

# Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания

И. Н. Суборцева, А. Л. Меликян

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Анаит Левонян Меликян anoblood@mail.ru

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2008 г. хронические миелоидные злокачественные заболевания (неоплазии, опухоли), которые имеют характеристики как миелодиспластических, так и миелопролиферативных заболеваний, отнесены в группу «миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (неоплазии)» (МДС/МПЗ). Она объединяет хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (РАКСТ) и МДС/МПЗ неклассифицированные. За исключением РАКСТ, между заболеваниями данной группы существует сходство молекулярных характеристик и клинических проявлений, что диктует необходимость изучения биологии, выявления конкретных молекулярных маркеров, морфологических особенностей и более четкого определения нозологической формы. В данном обзоре приводятся международные рекомендации по диагностике и лечению МДС/МПЗ.

**Ключевые слова:** миелопролиферативные заболевания, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-8-17

## Myelodysplastic/myeloproliferative diseases

I. N. Subortseva, A. L. Melikyan

Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Passage, Moscow 125167, Russia

Chronic myeloid malignancies that have characteristics of both the myelodysplastic and myeloproliferative disorders allocated to myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) group in 2008 World Health Organization classification. This group includes chronic myelomonocytic leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, refractory anemia with ringed sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and unclassified MDS/MPD. Except RARS-T diseases in this group have similar molecular characteristics and clinical manifestations, which require the study of biology, specific molecular markers, morphological features and a clearer definition of nosology. This review provides information on international guidelines for the diagnosis and treatment of MDS/MPD.

**Key words:** myeloproliferative diseases, chronic myelomonocytic leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, refractory anemia with ringed sideroblasts

### Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разделила хронические миелопролиферативные заболевания на 3 категории: миелопролиферативные заболевания/неоплазии (МПЗ), миелодиспластические синдромы (МДС) и патологии с характеристиками обеих групп — миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) [1, 2]. Группа МДС/МПЗ включает хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), атипичный хронический миелоидный лейкоз (аХМЛ), МДС/МПЗ неклассифицированные (МДС/МПЗн) и рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (РАКСТ) (рис. 1) [3]. Данная группа объединяет различные нозологические варианты, характеризующиеся наличием признаков как МПЗ, так и дисплазии кроветворения, значительной молекулярной гетерогенностью и отсутствием конкретных генотипических маркеров [4]. Наличие моноцитоза

или эозинофилии является признаком ХММЛ, ЮММЛ или хронической эозинофильной лейкемии, в то время как дифференциальная диагностика между аХМЛ, МДС/МПЗн и МПЗн затруднительна. Молекулярными маркерами заболеваний служат мутации генов, регулирующих сигнальные пути JAK-STAT, MTOR, PI3K/AKT, MEK и эпигенетические изменения [5]. В настоящее время нет опубликованных данных, касающихся заболеваемости различными подтипами, хотя существует мнение, что частота возникновения МДС/МПЗ является довольно низкой.

### Современные представления о патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний

Стандартное цитогенетическое исследование — анализ единичных нуклеотидных замен с высоким разрешением (high-resolution single nucleotide polymorphism array) — позволяет выявить хромосомные аномалии

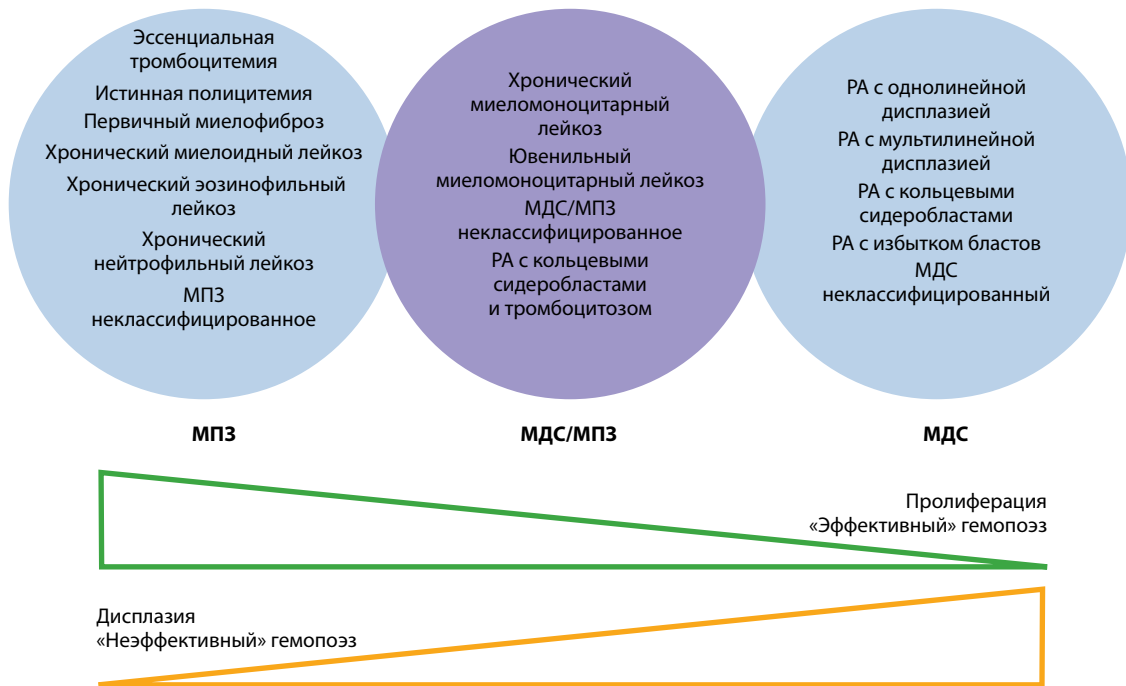


Рис. 1. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) и миелодиспластический синдром (МДС). РА — рефрактерная анемия

у 70 % больных МДС/МПЗ [5]. Большинство из них представляют собой анеуплоидии (трисомия 8, моносомия 7) или делеции (*del17q*, *del13q*, *del20q*); реже — транслокации с участием различных слитых генов тирозинкиназы [6]. Некоторые из этих транслокаций выделены в существующей классификации ВОЗ: миелоидные и лимфоидные заболевания (неоплазии) с эозинофилией и реаранжировками *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*. Транслокации с участием других киназ также наблюдаются у пациентов с МДС/МПЗ или МПЗн. Выявление транслокаций, включающих *PDGFRA*, *PDGFRB* и *ABL1*, имеет не только диагностическое значение, но и характеризует чувствительность к терапии различными препаратами, например ингибиторами тирозинкиназ. Детекция транслокаций с участием *FGFR1* или *JAK2* определяет неэффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ, но чувствительность к лечению понатинибом или руксолитинибом [7–10].

Большинство мутантных генов делятся на 4 функциональных класса: сигнальные, эпигенетические, регулирующие сплайсинг и транскрипцию (рис. 2) [11, 12]. Мутации генов — регуляторов сигнальных путей приводят к аномальной аутоактивации пролиферации и ингибированию апоптоза: мутации генов рецепторов факторов роста (*CSF3R*), тирозинкиназ (*JAK2*, *NRAS*, *KRAS*) и регуляторов сигнальных путей (*PTPN11*, *CBL*, *NFI*) [13]. Мутации генов *KRAS* могут быть выявлены в 90 % случаев ЮММЛ и могут являться определяющим признаком этого заболевания [14]. Мутации генов — регуляторов сигнальных путей происходят приблизительно в 50 % случаев аХМЛ и определяют фенотип высокой чувствительности к GM-CSF *in vitro* [15]. У 80 % пациентов с РАКСТ активирован сигнальный

путь JAK-STAT вследствие присутствия мутации *JAK2V617F* или мутаций гена *MPL*. У 67 % больных РАКСТ выявляются мутации гена *SF3B1*. Нарушение функции белка, кодируемого данным геном, приводит к накоплению железа в клетках. Наличие мутации является предиктором появления сидеробластов с вероятностью 97,7 % [16]. У мышей блокировка сигнального каскада NOTCH приводит к формированию фенотипа МДС/МПЗ [17].

Мутации в генах — эпигенетических регуляторах являются нередким событием в группе МДС/МПЗ. Наиболее часто выявляются мутации генов *TET2* и *ASXL1*, реже — *SRSF2*, *IDH1/2*, *EZH2*, *SUZ12*, *EED* и *UTX* [18, 19]. Взаимодействие между эпигенетическими мутациями является сложным, не существует четких моделей появления данных мутаций, помимо данных о том, что *TET2* и *IDH1/2* являются взаимоисключающими [20]. Мутации в генах, контролирующих процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК, часто встречаются при МДС/МПЗ [21]. Около 50 % пациентов с ХММЛ имеют мутации *SRSF2*, а еще 20 % — мутации других генов комплекса сплайсинга (*SF3B1*, *U2AF35*, *U2AF65* и *SF3A1*) [22]. Мутации гена *SF3B1* нередко могут сочетаться с мутациями *DNMT3*, *JAK2*, *ASXL1* и *TET2* [23, 24]. Исследования мутаций *U2AF35* на мышиных модельных системах выявили ингибирование индукции сплайсинга матричной РНК (мРНК), регуляторных путей и роста. Мутации гена *RUNX1* определяются в 15–30 % наблюдений аХМЛ. *RUNX1* кодирует ядерный связывающий фактор α (CBFα), который играет

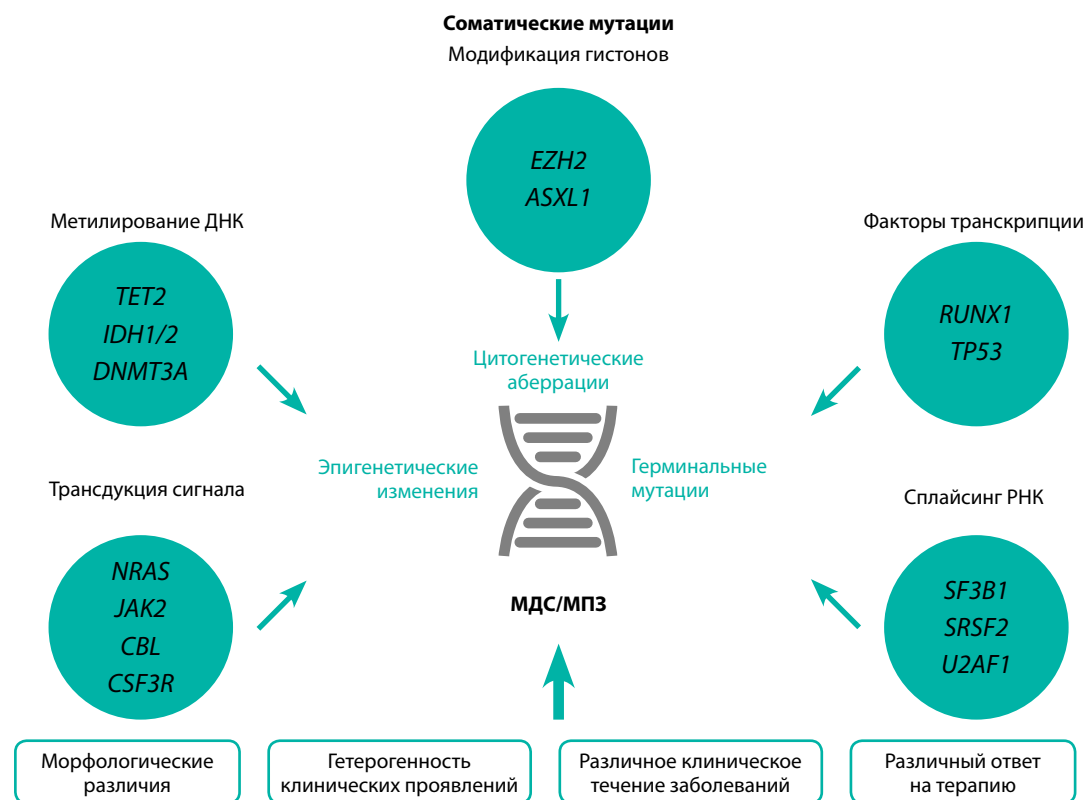


Рис. 2. Схематическое представление генотипической гетерогенности у пациентов с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями (МДС/МПЗ)

фундаментальную роль для кроветворения. *NPM1* и *TP53* мутируют лишь в небольшом проценте случаев. SET-связывающий белок 1 (*SETBP1*) недавно был идентифицирован как новый онкоген. Мутации гена *SETBP1* выявлены в 25 % случаев аХМЛ, реже — при других вариантах МДС/МПЗ [25]. Последствия появления мутаций *SETBP1* неизвестны, но они могут ингибировать активность опухолевого супрессора протеинфосфатазы PP2A. Незначительное число больных МДС/МПЗ имеют мутации гена *CALR* [26, 27]. Приобретенные соматические мутации при МПЗ (*SETBP1*, *ASXL1*, *EZH2* и других генов) не являются строго специфичными и также найдены при редких врожденных нарушениях развития. Возможным объединяющим фактором является то, что эти мутации изменяют экспрессию гомеостатических генов, определяющих как процессы роста и дифференцировки в эмбриогенезе, так и кроветворение у взрослых [28].

### Хронический миеломоноцитарный лейкоз

Ежегодная заболеваемость ХММЛ составляет 1 на 100 тыс. взрослых, средний возраст пациентов — 70 лет, преобладающее большинство больных — мужчины [29]. Ген *BCR-ABL1* и реаранжировка генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* не выявляются при данном подтипе заболевания. Мутация *JAKV617F* встречается менее чем у 10 % пациентов с ХММЛ, в частности в случае превалирования пролиферативных, а не дис-

пластических признаков заболевания [30]. Редко ХММЛ может быть вторичным, опосредованным проводимой ранее терапией по поводу злокачественного новообразования, возникающим на фоне МДС или при прогрессировании первичного миелофиброза при наличии мутации *SRSF2* [31].

Диагноз ХММЛ должен быть установлен на основании лабораторных, морфологических и клинических параметров. В настоящее время общепризнана необходимость изучения молекулярного статуса заболевания. Более 90 % больных ХММЛ имеют одну или несколько мутаций: *TET2* (50–60 %), *SRSF2* (40–50 %), *ASXL1* (35–40 %) и *RUNX1* (15 %). Некоторые исследователи отмечают, что мутации генов *TET2* и *SRSF2* являются специфичными для ХММЛ [32]. Другие мутации затрагивают гены, регулирующие метилирование (*DNMT3A*, *IDH2*, *IDH1*), сплайсинг РНК (*SF3B1*, *U2AF35*, *ZRSR2*), ремоделирование хроматина (*UTX*, *EZH2*) и сигнальные пути (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *JAK2*, *FLT3*, *CSF3R*), в то время как мутации *TP53* встречаются редко [33].

Цитогенетические нарушения включают трисомию 8, моносомию 7, *del(7q)* и реаранжировки с вовлечением 12p. Анализ клональной архитектуры ХММЛ продемонстрировал приобретение новых мутаций с потерей гетерозиготности [32].

Основной характеристикой ХММЛ является возникновение опухолевого клона в CD34<sup>+</sup>CD38<sup>–</sup> клетках с последующим нарушением гранулоцитарно-моноцитарной дифференцировки (рис. 3) [34].

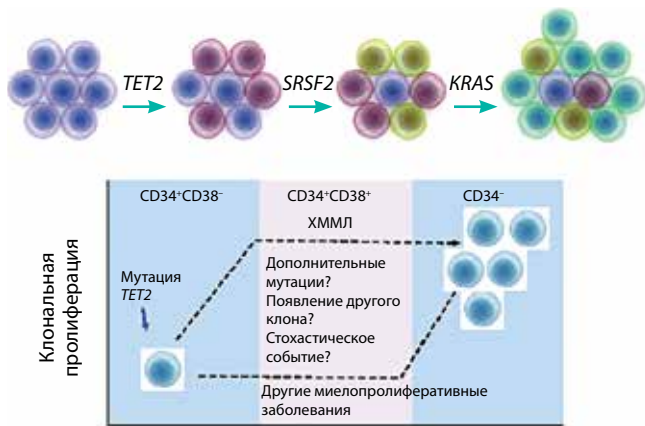


Рис. 3. Ранняя клональная пролиферация ( $CD34^+CD38^-$  клетки) при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ)

Важной биологической особенностью являются гиперчувствительность к GM-CSF и GM-CSF-зависимое фосфорилирование сигнального пути STAT5. Активация данного сигнального пути показана на мышиных моделях. У мышей с мутациями генов *TET2*, *JAK2*, *CBL* и *NRAS* отмечались активация сигнального пути STAT5 и увеличение образования гемопоэтических колоний. Данное наблюдение свидетельствует о потенциальной эффективности ингибиторов JAK2 в терапии ХММЛ, что требует проведения клинических исследований [35].

Особенностью заболевания является стойкий моноцитоз в периферической крови (моноциты  $> 10\%$ ,  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ). Морфологически моноциты имеют атипичный внешний вид с причудливыми ядрами и гра-

нулами в цитоплазме. У ряда пациентов клетки крови, идентифицированные как моноциты, позже признаются диспластическими и незрелыми гранулоцитами [36]. Клиническими особенностями заболевания являются спленомегалия, специфическое поражение кожи и лимфатических узлов, выпот в брюшную или плевральную полости.

В настоящее время в классификации ВОЗ на основании определения относительного количества бластных клеток в костном мозге ( $> 10\%$ ) выделены 2 группы ХММЛ, отличающиеся по прогнозу: ХММЛ-1 и ХММЛ-2 [37]. Прогностические модели для ХММЛ были созданы в ходе клинических исследований при МДС до эры использования гипометилирующих агентов: IPSS (International Prognostic Scoring System), IPSS-R (International Prognostic Scoring System Revised), MDASC (Global MD Anderson Scoring System), MDAPS (MD Anderson Scoring System for CMML), DS (Düsseldorf Score), SS (Spanish Score), mBS (Modifiedournemouth Score) [38–42].

В настоящее время предложены прогностические системы, включающие генетическую информацию и клинические особенности. Н. Kantarjian и соавт. исследовали мутации гена *ASXL1*, генов, регулирующих сплайсинг (*SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*), транскрипцию (*RUNX1*, *NPM1*, *TP53*), контролирующих сигнальные пути (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *JAK2*, *FLT3*), а также эпигенетические мутации (*TET2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*) у 312 больных ХММЛ. Они отметили, что мутации гена *ASXL1*, возраст, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты определяют 3 подгруппы пациентов, отличающиеся общей

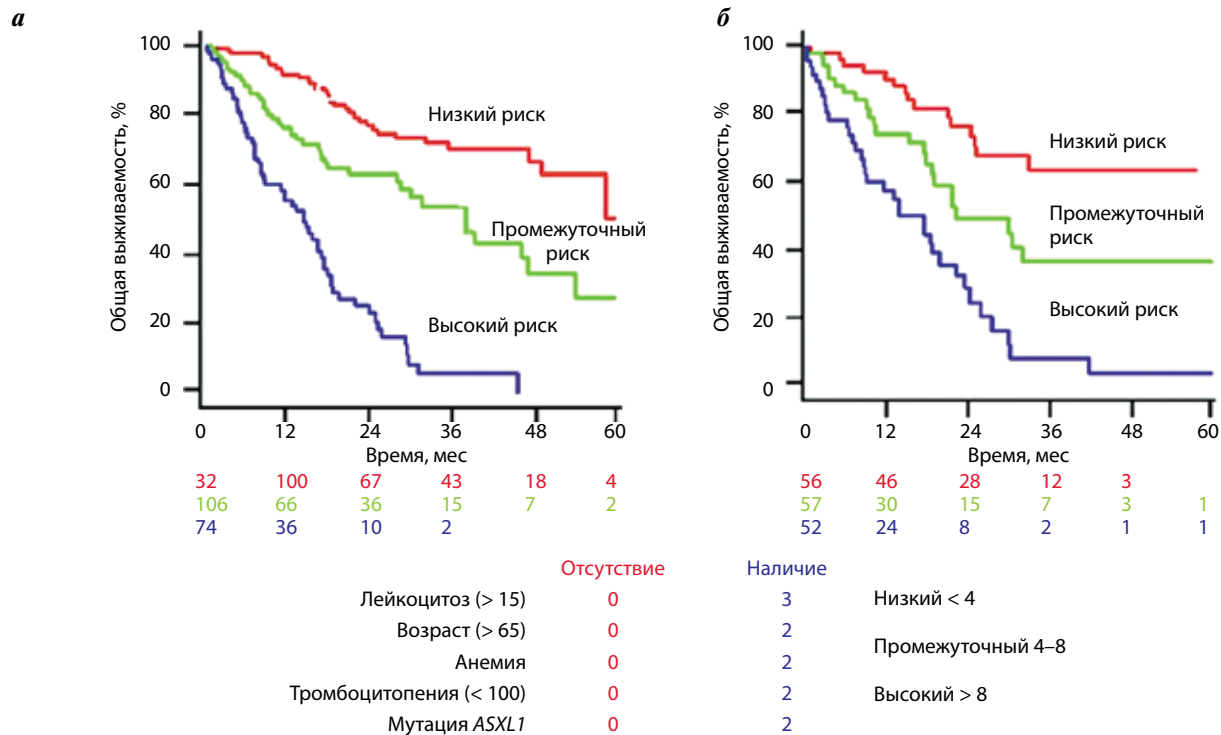


Рис. 4. Общая выживаемость больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом: а – Groupe Francophone des Myelodysplasies centers,  $n = 312$ ; б – Munich Leukemia Laboratory cohort,  $n = 165$



выживаемостью (рис. 4) [43]. Е. Such и соавт. предложили ХММЛ-специфическую систему подсчета прогностических баллов (CMML-specific Prognostic Scoring System, CPSS), основанную на цитогенетической характеристике, наличии анемии и трансфузионной зависимости. Данная прогностическая шкала выделяет 4 группы риска, различающиеся по общей выживаемости и риску трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [44]. Ряд исследований подтвердили независимое прогностическое значение мутации *SETBP1* [45].

Лечение пациентов с ХММЛ представляет определенные трудности, так как некоторые из них имеют относительно индолентное течение заболевания с медианой выживаемости свыше 10 лет, в то время как в других случаях определяется быстрое прогрессирование заболевания с развитием вторичного ОМЛ, резистентного к проводимой терапии. Трансплантация аллогенных стволовых клеток остается единственным методом лечения, обеспечивающим долгосрочную ремиссию заболевания и потенциально — излечение. Если пациент не является кандидатом для проведения аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ), нет однозначных рекомендаций в отношении оптимального лечения.

По данным Французского регистра, 3-летняя общая выживаемость составила 32 % в когорте больных ХММЛ после проведения аллоТКМ в хронической фазе. Н. Eissa и соавт. сообщают о 10-летней общей выживаемости 40 %. Факторы, определяющие благоприятный исход, — группа риска (ХММЛ-1 против ХММЛ-2), неблагоприятный кариотип, индекс коморбидности и возраст. Спленомегалия является неблагоприятным прогностическим фактором. Имеет место гендерное влияние на риск рецидива; так, результаты аллоТКМ, если донор и реципиент женщины, хуже. Ни тип режима кондиционирования, ни проведение предтрансплантационной терапии не влияли на исходы аллоТКМ [46, 47].

Результаты лечения больных ХММЛ с трансформацией во вторичный ОМЛ или при высоком риске трансформации остаются неудовлетворительными. Медиана общей выживаемости равна 2,4 мес для больных, у которых не достигнута полная ремиссия после индукционной химиотерапии, и 28 мес для пациентов, которые достигают полной ремиссии после индукционной химиотерапии и аллогенной трансплантации стволовых клеток [48].

Гипометилирующие агенты в настоящее время — предпочтительный вариант лечения для больных, не являющихся кандидатами для аллоТКМ. Частота получения полного ответа низкая, ответ на терапию непродолжительный. Гипометилирующие агенты не оказывают влияния на общую выживаемость [49]. Мутации *ASXL1*, *RUNX1* и *TET2* определяют лучший ответ на децитабин, в то время как экспрессия *MYB* и *JUN* свидетельствует о низкой чувствительности к терапии [50].

В настоящее время проходят клинические исследования по оценке эффективности ингибиторов JAK2,

МЕК, BCL-XL, BCL-2, клофарабина, гипометилирующих агентов следующего поколения и других новых агентов.

### Атипичный хронический миелоидный лейкоз

аХМЛ является крайне редким подтипом МДС/МПЗ. Его частота составляет 1 % от частоты типичного BCR-ABL1-положительного ХМЛ [51]. Диагностика аХМЛ требует исключения не только BCR-ABL1, но и реаранжировки PDGFRA, PDGFRB и FGFR1. Заболевание характеризуется развитием анемии, тромбоцитопении, нейтрофильного лейкоцитоза, дисплазией гранулоцитарного ростка, спленомегалией, в то время как моноцитоз и базофилия не выявляются в периферической крови [52].

Для определения клинических, гистологических и генетических характеристик, которые помогли бы в проведении дифференциальной диагностики аХМЛ и МДС/МПЗн, проанализировано 69 наблюдений аХМЛ и 65 МДС/МПЗн. Больные аХМЛ имели агрессивное течение заболевания, неблагоприятный прогноз и общую выживаемость 12,4 мес по сравнению с 21,8 мес для пациентов с МДС/МПЗн ( $p = 0,004$ ). Медиана уровня лейкоцитов составила  $40,8 \times 10^9/\text{л}$  для аХМЛ и  $19,4 \times 10^9/\text{л}$  для МДС/МПЗн ( $p < 0,001$ ). Также больные аХМЛ имели повышенный уровень лактатдегидрогеназы сыворотки крови, спленомегалию, анемию, тромбоцитопению менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , более чем 10 % миелоидных предшественников в периферической крови, уровень базофилов менее 2 %. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга выявило гиперклеточность и признаки дисгранулопоэза у всех пациентов с аХМЛ и у 50 % больных МДС/МПЗн. Фиброз костного мозга и остеосклероз, неспецифические комплексные цитогенетические аномалии, *i(17q)* наблюдались чаще в случае аХМЛ [53].

Специфических молекулярных маркеров аХМЛ не описано, мутации гена *SETBP1*, расположенного на хромосоме 18q21.1, наблюдались у 25 % пациентов с аХМЛ, в 6–15 % наблюдений ХММЛ и менее 3 % случаев ЮММЛ [54]. Функциональное значение этих мутаций еще до конца не изучено. Наиболее часто у больных аХМЛ описывают соматические мутации генов *JAK2*, *NRAS*, *IDH2*, *CBL*, *CSF3R* и *ETNK1*; также были обнаружены единичные случаи со слитными генами *BCR-JAK2* и *NUP98-HOXA9* [55–57].

Между аХМЛ и хроническим нейтрофильным лейкозом существуют клинические и морфологические сходства, однако генетические поломки, лежащие в основе развития данных заболеваний, совершенно различны. Мутация гена *CSF3R* выявляется у 90 % пациентов с хроническим нейтрофильным лейкозом и у 40 % больных аХМЛ [58]. Этот ген кодирует рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора-3 [59]. Соматические мутации *CSF3R* были описаны у больных тяжелой врожденной нейтропенией

и ОМЛ [60]. В последнее время в литературе появились сообщения о сочетанных мутациях *CALR* и *CSF3R* [61].

Тактика лечения больных аХМЛ не разработана в связи с крайне низким уровнем заболеваемости. Большая часть опубликованных данных включают описание аХМЛ в совокупности с другими подтипами заболеваний из группы МДС/МПЗ.

Пациенты, не являющиеся кандидатами для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, получают гипометилирующие агенты. Другие методы лечения включают гидроксикарбамид и леналидомид. Оптимальным является включение пациентов в клинические исследования.

### Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

ЮММЛ является редким заболеванием, его распространенность составляет 0,12 на 100 тыс. детей. Средний возраст пациентов — 2 года, преобладают мальчики [62]. Проявлениями ЮММЛ являются моноцитоз, тромбоцитопения в клиническом анализе крови, повышение уровня фетального гемоглобина, инфильтрация моноцитами печени, селезенки, легких, кишечника и других органов, задержка роста. Клиническое течение заболевания характеризуется гетерогенностью: у ряда пациентов, особенно с синдромом Нунан (наследственное заболевание, характеризующееся низким ростом, определенным фенотипом, деформацией грудной клетки и пороками сердца), наблюдается спонтанное разрешение заболевания, несмотря на выявление клонального кроветворения, в то время как в других случаях прогноз крайне неблагоприятный и проведение аллоТКМ неэффективно [63].

У больных нейрофиброматозом и синдромом Нунан наблюдается нарушение регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути и существенно увеличивается риск развития ЮММЛ. Практически во всех случаях ЮММЛ выявляется соматическая или герминальная мутация *RAS* [64]. Были идентифицированы дополнительные мутации *SETBP1* и *JAK3*. Появление данных мутаций определяет неблагоприятный прогноз [65]. Тем не менее мутационный «ландшафт» ЮММЛ отличается от МПЗ взрослых. Мутации генов, регулирующих сплайсинг, и эпигенетические поломки не встречаются у детей [66]. Отличительной особенностью ЮММЛ является высокая чувствительность к GM-CSF *in vitro* [67].

АллоТКМ остается основным методом лечения ЮММЛ, обеспечивая 5-летнюю бессобытийную выживаемость 52 %. Частота возникновения рецидивов составляет 50 % [68]. Проводятся клинические исследования по разработке таргетных препаратов. Ингибиторы FTIs и *RAS* обладают неприемлемой токсичностью и слабой эффективностью. Ингибиторы MEK (траметиниб) и SRC находятся в стадии разработки, проходят клинические исследования по оценке эффективности ингибиторов *JAK2* и гипометилирующих агентов [69–71].

### Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом

В классификации ВОЗ 2001 г. РАКСТ отнесена в группу МДС/МПЗ, так как пациенты имели признаки рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, тромбоцитоз, морфологические признаки эссенциальной тромбоцитемии [72]. К моменту пересмотра классификации ВОЗ в 2008 г. несколько сообщений указывали на выявление мутаций *JAK2V617F* и *MPLW515* при РАКСТ, что является признаком МПЗ. Тем не менее РАКСТ характеризуется плохой способностью образовывать гемопоэтические колонии *in vitro*, что характерно для МДС [37]. Дифференциальная диагностика РАКСТ и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами с умеренным тромбоцитозом стала сложна после пересмотра классификации ВОЗ в 2008 г., когда был снижен диагностический уровень тромбоцитов для РАКСТ и эссенциальной тромбоцитемии с  $600 \times 10^9/\text{л}$  до  $450 \times 10^9/\text{л}$ . Мутация гена *SF3B1* (60–80 % случаев) приводит к развитию перегрузки железом митохондрий сидеробластов, неэффективному эритропоэзу и анемии (признаки МДС), в то время как мутации *JAK2* или *MPL* вызывают тромбоцитоз (признаки МПЗ) [38].

Как и в случае других болезней из группы МДС/МПЗ, нет однозначного решения относительно оптимальной тактики лечения. Поскольку риск тромботических осложнений при РАКСТ низкий, нет никаких рекомендаций по проведению циторедуктивной терапии или профилактики антиагрегантами. В литературе есть описания отдельных наблюдений о достижении частичной ремиссии на фоне терапии иматинибом или леналидомидом [73]. В рамках клинических исследований возможно проведение терапии ингибиторами *JAK2*.

### Миелодиспластические/миелопрлиферативные заболевания неклассифицированные

МДС/МПЗн представляют собой наиболее неоднородную подгруппу заболеваний и включают пациентов, которые не соответствуют диагностическим критериям для других подтипов МДС/МПЗ. МДС/МПЗн составляют менее 5 % от всех МПЗ.

В настоящее время исследование, проведенное в клинике MD Anderson Cancer Center с включением 85 пациентов с МДС/МПЗн, позволило определить основные характеристики заболевания [74]: средний возраст больных 71 год, соотношение мужчины:женщины около 2:1, спленомегалия, нормальное количество моноцитов, *JAK2V617F* в 20–30 % наблюдений, трисомия 8 в 15 % случаев. Медиана общей выживаемости равна 12,4 мес.

Согласно прогностической шкале IPSS 68 % больных отнесены в группу низкого риска несмотря на плохую общую выживаемость, что свидетельствует о необходимости проведения клинических исследований [43].

В настоящее время не существует оптимальных рекомендаций для лечения больных МДС/МПЗн,

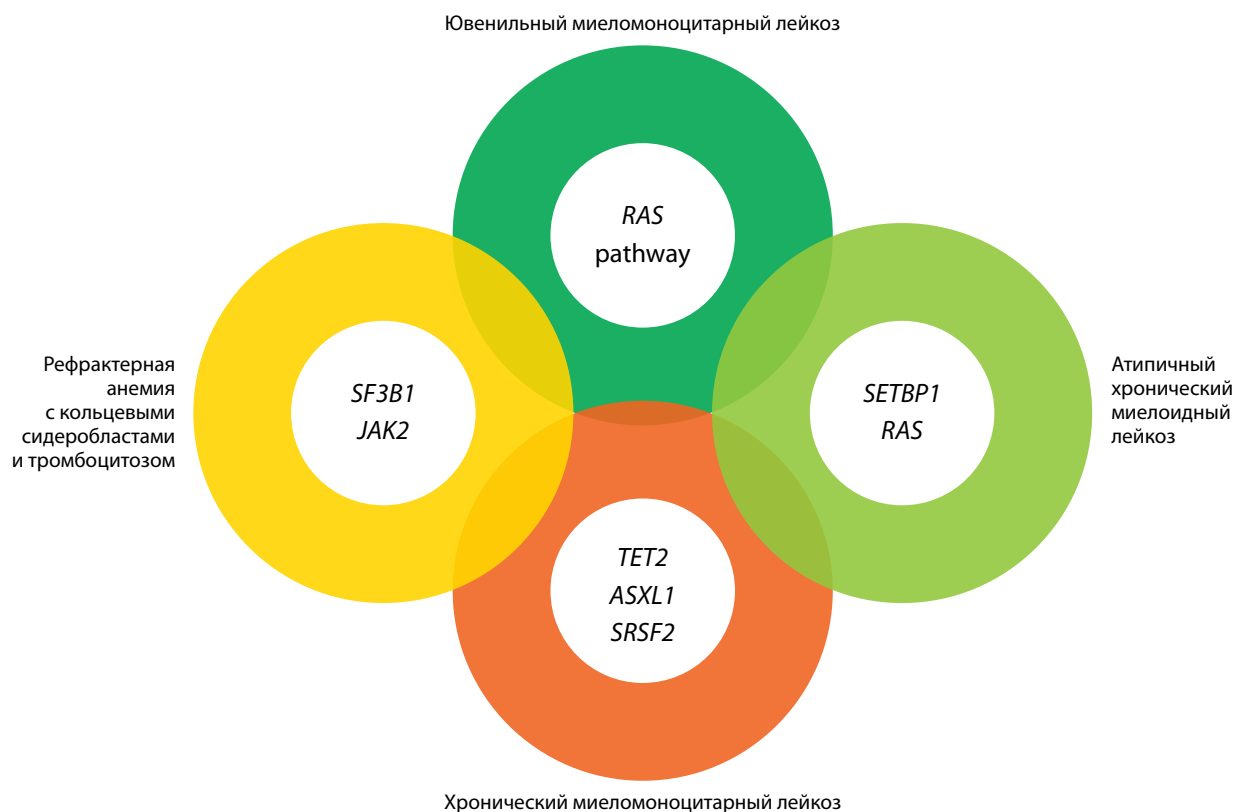


Рис. 5. Молекулярная характеристика заболеваний из группы миелодиспластических/миелолипролиферативных

которые не являются кандидатами для аллоТКМ. Общая выживаемость при проведении терапии гипометилирующими агентами по сравнению с наилучшей доступной терапией (интерферон  $\alpha$ , циклоспорин, талидомид, леналидомид, антитимоцитарный глобулин) составила 16,4 мес против 11,5 мес [74].

### Заключение

Группа МДС/МПЗ включает ряд нозологических форм. Современные исследования показывают значительную генетическую гетерогенность МДС/МПЗ. Были идентифицированы более 30 соматических мутаций генов, в отдельных случаях у одного пациента может быть до 20 мутаций. Мутации генов *TET2*, *ASXL1* и *SRSF2* встречаются наиболее часто (рис. 5) [11].

Важно отметить, что в настоящее время не существует каких-либо конкретных мутаций, которые определяют фенотипические особенности заболевания в данной группе, за исключением *SF3B1* и *JAK2*

у больных РАКСТ и *SETBP1* у больных аХМЛ. Понимание патогенеза является основой для разработки надежной молекулярной классификации МДС/МПЗ.

Не существует консенсуса в лечении пациентов с МДС/МПЗ. Единственным потенциально излечивающим методом терапии является аллоТКМ, которая, однако, возможна не во всех случаях. В последние годы на основе изучения патогенеза данной патологии разрабатывается большое количество лекарственных препаратов, часть из которых найдет свое место в ее лечении.

Важным шагом на пути понимания патогенеза, улучшения диагностики, разработки прогностических моделей, определения оптимальной тактики лечения является создание международных регистров для этих редких гематологических злокачественных новообразований.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых № 14.W01.15.6293-МК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эс-

сенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология 2014;59(4):31–56. [Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M. et al. Clinical guidelines for the diagnosis

and treatment of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and

- Transfusiology 2014;59(4):31–56. (In Russ.).
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. World Health Organization Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC Press, 2008. Pp. 32–7.
  3. Orazi A., Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia* 2008;22(7):1308–19. DOI: 10.1038/leu.2008.119. PMID: 18480833.
  4. Hebeda K.M., Fend F. Changed concepts and definitions of myeloproliferative neoplasms (MPN), myelodysplastic syndromes (MDS) and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in the updated 2008 WHO classification. *J Hematop* 2009;2(4):205–10. DOI: 10.1007/s12308-009-0048-6. PMID: 20309429.
  5. Tiu R.V., Gondek L.P., O’Keefe C.L. et al. Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. *Blood* 2011;117(17):4552–60. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295857. PMID: 21285439.
  6. Delhommeau F., Pisani D.F., James C. et al. Oncogenic mechanisms in myeloproliferative disorders. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(24):2939–53. DOI: 10.1007/s00018-006-6272-7. PMID: 17131059.
  7. Steensma D.P., Dewald G.W., Lasho T.L. et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both “atypical” myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005;106(4):1207–9. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1183. PMID: 15860661.
  8. Cools J., DeAngelo D. J., Gotlib J. et al. A tyrosine kinase created by fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* genes is a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(13):1201–14. DOI: 10.1056/NEJMoa025217. PMID: 12660384.
  9. Chase A., Bryant C., Score J., Cross N.C. Ponatinib as targeted therapy for FGR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica* 2003;98(1):103–6. DOI: 10.3324/haematol.2012.066407. PMID: 22875613.
  10. Lierman E., Selleslag D., Smits S. et al. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins *in vitro* and induces complete remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2012;120(7):1529–31. DOI: 10.1182/blood-2012-06-433821. PMID: 22899477.
  11. Kohlmann A., Grossmann V., Haferlach T. Integration of next-generation sequencing into clinical practice: are we there yet? *Semin Oncol* 2012;39(1):26–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.11.008. PMID: 22289489.
  12. Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y. et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478(7367):64–9. DOI: 10.1038/nature10496. PMID: 21909114.
  13. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология* 2016;9(3):314–25. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of myeloproliferative malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology* 2016;9(3):314–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
  14. Flotho C., Steinemann D., Mullighan C.G. et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism analysis in juvenile myelomonocytic leukemia identifies uniparental disomy surrounding the NF1 locus in cases associated with neurofibromatosis but not in cases with mutant RAS or PTPN11. *Oncogene* 2007;26(39):5816–21. DOI: 10.1038/sj.onc.1210361. PMID: 17353900.
  15. Wang J., Liu Y., Li Z. et al. Endogenous oncogenic Nras mutation promotes aberrant GM-CSF signaling in granulocytic/monocytic precursors in a murine model of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2010;116(26):5991–6002. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281527. PMID: 20921338.
  16. Sattler M., Durstain M.A., Frank D.A. et al. The thrombopoietin receptor c-MPL activates JAK2 and TYK2 tyrosine kinases. *Exp Hematol* 1995;23(9):1040–8. PMID: 7543416.
  17. Klinakis A., Lobry C., Abdel-Wahab O. et al. A novel tumor-suppressor function for Notch pathway in myeloid leukemia. *Nature* 2011;473(7346):230–3. DOI: 10.1038/nature09999. PMID: 21562564.
  18. Shih A.H., Abdel-Wahab O., Patel J.P., Levine R.L. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):599–612. DOI: 10.1038/nrc3343. PMID: 22898539.
  19. Makishima H., Visconte V., Sakaguchi H. et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 2012;119(14):3203–10. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399774. PMID: 22323480.
  20. Abdel-Wahab O., Mullally A., Hedvat C. et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(1):144–7. DOI: 10.1182/blood-2009-03-210039. PMID: 19420352.
  21. Pandit S., Zhou Y., Shiue L. et al. Genome-wide analysis reveals SR protein cooperation and competition in regulated splicing. *Mol Cell* 2013;50(2):223–35. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.03.001. PMID: 23562324.
  22. Kar S.A., Jankowska A., Makishima H. et al. Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2013;98(1):107–13. DOI: 10.3324/haematol.2012.064048. PMID: 22773603.
  23. Visconte V., Makishima H., Jankowska A. et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ringed sideroblasts. *Leukemia* 2012;26(3):542–5. DOI: 10.1038/leu.2011.232. PMID: 21886174.
  24. Hirabayashi S., Flotho C., Moetter J. et al. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood* 2012;119(11):e96–9. DOI: 10.1182/blood-2011-12-395087. PMID: 22238327.
  25. Piazza R., Valletta S., Winkelmann N. et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2013;45(1):18–24. DOI: 10.1038/ng.2495. PMID: 23222956.
  26. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542. PMID: 24325359.
  27. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 56-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2014 г., Сан-Франциско). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2015;8(2):201–32. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Proceedings of the 56<sup>th</sup> Congress of the American Society of Hematology (December 2014, San Francisco). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental’nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2015;8(2):201–32. (In Russ.)].
  28. Emanuel P.D. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22(7):1335–42. DOI: 10.1038/leu.2008.162. PMID: 18548091.
  29. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858. PMID: 18443215.
  30. Patnaik M.M., Parikh S.A., Hanson C.A., Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. *Br J Haematol* 2014;



- 165(3):273–86. DOI: 10.1111/bjh.12756. PMID: 24467717.
31. Boiocchi L., Espinal-Witter R., Geyer J.T. et al. Development of monocytosis in patients with primary myelofibrosis indicates an accelerated phase of the disease. *Mod Pathol* 2013;26(2):204–12. DOI: 10.1038/modpathol.2012. PMID: 23018876.
32. Itzykson R., Kosmider O., Renneville A. et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* 2013;121(12):2186–98. DOI: 10.1182/blood-2012-06-440347. PMID: 23319568.
33. Itzykson R., Kosmider O., Renneville A. et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2428–36. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3314. PMID: 23690417.
34. Schuler E., Schroeder M., Neukirchen J. et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res* 2014;38(12):1413–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.003. PMID: 25444076.
35. Padron E., Painter J.A., Kunigal S. et al. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013;121(25):5068–77. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460170. PMID: 23632888.
36. Itzykson R., Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2013;27(7):1441–50. DOI: 10.1038/leu.2013.100. PMID: 23558522.
37. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262. PMID: 19357394.
38. Onida F., Kantarjian H.M., Smith T.L. et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* 2002;99(3):840–9. DOI: 10.1182/blood.V99.3.840. PMID: 11806985.
39. Worsley A., Oscier D.G., Stevens J. et al. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. *Br J Haematol* 1988;68(1):17–21. PMID: 3422815.
40. Gonzalez-Medina I., Bueno J., Torrequebrada A. et al. Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk Res* 2002;26(9):821–4. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00021-8. PMID: 12127557.
41. Germing U., Kundgen A., Gattermann N. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Lymphoma* 2004;45(7):1311–8. DOI: 10.1080/1042819042000207271. PMID: 15359628.
42. Such E., Cervera J., Costa D. et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011;96(3):375–83. DOI: 10.3324/haematol.2010.030957. PMID: 21109693.
43. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008;113(6):1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697. PMID: 18618511.
44. Such E., Germing U., Malcovati L. et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013;121(15):3005–15. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452938. PMID: 23372164.
45. Laborde R.R., Patnaik M.M., Lasho T.L. et al. SETBP1 mutations in 415 patients with primary myelofibrosis or chronic myelomonocytic leukemia: independent prognostic impact in CMML. *Leukemia* 2013;27(10):2100–2. DOI: 10.1038/leu.2013.97. PMID: 23558523.
46. Park S., Labopin M., Yakoub-Agha I. et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur J Haematol* 2013;90(5):355–64. DOI: 10.1111/ejh.12073. PMID: 23320648.
47. Eissa H., Gooley T.A., Sorror M.L. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and co-morbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):908–15. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.018. PMID: 20932924.
48. Gonsalves W., Gangat N., Gupta V. et al. The role of induction chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia who have undergone leukemia transformation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:S151–64; abstr 216.
49. Wong E., Seymour J., Kenealy M. et al. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):878–80. DOI: 10.3109/10428194.2012.730615. PMID: 22988826.
50. Ades L., Sekeres M.A., Wolffromm A. et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* 2013;37(6):609–13. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.01.004. PMID: 23415110.
51. Fend F., Horn T., Koch I. et al. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm. *Leuk Res* 2008;32(12):1931–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.04.024. PMID: 18555525.
52. Hernandez J.M., del Canizo M.C., Cuneo A. et al. Clinical, hematological, cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2000;11(4):441–4. PMID: 10847463.
53. Wang S.A., Hasserjian R.P., Fox P.S. et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123(17):2645–51. DOI: 10.1182/blood-2014-02-553800. PMID: 24627528.
54. Trimarchi T., Ntziachristos P., Aifantis I. A new player SETs in myeloid malignancy. *Nat Genet* 2013;45(8):846–7. DOI: 10.1038/ng.2709. PMID: 23892662.
55. Belleso M., Santucci R., Dias D.F. et al. Atypical chronic myeloid leukemia with t(9;22)(p24.11.2), a BCR-JAK2 fusion gene. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(3):218–9. DOI: 10.5581/1516-8484.20130044. PMID: 23904814.
56. Murayama H., Matsushita H., Ando K. Atypical chronic myeloid leukemia harboring NUP98-HOXA9. *Int J Hematol* 2013;98(2):143–4. DOI: 10.1007/s12185-013-1381-1. PMID: 23754767.
57. Gambacorti-Passerini C., Donadoni C., Parmiani A. et al. Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(3):499–503. DOI: 10.1182/blood-2014-06-579466. PMID: 25343957.
58. Gotlib J., Maxson J.E., George T.I., Tyner J.W. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood* 2013;122(10):1707–11. DOI: 10.1182/blood-2013-05-500959. PMID: 23896413.
59. Maxson J.E., Gotlib J., Pollea D.A. et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med* 2013;368(19):1781–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1214514. PMID: 23656643.
60. Plo I., Zhang Y., Le Couédic J.P. et al. An activating mutation in the CSF3R gene induces a hereditary chronic neutrophilia. *J Exp Med* 2009;206(8):1701–7. DOI: 10.1084/jem.20090693. PMID: 19620628.
61. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview of CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014;28(7):1407–13. DOI: 10.1038/leu.2014.35. PMID: 24441292.
62. Passmore S.J., Chessells J.M., Kempki H. et al. Paediatric myelodysplastic

- syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003;121(5):758–67. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04361.x. PMID: 12780790.
63. Bader-Meunier B., Tchernia G., Mielot F. et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 1997;130(6):885–9. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70273-7. PMID: 9202609.
64. Matsuda K., Shimada A., Yoshida N. et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood* 2007;109(12):5477–80. DOI: 10.1182/blood-2006-09-046649. PMID: 17332249.
65. Makishima H., Yoshida K., Nguyen N. et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45(8):942–6. DOI: 10.1038/ng.2696. PMID: 23832012.
66. Perez B., Kosmider O., Cassinat B. et al. Genetic typing of CBL, ASXL1, RUNX1, TET2 and JAK2 in juvenile myelomonocytic leukaemia reveals a genetic profile distinct from chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;151(5):460–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08393.x. PMID: 20955399.
67. Emanuel P.D., Bates L.J., Castleberry R.P. et al. Selective hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by juvenile chronic myeloid leukemia hematopoietic progenitors. *Blood* 1991;77(5):925–9. PMID: 1704804.
68. Woods W.G., Barnard D.R., Alonzo T.A. et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20(2):434–40. DOI: 10.1200/jco.2002.20.2.434. PMID: 11786571.
69. Bunda S., Kang M.W., Sybingco S.S. et al. Inhibition of SRC corrects GM-SCF hypersensitivity that underlies juvenile myelomonocytic leukemia. *Cancer Res* 2013;73(8):2540–50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3425. PMID: 23400592.
70. Kong G., Wunderlich M., Yang D. et al. Combined MEK and JAK inhibition abrogates murine myeloproliferative neoplasm. *J Clin Invest* 2014;124(6):2762–73. DOI: 10.1172/JCI74182. PMID: 24812670.
71. Furlan I., Balz C., Flotho C. et al. Intriguing response to azacitidine in a patient with myelomonocytic leukemia and monosomy 7. *Blood* 2009;113(12):2867–8. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195693. PMID: 19299654.
72. Wardrop D., Steensma D.P. Is refractory anaemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) a necessary or useful diagnostic category? *Br J Haematol* 2008;144(6):809–17. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07526.x. PMID: 19120370.
73. Szpurka H., Tiu R., Murugesan G. et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006;108(7):2173–81. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005751. PMID: 16741247.
74. DiNardo C.D., Daver N., Jain N. et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia* 2014;28(4):958–61. DOI: 10.1038/leu.2014.8. PMID: 24492324.