

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR1*

Krzysztof Lewandowski

Definicja

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), *PDGFRB* (*platelet-derived growth factor receptor beta*) lub *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) obejmują 3 bardzo rzadko występujące grupy chorób, które są wynikiem zaburzeń genetycznych prowadzących do powstania genów fuzyjnych kodujących nieprawidłowe kinazy tyrozynowe. Eozynofilia jest cechą charakterystyczną, ale nie występuje we wszystkich przypadkach. Obraz kliniczny i morfologiczny zależy również od typu rearanżacji. Należą do nich nowotwory mieloidalne lub limfoidalne powiązane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRA* (4q12), nowotwory mieloidalne lub limfoidalne powiązane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRB* (5q31–33) oraz nowotwory mieloidalne lub limfoidalne powiązane z eozynofilią i rearanżacją *FGFR1* (8p11). Dotychczas nie opracowano sposobu i kryteriów monitorowania przebiegu choroby, które powinny jednak uwzględniać ocenę występowania objawów klinicznych, zaburzeń cytogenetycznych oraz markerów molekularnych charakterystycznych dla klonu chorobowego (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 9).

Epidemiologia

Jak dotąd brak światowych danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania poszczególnych zdefiniowanych molekularnie postaci nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych przebiegających z eozynofilią. Według wyników programu *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych częstość rozpoznawania zespołu hi-

pereozynofilowego w latach 2001–2005 wyniosła 0,036/100 000 osób/rok. Zachorowania były częstsze u mężczyzn niż u kobiet (1,47), a średni wiek w chwili rozpoznania oceniono na 52 lata.

Różnicowanie

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR1* wymagają różnicowania z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), w tym zwłaszcza z przewlekłą białaczką eozynofilową bliżej nieokreśloną (CEL NOS, *chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified*). Choroba jest klonalną proliferacją prekursorów eozynofilowych. Skutkuje to ciągłym wzrostem ich zawartości w szpiku, krwi obwodowej oraz innych tkankach. Przeżycie całkowite w tej grupie chorych jest zróżnicowane. Według dostępnych danych przeżycie 5-letnie dotyczy jednak około 80% chorych.

Diagnostyka różnicowa powinna także uwzględniać zespół hipereozynofilowy (HES, *hypereosinophilic syndrome*), w którym również dochodzi do wzrostu liczby eozynofili we krwi ($\geq 1,5$ g/l przez co najmniej 6 mies.), zajęcia organów wewnętrznych oraz występowania objawów typowych dla choroby układowej. W HES nie występują także objawy klonalnej choroby proliferacyjnej. Najbardziej charakterystycznym objawem CEL NOS jest eozynofilia 1,5 g/l i powyżej związana z obecnością we krwi obwodowej dojrzałych postaci rozwojowych eozynofili. Morfologia eozynofili może być zmieniona. I tak, liczba ziarnistości kwasochłonnych może być wyraźnie zmniejszona, co może prowadzić do powstania obszarów bezzziarnistych w cytoplazmie. Eozynofile mogą również wykazywać cechy degeneracji wodniczkowej cytoplazmy, hipo- lub hipersegmentację jąder komórkowych. Mogą być także obecne formy olbrzymie. Należy jednak pamiętać, że wymienione zmiany mogą również występować w HES. U większości chorych z CEL NOS szpik jest bogatokomórkowy, z wyraźną dominacją komórek linii granulocytarnej o zachowanym dojrzewaniu i kwasochłonnym torze dojrzewania. W niektórych komórkach stwierdza się obecność kryształów Charcot-Leydena. U części pacjentów w badaniu histopatologicznym szpiku obecne jest nasilone włóknienie retikulino- we. Także w tej postaci MPN dotychczas nie zidentyfikowano aberracji cytogenetycznej (ani molekularnej) odpowiedzialnej za rozwój procesu chorobowego (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 8).

U wielu chorych eozynofilia ma charakter bezobjawowy. U części z nich dochodzi jednak do rozwoju poważnych powikłań narządowych, zwykle związanych z obecnością nacieków białaczkowych lub uszkodzeniem komórek wskutek uwalniania dużych ilości cytokin i enzymów z eozynofili. Do najcięższych powikłań należą: zwłóknienie endo- i miokardium prowadzące do kardiomiopatii restrykcyjnej, zakrzepica wewnątrzsercowa i zatorowość płucna. U niektórych chorych obserwuje się także neuropatię obwodową, cechy zajęcia i uszkodzenia płuc oraz obecność nacieków w obrębie tkanek miękkich i stawów.

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne powiązane z nieprawidłowościami genu *PDGFRA*

Epidemiologia

Odsetek przypadków z obecnym genem fuzji *FIP1L1-PDGFRA* w grupie chorych na nowotwory mieloidalne lub limfoidalne przebiegające z eozynofilią wynosi 10–20%, co odpowiada częstości

występowania nowotworów *FIP1L1-PDGFR*(+) 0,0036–0,0072/100 000 osób/rok. Okazało się także, że z nieznanymi powodami większość chorych *FIP1L1-PDGFR*(+) to mężczyźni.

Etiopatogeneza

Jednym z najlepiej poznanych genów zaangażowanych w patomechanizm nowotworów mieloidalnych lub limfoidalnych przebiegających z eozynofilią jest gen *PDGFR* zlokalizowany w chromosomie 4q12. Wystąpienie mikrodelecji w tym obszarze prowadzi do powstania genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*. Aberracji tej nie można wykazać za pomocą standardowego badania kariotypu. Pomocne w jej wykryciu jest badanie metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) lub techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) z zastosowaniem sond o określonej specyficzności. Gen *FIP1L1-PDGFR* koduje białko o aktywności kinazy tyrozynowej. Z powodu utraty obszaru genu odpowiedzialnego za strukturę domeny uczestniczącej w procesie autoinhibicji kinazy zlokalizowanej w egzonie 12. genu *PDGFR* kinaza pozostaje stale w konformacji aktywnej. Prowadzi to do autonomicznej proliferacji komórek progenitorowych do eozynofili.

Obraz kliniczny

Choroba ma charakter wieloukładowy. Objawy kliniczne są wtórne do obecności nacieków eozynofilowych w tkankach różnych narządów. Ich obecności towarzyszy uwalnianie dużych ilości mediatorów prozapalnych oraz toksycznych produktów zgromadzonych w ziarnistościach eozynofili. Najczęściej występują świąd skóry, objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego lub przewodu pokarmowego. Jednym z częstych i ciężkich powikłań jest zwłóknienie wsierdzia prowadzące do kardiomiopatii restrykcyjnej. Może ona powodować objawy niedomykalności mitralnej i/lub trójdzielnej, a także tworzenie skrzeplin wewnątrzsercowych. U części pacjentów stwierdza się również obecność nacieków płucnych, które mogą wywoływać objawy restrykcyjnej i/lub obturacyjnej choroby płuc. Także częstość zakrzepicy tętniczej oraz żyłnej jest zwiększona w tej grupie pacjentów. U większości chorych (63%) stwierdza się splenomegalię.

W badaniu morfologii krwi obwodowej liczba eozynofili przekracza 1,5 g/l, a w rozmazie krwi i szpiku są obecne nieprawidłowe eozynofile: nieprawidłowa ziarnistość z obecnością obszarów pustych, wakuolizacja cytoplazmy, nieprawidłowa wielkość i barwność ziarnistości cytoplazmatycznych, hiper- lub hiposegmentacja jąder. Często występują niedokrwistość i małopłytkowość. W większości przypadków szpik jest bogatokomórkowy, ze zwiększoną ilością eozynofili i ich prekursorów. Mogą być obecne kryształki Charcot-Leydena. Dojrzewanie komórek krwiotwórczych torem eozynofilowym jest zwykle zachowane. W otoczeniu eozynofili często są obecne rozrzucone luźno komórki tuczne CD25+. Obecność agregatów złożonych z więcej niż 15 komórek CD25+ nie jest typowa. W części przypadków stwierdza się wzrost aktywności tryptazy (82%) i stężenia witaminy B₁₂ (93% chorych) w surowicy krwi. Podwyższone stężenie troponiny w surowicy krwi koreluje z obecnością kardiomiopatii.

W tym bardzo rzadko występującym nowotworze najczęstszą aberracją jest obecność genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR* powstałego w wyniku del(4)(q12) lub t(4;10)(q12;p11). Nie można wykluczyć także, że w części przypadków z nieobecny genem fuzyjnym *FIP1L1-PDGFR* powodem transformacji nowotworowej jest obecność mutacji punktowych (N658S, Y849S) w obrębie genu *PDGFR* o charakterze autoaktywującym. Ich wykrycie jest możliwe metodą sekwencjonowania wybranych fragmentów genów.

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest stosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) — imatynibu (IM). U chorych z objawami kardiomiopatii zaleca się profilaktyczne zastosowanie kortykosteroidów przez 7–10 dni. Zalecaną dawką początkową IM u chorych z obecnością genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*A jest 100 mg leku dziennie doustnie. W większości ośrodków dawką podtrzymującą jest także 100 mg dziennie. Jednakże w niektórych ośrodkach z powodzeniem stosuje się leczenie podtrzymujące oparte na podawaniu leku w dawce 100–200 mg raz w tygodniu. Odstawienie IM prowadzi do rychłej wznowy, wrażliwej na ponowne zastosowanie leku. Mediana czasu do osiągnięcia remisji molekularnej choroby wynosi 3 miesiące (zakres 1–10 mies.). Możliwe jest ilościowe monitorowanie odpowiedzi molekularnej za pomocą PCR z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (*real-time* PCR). Niestety, test ten nie jest komercyjnie dostępny. Nie przeprowadzono jak dotąd także badań standaryzacyjnych. Niewiele danych dotyczy skuteczności TKI II generacji (nilotynib, dazatynib) u chorych z nietolerancją IM. W pojedynczych opisanych przypadkach odnotowano jednak korzystne odpowiedzi zarówno na nilotynib, jak i dazatynib.

U chorych *FIP1L1-PDGFR*A(+) bardzo rzadko stwierdza się oporność pierwotną na IM. Jej powodem jest najczęściej obecność mutacji S601P lub L629P genu *PDGFR*A. Bardzo rzadko dochodzi do rozwoju nabytej oporności mutacyjnej. Wynika to z faktu, że w sekwencji kinazy PDGFR jest niewiele miejsc, których substytucja mogłaby spowodować zmianę struktury krytycznie wpływającej na proces inhibicji kinazy przez inhibitor. U chorych leczonych wcześniej IM potwierdzono jednak obecność mutacji T674I (w obrębie domeny wiążącej ATP), a u pacjentów uprzednio stosujących nilotynib lub sorafenib — zmiany D842V oraz występowanie złożonej aberracji T674I–T874I. Jak dotąd proces rozwoju oporności na IM prześledzono u niewielu chorych. Mediana czasu do rozwoju oporności wyniosła 5 miesięcy (zakres 2–9 mies.). U większości z nich zaobserwowano wzrost liczby blastów w szpiku, co sugeruje przejście choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego. Obecność mutacji T674I genu *FIP1L1-PDGFR*A wydaje się powiązana z opornością na IM. W tej sytuacji zastosowanie nilotynibu, sorafenibu i midostauryny również nie przynosi efektu. Należy nadmienić, że przypadki z obecnością mutacji D842V genu *PDGFR*A są wrażliwe zarówno na nilotynib, jak i dazatynib.

U chorych z opornością na IM należy rozważyć możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) po przygotowaniu mielo- lub niemieloablacyjnym. W części przypadków możliwe jest także uzyskanie remisji choroby po zastosowaniu interferonu α . Terapia ta może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku chorych z opornością na IM przed wykonaniem allo-HSCT lub być terapią ratunkową dla pacjentów niebędących kandydatami do allo-HSCT.

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z rearanzacją genu *PDGFRB*

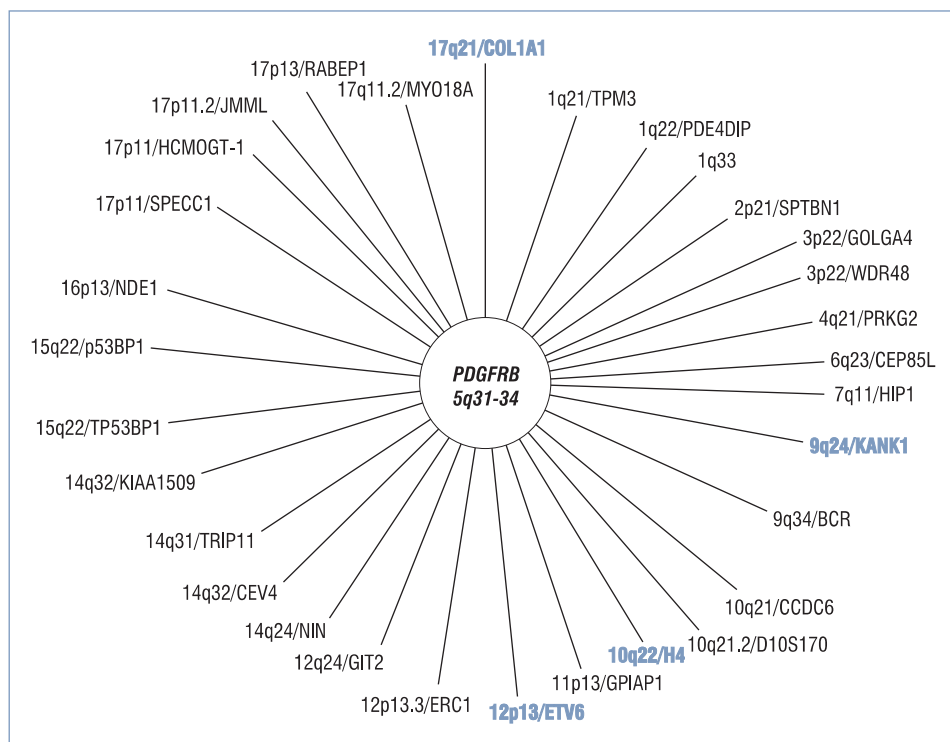
Epidemiologia

Jak dotąd nie dokonano analizy epidemiologicznej częstości występowania nowotworów mieloidalnych lub limfoidalnych z rearanzacją genu *PDGFRB*. W jednym z zestawień, obejmującym 556 chorych z nowotworami mieloproliferacyjnymi przebiegającymi z eozynofilią,

częstość występowania defektu oceniono na 1,8%. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2:1). Mediana wieku zachorowań wynosi około 50 lat.

Etiopatogeneza

U podłoża transformacji nowotworowej leży powstanie genu fuzyjnego obejmującego gen *PDGFRB*, kodujący sekwencję domeny kinazy tyrozynowej płytkopochodnego czynnika wzrostu β , zlokalizowany w chromosomie 5q31–33, oraz jeden z licznych genów partnerskich, w tym między innymi *ETV6* zlokalizowany w chromosomie 12p13, gen *COL1A1* w chromosomie 17p21 czy też *H4* w chromosomie 10q22. Obecność fuzji prowadzi do dimeryzacji domeny *ETV6* z domeną kinazy tyrozynowej receptora *PDGFRB* i jej katalitycznej aktywacji. Obecność fuzji potwierdzono u chorych z różnymi nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym z atypową przewlekłą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką mielomonocytową, niesklasyfikowanymi nowotworami mieloproliferacyjnymi oraz z ostrymi białaczkami szpikowymi. Dotychczas zidentyfikowano ponad 20 genów partnerskich dla *PDGFRB*. W większości przypadków prowadzą one do pojawienia się aktywności nieprawidłowej kinazy tyrozynowej (ryc. 4).



Rycina 4. Opisane dotychczas regiony chromosomowe zaangażowane w rearanżacje genu z udziałem genu *PDGFRB* u chorych z nowotworami mieloidalnymi i limfoidalnymi przebiegającymi z eozynofilią. Niebieskim kolorem zaznaczono najczęściej stwierdzane aberracje (zmodyfikowano wg Arefi M. i wsp. 2012)

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby może przypominać przewlekłą białaczkę mielomonocytową lub niesklasyfikowany nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią. W morfologii krwi u większości chorych stwierdza się umiarkowaną niedokrwistość, liczba leukocytów jest podwyższona, ze zmiennym zwiększeniem liczby neutrofilii, eozynofili, monocytów, a także form mniej dojrzałych. U niektórych chorych eozynofilia i monocytoza mogą być nieobecne. Szpik jest bogatokomórkowy, z dominacją neutrofilii i eozynofili. Zwiększony jest także odsetek komórek tucznych. W ocenie histopatologicznej szpiku widoczne jest włóknienie retikulino-
we. W badaniu przedmiotowym u większości chorych stwierdza się splenomegalię, a u nielicznych dodatkowo powiększenie wątroby. Opisano również przypadki z zajęciem skóry i niewydolnością serca w wyniku obecności nacieków nowotworowych.

Diagnostyka cytogenetyczna i molekularna choroby jest trudna. Obecność zaburzeń cytogenetycznych obejmujących 5q31–32 można potwierdzić, stosując jednocześnie metody klasycznej cytogenetyki oraz technikę FISH z zastosowaniem sond dwukolorowych i komórek interfazowych lub będących w stadium metafazy. Wynika to z dużej zmienności punktu złamania w obrębie 5q31–33.

Leczenie

Wrażliwość na leczenie IM jest podobna do stwierdzanej u chorych z rearanżacjami obejmującymi gen *PDGFRA*. Zalecaną dawką leku jest 400 mg dziennie doustnie. U większości pacjentów uzyskuje się remisję hematologiczną oraz molekularną. Jak dotąd brak danych oceniających skuteczność TKI II generacji w tej grupie pacjentów.

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z rearanżacją genu *FGFR1*

Epidemiologia

Choroba występuje w każdym wieku (zakres wieku opisanych przypadków 3–84 lat). Mediana wieku w chwili zachorowania wynosi 44 lata. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (1,17–1,5:1).

Etiopatogeneza

Chorobę charakteryzuje rozerwanie struktury genu *FGFR1* w obrębie chromosomu 8p11–12 z utworzeniem genu fuzyjnego i chimerycznego białka o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej FGFR1. Analiza molekularna pozwala na identyfikację szeregu defektów z udziałem genu *FGFR1* zlokalizowanego w chromosomie 8p11. Jednym z pierwszych opisanych defektów była t(8;13)(p11;q12). Aberracja ta występuje najczęściej w tej grupie nowotworów. Genem partnerskim dla tej translokacji jest gen *ZNF198* zlokalizowany w chromosomie 13q12. Powstały gen fuzyjny *ZNF198-FGFR1* jest złożony z motywu bogatego w prolinę palca cynkowego i domeny kinazy tyrozynowej FGFR1. Wymienione białko fuzyjne cechuje konstytutywna aktywność receptorowej kinazy tyrozynowej FGFR1. Jej funkcja nie została w pełni poznana. Wiadomo jednak, że odgrywa ona istotną rolę w procesach rozwoju embrionalnego, kontroli procesu wzrostu różnicowania i migracji różnych typów komórek. Zidentyfikowane geny partnerskie dla *FGFR1* przedstawiono w tabeli 36.

Tabela 36. Wybrane geny partnerskie dla genu *FGFR1* (8p11), których obecność potwierdzono u chorych z nowotworami mieloidalnymi i limfoidalnymi przebiegającymi z eozynofilią

Translokacja	Gen partnerski dla <i>FGFR1</i>	Nazwa genu partnerskiego
Z potwierdzonymi właściwościami transformującymi		
t(8;13)(p11;q12)	<i>ZNF198</i>	<i>Zinc finger 198</i>
t(8;9)(p11;q33)	<i>CEP110</i>	<i>Centrosome protein 110kd</i>
t(6;8)(q27;p11-12)	<i>FGFR1-OP1</i>	<i>FGFR1 oncogenic partner 1</i>
t(8;22)(p11;q11)	<i>BCR</i>	<i>Breakpoint cluster region</i>
Z niepotwierdzonymi właściwościami transformującymi		
t(8;19)(p12;q13.3)	<i>HERVK</i>	<i>Human endogene retrovirus gene</i>
t(7;8)(q34;p11)	<i>TIF1</i>	<i>Transcription intermediary factor 1 alfa</i>
ins(12;8)(p11;p11p22)	<i>FGFR1OP2</i>	<i>FGFR1 oncogenic partner 2</i>
t(2;8)(q37;p11)	<i>LRRFIP1</i>	<i>Leucine-reach repeat flightless-interacting protein 1</i>
t(8;17)(p11;q23)	<i>MYO18A</i>	<i>Myosin 18A</i>
t(8;12)(p11;q15)/dic(8;12)(p11;p11)	<i>CPSF6</i>	
t(8;11)(p11;p15)	<i>NUP98</i> (postulowany)	

Obraz kliniczny

U większości chorych występują objawy ogólne, w tym zmęczenie (35%), poty nocne (28%), zmniejszenie masy ciała (18%) lub gorączka (13%). U większości osób w chwili rozpoznania choroby obecna jest limfadenopatia (u 48% uogólniona, u 15% zlokalizowana). Limfadenopatia rzadko dotyczy śródpiersia (13%). Splenomegalia lub powiększenie wątroby są obecne, odpowiednio, u 58% i 32% chorych. Powiększenie obu narządów stwierdza się w 28% przypadków. U około 20% pacjentów choroba ma charakter bezobjawowy, a jej rozpoznanie jest wynikiem stwierdzenia nieprawidłowości w morfologii krwi.

Zmiany w morfologii krwi obwodowej mają różnorodny charakter. Mediana liczby leukocytów we krwi wynosi 46 g/l (zakres 3,8–400 g/l). U 92% chorych stwierdza się jednak podwyższoną leukocytozę, u 6% leukopenię, a u 2% prawidłową liczbę leukocytów. W rozmazie widoczna jest dominacja granulocytów z obecnością młodszych form: pałek, metamielocytów i mielocytów. Obecność blastów we krwi obwodowej stwierdza się w 55% przypadków. Eozynofilia powyżej 1,5 g/l jest obecna u 85% chorych. W większości przypadków szpik jest bogatokomórkowy, z dużym odsetkiem komórek prekursorowych z układu granulocytarnego oraz zwiększoną liczbą eozynofili. U około 30% chorych liczba blastów w szpiku przekracza normę, przeważnie mają one fenotyp mieloidalny lub wykazują cechy dwuliniowego zróżnicowania (mieloidalny i limfoidalny).

U 80% chorych z limfadenopatią, u których wykonano biopsję węzła chłonnego, w obrazie histopatologicznym stwierdzono chłoniaka limfoblastycznego T, a u 20% pacjentów — zmiany o typie *myeloid sarcoma* (*chloroma*). W części przypadków potwierdzono dwuliniowy cha-

Tabela 37. Charakterystyka kliniczna chorych z aberracjami 8p11

Kariotyp	Szczególna manifestacja kliniczna
t(8;13)(p11;q12)	Limfadenopatia
t(8;9)(p11;q33)	Monocytoza we krwi obwodowej
t(6;8)(q27;p11-12)	Starszy wiek, nadkrwistość, eozynofilia we krwi
t(8;22)(p11;q11)	Bazofilia

akter nowotworu (T-komórkowy/szpiczkowy), a u pojedynczych osób w przypadku obecności chłoniaka limfoblastycznego — koekspresję markerów linii B i T. W chłoniakach limfoblastycznych T komórki wykazują ekspresję TdT, CD1a, a także innych antygenów linii T. Komórki mieloidalne w większości przypadków wykazują aktywność mieloperoksydazy, CD15, CD68, CD117, a także innych antygenów mieloidalnych. Charakterystykę kliniczną postaci choroby z obecnością określonych aberracji cytogenetycznych przedstawiono w tabeli 37.

Diagnostykę molekularną aberracji z udziałem genu *FGFR1* przeprowadza się na podstawie analizy kariotypu metodą GTG. Także zastosowanie techniki FISH jest przydatne w wykrywaniu obecności defektów z udziałem genu *FGFR1*.

Leczenie

Zastosowanie typowych schematów polichemioterapii wykorzystywanych w leczeniu ostrej białaczki szpiczkowej, ostrej białaczki chłoniaka/limfoblastycznego czy też terapii typowych dla innych nowotworów mieloproliferacyjnych umożliwia uzyskanie odpowiedzi na leczenie jedynie u części chorych. Tylko w pojedynczych przypadkach udaje się uzyskać krótkotrwałe remisje kliniczne. U większości chorych stwierdza się jednak przetrwanie klonalnych aberracji cytogenetycznych specyficznych dla klonu nowotworowego. Obecnie jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie jest allo-HSCT. Jego wyniki nie są jednak zbyt dobre. Tylko w 16% przypadków zastosowanie allo-HSCT umożliwia wyleczenie. Dotychczas nie odnotowano także znaczących sukcesów w zakresie zastosowania terapii celowanej molekularnie, w tym po zastosowaniu TKI.

Zalecane piśmiennictwo

- Arefi M., García J.L., Peñarrubia M.J. i wsp. Incidence and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms displaying a PDGFRB rearrangement. *Eur. J. Haematol.* 2012; 89: 37–41.
- Erben Ph., Gosenca D., Müller C.M. i wsp. Screening for diverse PDGFRA or PDGFRB fusion genes is facilitated by generic quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Haematologica* 2010; 95: 738–744.
- Gotlib J., Akin C. Mast cells and eosinophils in mastocytosis, chronic eosinophilic leukemia, and non-clonal disorders. *Semin. Hematol.* 2012; 49: 128–137.
- Jackson C.C., Medeiros L.J., Miranda R.N. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum. Pathol.* 2010; 41: 461–476.
- Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010; 1: 59–70.
- Noel P. Eosinophilic myeloid disorders. *Semin. Hematol.* 2012; 49: 120–127.
- Savage N., George T.I., Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013. doi: 10.1111/ijlh.12057.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.