

Гоголева Д.В.<sup>1</sup>, Сычугов Г.В.<sup>1,2</sup>

## Особенности клинических проявлений у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями с различным спектром драйверных мутаций

1 - ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г.Челябинск; 2 - ФГБОУ ВО «Южно – Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Gogoleva D.V., Sychugov G.V.

## Features of clinical characteristics of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms with different driver mutations

### Резюме

Проведен анализ клинических проявлений Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний у 145 пациентов с разными драйверными мутациями. Пациенты разделены на группы по результатам молекулярно-генетического исследования: 1) JAK2-позитивные, 2) CALR-позитивные, 3) MPL-позитивные, 4) трижды негативные. Выявлен один пациент с MPL-позитивным статусом, поэтому данная группа из исследования исключена. Продемонстрировано биологическое разнообразие в проявлениях и осложнениях миелопролиферативных заболеваний в зависимости от генетического статуса.

**Ключевые слова:** Ph-негативные миелопролиферативные заболевания, первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия

### Summary

Analysis was performed of clinical characteristics of 145 patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms with different driver mutations. All patients were divided into groups according to the results of molecular genetic research: 1) JAK2-positive, 2) CARL-positive, 3) MPL-positive, 4) triple-negative. There is only one patient with MPL-positive status, so this group is excluded. Biological difference of clinical characteristics Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms depends on genetic status.

**Key words:** Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera

### Введение

Возникновение миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) связано со стволовой клеткой, поэтому они характеризуются пролиферацией трёх ростков кроветворения. Ph-негативные МПЗ являются гетерогенной группой опухолей, к которым относят первичный миелофиброз (ПМ), истинную полицитемию (ИП) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) [1]. Для большинства МПЗ (не менее 90%) характерно наличие одной или нескольких драйверных мутаций – JAK2V617F, CARL(1,2), MPL, которые так или иначе влияют на течение заболевания, предопределяя клинические и морфологические проявления, тяжесть течения заболевания и спектр возможных осложнений [2]. Типичными объектами внимания в данном вопросе являются изменения в общем анализе крови, тромбоцитические, геморрагические осложнения. Не менее

важным является факт бластемии в периферической крови, связанный с риском трансформации МПЗ в острый лейкоз.

Следует отметить, что мутационное событие вовлекает мультипотентную клетку-предшественницу, реализуя эффект не только напрямую через гранулоциты, эритроциты, тромбоциты и моноциты, а также опосредованно имеет сигнальные механизмы через гематопоэтические факторы и цитокины. В последнее время появились исследования о связи мутации JAK2V617F в T-, B- лимфоцитах и натуральных киллерах с клональной пролиферацией последних [3]. Вышеперечисленное позволяет расширить спектр рассматриваемых осложнений за счёт аутоиммунных и инфекционных манифестаций у пациентов с МПЗ, а также лимфоидных (немиелоидных) лейкозов и лимфом.

Таблица 1. Возраст пациентов с различными мутациями при МПЗ

Группа/число пациентов	Возрастные интервалы			Медиана
	20-40 лет	41-60 лет	более 60 лет	
ЈАК-позитивные	13	42	39	58 лет
САРЛ-позитивные	2	16	18	62 года
Трижды негативные	2	8	5	52 года

Таблица 2. Нозологическая форма МПЗ с разным мутационным статусом

Группа	Нозологическая форма				Итого
	ПМФ	ИП	ЭТ	МПЗ неклассифицированное	
ЈАК-позитивные	48	30	5	11	94
САРЛ-позитивные	19	0	10	7	36
Трижды негативные	4	2	1	8	15

*Целью* исследования явилось определение особенностей осложнений и клинических проявлений у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями в зависимости от спектра драйверных мутаций.

## Материалы и методы

Были изучены клинические проявления и осложнения в группе из 145 пациентов с установленным диагнозом Rh-негативного МПЗ после гистологического исследования трепанобиопсий костного мозга в ГБУЗ ЧОПАБ за период с января 2014 по июль 2019 г. Клинические данные взяты из выписок медицинских карт, прикладываемых к направлению на гистологическое исследование, а также из медицинской информационной системы «БАРС». Обязательным критерием включения стало наличие молекулярно-генетического исследования на ЈАК2V617F, САРЛ(1,2), МРЛ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от мутационного статуса заболевания: первую группу составили пациенты с мутацией ЈАК2V617F (94 пациента); вторую группу составили пациенты с мутацией САРЛ (36 пациентов); третью группу составили пациенты без мутаций ЈАК2V617F, САРЛ, МРЛ - трижды негативные (15 пациентов). Выявлен всего один пациент с МРЛ-позитивным статусом, поэтому данная группа из исследования исключена.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Равенство выборочных средних проверяли по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми принимали критерий при уровне  $p < 0,05$  [4].

## Результаты и обсуждение

Изучены данные 145 пациентов с МПЗ в возрасте 20–79 лет (медиана 56 лет). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту. Во всех трех группах меньше всего было пациентов в возрасте 20-40 лет. В группах с мутацией ЈАК2 и трижды негативных МПЗ преобладали пациенты 41-60 лет (медиана 58 и 52 года соответственно). В группе САРЛ-позитивных МПЗ преобладали пациенты старше 60 лет (медиана 62 года), однако различия

между группами по возрасту статистически незначимые (таблица 1).

По нозологиям в группах с мутацией ЈАК2V617F и мутацией САРЛ больше пациентов с первичным миелофиброзом (код МКБ-10 D47.1), в группе трижды негативных МПЗ больше пациентов с миелопролиферативным заболеванием неклассифицированным, что в том числе может быть обусловлено диагностической функцией факта выявления мутаций (таблица 2). Спектр рассматриваемых осложнений проявлялся как у пациентов с длительным анамнезом миелопролиферативного заболевания, так и в качестве первого симптома, манифестации, заболевания.

Среди тромботических осложнений встречались церебро- и кардиоваскулярные события, а также венозные тромбозы различных локализаций — порталная, селезеночная, воротная вены, вены нижних конечностей. Как следует из таблицы 3, статистически значимым осложнением тромбозы явились для группы пациентов с мутацией ЈАК2V617F — 19,1% в сравнении с 2,7% группы САРЛ-позитивных МПЗ ( $P_{1,2}=0,04$ ;  $P_{1,3}=0,04$ ). В группе пациентов без драйверных мутаций (трижды негативные) тромботических осложнений не выявлено. При этом, следует также отметить, что тромбоцитоз более  $450 \times 10^9/\text{л}$  и крайне высокий тромбоцитоз — выше  $1000 \times 10^9/\text{л}$  чаще встречался у пациентов с мутацией САРЛ — 77,8% и 41,7% соответственно ( $P_{1,2}=0,04$ ;  $P_{2,3}=0,03$ ). У пациентов с мутацией ЈАК2V617F, а также пациентов без драйверных мутаций, тромбоцитоз выше  $450 \times 10^9/\text{л}$  наблюдался примерно в половине случаев — 56,4% и 46,7% соответственно, а критически высокий тромбоцитоз (выше  $1000 \times 10^9/\text{л}$ ) в 7,4% и 20% случаев соответственно (таблица 3,4).

Единственной группой, где одним из осложнений МПЗ явился геморрагический синдром, стала группа с мутацией ЈАК2V617F — 10,6% случаев ( $P_{1,2}=0,04$ ;  $P_{1,3}=0,04$ ), отмечались желудочно-кишечные кровотечения различных локализаций и петехии на коже. При этом тромбоцитопения ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  как возможный фактор риска развития кровотечения выявлялась во всех группах. Различие в частоте выявления не явилось статисти-

Таблица 3. Осложнение/манифестация у пациентов с миелопролиферативным заболеванием

Осложнение/ группа	ЈАК-позитивные n=94	CARL-позитивные n=36	Трижды негативные n=15
	Абс / %	Абс / %	Абс / %
Тромбозы	18/19,1 P1,2=0,04 P1,3=0,04	1/ 2,7	0/0
Геморрагический синдром	10/10,6 P1,2=0,04 P1,3=0,04	0/0	0/0
Инфекционные	6/6,4	1/ 2,7	1/6,7
Аутоиммунные	5/5,3	5/13,9 P2,3=0,04	0/0

Таблица 4. Изменения в общем анализе крови у пациентов с миелопролиферативным заболеванием

Изменения в общем анализе крови/ группа	ЈАК-позитивные n=94	CARL-позитивные n=36	Трижды негативные n=15
	Абс / %	Абс / %	Абс / %
Бластемия (1% или более)	1/1	5/13,9	3/20 P1,3=0,04
Тромбоцитоз (>450 x10 <sup>9</sup> /л)	53/56,4	28/77,8 P1,2=0,04 P2,3=0,03	7/46,7
из них тромбоцитоз >1000x10 <sup>9</sup> /л	7/7,4	15/41,7 P1,2=0,03 P2,3=0,04	3/20
Лейкоцитоз (>11x10 <sup>9</sup> /л)	38/40,4	19/52,8	9/60
Тромбоцитопения (<150x10 <sup>9</sup> /л)	11/11,7	3/8,3	3/20
Лейкопения (<4x10 <sup>9</sup> /л)	4/4,3	0/0	0/0

стически значимым (11,7%, 8,3%, 20% соответственно). Критических цифр тромбоцитопении менее 50x10<sup>9</sup>/л в группах не наблюдалось (таблицы 3,4).

Инфекционные осложнения в виде хронической инфекции верхних дыхательных путей, фурункулеза и herpes zoster, как и лейкоцитоз выше 11x10<sup>9</sup>/л выявлялись во всех группах (инфекционные осложнения - 6,4%, 2,7%, 6,7% соответственно), различие не явилось статистически значимым. Лейкопения обнаружена у 4,3% пациентов из группы ЈАК2-позитивных МПЗ (таблица 3,4). В данном случае в расчёт брались только инфекционные осложнения, возникшие после установки диагноза МПЗ.

Сочетание МПЗ с аутоиммунными заболеваниями выявлено только у пациентов с мутациями. Это осложнение выявлялось чаще у пациентов с мутацией CARL – 13,9% (P2,3=0,04), у пациентов с мутацией ЈАК2V617F в 5,3% случаев. У пациентов без драйверных мутаций аутоиммунных заболеваний не встречалось (таблица 3). Спектр аутоиммунных страданий широкий: заболевания из группы ревматических болезней, аутоиммунные тиреоидит, аутоиммунный гломерулонефрит, псориаз, системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия и другие.

Бластемия в периферической крови (более 1% бластов от числа лейкоцитов в общем анализе крови) была выявлена во всех группах. Чаще всего бласты обнаружи-

вались в периферической крови у пациентов с МПЗ без драйверных мутаций — 20% (P1,3=0,04).

## Заключение

Таким образом, МПЗ с различным мутационным пейзажем различались по характерным осложнениям и клиническим проявлениям. Тромботические осложнения чаще встречались в группе с мутацией в гене ЈАК2V617F, несмотря на то, что тромбоцитоз и критически высокий тромбоцитоз (более 1000x10<sup>9</sup>/л), чаще встречались в группе с мутацией CARL, что свидетельствует о том, что количество тромбоцитов не является единственным фактором развития тромботических осложнений у пациентов с МПЗ. Ряд авторов (Жернякова А.А., Мартынкевич И.С. с соавторами) считают, что носительство мутации в гене ЈАК2 является фактором риска тромботических осложнений [5,6]. В свою очередь J.Nangalia с соавторами расценивают наличие мутации CARL позитивным прогностическим фактором с низким риском тромбозов, несмотря на высокий тромбоцитоз [7,8], что полностью согласуется с нашими данными.

Геморрагические осложнения выявлялись только в группе ЈАК2-позитивных МПЗ. Инфекционные осложнения выявлялись во всех группах в небольшом проценте. Информация об этих осложнениях скудно освещена в литературе, вероятно, в связи с отсутствием статистически значимых различий.

Пациенты с бластемией в периферической крови выявлялись во всех группах, однако чаще всего (20%) в группе пациентов без драйверных мутаций (трижды негативные). По данным A. Tefferi с соавторами и Полушкиной Л.Б. бластемия более 1% характерна для пациентов с трижды-негативным статусом и с мутацией в гене CARL [9,10].

Получены данные, что сочетание МПЗ с аутоиммунными заболеваниями, более характерны для группы с мутацией в гене CARL. Публикаций о корреляции мутационной гетерогенности МПЗ с аутоиммунными осложнениями не обнаружено, за исключением исследования 2018 S. Shahrabi, A. Ehsanpour с соавторами о связи экспрессии широкого спектра CD-маркеров с прогно-

стически неблагоприятными осложнениями, включая аутоиммунные [3]. Данный факт требует дальнейшего изучения. ■

**Гоголева Д.В.** - зав. патологоанатомическим отделением №5, врач-патологоанатом ГБУЗ ЧОПАБ, г. Челябинск. **Сычугов Г.В.** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск, главный врач ГБУЗ ЧОПАБ, г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку: Гоголева Д.В., 454003, г. Челябинск, ул. Татищевая, д.249, стр.3, ГБУЗ ЧОПАБ, e-mail: kazarcevadariya@mail.ru, тел: +7912-313-69-05

## Литература:

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S. et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon, France; 2017.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации. Милан, 12-15 июня, 2014. Милан; 2014.
3. Shahrabi S., Ehsanpour A., Heidary S., Shahjehani M., Behzad M.M. Expression of CD markers in JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms: Prognostic significance. *Oncol Rev* 2018; 12 (2): 373.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера; 2000.
5. Жернякова А.А., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Полушкина Л.Б., Фоминых М.С., Удальева В.Ю. Молекулярно-генетические маркеры и особенности течения эссенциальной тромбоцитемии. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10 (3): 402–8.
6. Wolanskyj A., Lasho T.L., Schwager S.M. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol*. 2005; 131 (2): 208–13.
7. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013; 369 (25): 2391–405.
8. Andrikovics H., Kraehling T., Balassa K. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*. 2014; 99 (7): 1184–90.
9. Полушкина Л.Б. Ассоциации генетических аномалий с клиническими особенностями и прогнозом течения первичного миелофиброза (автореферат диссертации). Санкт-Петербург, 2017: ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; 1-22.
10. Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 1241 (6): 2507–13.