

Грицаев С. В., Романенко Н. А., Зенина М. Н.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

## ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ: ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ (ЛЕКЦИЯ)

Gritsaev S.V., Romanenko N. A., Zenina M. N.

### CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA: DIAGNOSIS, PROGNOSIS, AND TREATMENT

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia

**Резюме.** В лекции обобщены современные данные о диагностике хронического миеломоноцитарного лейкоза и его отдельных вариантов, о шкалах, используемых для прогнозирования течения заболевания, и методах лечения. Лекция предназначена для врачей-гематологов, слушателей курсов повышения квалификации, клинических ординаторов и врачей широкого профиля.

**Ключевые слова.** Хронический миеломоноцитарный лейкоз, прогнозирование, лечение.

**Summary.** In the lecture generalized modern diagnostic data on diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia and its individual variants, on the scales used for forecasting to predict the course of the disease and treatments methods. The lecture is intended for hematologists, students of advanced training courses, clinical residents, and general practitioners.

**Key words.** Chronic myelomonocytic leukemia, prognosis, treatment.

#### Определение, диагностика, варианты

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММоЛ) – клональная миелоидная неоплазия, характеризующаяся дисплазией клеток периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ), избыточной продукцией и циркуляцией в ПК моноцитов и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Медиана возраста больных с впервые выявленным ХММоЛ составляет 71–73 года. Заболевание диагностируется преимущественно у мужчин: соотношение с женщинами составляет 1,5–3:1. Заболеваемость ХММоЛ оценивается приблизительно как 4/100 000 населения в год.

Помимо de-novo ХММоЛ в 10% случаев заболевание может быть следствием ранее проведенного генотоксического лечения, т.е. речь идет о вторичном ХММоЛ. Данный вариант характеризуется частым обнаружением неблагоприятных хромосомных aberrаций и короткой выживаемостью.

В течение длительного времени ХММоЛ, согласно классификации FAB, входил в состав миелодиспластического синдрома (МДС) [1]. Явным недостатком этого было несоответствие между характерной для классических вариантов МДС цитопенией и пролиферативного компонента в виде моноцитоза у больных ХММоЛ.

В 2001 году международными экспертами был предложен ряд принципиальных изменений, касающихся миелоидных неоплазий, которые нашли отражение в классификации ВОЗ. Одно из них – снижение разграничительного числа бластных

клеток между МДС и ОМЛ с 30% до 20%. Другое, примирившее сторонников и противников включения ХММоЛ в состав МДС – формирование новой группы, известной как миелодиспластическая/миелолипролиферативная неоплазия (МДС/МЛП) [2]. Тем самым была решена проблема сосуществования признаков дисплазии и пролиферации.

Наряду с ХММоЛ в состав МДС/МЛП или смешанных миелоидных неоплазий вошли атипичный хронический миелоидный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и неклассифицируемый вариант МДС/МЛП. В последней версии классификации ВОЗ 2016 года список смешанных миелоидных неоплазий пополнился еще одним вариантом: МДС/МЛП с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом [3,4].

Подчеркивая факт преимущественного обнаружения нормального кариотипа, международными экспертами сделан акцент на вероятность выявления более чем у 80% больных МДС/МЛП мутаций генов SRSF2, TET2, ASXL1 и реже генов SETBP1, NRAS/KRAS, RUNX1, CBL, EZH2. Необходимо подчеркнуть, что выявление мутаций отдельных генов методом секвенирования должно рассматриваться только как дополнительный фактор и только в совокупности с другими клиническими и лабораторными находками. Это вполне объяснимо: указанные aberrации нередко встречаются у вполне здоровых лиц старшего возраста в виде так называемого клонального гемопоэза неустойчивого значения (CHIP).

Согласно рекомендациям классификации ВОЗ

2016 года диагностика ХММол основывается прежде всего на обнаружении моноцитоза:  $\geq 1 \times 10^9$ /л и  $\geq 10\%$  от общего числа лейкоцитов. Другое важное условие – персистенция моноцитоза в ПК в течение не менее 3-х месяцев.

Сохраняется выделение двух морфологических вариантов: пролиферативного и диспластического. Это обосновано различием не только в клиническом, но и в биологическом фенотипах, в частности, в характере повреждения сигнального пути RAS/MAPK.

Пролиферативный вариант ХММол характеризуется лейкоцитозом  $\geq 13 \times 10^9$ /л.

При диспластическом варианте количество лейкоцитов менее  $< 13 \times 10^9$ /л.

Частой молекулярной находкой у больных пролиферативным вариантом ХММол являются мутации генов сигнального пути RAS (NRAS, KRAS, CBL и RPTN11) и уникальный профиль экспрессии генов. Для них характерны лейкоцитоз, гепато- и спленомегалия, а также конституциональные симптомы в виде слабости, ночной потливости, тяжести в подреберьях, ослагии, потери веса, кахексии.

Для диспластического варианта ХММол типичны цитопении, низкая толерантность физической нагрузки, легко возникающая кровоточивость, ча-

стые инфекции, потребность в частых переливаниях компонентов крови.

Нередко при осмотре больных ХММол на коже обнаруживаются лейкемиды.

Учитывая сопряженность количества бластных клеток с риском прогрессии в ОМЛ, выделяют 3 прогностических варианта ХММол.

Первый, так называемый ХММол-0, характеризуется  $< 2\%$  бластов в ПК, включая промоноциты, и  $< 5\%$  бластов в КМ.

Отличительными признаками ХММол-1 является количество бластов от 2% до 4% в ПК, включая промоноциты, и/или от 5% до 9% в КМ.

Для диагностики ХММол-2 необходимо обнаружение от 5% до 19% бластных клеток в ПК, от 10% до 19% бластных клеток в КМ и/или палочек Ауэра.

Не менее важным условием корректной диагностики ХММол является обязательное исключение других миелопролиферативных неоплазий. В связи с этим во всех случаях в обязательном порядке должно быть выполнено исследование на химерный ген BCR-ABL, а при выявлении эозинофилов – на реаранжировки генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 и химерный ген PCM1-JAK2. Критерии диагностики ХММол согласно классификации ВОЗ 2016 года представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Критерии диагностики ХММол [3]

Персистирующий в ПК моноцитоз $\geq 1 \times 10^9$ /л при условии содержания моноцитов в $\geq 10\%$ от общего числа лейкоцитов
Несоответствие критериям BCR-ABL <sup>+</sup> ХМЛ, первичного миелофиброза, истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии*
Отсутствие реаранжировок генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 или химерного гена PCM1-JAK2 (обязательное исключение при эозинофилии)
Менее 20% бластов в ПК и КМ †
Дисплазия в $\geq 10\%$ клетках одного или более миелоидных ростков. При отсутствии или минимальных признаках дисплазии диагностика ХММол возможна при наличии других критериев и
Обнаружении в кроветворных клетках приобретенных клональных цитогенетических или молекулярных аберраций
или
Моноцитоз (сформулирован выше) персистирует не менее 3-х месяцев
Исключены другие возможные причины моноцитоза

**Примечания.** \* Миелопролиферативные неоплазии могут быть ассоциированы с моноцитозом или моноцитоз может обнаруживаться в процессе естественного течения заболеваний. Эти случаи могут симулировать ХММол. Указание в анамнезе на МПН исключает диагноз ХММол. Обнаружение признаков МПН в КМ и/или мутаций, ассоциированных с МПН (JAK2, CALR, MPL), дает основание заподозрить МПН с моноцитозом нежели ХММол. † Бласты и морфологические эквиваленты бластов, включая миелобласты, монобласты и промоноциты. Патологические моноциты, которые могут быть обнаружены в ПК и КМ, из подсчета количества бластов исключаются. ‡ Обнаружение мутаций в генах, часто ассоциированных с ХММол (например, TET2, ASXL1, SETBP1), может быть использовано для подтверждения диагноза ХММол при наличии других критериев. Необходимо помнить, многие из этих мутаций могут быть возрастными находками или присутствовать в субклонах. Т.е. необходима взвешенная интерпретация данных находок.

Принимая во внимание большое число нерешенных вопросов при верификации ХММол и его вариантов, в 2019 году в журнале Haematologica было опубликовано заключение международной консенсусной группы, которое, по мнению авторов, должно облегчить диагностику и прогнозирование

течения ХММол [5].

Так признавая жизнеспособность критериев классификации ВОЗ 2016 года для постановки диагноза классического ХММол, предложен ряд дополнительных критериев, которые следует учитывать, например, при недостаточном процентном содер-

жании клеток с признаками дисплазии, т.е. менее 10%. В этой ситуации предлагается ориентироваться на результаты стандартного кариотипирования или метода FISH для обнаружения типичных для ХММол хромосомных aberrаций, на находки при изучении гистологических и иммуногистохимических препаратов КМ, а также на данные иммунофенотипирования клеток ПК и КМ. Немаловажным является подтверждение клональности миелоидных клеток методом секвенирования: обнаружение мутаций генов TET2, ASXL1 и SETBP1 с минимальной аллельной нагрузкой в 10%.

В случаях, когда содержание бластных клеток в препаратах ПК и КМ не соответствуют ни одному из 3 предложенных прогностических вариантов (например, 4% бластов в КМ и 6% бластов в ПК) оправданным признается ориентация на больший

количественный показатель. При этом эксперты предлагают ограничить круг применения градации ХММол по процентному содержанию бластных клеток только классическими случаями заболевания.

Выделение специальных вариантов ХММол обосновано случаями несоответствия классическим критериям. Например, когда один из двух принципиальных для диагностики ХММол показателей, а именно абсолютное и процентное количество моноцитов в ПК, не достигает минимального уровня. Или, когда обнаружение мутации JAK2V617F ассоциировано с морфологическими находками, типичными для ХММол. Или сочетание признаков нескольких заболеваний, например ХММол и МПН или ХММол и мастоцитоза. Обобщенные данные о специальных вариантах ХММол представлены в *таблице 2*.

**Таблица 2**

**Специальные варианты ХММол [5]**

Варианты	Основные диагностические признаки, отличающие от классического ХММол
Олигомоноцитарный ХММол	Абсолютное число моноцитов в ПК $<1 \times 10^9$ /л
Системный мастоцитоз с сопутствующим ХММол	Соответствует критериям системного мастоцитоза согласно классификации ВОЗ, в моноцитах большинства больных обнаруживается мутация KITD816V
ХММол с сопутствующей миелоидной неоплазией с экспрессией классических для МПН драйверных мутаций, таких как JAK2V617F, BCR-ABL или реаранжировкой генов PDGFRA/B или FGFR1	Одновременное наличие критериев для классических МПН, таких как хронический миелолейкоз, первичный миелофиброз или МПН с реаранжировкой генов PDGFRA/B, и критериев для ХММол
ХММол с экспрессией молекулярных драйверов типичных для МПН: ХММол с JAK2F617F или ХММол с реаранжировкой генов PDGFRA/B или ХММол с реаранжировкой гена FGFR1	Обнаружение типичных для классических МПН молекулярных драйверов, таких как JAK2F617V или реаранжировки генов PDGFRA/B при отсутствии диагностических критериев, соответствующих классическим МПН, но есть критерии ХММол
ХММол с сопутствующей лимфоидной/лимфопрлиферативной неоплазией	Наличие критериев лимфоидной неоплазии

Результаты молекулярно-генетических исследований представляют возможность выявить сопряженность биологического фенотипа с клинико-гематологической картиной ХММол. Примером могут быть случаи с мутацией гена SF3B1, частота обнаружения которой среди больных ХММол не превышает 5%. Для этих больных типичны преимущественно диспластический вариант заболевания, низкая частота мутаций гена ASXL1, высокая частота мутации JAK2V617F, низкая вероятность прогрессии в ОМЛ [6]. Вопрос о целесообразности выделения самостоятельных вариантов ХММол по соматическому статусу отдельных генов требует обобщения значительных по объему данных.

Накопленная в течение последних лет информация позволяют высказаться в пользу поэтапного развития миелоидных неоплазий, включая не только МДС и МПН, но и МДС/МПН. На ранних стадиях, когда отсутствуют явные признаки за-

болевания, возможно обнаружить соматические мутации (типа passenger), которые нередко выявляются и у больных с развернутой клинической картиной, например, мутации гена TET2. Данные находки обозначаются как клональный гемопоэз неопределенного значения (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP). Если же клональный гемопоэз сопровождается цитопенией, то такое состояние именуется уже как клональная цитопения неизвестного значения (clonal cytopenia of unknown significance, CCUS). Тот факт, что указанные мутации обнаруживаются преимущественно у лиц старшего возраста, дает основание интерпретировать находки как ассоциированный с возрастом клональный гемопоэз (age-related clonal hematopoiesis, ARCH). Редкие случаи обнаружения в небольшом количестве лейкоцитов здоровых лиц потенциально онкогенных драйверных мутаций, например BCR-ABL, интерпретируются как

клональный гемопоэз с онкогенным потенциалом (clonal hematopoiesis with oncogenic potential, CHOP). Такие состояния как CHIP, CCUS и CHOP рассматриваются как возможная префаза ХММОЛ.

По аналогии с клональной цитопенией неизвестного значения для случаев персистирующего моноцитоза неустановленной этиологии предлагается термин идиопатический моноцитоз неизвестного значения (idiopathic monocytosis of unknown significance, IMUS). Для выделения данного состояния, рассматриваемого также как потенциальная префаза ХММОЛ, рекомендованы следующие критерии. Персистирующий в течение не менее 3-х месяцев моноцитоз:  $\geq 10\%$  и  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Отсутствие признаков дисплазии и миелопролиферации. Отсутствие признаков и критериев миелоидных или других неоплазий кроветворной ткани. Отсутствие изменений при проточной цитометрии или соматических мутаций, ассоциированных с миелоидными, лимфоидными или тучно-клеточными неоплазиями. Отсутствие реактивной природы моноцитоза (табл. 3).

На этапе диагностики необходимо помнить о состояниях, которые внешне, по клинико-лабораторным показателям, напоминают ХММОЛ. Это могут быть хронические бактериальные инфекции, например туберкулез или подострый эндокардит, грибковые и вирусные инфекции, хронические аутоиммунные заболевания и негематологические неоплазии. Моноцитоз является нередкой находкой у реконвалесцентов после вирусной инфекции или при восстановлении костномозгового кроветворения после химиотерапии.

После исключения вышеуказанных возможных причин моноцитоза диагностический акцент должен быть сделан на клональных гематологических

неоплазиях, имитирующих ХММОЛ. В первую очередь речь идет о Ph+ хроническом миелолейкозе: высокий абсолютный моноцитоз является частой находкой у больных с продукцией белка p190.

При наличии значительной эозинофилии целесообразен поиск реаранжировок с вовлечением гена PDGFR/A (хромосома 4q12) и гена PDGFR/B (хромосома 5q31-q32), обнаружение которых исключает диагноз ХММОЛ, несмотря на моноцитоз и диспластические изменения в клетках КМ, и сопряжено с эффективностью иматиниба. К другим aberrациям, поиск которых оправдан у больных с моноцитозом и эозинофилией, являются реаранжировки гена FGFR1 и химерный ген PCM1-JAK2. Моноцитоз может быть также находкой у больных первичным миелофиброзом и истинной полицитемией, что значительно ухудшает показатели выживаемости.

Как и при других миелоидных неоплазиях при анализе мазков ПК и КМ рекомендован дифференцированный подсчет не менее 100 лейкоцитов и не менее 200–500 ядерных клеток соответственно. По аналогии с МДС не менее 10% клеток одного из миелоидных ростков (эритроидного, нейтрофильного и/или мегакариоцитарного) должны быть с признаками дисплазии.

у больных ХММОЛ к бластным клеткам принято относить миелобласты, монобласты и промоноциты. Следует выделять нормальные (зрелые) и патологические (незрелые) моноциты. Несмотря на трудности, возникающие при морфологическом разделении моноцитов, промоноцитов и монобластов, рекомендовано прикладывать максимум усилий для корректного выполнения дифференцированного подсчета клеток.

Таблица 3

### Предшествующие ХММОЛ клональные и неклональные состояния [5]

Критерии	IMUS	ICUS	CCUS	CHIP/CHOP	CMUS <sup>1</sup>	О-ХММОЛ <sup>2</sup>	ХММОЛ
Абсолютный моноцитоз, $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Значительный моноцитоз, $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	+/-	-	-	-	+/-	-	+
Моноцитоз $> 10\%$	+	-	-	-	+	+	+
Дисплазия*	-	-	-	-	-	+	+
Цитопения(-и)**	-	+	+	-	-	+/-	+/-
Бласты в КМ	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<20%	<20%
Изменения при проточной цитометрии	-	-	+/-	+/-	-	++	++
Цитогенетические aberrации, $\geq 1$	-***	-***	+/-	+/-	-***	++	++
Молекулярные aberrации****	-	-	+	+	+****	++	++

**Примечания.** <sup>1</sup> clonal monocytosis of unknown (undertermined) significance. <sup>2</sup> олигомоноцитарный ХММОЛ. \* не менее 10% клеток с признаками дисплазии от всех клеток эритроидного, нейтрофильного и/или мегакариоцитарного ростка. \*\* персистирующая(-ие) в течение не менее 4-х месяцев. \*\*\* в отдельных случаях возможно обнаружение небольшого клона методом FISH. \*\*\*\* мутации, ассоциированные с ХММОЛ

и МДС, с аллельной нагрузкой  $\geq 2\%$ . Если для верификации префазы ХММОЛ необходимый уровень аллельной нагрузки составляет  $\geq 2\%$ , то минимальный уровень для диагностики ХММОЛ – 10%. У больных с явным ХММОЛ обнаруживаются множественные генетические мутации и aberrации. При обнаружении более одной мутации, типичной для СНР, необходимо подумать о диагностике олигомоноцитарного ХММОЛ.

**Таблица 4**

**Морфологическая характеристика бластных клеток и моноцитов больных ХММОЛ [5]**

Клетки	Форма ядра	Хроматин	Цитоплазма	Размер по отношению к зрелым моноцитам
Бластные клетки				
Миелобласты	Округлые/овальные	Нежный с ядрышками (нуклеолами)	Базофильная с / без азурофильными гранулами	Меньше
Монобласты	Округлые/овальные	Тонкий/кружевной с ядрышками (нуклеолами)	Базофильная с редкими азурофильными гранулами	Больше (20–30 мкм)
Промоноциты	Складчатые/ с углублениями <sup>1</sup>	Тонки / кружевной с ядрышками (нуклеолами)	Варибельная базофилия, возможны азурофильные гранулы	Больше
Моноциты				
Атипичные / незрелые	Складчатые/ с углублениями	Более конденсированный, единичные нуклеолы	Промежуточная базофилия	Меньше
Зрелые	Дольчатые, лобулярные/ с углублениями	Конденсированный, без нуклеол	Серая или розоватая с редкими азурофильными гранулами и вакуолями	–

Примечание. 1 – отличительная особенность промоноцитов и моноцитов

В таблице 4 представлены морфологические характеристики бластных клеток и моноцитов больных ХММОЛ. Для выделения отдельных субпопуляций моноцитов можно воспользоваться результатами цитохимического исследования с окраской клеток на неспецифическую эстеразу.

Процентное содержание костномозговых моноцитов *per se* не имеет принципиального значения для диагностики ХММОЛ. Тем не менее знание числа моноцитов в КМ важно, т.к. в большинстве случаев отмечается их корреляция с количеством моноцитов в ПК.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование препаратов КМ – необходимое условие для подтверждения диагноза ХММОЛ, исключения ОМЛ и заболеваний, которые могут протекать под маской ХММОЛ. Также можно получить информацию о фиброзе КМ, фокусной аккумуляции бластных клеток, усилении ангиогенеза, атипичных (диспластических) мегакариоцитах, клеточности КМ и сопутствующем мастоцитозе. Для проведения иммуногистохимического исследования можно ограничиться минимальной панелью, включающей антитела к CD14, CD34, CD117/KIT, триптазе и мегакариоцитам (CD41, CD42 или CD61). В затруднительных ситуациях рекомендовано расширить диагностическую панель путем добавления анти-

тел к CD3, CD20 или CD25 (при подозрении на мастоцитоз).

Клональные цитогенетические aberrации обнаруживаются у 20–30% больных ХММОЛ, из которых наиболее частые трисомия 8 и 21 хромосом, изменения 7 хромосомы (-7/del7), потеря Y хромосомы и комплексный кариотип. В отличие от больных МДС изолированная делеция длинного плеча 5 хромосомы (del5q) и комплексный кариотип – редкие находки у больных ХММОЛ. Применение метода FISH оправдано в отдельных случаях с нормальным кариотипом и должно охватывать регионы 5q31, ser7, 7q31, 20q, ser8, serY и p53. Особое внимание следует уделять криптическим делециям в генах TET2 (4q24), NF1 (17q11) и ETV6 (12p13).

Согласно шкале, предложенной Испанской группой по стратификации больных ХММОЛ, представляется возможным выделить 3 группы больных с разной прогностической ценностью результатов цитогенетического исследования. В группу высокого риска включены трисомия 8 хромосомы, aberrации 7 хромосомы и комплексный кариотип. Группа низкого риска объединяет нормальный кариотип и -Y. Остальные aberrации вошли в группу промежуточного риска. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных в группах составила 4%, 35% и 26% соответственно.

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

По данным Mayo Clinic-French Consortium Study хромосомные аномалии выявляются у 30% больных ХММол. К наиболее частым находкам относятся +8 (23%),

-Y (20%), -7/7q- (14%), 20q- (8%), +21 (8%) и der(3q) (8%). Авторам также удалось сформировать 3 группы, различающиеся по выживаемости. Группа высокого риска составлена из комплексного и моносомного кариотипов. В составе группы низкого риска – нормальный кариотип, одиночная -Y и одиночная der(3q). Все остальные поломки вошли в группу промежуточного риска. Медиана ОВ в группах была 3, 41 и 21 месяц соответственно.

У большинства больных ХММол выявляются соматические мутации генов, наиболее частые из которых TET2 (60%), SRSF2 (50%) и ASXL1 (40%). Ассоциация мутаций генов SRSF2 и TET2 четко коррелирует с фенотипом ХММол. В свою очередь мутации генов TET2 и ASXL1 сопряжены с префазными по отношению к ХММол состояниями, таким как CHIP и ARCH. Тем не менее следует отметить, что только обнаружение мутаций гена ASXL1 из перечисленных свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. Характеристика часто выявляемых мутаций у больных ХММол представлена в таблице 5.

**Таблица 5**

**Гены, мутации которых наиболее часто обнаруживаются у больных ХММол [5]**

Ген	Класс гена и его функции	Частота	Клиническое значение
ASXL1	Эпигенетическая регуляция Модификация гистона	40%*	Неблагоприятный прогноз** CHIP / ARCH***
EZH2	Эпигенетическая регуляция Модификация гистона	5%	
TET2	Эпигенетическая регуляция Модификация гистона	60%*	CHIP / ARCH***
DNMT3A	Эпигенетический регулятор Метилирование ДНК	5%	Неблагоприятный прогноз** CHIP / ARCH***
IDH1	Эпигенетический регулятор	1%	Лекарственная мишень
IDH2	Эпигенетический регулятор	5–10%	Лекарственная мишень
CBL	Сигналинг	15%	Сигнальный путь RAS
NRAS	Сигналинг	15%	Неблагоприятный прогноз** Сигнальный путь RAS
KRAS	Сигналинг	10%	Сигнальный путь RAS
PTPN11	Сигналинг	5%	Сигнальный путь RAS
FLT3	Сигналинг	<5%	Ассоциирован с ОМЛ Лекарственная мишень
SRSF2	Сплайсинг пре-мРНК	50%*	
SF3B1	Сплайсинг пре-мРНК	5–10%	
U2AF1	Сплайсинг пре-мРНК	5–10%	
ZRSR2	Сплайсинг пре-мРНК	5%	
RUNX1	Транскрипция гена	15%	Неблагоприятный прогноз** Ассоциирован с ОМЛ
SETBP1	Транскрипция гена	15%	Неблагоприятный прогноз**
TP53	Повреждение ДНК	1%	Неблагоприятный прогноз**
PHF6	Адаптер хроматина	5%	

Примечания. \* типичные для ХММол, за исключением мутаций гена SRSF2, которые могут рассматриваться в качестве классических находок при CHIP/ARCH состояниях. \*\* независимые неблагоприятные факторы, ассоциированные с выживаемостью больных ХММол. \*\*\* часто обнаруживаются при CHIP и ARCH состояниях. Тем самым их диагностическая значимость может быть ниже по сравнению с другими (ХММол-ассоциированными) мутациями.

Приблизительно у 9% больных ХММол обнаруживаются драйверные мутации, типичные для хронических миелопролиферативных неоплазий: преимущественно JAK2V617F и в редких случаях MPLW515L. Выявление мутации JAK2V617F – основание для дифференциальной диагностики между

ХММол и ХМПН с моноцитозом. Большинство случаев ХММол с мутацией JAK2V617F относятся к пролиферативным вариантам и характеризуются высоким уровнем гемоглобина и гематокрита, лейкоцитозом и тромбоцитозом, а редким выявлением пальпируемой селезенки и нарушениями кари-

отипа. Низкая аллельная нагрузка JAK2V617F дает основание предположить наличие субклона.

При прогрессии ХММОЛ, в частности, при трансформации в ОМЛ, а также при терапии нередко случаи клональной эволюции. Речь, в частности, касается возможной экспансии ранее небольшого клона вследствие резистентности его клеток к проводимой терапии.

Одним из стандартных методов обследования больных с подозрением на ХММОЛ, префазу или специальные варианты ХММОЛ является много-

цветная проточная цитофлуориметрия (ПЦФ). Использование ПЦФ позволяет распознавать случаи ОМЛ, а также выделять отдельные популяции моноцитов. Моноциты характеризуются экспрессией на своей поверхности кластеров дифференцировки CD14 и CD16. Дальнейший анализ дает основание выделить субпопуляции классических (MO1: CD14<sup>bright</sup>/CD16<sup>-</sup>), промежуточных (MO2: CD14<sup>bright</sup>/CD16<sup>+</sup>) и неклассических (MO3: CD14<sup>dim</sup>/CD16<sup>+</sup>) моноцитов (табл. 6)

Таблица 6

**Иммунофенотипическое распределение моноцитов у больных ХММОЛ и в контроле [5]**

Субпопуляции моноцитов	Фенотип	Частота обнаружения у больных		Реактивные состояния КМ
		ХММОЛ	МДС и МПН	
Классические, MO1	CD14 <sup>bright</sup> /CD16 <sup>-</sup>	≥94%	70–97%	<94%
Промежуточные, MO2	CD14 <sup>bright</sup> /CD16 <sup>+</sup>	<20%	5–20%	5–15%
Неклассические, MO3	CD14 <sup>dim</sup> /CD16 <sup>+</sup>	<5%	5–10%	5–20%

Моноциты разных субпопуляций отличаются друг от друга разным профилем экспрессии генов, экспрессией хемокиновых рецепторов и фагоцитарной активностью.

Во многих случаях на опухолевых моноцитах можно выявить aberrантную экспрессию CD2, CD5, CD10, CD23 и/или CD56, из которых последний наиболее часто выявляется у больных ХММОЛ. Помимо этого, целесообразно принимать во внимание факт сниженной экспрессии отдельных антигенов на поверхности патологических моноцитов по сравнению с нормальными клетками крови: CD13, CD14, CD15, CD33, CD38, CD45, CD64.

**Прогнозирование**

Прогнозирование течения заболевания так же, как и других миелоидных неоплазий, в частности МДС, является обязательным элементом алгоритма лечения больных ХММОЛ. Несмотря на предложенное значительное число прогностических шкал, следует признать, что ни она из них не заняла прочное место в повседневной клинической практике (табл. 7).

В 2002 году было констатировано, что в отличие

от выделения диспластического и пролиферативного вариантов ХММОЛ, манипуляция процентным содержанием бластных клеток в КМ и количеством лейкоцитов в ПК позволяет распознавать группы больных с разным вариантом течения заболевания. В том же году гематологами M.D. Anderson Cancer Center для стратификации больных в группы риска было предложено использовать такие показатели как анемия, абсолютное число лимфоцитов в ПК более 2,5x10<sup>9</sup>/л, число бластных клеток в КМ менее 10% и наличие незрелых миелоидных клеток, циркулирующих в ПК. В состав шкалы, предложенной Mayo Clinic, входили повышенное содержание моноцитов в ПК, анемия и тромбоцитопения. В последующем к показателям, полученным при исследовании ПК и КМ, были добавлены результаты исследования кариотипа и мутационного статуса гена ASXL1, зависимость от трансфузий. Так в 2014 году в состав пересмотренной шкалы Molecular Mayo Model был включен мутационный статус гена ASXL1, а в 2016 году состав шкалы CPSS пополнился данными изучения мутационного статуса уже 4-х генов, включая, помимо ASXL1, также NRAS, RUNX1 и SETBP1.

Таблица 7

**Шкалы для определения прогноза ХМПН [7]**

Шкала	Бласты	Цито-пения	Гемо-глобин	Тром-боциты	Циркул-е незре-лые кл	АЧН	АЧЛ	ЛДГ	Воз-т	Транс-фузии	Общий статус	Мут-я ASXL1	Цито-гене-тика
IPSS	+	+	+	+		+			+				
WPSS	+	+	+							+			
MDA-LR	+	+	+	+					+				
MDAPS	+		+		+		+						

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

MDAPS-M1			+		+		+	+					
MDAS	+	+	+	+		+			+	+	+		
FPSS	+	+							+	+			
IPSS-R	+	+	+	+		+			+		+		+
CPSS	+	+	+			+			+				
MMD			+	+	+							+	
CPSS-mol	+								+				+

**Примечания.** Циркул-е незрелые кл – циркулирующие незрелые клетки. АЧН – абсолютное число нейтрофилов. АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов. Воз-т – возраст. Трансфузии – зависимость от трансфузий. Мут-я – мутация. IPSS – International Prognostic scoring System. WPSS – WHO Classification-Based Prognostic Scoring System. MDA-LR – M.D. Anderson Lower-Risk MDS Prognostic Scoring System. MDAPS – M.D. Anderson Prognostic Scoring System. MDAPS-M1 – Modified M.D. Anderson Prognostic Scoring System. MDAS – Global M.D. Anderson Risk Model Score for MDS. FPSS – French prognostic Scoring System. IPSS-R – Revised International Prognostic Scoring System. CPSS – Chronic Myelomonocytic (CMML) Leukemia Prognostic Scoring System. MMD – Molecular Mayo Model. CPSS-mol – CMML-specific Prognostic Scoring System Molecular.

Таким образом удалось скомпилировать клинико-гематологические и молекулярно-генетические показатели (табл. 8,9), в результате чего были сформированы 4 группы: низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска. Общая выживаемость больных (HR = 2.69, p < 0.001) и кумулятивная частота трансформации в ОМЛ (HR = 3.84, p < 0.001) значительно различались между указанными группами. Так если медиана ОБ больных с низким прогностическим вариантом не была достигнута,

то в других группах она составила 64, 37 и 18 месяцев соответственно. Кумулятивная частота прогрессии в ОМЛ в течение 48 месяцев была 0%, 3%, 21% и 48% соответственно.

Несмотря на столь обнадеживающие результаты, признается, что необходимо дальнейшее накопление клинических данных и результатов молекулярно-генетических исследований для последующего усовершенствования прогностических шкал.

**Таблица 8**

**Мутационный статус генов и их прогностическое значение в шкале CPSS [8]**

Баллы	Цитогенетические группы риска CPSS*	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
0	Низкий	Мутация (-)	Мутация (-)	Мутация (-)	Мутация (-)
1	Промежуточный	Мутация (+)	Мутация (+)	-	Мутация (+)
2	Высокий	-	-	Мутация (+)	-
Группы риска	Баллы				
Низкий	0				
Промежуточный-1	1				
Промежуточный-2	2				
Высокий	≥3				

**Примечания.** \* - цитогенетические группы риска. Низкий – нормальный кариотип или изолированная -Y. Промежуточный – другие. Высокий – трисомия 8 хромосомы, комплексный (≥3 аберраций), аберрации 7 хромосомы.

**Таблица 9**

**Шкала CPSS-mol [8]**

Баллы	Генетический вариант риска*	Бласты в КМ	Лейкоциты	Зависимость от трансфузий
0	Низкий	<5%	<13x10 <sup>9</sup> /л	Нет
1	Промежуточный-1	≥5%	≥13x10 <sup>9</sup> /л	Да
2	Промежуточный-2	-	-	-



3	Высокий	-	-	-
Вариант риска по шкале CPSS-mol	Баллы			
Низкий	0			
Промежуточный-1	1			
Промежуточный-2	2-3			
Высокий	≥4			

Примечания. \* - генетический вариант риска см таблица 8.

**Трансформация ХММОЛ в острый миелоидный лейкоз**

Частота трансформации ХММОЛ в ОМЛ варьирует в диапазоне от 15% до 20%. Вероятность прогрессии ассоциирована с характером цитогенетических аномалий (вариант риска), количеством циркулирующих в ПК бластов и незрелых клеток, абсолютным числом моноцитов ( $>10 \times 10^9/\text{л}$ ), мутациями генов ASXL1, RUNX1, NRAS, SETBP1, DNMT3A и NPM1. За исключением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АллоТГСК) другие варианты терапевтического пособия, включая лечение по протоколам ОМЛ, дают крайне низкие показатели выживаемости больных ХММОЛ после бласттрансформации: менее 10% в течение 5 лет. Ухудшающими прогност факторами являются предшествующее

назначение гипометилирующих препаратов (ГМП), а также неэффективность проводимого лечения [9].

**Оценка эффективности лечения больных ХММОЛ**

Во многих работах при оценке эффективности лечения больных ХММОЛ используются критерии, предложенные для больных МДС, а именно рекомендации MDS International Working Group (IWG) 2000 и 2006 годов. В то же время, учитывая тот факт, что наряду с диспластическим вариантом выделяют еще и пролиферативный вариант ХММОЛ, представляется корректнее воспользоваться критериями, предложенными специально для больных смешанными (МДС/МПН) неоплазиями (табл.10) [10]. В свою очередь в таблице 11 представлены критерии, позволяющие констатировать прогрессию МДС/МПН.

**Таблица 10**

**Критерии оценки эффективности лечения взрослых больных смешанными (МДС/МПН) неоплазиями [10]**

Полная ремиссия (наличие всех критериев)*
Костный мозг: миелобласты $\leq 5\%$ (включая моноциты у больных ХММОЛ) с нормальным созреванием всех клеточных линий и нормализация клеточности*. Отсутствие остеомиелофиброза или допустим умеренный ретикулиновый фиброз ( $\leq 1$ степень фиброза) †
Периферическая кровь:
Лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$
Гемоглобин $\geq 110$ г/л
Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ; $\leq 450 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Бласты 0%
Снижение предшественников нейтрофилов до $\leq 2\%$
Моноциты $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$
Экстрamedулярные проявления: полное разрешение экстрамедулярных проявлений болезни, имевших место до начала терапии (кожные проявления, выпоты в серозные полости), включая пальпируемые гепато- и спленомегалию
Предполагаемые (возможные) варианты полных ремиссий с разрешением симптомов: ПР как описано выше и полное разрешение симптомов, ассоциированных с заболеванием, как предложено в шкале MPN-SAF TSS.
Персистирующие минимальные проявления дисплазии допустимы при субъективной оценке дисплазии
Полная цитогенетическая ремиссия
Отсутствие ранее обнаруживаемых хромосомных aberrаций (ассоциированные с МДС, миелопролиферативными неоплазиями или МДС/МПН) при классическом кариотипировании с анализом не менее 20 митозов или FISH исследовании §

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Частичная ремиссия
Нормализация состава периферической крови и отсутствие гепатоспленомегалии при снижении количества бластных клеток (и их морфологических эквивалентов) на 50%, но сохраняющемся уровне более 5% за исключением случаев с $\leq 5\%$ костномозговых бластов в дебюте
Костномозговой ответ
Оптимальный костномозговой ответ: наличие всех костномозговых критериев, необходимых для констатации полной ремиссии без нормализации показателей периферической крови как указано выше.
Частичный костномозговой ответ: снижение костномозговых бластов (и их морфологических эквивалентов) на 50%, но сохраняющийся уровень $>5\%$ или снижение степени фиброза от исходного при двукратном исследовании КМ с интервалом не менее 2 месяцев
Клиническое улучшение
Необходимо соответствие одному из указанных критериев при отсутствии прогрессии или полного или частичного ответа, независимо от костномозгового ответа
Эритроцитарный ответ
Повышение гемоглобина на $\geq 20$ г/л
Независимость от трансфузий в случае потребности в $\geq 4$ дозах эритроцитов в течение предшествующих 8 недель
Только трансфузии, основанные на решении лечащего врача для коррекции гемоглобина $\leq 85$ г/л, могут рассматриваться при оценке зависимости от трансфузий ¶
Тромбоцитарный ответ
Независимость от трансфузий при предшествующей потребности в трансфузиях не менее 4 доз тромбоконцентрата в течение предшествующих 8 недель
Количество тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9$ /л до лечения: повышение от $< 20 \times 10^9$ /л до $> 20 \times 10^9$ /л и не менее чем на 100%
Количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9$ /л, но $\leq 100 \times 10^9$ /л до лечения: абсолютное повышение на $\geq 30 \times 10^9$ /л ¶
Нейтрофильный ответ
Количество нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^9$ /л до лечения: повышение не менее чем на 100% и повышение абсолютного числа на $\geq 0,5 \times 10^9$ /л
Количество нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9$ /л и $\leq 1,0 \times 10^9$ /л: повышение не менее чем на 50% и повышение абсолютного числа нейтрофилов на $\geq 0,5 \times 10^9$ /л ¶
Ответ селезенки
Или уменьшение селезенки не менее чем на 50% от исходного размера (10 см ниже реберной дуги), или селезенка не пальпируется если исходно выступала на 5 см
Клиническое улучшение
Улучшение симптомов в виде снижения на $\geq 50\%$ по шкале MPN-SAF TSS. Индекс $< 20$ признан непригодным для оценки клинического улучшения

**Примечания.\*** Диспластические изменения, которые могут быть интерпретированы в рамках нормальных изменений, могут присутствовать при констатации полной ремиссии. Клеточность КМ должна соответствовать возрастным величинам. † При отсутствии исходного фиброза нет целесообразности выполнения повторной трепанобиопсии для оценки разрешения фиброза. Оценка фиброза выполняется согласно критериям European Consensus System. § Отсутствие цитогенетических aberrаций (при классическом кариотипировании или методе FISH), указывающих на неблагоприятный прогноз, необходимо для констатации полной цитогенетической ремиссии. Снижение объема хромосомных aberrаций на  $\geq 50\%$  (при классическом кариотипировании или методе FISH) расценивается как частичный цитогенетический ответ. ¶ Нормализация показателей ПК должна персистировать при выполнении не менее 2-х исследований с интервалом не менее 8 недель. В случае пролиферативного МДС/МПН полная ремиссия должна включать разрешение тромбоцитоза до нормальных показателей ( $150-450 \times 10^9$ /л) и лейкоцитоза до  $\leq 10 \times 10^9$ /л, но  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л. Гемоглобин должен поддерживаться на уровне  $> 110$  г/л и тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9$ /л без поддержки трансфузий. Клиническое улучшение может иметь место, когда эти изменения происходят при отсутствии других изменений, необходимых для констатации полной ремиссии или костномозгового ответа. Независимость от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоконцентрата следует учитывать при клиническом улучшении. Снижение содержания миелоидных предшественников (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, ядерных эритроидных клеток) до менее чем заметных показателей ( $\leq 2-3\%$ ) и/или  $1 \times 10^9$ /л при отсутствии инфекций, лечения цитокинами и других реактивных состояниях.

Критерии прогрессирования МДС/МПН [10]

Комбинация 2 больших критериев, 1 большого и 2 малых критерия или 3 малых критерия
Большие критерии
Повышение числа бластных клеток *
<5% бластов: увеличение на $\geq 50\%$ и до $> 5\%$
5–10% бластов: увеличение на $\geq 50\%$ и до $> 10\%$
10–20% бластов: увеличение на $\geq 50\%$ и до $> 200\%$
20–30% бластов: увеличение на $\geq 50\%$ и до $> 30\%$ †
Признаки цитогенетической эволюции ‡
Появление ранее обнаруживаемых или новых цитогенетических поломок методом FISH или классическим кариотипированием в случае полной цитогенетической ремиссии
Увеличение объема цитогенетических поломок на $\geq 50\%$ методом FISH или стандартным кариотипированием в случае частичной цитогенетической ремиссии
Новые экстрамедуллярные очаги
Увеличение размеров селезенки
Прогрессирование спленомегалии согласно рекомендациям IWG-MRT: появление ранее отсутствующей спленомегалии, пальпируемой на $> 5$ см ниже реберной дуги, или увеличение минимум на 100% ранее пальпируемой селезенки, выступающей на 5-10 см, или увеличение минимум на 50% ранее пальпируемой селезенки, выступающей на $> 10$ см
Экстрамедуллярные очаги вне селезенки
Включая появление или дальнейшее увеличение размеров печени, гранулоцитарная саркома, поражения кожи и т.д.
Малые критерии
Зависимость от трансфузий §
Значительное снижение показателей периферической крови: снижение на $\geq 50\%$ от максимального уровня гранулоцитов и тромбоцитов при констатации ремиссии
Снижение уровня гемоглобина на $\geq 15$ г/л от наилучшего ответа или от исходного уровня
Ухудшение симптомов на $\geq 50\%$ по шкале MPN-SAF TSS
Признаки клональной (молекулярной) эволюции ¶

¶ **Примечания.** \* Количество бластов в костномозговом пунктате. † Больные с трансформацией МДС/МПН в острый лейкоз. ‡ Увеличение объема цитогенетических поломок на  $\geq 50\%$  (методом FISH или классическим кариотипированием). § Зависимость от трансфузий – указание на трансфузии не менее 2 доз донорских эритроцитов за последний месяц при гемоглобине  $< 85$  г/л, не обусловленного явным кровотечением. Цитопения вследствие проведенной терапии не должна рассматриваться как прогрессия. ¶ Идентификация новых аберраций при использовании метода полиморфизма одиночного нуклеотида или секвенирования, или увеличение аллельной нагрузки ранее детектированной мутации.

**Лечение**

Выбор лечебной тактики зависит от нескольких факторов, включая возраст и соматический статус больного, прогностический вариант, наличие донора(-ов) гемопоэтических стволовых клеток. Немаловажным является и предпочтения больного.

При наличии умеренной цитопении или признаков пролиферации, которые не оказывают негативного влияния на повседневный образ жизни, вполне можно обойтись тактикой «наблюдай и жди». Отчасти это обусловлено отсутствием количественных значений форменных элементов крови, дальнейшее снижение которых могло бы быть

основанием, например, для инициации трансфузионной терапии. При оценке признаков пролиферации основанием для начала лечения обычно служит симптоматическая спленомегалия и/или наличие экстрамедуллярных очагов, включая поражение кожи. Вопрос о специфической терапии целесообразно обсудить также при констатации выраженных конституциональных симптомов.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток рассматривается на данный момент как единственная лечебная опция, которая сопряжена с вероятностью выздоровления больных ХММол. Вопрос о целесообразности выполнения

АллоТГСК должен решаться на основании анализа общесоматического статуса больного и состояния болезни. Это позволяет спрогнозировать риски возможных осложнений, выбрать режим предтрансплантационной подготовки (режим кондиционирования) соответствующей интенсивности и определить тактику посттрансплантационной терапии.

Частота ответа на АллоТГСК в разных исследованиях варьирует от 17% до 50%, смертность – от 12% до 52%, 10-летняя выживаемость составляет 40%. Старший возраст, высокий индекс коморбидности и неблагоприятные хромосомные aberrации ассоциированы с худшими результатами: высокой смертностью и низкой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ). В то же время улучшение ОВ более характерно для больных с высоким CPSS риском [11].

Желательным условием проведения АллоТГСК является максимальное снижение объема опухолевых клеток, что ассоциировано с уменьшением риска рецидива заболевания и улучшением БПВ. В качестве предтрансплантационной подготовки может быть выбрана стандартная индукционная химиотерапия или назначены ГМП, в частности 5-азациитидин. Выбор одного из двух возможных индукционных режимов должен проводиться с учетом объема лейкозной массы, соматического статуса больного. Так ГМП представляются более приемлемыми для больных с отягощенной коморбидностью, мутацией гена TET2 и диким типом гена AXSL1 или на время поиска потенциально донора в качестве “bridge therapy”. Не исключено, что применение ГМП в индукционном периоде может снизить частоту посттрансплантационных рецидивов, не оказывая при этом негативного влияния на частоту летальных исходов, связанных с проведением трансплантации.

Несмотря на то, что вопрос об оптимальных сроках проведения АллоТГСК у больных ХММОЛ остается открытым, предполагается, что выполнение трансплантации в более раннем периоде сопровождается лучшими результатами. Porphali P. с соавт. [12] по результатам ретроспективного анализа данных 70 больных ХММОЛ с медианой возраста 58 (18–73) лет на момент диагностики заболевания продемонстрировали значимое улучшение выживаемости в случае выполнения трансплантации в хронической фазе. Так если медиана ОВ больных хронической фазой ХММОЛ была 70 месяцев, то больных, у которых АллоТГСК была проведена в период трансформации в ОМЛ – 32 месяца;  $p=0,001$ . 5-летняя ОВ и БПВ в посттрансплантационном периоде в группах составила 51% и 19% соответственно и 47% и 12% соответственно. Основной причиной смерти больных с бластным кризом была прогрессия заболевания. Показатели посттрансплантационной выживаемости больных хронической фазой ХММОЛ зависели, прежде всего, от прогностического варианта и наихудшими были у

больных высокого CPSS риска.

Преимущественным источником гемопоэтических стволовых клеток для выполнения АллоТГСК рассматривается ПК, что приводит к укорочению периода приживления трансплантата и меньшей частоте посттрансплантационных рецидивов по причине заготовки большого числа Т-клеток. В то же время это приводит к увеличению частоты случаев хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) по сравнению с трансплантацией клеток КМ. Костный мозг как источник гемопоэтических стволовых клеток в совокупности с неблагоприятным вариантом прогноза по шкале CPSS и низкий общий статус по шкале Карновского рассматриваются как негативные предикторы ОВ больных ХММОЛ после АллоТГСК.

Больным с сохраненным соматическим статусом чаще проводят миелоаблативные режимы кондиционирования, основу которых составляет бусульфан или тотальное облучение тела. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью позволило значимо увеличить список больных, которым выполняется АллоТГСК, за счет лиц старшего возраста с отсутствием и/или минимальной коморбидностью. В то же время надо помнить, что снижение интенсивности режима кондиционирования может быть сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания по причине недостаточного подавления клеток патологического клона.

Тенденция постоянного увеличения числа выполняемых трансплантаций от гаплоидентичных доноров коснулась и больных ХММОЛ. Так в ретроспективном исследовании, выполненном в Пекинском университете, сообщается о 19 больных ХММОЛ, которым трансплантация была выполнена в соответствии с так называемым Пекинским протоколом. За период наблюдения от 448 до 2738 дней 3-летняя ОВ и безлейкозная выживаемость (БЛВ) составили  $64\pm 12\%$  и  $57\pm 12\%$  соответственно. Причина смерти 5 из 7 больных была расценена как следствие выполнения трансплантации: церебральное кровоизлияние (2 больных), инфекция (2 больных) и облитерирующий бронхолит (1 больной). Расчетная кумулятивная частота смертности от выполнения ТГСК в первые 100 дней, за 1, 2 и 3 года была  $10,5\pm 1,0\%$ ,  $15,8\pm 1,5\%$ ,  $21,1\pm 1,8\%$  и  $27,3\pm 2,3\%$  соответственно [13].

Одним из способов снижения токсичности предтрансплантационной подготовки и одновременного сохранения миелосупрессивной активности рассматривается включение ГМП в состав режима кондиционирования. Сао Y. с соавт. [14] перед инфузией гемопоэтических стволовых клеток, заготовленных от доноров разной степени родственности и HLA-совместимости, 44 больным МДС и 4 больным ХММОЛ проводили миелоаблативный курс, который включал: децитабин  $20 \text{ мг/м}^2$  с -9 по

-5 дни, флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> с -6 по -4 дни, бусульфид 3,2 мг/кг с -9 по -7 дни, циклофосфан 40 мг/кг с -3 по -2 дни и цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> с -9 по -7 дни. Доза химиопрепаратов, кроме децитабина, рассчитывалась на идеальные физические показатели больного. Если донор был неродственным или несовместимым дополнительно назначали кроличий антитимоцитарный глобулин 2,5 мг/кг/день с -5 по -2 дни. С целью профилактики РТПХ больные получали такролимус 0,03 мг/кг с -5 дня и метотрексат 15 мг/м<sup>2</sup> в день +1 и 10 мг/м<sup>2</sup> в дни +3, +6 и +11. Для профилактики цитомегаловирусной инфекции и *Pneumocystis carinii* назначались ганцикловир в низких дозах и ко-тримоксазол перед началом режима кондиционирования и ацикловир после завершения режима кондиционирования. Приживление нейтрофилов было констатировано у 47 (98%) больных в сроки от 10 до 22 дней (медиана 12 дней) и тромбоцитов у 46 (96%) больных в сроки от 11 до 227 дней (медиана 14 дней). За исключением одного больного, умершего в ранние сроки после ТГСК, донорский химеризм был зарегистрирован у всех больных на 12–287 день (медиана 14 день). При медиане наблюдения в 522 (15–1313) дня показатели ОБ и БРВ составили 86% и 77% соответственно. Число умерших от осложнений, связанных с проведением трансплантации, было 5 и, тем самым, смертность вне рецидива составила 12%.

Причинами смерти были инфекции (2 больных) и РТПХ (3 больных). Авторы не обнаружили влияния мутаций генов U2AF1, ASXL1 и WT1 на показатели выживаемости. Сделано заключение о том, что добавление децитабина в состав миелоаблативного режима кондиционирования при приемлемом профиле токсичности может быть эффективным у больных с прогностически неблагоприятными мутациями.

Спрогнозировать течение посттрансплантационного периода представляется возможным при помощи недавно предложенной шкалы, которая основана на результатах изучения мутационного статуса генов ASXL1 и/или NRAS, подсчета процентного содержания бластных клеток в КМ и пролонгированной оценки индекса коморбидности [15]. По сумме баллов, присвоенных каждому из описанных показателей, удается стратифицировать больных на 5 групп, различающихся по показателям 5-летней ОБ и смертности вне рецидива (табл.12). Несмотря на ряд недостатков, в частности, отсутствие анализа интенсивности режима кондиционирования и расчета показателей других, нежели общая, видов выживаемости, данная шкала может способствовать модификации отдельных этапов выполнения АллоТГСК у конкретного, отдельно взятого, больного ХММол и, тем самым, снизить вероятность развития нежелательных осложнений.

**Таблица 12**

**Шкала прогнозирования выживаемости больных ХММол при проведении АллоТГСК [15]**

Показатели	Баллы	Группы риска, сумма баллов	5-л ОБ	5-л смертность вне рецидива
Индекс коморбидности*	1	0–1	81%	5%
Бласты в костном мозге ≥2%	4	2–4	49%	22%
		5–7	43%	31%
Мутация гена ASXL1 и/или гена NRAS	4	8–10	31%	46%
		>10	19%	51%

Примечание. \* По шкале НСТ [16]. Увеличение индекса коморбидности на каждую единицу сопровождается увеличением числа баллов, присваиваемых данному показателю, на 1.

Наряду с мутационным статусом генов, указанных в вышеприведенной шкале, вероятность рецидива ассоциирована с мутационным статусом и других генов. Тем не менее в ряде исследований было продемонстрировано значение не столько поврежденных отдельных генов, сколько негативное влияние числа мутированных генов. Так при мутациях в 4 и более генах, регулирующих эпигенетические процессы, риск рецидивирования значительно возрастает.

Индукционная терапия преследует цель снижения объема бластных клеток в КМ с достижением полной ремиссии (ПР). Важно помнить, что ХММол относится к миелоидным неоплазиям с минималь-

ной вероятностью излечения при проведении только химиотерапии, несмотря на вероятность достижения ПР у 40% больных. Ремиссии обычно короткие и проведение высокодозных курсов не снижает вероятность прогрессирования. Тем менее интенсивная химиотерапия оправдана при подготовке к АллоТГСК (bridge therapy), так как позволяет значимо редуцировать число бластных клеток. Проведение интенсивной химиотерапии оправдано также и при затруднительном разграничении ХММол-2 от острого миеломоноцитарного лейкоза (M4 вариант по FAB классификации).

Широкое распространение в лечении больных ХММол получили ГМП: 5-азациитидин и децитабин.

Частота достижения общего ответа и ПР составляют приблизительно 50% и 25% соответственно, а медиана ОВ не превышает 20 месяцев. Предполагается меньшая эффективность ГМП при пролиферативных вариантах. Тем не менее, назначение ГМП больным пролиферативным вариантом сопровождается лучшими показателями выживаемости, нежели при приеме гидроксимочевины. Применение 5-азацитидина и децитабина сопровождается снижением числа лейкоцитов, уменьшением размеров селезенки, разрешением кожных поражений. Лечение характеризуется приемлемым профилем токсичности: гематологические осложнения 3–4 степени констатируется не более чем у 15–50% больных, инфекционные – у 15% больных. Целесообразность назначения ГМП на период подготовки к АллоТГСК – окончательно нерешенный вопрос.

К молекулярно-генетическим маркерам эффективности ГМП можно отнести мутационный статус гена TET2: мутация гена TET2 в совокупности с диким геном ASXL1 ассоциирована с большей частотой ПР и общего ответа и незначительным улучшением выживаемости. Напротив, низкая выживаемость констатирована у больных с мутациями генов RUNX1 и CBL. Отсутствие или потеря ответа на ГМП в большинстве случаев сопряжена с трансформацией в ОМЛ и наихудшим прогнозом: медиана выживаемости не превышает 7 месяцев. Вероятность улучшения ответа и выживаемости при смене одного ГМП на другой сомнительна.

Фактором, ассоциированным с вероятностью достижения ответа, может рассматриваться уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови: менее 250 Ед/л. Высокий уровень гемоглобина ( $\geq 80$  г/л) ассоциирован с улучшением ОВ, а в совокупности с абсолютным числом моноцитов менее  $3 \times 10^9$ /л – с улучшением БПВ.

По данным ретроспективного анализа результатов лечения 151 больного ХММОЛ, которые получали 5-азацитидин или децитабин в монорежиме или в комбинации с другими препаратами в MD Anderson Cancer Center, частота общего ответа после 1–24 курсов (медиана 3 курса) составила 75%, включая ПР в 41% случаев. Стабилизация заболевания была верифицирована у 15% больных и прогрессия во время лечения у 10%. Вероятность достижения одного из вариантов ответа была ассоциирована только с вариантом ХММОЛ по классификации ВОЗ. Медиана ОВ, БЛВ и бессобытийной выживаемости была 24, 39 и 14 месяцев соответственно. Достижение одного из вариантов ответа было сопряжено с улучшением ОВ: 25 месяцев и 13 месяцев при неэффективности;  $p=0,001$ . По результатам многовариантного анализа факторами, влияющими на показатели ОВ, были возраст более 75 лет, низкий уровень гемоглобина, бластемия и неблагоприятный прогностический вариант. Достижение цитогенетического ответа в случае обнаружения хро-

мосомных aberrаций не оказывало влияния на ОВ. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о целесообразности поиска новых лечебных опций для больных ХММОЛ [17].

Терапией выбора для большинства больных ХММОЛ со значительным лейкоцитозом или органомегалией остается химиотерапия низкой интенсивности и, прежде всего, назначение гидроксимочевины. Ранее был продемонстрирован несомненный приоритет гидроксимочевины, назначаемой в суточной дозе 1 грамм, над этопозидом, назначаемого по 150 мг в неделю внутрь: медиана ОВ составила 20 и 9 месяцев соответственно.

Назначение гидроксимочевины должно быть взвешенным и основанным на сопоставлении, с одной стороны, вероятного улучшения показателей крови, а с другой – возможного ухудшения в виде значимого снижения количества лейкоцитов. Доза гидроксимочевины должна модифицироваться или препарат следует отменить при усилении потребности в компонентах крови.

Рандомизированных исследований, оценивающих эффективность эритропозэстимулирующих препаратов у больных ХММОЛ, нет. Не исключено, что по аналогии с МДС эффективность эритропозэстимулирующих препаратов наиболее вероятна у больных с прогностически благоприятными вариантами ХММОЛ и низким уровнем эндогенного эритропоэтина.

Преимущественным способом коррекции анемии являются трансфузии донорских эритроцитов, которые регулярно получают около 60% больных ХММОЛ. При обосновании необходимости трансфузионной терапии следует учитывать, что в ряде случаев конституциональные симптомы, аналогичные тем, которые встречаются у больных ХМПН, могут проявляться в виде слабости и недомогания при отсутствии анемии. Следует также помнить о секвестрации значительного объема эритроцитов в увеличенной селезенке, что приводит к повышению частоты трансфузий, а также о возможном снижении показателей крови при циторедуктивной терапии.

Несмотря на отсутствие исследований по изучению частоты накопления избыточного, посттрансфузионного, железа в организме больных ХММОЛ, тактика введения больных с большим числом трансфузий донорских эритроцитов идентична той, которая применяется у больных МДС: хелаторная терапия показана в случае переливаний более 20 доз донорских эритроцитов и/или уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл.

Коррекция тромбоцитопении агонистами рецепторов тромбопоэтина не рекомендована по причине отсутствия соответствующих клинических исследований. При необходимости возможны короткие курсы кортикостероидов.

В последнем разделе лекции вниманию чита-

телей предлагаются результаты исследований, которые в декабре 2020 года были представлены на 62 ежегодной конференции American Society Hematology.

Согласно базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в которой за период с 2004 по 2015 г было зарегистрировано 4437 больных ХММОЛ, медиана их возраста на момент диагностики заболевания была 76 лет. Мужчин было 63%. Частота заболеваемости составила 1 случай на 1 000 000 населения. При медиане наблюдения 5,8 лет медиана ОВ составила 1,3 года [95%CI: 1,3–1,4]. Умерло 3635 больных (82%), включая 2016 (55%) от причин, связанных непосредственно с ХММОЛ. Трансформация в ОМЛ имела место у 229 (5,2%) больных с медианой времени до прогрессии 1,2 года.

Согласно базе данных National Cancer Database (NCDB) период времени, в течение которого был диагностирован ХММОЛ, коррелировал с улучшением выживаемости. Так если однолетняя ОВ была 53% в 2004–2007 гг., то 56% в 2008–2011 гг. и 60% в 2012–2015 гг. В первой линии терапии АллоТГСК была выполнена 4%. Одно-, 5 и 10-летняя ОВ была 57%, 18% и 4% у больных, которые не получали химиотерапию, 56%, 14% и 7% у больных, получивших химиотерапию, и 79%, 44% и 38% у больных, которым была выполнена АллоТГСК. К факторам, наличие которых сопровождалось значимым снижением ОВ, относились не только возраст 65 лет и старше, но, в частности, отсутствие государственной страховки и лечение вне академических центров.

При сравнительном анализе результатов обследования 30 больных олигомоцитарным ХММОЛ и 271 больного классическим ХММОЛ не удалось выявить разницу в частоте обнаружения мутаций в генах ASXL1, SRSF2, TET2 и RUNX1. Вместе с тем, несмотря на отсутствие значимых различий, мутации генов сигнального пути RAS (NRAS, KRAS, CBL, NF1, SETBP1, RPTN11) чаще выявлялись у больных классическим вариантом: 51,4% vs 20,0%;  $p=0,053$ .

Несомненный интерес представляют окончательные результаты многоцентрового исследования второй фазы по изучению эффективности элтромбопага у больных ХММОЛ с тяжелой тромбоцитопенией (NCT02323178). Критериями включения были: отсутствие предшествующей терапии, тромбоциты менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , blasts в КМ  $\leq 5\%$ , размеры селезенки менее 16 см, низкий или промежуточный-1 вариант прогноза по шкале IPSS (диспластический вариант) и отсутствие или наличие не более 1 отягощающего показателя у больных пролиферативным вариантом (гемоглобин менее 100 г/л, абсолютное число нейтрофилов более  $16 \times 10^9/\text{л}$ , хромосомные поломки, экстрамедуллярные очаги). Элтромбопаг назначался по 100 мг в день с эскалацией дозы до 300 мг в день в течение не менее 12 недель. При достижении ответа лече-

ние продолжалось до прогрессии, потери ответа или развития токсичности. Прием препарата (в течение 12 недель медиана суточной дозы составила 150 мг) сопровождался тромбоцитарным ответом у 14 (46,7%) из 30 больных, развитие которого не зависело от трансфузионного статуса. Ответа не было ни у одного из 5 больных с мутацией гена RNF6. Медиана длительности ответа была 3,4 месяца [95%CI: 1,7–11,6 месяца]. Причинами отмены терапии были снижение тромбоцитов (11 больных), потребность в трансфузиях (5 больных) и прогрессия заболевания (3 больных). За 12 недель эпизоды кровоточивости имели место у 38% больных без ответа и 29% больных с ответом. В качестве возможной причины смерти прием элтромбопага не был зарегистрирован ни в одном случае. Кумулятивная частота прогрессии в ОМЛ за 12 месяцев составила 7% [95%CI: 1–21%], в то время как в группе больных с такими же проявлениями заболевания, но не принимавших элтромбопага – 10% [95%CI: 0–23%]. Не удалось выявить предикторов лейкозной трансформации. Двухлетняя ОВ и БПВ были 47% и 28% соответственно. Сделано заключение о том, что лечение элтромбопагом – безопасная и эффективная лечебная опция, не увеличивающая риск трансформации в ОМЛ, но с короткой длительностью ответа. Это позволило авторам рекомендовать прием элтромбопага в случае подготовки больных к оперативному вмешательству.

Значительное число сообщений посвящено изучению эффективности ГМП в лечении больных ХММОЛ, в том числе и низкого риска. Так в исследовании 2-ой фазы 113 больных МДС и ХММОЛ низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS получали курсы с ежедневным введением децитабина по 20 мг/м<sup>2</sup> или 5-азациитидина по 75 мг/м<sup>2</sup> в течение трех последовательных дней. Длительность курса – 28 дней. Медиана времени наблюдения 59 месяцев. Общий ответ был констатирован у 67% больных из группы децитабина и 48% больных из группы 5-азациитидина;  $p=0,042$ . Из 59 больных, нуждавшихся в регулярных переливаниях компонентов крови, независимость от трансфузий была достигнута у 19 (32%). Медиана ОВ была 30 и 37 месяцев при назначении 5-азациитидина и децитабина соответственно;  $p=0,625$  и показатели 5-летней ОВ были 32% и 33% соответственно. По результатам многофакторного анализа предикторами ОВ были вторичная природа заболевания, зависимость от трансфузий, мутации генов DNMT3A, TP53, U2AF1 и полный ответ на ГМП. При этом вид препарата, 5-азациитидин или децитабин, значения не имел. При сравнении с историческим контролем выявлено значимое улучшение выживаемости больных. Авторы делают вывод о терапевтическом потенциале низких доз ГМП в лечении больных МДС низкого риска с уменьшением трансфузионной зависимости и улучшением выживаемости.

Результаты ретроспективного анализа данных 165 больных, из которых 74% имели промежуточный-2 или высокий вариант по шкале CPSS, подтвердили эффективность ГМП в лечении больных ХММОЛ неблагоприятного прогноза. Общий ответ и ПР при назначении 5-азациитидина, децитабина или гуадецитабина в монорежиме были констатированы у 60% и 34% больных соответственно, при комбинации с другими препаратами – у 65% и 22% больных соответственно. Медиана ОВ была значительно выше у больных низкого и промежуточного-1 риска по сравнению с больными неблагоприятными вариантами: 50,2 против 25,5 месяцев соответственно;  $p=0,003$ . Показатели БПВ были значительно выше у больных диспластическим вариантом нежели пролиферативным: 31,4 и 19 месяцев соответственно;  $p=0,005$ . По заключению авторов эффективность ГМП у больных ХММОЛ не зависит от морфологического и прогностического варианта.

В одном из сообщений сделано заключение, что несмотря на эффективность, назначение ГМП не предупреждает риск прогрессии ХММОЛ в ОМЛ и не улучшает показатели ОВ. В другом сообщается, что на фоне терапии ГМП возможны новые повреждения в генах сплайсинга. Тем самым, несомненный интерес представляют результаты обследования и лечения больных ХММОЛ, потерпевших неудачу на терапии ГМП. По данным одновариантного анализа предикторами первичной и вторичной неудачи следует рассматривать мутации гена ASXL1 ( $p=0,016$ ) и гена SRSF2 ( $p=0,084$ ), а также пролиферативный вариант заболевания ( $p=0,065$ ). Напротив, мутации гена IDH1 ассоциировались с высокой вероятностью трансформации в бластный криз, частота которой составила 14%.

Частота общего ответа на последующую после неудачи терапию составила 16%. Из 6 больных, кому была выполнена АллоТГСК, умер только один больной, причиной смерти которого была инфекция. Снижение ОВ было ассоциировано с приобретением новых хромосомных aberrаций, мужским полом, анемией и мутациями генов RUNX1 и TP53.

Вышеизложенные находки оправдывают поиск новых терапевтических опций, включая назначение лекарственных препаратов и схем, применяемых для лечения больных ОМЛ. Речь, прежде всего, идет о совместном назначении 5-азациитидина с венетоклаксом, чему посвящено 3 сообщения. Так в одном из них приводятся данные нерандомизированного исследования I/II фазы в котором комбинированная терапия назначалась ранее нелеченным больным МДС и ХММОЛ высокого риска, и больным с неудачей на ГМП. 5-азациитидин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  вводился в вену или подкожно в 1–5 дни каждого цикла. Венетоклакс назначался по 100, 200 или 400 мг в 1–7 или 1–14 дни каждого цикла. Первичной целью исследования было определение максимально переносимой дозы и дозолимитиру-

ющей токсичности венетоклакса в комбинации с 5-азациитидином, а также частоты общего ответа, включая полную, костномозговую, частичную ремиссию и гематологическое улучшение длительностью  $\geq 4$  недель. Частота общего ответа достигла показателя 100% (во всех случаях костномозговая ремиссия) у ранее нелеченных больных и 75% у больных с неудачей ГМП. Медиана ОВ не была достигнута, БПВ составила 4,6 месяцев. Несмотря на обнадеживающие результаты, небольшое число включенных в исследование больных и короткий срок наблюдения не дают основания для окончательного заключения.

Авторы другого, ретроспективного, исследования обращают внимание на одинаковую эффективность комбинированной терапии больных ХММОЛ и вторичного ОМЛ из предшествующего ХММОЛ. Одновременно подчеркивается непродолжительность ответа в случае отсутствия последующей консолидирующей терапии. Сделан акцент на факт негативного влияния мутаций генов сигнального пути RAS на вероятность достижения ответа, в то время как мутации гена NPM1 ассоциированы с вероятностью ответа на лечение, мутации гена RUNX1 – с высокой частотой общего ответа. Практически важным является замечание авторов о высокой частоте инфекционных осложнений по причине нейтропении, что требует корректного подбора дозы венетоклакса.

Другими лекарственными препаратами, активность которых изучается у больных ХММОЛ, являются липосомальная форма комбинации цитарабина с даунорубицином (CPX-351), певонедистат (селективный ингибитор Nedd8-активирующего фермента), гуадецитабин (гипометилирующий препарат следующего поколения, SGI-110), децитабин 35 мг в комбинации с цедазуридином (ингибитор цитидиндеаминазы) 100 мг для приема внутрь (ASTX727).

Результаты, посвященные роли АллоТГСК в лечении больных ХММОЛ, свидетельствуют об улучшении ОВ и БРВ, а также снижении кумулятивной частоты рецидивов при использовании в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток полностью совместимого (10/10) неродственного донора. Ретроспективный анализ результатов гаплоидентичной АллоТГСК подтвердил эффективность включения циклофосфана, назначаемого в посттрансплантационном периоде, для профилактики РТПХ. Вместе с тем высокая кумулятивная частота рецидивов (43%) при немиелоаблативном режиме кондиционирования является основанием сделать авторами акцент на модификации стратегии лечения больных в посттрансплантационном периоде.

### **Заключение.**

Хронический миеломоноцитарный лейкоз – клональная миелоидная неоплазия, характеризую-



щаяся уникальным клинико-гематологическим фенотипом в виде сочетания признаков дисплазии и миелопролиферации, которое не соответствует ни одному из известных самостоятельных вариантов МДС и ХМПН. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об этапном сценарии развития ХММОЛ, когда в результате клональной эволюции и усугубления степени поражения клеток гемопоэтической ниша происходит трансформация префаза, представленной в виде CNIP или CMUS, в клинически проявляющуюся форму заболевания. Алгоритм терапии больных ХММОЛ предполагает решение вопроса о целесообразности инициации лечения и, при необходимости, выборе интенсивности лечебного пособия, а также, если оправданно, определении показаний и сроков выполнения АллоТГСК. Вместе с тем следует признать, что многие вопросы остаются нерешенными, включая своевременную диагностику и корректное определение прогностического варианта. Неудовлетворительными остаются и результаты лечения больных ХММОЛ по причине ограниченного списка зарегистрированных лекарственных препаратов. Предполагается, что дальнейшее накопление данных, полученных с использованием современных

молекулярно-генетических методов исследования и в результате проведения проспективных рандомизированных клинических исследований, будет способствовать расширению знаний о патобиологических механизмах возникновения и развития ХММОЛ и обеспечит значимое улучшение выживаемости больных с данным вариантом смешанных миелоидных неоплазий.

#### **Конфликты интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### **Источник финансирования**

Исследование не имело источника финансирования

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн: *все авторы*

Сбор и обработка данных: *все авторы*

Представление материалов исследования: *все авторы*

Анализ и интерпретация: *все авторы*

Подготовка рукописи: *все авторы*

Окончательное одобрение рукописи: *Грицаев С. В.*

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bennett J, Catovsky D, Daniel M. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Br. J. Haematol. – 1982. – 51(2). – 189-199.
2. Vardiman J, Harris N, Brunning R. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms // Blood. – 2002. – 100(7). – 2292-2302.
3. Arber D, 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). – 2391-2405.
4. Patnaik M, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management // Am. J. Hematol. – 2020. – 95(1). – 97-115.
5. Valent P, Orazi A, Savona M. et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions // Haematologica. – 2019. – 104(10). – 1935-1949.
6. Wudhikarn K, Loghavi S, Mangaonkar A. et al. SF3B1-mutant CMML defines a predominantly dysplastic CMML subtype with a superior acute leukemia-free survival // Blood. Adv. – 2020. – 4(22). – 5716-21.
7. Smith B, Savona M, Komrokji R. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) // Clin. Lymphoma. Myeloma. Leuk. – 2019. – 19(1). – 1-8.
8. Shiara E, Galli A, Such E. et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia // Blood. – 2016. – 128(10). – 1408-1417.
9. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D. et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults. Recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet // Hemasphere. – 2018. – 29(6). – e150.
10. Savona M.R., Malcovati L., Komrokji R. et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults // Blood. – 2015. – 125(12). – 1857-1865.
11. Gagelmann N., Bogdanov R., Stolzel F. et al. Long-term survival benefit after allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia // Transplant. Cell. Ther. – 2021. – 27(1). – :95.e1-95.e4.
12. Pophali P, Matin A, Mangaonkar A. et al. Prognostic impact and timing considerations for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myelomonocytic leukemia // Blood. Cancer. J. – 2020. – 10(11). – 121.
13. Sun Y, Zhao C, Wang Y. et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia // Sci. China Life Sci 2020;63:1261-4.
14. Cao Y, He Y, Zhang C. et al. Conditioning regimen of 5-day decitabine administration for allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms // Biol. Blood. Marrow. Transplant. – 2020. – 26(2). – 285-91.
15. Gagelmann N, Badbaran A, Beelen D. et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation // Blood. Adv. – 2021. – 5(6). – 1760-9.
16. Sorrow M, Maris M, Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT // Blood. – 2005. – 106(8). – 2912-19.
17. Alfonso A., Montalban-Bravo G., Takahashi K. et al. Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents // Am. J. Hematol. – 2017. –