками, напоминающими ЭТ, а клеточность костного мозга близка к возрастной норме пациента (рис. 12). Ранняя стадия ИП является важной диагностической проблемой и служит предметом дальнейшего исследования. Подобные случаи мы относим к МПЗ-Н (ранняя стадия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нозологические формы МПЗ Ph- характеризуются различным прогнозом и течением. По данным

ПАО НМИЦ гематологии МЗ РФ (за период с января 2014 г. по июнь 2017 г.), в структуре МПЗ Ph- 1-е место по частоте диагностики занимает ИП и составляет 40,6 % всех МПЗ Ph- с включением 11,6 % случаев маскированной ИП; 2-е место — ПМФ (37 %), в т. ч. 10 % наблюдений с префиброзной/ранней стадией; 3-е место — ЭТ (16 %). В группе пациентов с ИП маскированная форма составила 29 %. Мутация гена *JAK2* была выявлена в 100, 53 и 60 % случаев при ИП, ПМФ и ЭТ соответственно. По нашим данным, группа МПЗ-Н составляет 16,8 % в структуре МПЗ Ph-. Случаи МПЗ-Н характеризуются преимущественно ранними стадиями МПЗ Ph-, при которых отсутствуют морфологические признаки, характерные для какой-либо определенной нозологии из группы МПЗ Ph-, с учетом критериев клеточности костного мозга, наличия пролиферации, признаков атипии и особенностей гистоархитектоники мегакариоцитарного ростка, а также выраженности гранулоцитарного и эритроидного ростков миелопоэза. Исследование трепанобиоптата костного мозга в динамике (до начала терапии) позволяет в ряде случаев уточнить нозологическую принадлежность МПЗ Ph- при условии достаточного опыта патоморфолога в проведении дифференциальной диагностики МПЗ.

По данным различных исследовательских групп, МПЗ-Н составляет 10–15 [26], 17,4 [27] и 30 % всех МПЗ Ph- [28]. Название данной нозологической формы (МПЗ Ph-) в большинстве случаев используется для обозначения ранних стадий МПЗ Ph-, или при первичной диагностике на стадии миелофиброза/остеосклероза при условии отсутствия клинико-анамнестических данных, или на этапе трансформации МПЗ в более агрессивную стадию. При этом обязательным является исключение хронического миелолейкоза *BCR-ABL1+* и заболеваний из группы миелоидных/лимфоидных опухолей с реаранжировками *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*.

В настоящее время лечебные опции при МПЗ Ph- расширены. Долгосрочные терапевтические подходы разрабатываются уже в дебюте заболевания и используются с оценкой эффективности новых препаратов. В этой связи совершенствование патоморфологической диагностики МПЗ Ph- имеет первостепенное значение. В целях минимизации числа случаев, классифицируемых как МПЗ-Н в дебюте заболевания, необходимы дальнейшие углубленные клинико-патоморфологические исследования.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья написана в рамках государственного задания по теме НИР «Изучение молекулярных, цитогенетиче-

ских, иммуноморфологических основ патогенеза клональных заболеваний системы крови» 2018–2020 гг. РК № АААА-А18-118012490209-7.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.М. Ковригина.

Сбор и обработка данных: Ж.В. Трацевская.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Ж.В. Трацевская, А.М. Ковригина.

Подготовка рукописи: А.М. Ковригина, Ж.В. Трацевская.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). Lyon: IARC Press; 2017. 585 p.
2. Gianelli U, Bossi A, Cortinovis I, et al. Reproducibility of the WHO histological criteria for the diagnosis of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Mod Pathol.* 2014;27(6):814–22. doi: 10.1038/modpathol.2013.196.
3. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calcitriol in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379–90. doi: 10.1056/NEJMoA1311347.
4. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2016;30(2):431–8. doi: 10.1038/leu.2015.277.
5. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia.* 2014;28(7):1472–7. doi: 10.1038/leu.2014.3.
6. Zamora L, Xicoy B, Cabezon M, et al. Co-existence of JAK2 V617F and CALR mutations in primary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(10):2973–4. doi: 10.3109/10428194.2015.1015124.
7. Lin Y, Liu E, Sun Q, et al. The prevalence of JAK2, MPL, and CALR mutations in Chinese patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(1):165–71. doi: 10.1309/AJCPALP51XDIXDDV.
8. Ahmed RZ, Rashid M, Ahmed N, et al. Coexisting JAK2V617F and CALR Exon 9 Mutations in Myeloproliferative Neoplasms - Do They Designate a New Subtype? *Asian Pac J Cancer Prevent.* 2016;17(3):923–6. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.923.
9. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell.* 2018;22(2):157–70. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.011.
10. Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood.* 2018;131(5):496–504. doi: 10.1182/blood-2017-07-746453.
11. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015;126(1):9–16. doi: 10.1182/blood-2015-03-631747.
12. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, et al. The Significance of Bone Marrow Biopsy and JAK2^{V617F} Mutation in the Differential Diagnosis Between the “Early” Prepolycythemic Phase of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(3):336–42. doi: 10.1309/6BQ5K8LHVYAKUAF4.
13. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. The value of bone marrow histology in differentiating between early stage polycythemia vera and secondary (reactive) polycythemia. *Haematologica.* 2001;86(4):368–74.
14. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia.* 2013;28(6):1191–5. doi: 10.1038/leu.2013.380.
15. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Initial (latent) polycythemia vera with thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. *Acta Haematol.* 2005;113(4):213–9. doi: 10.1159/000084673.
16. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol.* 2014;89(2):199–202. doi: 10.1002/ajh.23617.
17. Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, et al. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1062–7. doi: 10.1002/ajh.24837.
18. Ковригина А.М., Байков В.В. Истинная полицитемия: новая концепция диагностики и клинические формы. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(2):115–22. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-115-122.

[Kovrigina AM, Baikov VV. Polycythemia Vera: New Diagnostic Concept and Its Types. *Clinical oncohematology.* 2016;9(2):115–22. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-115-122. (In Russ)]

19. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: An alternative proposal. *Blood*. 2008;112(2):231–9. doi: 10.1182/blood-2007-12-128454.
20. Silver RT, Chow W, Orazi A, et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: A prospective analysis. *Blood*. 2013;122(11):1881–6. doi: 10.1182/blood-2013-06-508416.
21. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007;138(6):821–2. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06741.x.
22. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Hematol*. 1999;36(1 Suppl 2):9–13.
23. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythaemia Vera. *Br J Haematol*. 2014;167(4):541–6. doi: 10.1111/bjh.13080.
24. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Рh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1, прил. 1):25–60. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
- [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Rh-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1 Suppl 1):25–60. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60. (In Russ)]
25. Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Пустовая Е.И. и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412.
- [Subortseva IN, Kolosheinova TI, Pustovaya EI, et al. Polycythemia Vera: Literature Review and Own Data. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):397–412. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-397-412. (In Russ)]
26. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol*. 2016;91(4):430–3. doi: 10.1002/ajh.24288.
27. Wong WJ, Hasserjian RP, Pinkus GS, et al. JAK2, CALR, MPL and ASXL1 mutational status correlates with distinct histological features in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2018;103(2):e63–e68. doi: 10.3324/haematol.2017.178988.
28. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Gracia M, et al. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms: reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2014;166(6):911–9. doi: 10.1111/bjh.12990.
-