

Nowotwory mielodysplastyczne/ /mieloproliferacyjne

Krzysztof Mądry

Definicja

Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPN, *myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms*) są rzadko występującymi klonalnymi nowotworami mieloidalnymi, które charakteryzują się współistnieniem cech mielodysplazji (MDS) i mieloproliferacji (MPN). W grupie tej znajdują się 3 główne jednostki: przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*), atypowa przewlekła białaczka szpikowa (aCML, *atypical chronic myeloid leukemia*) *BCR-ABL1(-)* i młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*). Zalicza się do niej również kilka słabiej sprecyzowanych chorób, określanych jako nieklasyfikowalne MDS/MPN (MDS/MPN U, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable*), wśród których najlepiej poznana jest niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (RARS-T, *refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis*).

Kategoria nowotworów o cechach mielodysplazji i mieloproliferacji została wprowadzona po raz pierwszy w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2001 roku. W nowej klasyfikacji WHO z 2008 roku zmieniono nazwę „choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDD/MPD, *myelodysplastic/myeloproliferative diseases*) na „nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne” (MDS/MPN *neoplasms*). Nieznacznie zmodyfikowano definicję CMML przez wykluczenie przypadków z rearanżacją genów *PDGFRA* i *PDGFRB*, którym towarzyszyła eozynofilia. Obecnie znajdują się one w grupie nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych przebiegających z eozynofilią i nieprawidłowościami dotyczącymi *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR1*. Dodanie do definicji aCML określenia „*BCR-ABL1(-)*” i wykluczenie przypadków z rearanżacją genów *PDGFRA* i *PDGFRB* uściśliło definicję tej jednostki. Definicje JMML i MDS/MPN U pozostały niezmienione (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 10).

Etjopatogeneza

Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu molekularnej i genetycznej patogenezy MDS/MPN nie określono charakterystycznych dla tych jednostek zaburzeń genetycznych. Najlepiej poznana nieprawidłowością w CMML i aCML są mutacje genów *NRAS* i *KRAS*, które występują w około 1/3 przypadków. Chociaż zostały odkryte wiele lat temu, ciągle niejasne jest ich znaczenie w patogenezie i rokowaniu tych chorób. Ostatnio przeprowadzone badania mikromacierzy DNA pozwoliły na identyfikację u znacznej liczby chorych na MDS/MPN nowych onkogenów i genów supresorowych, takich jak *TET2*, *RUNX1*, *ASXL1* i *CBL* (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*). Należy podkreślić, że właściwe rozpoznanie MDS/MPN nadal wymaga dokładnych wielokierunkowych badań morfologicznych i immunofenotypowych krwi obwodowej i szpiku oraz uwzględnienia cech genetycznych i obrazu klinicznego (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*).

Przewlekła białaczka mielomonocyтова

Definicja

Przewlekła białaczka mielomonocyтова jest przewlekłym nowotworem mieloidalnym charakteryzującym się proliferacją linii monocytowej we krwi i szpiku oraz dysplazją jednej lub więcej linii układu krwiotwórczego. Głównym objawem jest monocytotyzacja we krwi obwodowej. Mogą jej towarzyszyć niedokrwistość i małopłytkowość wynikająca z nieskutecznego krwiotworzenia związanego z dysplazją i wyparciem utkania szpikowego przez proces mieloproliferacyjny.

Epidemiologia

Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 65–75 lat. Występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,5–3:1). Zachorowalność na CMML wynosi 0,6–0,7/100 000/rok.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne są niecharakterystyczne, w dużym stopniu są konsekwencją cytopenii: niedokrwistości, małopłytkowości i nieco rzadziej neutropenii. Do najczęstszych objawów podmiotowych i przedmiotowych należą: osłabienie, obniżenie tolerancji wysiłku, duszność; objawy skazy krwotocznej małopłytkowej; zwiększona podatność na zakażenia; utrata masy ciała, nocne poty, stany podgorączkowe lub gorączka; splenomegalia, która częściej stwierdzana jest u chorych z podtypem mieloproliferacyjnym (w tej grupie dotyczy 50% pacjentów); hepatomegalia; limfadenopatia występuje stosunkowo rzadko, a jej pojawienie się może być zwiastunem transformacji CMML do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*); zajęcie skóry (u ok. 10%).

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się liczbę monocytów powyżej $1 \times 10^9/l$ (zazwyczaj od $2-5 \times 10^9/l$), monocyty prawie zawsze stanowią więcej niż 10% leukocytów, są to komórki dojrzałe, część z nich ma nieprawidłową budowę. Liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) we krwi obwodowej stała się podstawą wyróżnienia 2 podtypów CMML, w tym mieloproliferacyjnego, z WBC co najmniej $13 \times 10^9/l$, i mielodysplastycznego, z mniejszą liczbą krwinek białych. W obu podtypach równie często pojawiają się zmiany dysplastyczne,

Tabela 38. Stopnie zaawansowania przewlekłej białaczki mielomonocytovej według klasyfikacji WHO z 2008 roku

Podtyp CMML	Blasty i promonocyty — krew obwodowa	Blasty i promonocyty — szpik	*Obecność pałeczek <i>Auera</i> (szpik lub krew obwodowa)
CMML-1	< 5%	< 10%	–
CMML-2	5–19%	10–19%	+*

*Obecność pałeczek *Auera* niezależnie od odsetka mieloblastów, monoblastów i promonocytów, kwalifikuje chorych do podtypu CMML-2

CMML — przewlekła białaczka mielomonocytovej; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

a w podtypie mieloproliferacyjnym częściej występuje powiększenie śledziony. Znaczenie prognostyczne wyróżnienia podtypów CMML jest kontrowersyjne. W obu podtypach często stwierdza się niedokrwistość normocytową lub makrocytową, małopłytkowość, nieznacznie podwyższoną liczbę eozynofili i/lub bazofili.

Szpik w CMML jest zwykle bogatokomórkowy i częściej charakteryzuje się hiperplazją linii granulocytowej niż „jawną” monocytosą. Podobnie jak we krwi obwodowej występuje dysgranulopoeza. Mogą jej towarzyszyć dyserytropoeza i w większości przypadków dysplastyczne megakariocyty, w tym mikromegakariocyty i/lub megakariocyty z nieprawidłowymi lobulacjami jąder. U niektórych chorych obserwuje się zwiększoną liczbę syderoblastów pierścieniowatych. W klasyfikacji WHO wyróżniono 2 kategorie CMML, w zależności od liczby blastów we krwi obwodowej i szpiku. Różnią się one rokowaniem i stopniem ryzyka transformacji w AML. W CMML-1 liczba blastów jest mniejsza niż 5% we krwi lub mniejsza niż 10% w szpiku. Podtyp CMML-2 charakteryzuje się obecnością 5–19% blastów we krwi lub 10–19% w szpiku albo występowaniem pałeczek *Auera* przy liczbie blastów we krwi lub szpiku mniejszej niż 20% (tab. 38).

Zastosowanie barwienia immunohistochemicznego z CD34 w trepanobiopsji szpiku uwiadczenia zwiększoną liczbę blastów i ich nieprawidłową lokalizację w postaci skupień. Barwienie immunohistochemiczne z CD123 uwiadczenia skupienia plazmocytojdnych komórek dendrytycznych, które choć nie są specyficzne, częściej występują w CMML niż w innych nowotworach mieloidalnych i wiążą się z gorszym rokowaniem. U około 60% chorych na CMML obserwuje się niewielkie lub o średnim nasileniu włóknienie retikulino- podścieliska. Barwienia cytochemiczne polegające na oznaczaniu aktywności esterazy nieswoistej pozwalają na uwidocznienie zwiększonej liczby monocytów. Badania krwi i szpiku metodą cytometrii przepływowej z użyciem przeciwciał CD14, CD11c i CD64 oraz barwienia immunohistochemiczne w trepanobiopsji szpiku z użyciem przeciwciał CD68 (KP-1), CD68R (PG-M1) i CD163 są również przydatne w ujawnianiu komórek monoidalnych. W cytometrii przepływowej można wykazać charakterystyczne zaburzenia ekspresji antygenów na białaczkowych monocytach, polegające na zwiększonej ekspresji CD56, nieprawidłowej ekspresji CD2 oraz zmniejszonej ekspresji HLA-DR, CD13, CD14 i CD15, CD64 i/lub CD36.

Klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne występują u 20–40% chorych na CMML, ale żadna z nich nie jest specyficzna. Najczęściej występuje +8, –7/del(7p) i nieprawidłowości strukturalne 12p. Mutacje genów *NRAS* i *KRAS* są wykrywane u około 1/3 przypadków. Jednak niejasne jest ich znaczenie w patogenezie i rokowaniu oraz są nieprzydatne w diagnostyce tej jednostki. Mutacje *TET2* występują u więcej niż 40% chorych, natomiast mutacje *RUNX1* i *ASXL1* występują w mieloproliferacyjnym podtypie CMML. Mutacja *CBL* pojawia

Tabela 39. Kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki mielomonocytozowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku

Przetrwiała monocytosis we krwi obwodowej $> 1 \times 10^9/l$
Brak chromosomu Ph i genu fuzyjnego <i>BCR/ABL1</i> oraz rearanżacji genów <i>PDGFRA</i> i <i>PDGFRB</i> (szczególnie w przypadkach z towarzyszącą eozynofilią)
Poniżej 20% blastów we krwi i szpiku (mieloblastów, monoblastów i promonocytów)
Spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: — dysplazja jednej lub więcej linii układu krwiotwórczego — klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne i molekularne w komórkach krwiotwórczych — monocytosis utrzymująca się co najmniej przez 3 miesiące, po wykluczeniu innych jej przyczyn

się w 10% przypadków. Brak chromosomu Philadelphia (Ph) i genu fuzyjnego *BCR/ABL1* pozwala wykluczyć przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*). Mutacje *JAK2 V617F* są rzadko spotykane w CMML. Przypadki poprzednio rozpoznawane jako CMML z eozynofilią (spełnione kryteria CMML, ale dodatkowo liczba eozynofili $> 1,5 \times 10^9/l$) są obecnie klasyfikowane w molekularnie zdefiniowanej grupie nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych przebiegających z eozynofilią i nieprawidłowościami dotyczącymi *PDGFRA*, *PDGFRB* lub *FGFR*. W tej grupie znajdują się również rzadkie przypadki przypominające CMML związane z translokacją t(5;12)(q33;p13) (patrz rozdział *Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami genów PDGFRA, PDGFRB lub FGFR1*).

Kryteria rozpoznania

Kryteria diagnostyczne CMML według WHO z 2008 roku zestawiono w tabeli 39. Monocyty są najczęściej prawidłowe, chociaż mogą charakteryzować się dziwnymi jądrami i cytoplazmatycznymi ziarnistościami. Promonocyty (uważane za ekwiwalent blastów) i monoblasty zwykle nie występują lub stanowią mniej niż 5% komórek krwi obwodowej. We krwi obwodowej mogą pojawić się dysgranulopoeza i nieprawidłowe płytki, chociaż zdarza się, że zmiany dysplastyczne są niewielkie.

Ocena zaawansowania nowotworu i czynniki prognostyczne

W ostatnich latach opracowano wiele indeksów prognostycznych w CMML. Do najważniejszych należą: indeks MD *Anderson Prognostic Score* (MDAPS) z 2001 roku, indeks Dusseldorf z 2002 roku oraz indeks Rejestru Hiszpańskiego z 2011 roku. Według indeksu MDAPS do niekorzystnych rokowniczo czynników w CMML można zaliczyć: stężenie hemoglobiny we krwi obwodowej poniżej 12 g/dl, liczbę limfocytów we krwi obwodowej poniżej 2,5 g/l, odsetek niedojrzałych form linii granulocytowej we krwi obwodowej powyżej 1% oraz odsetek blastów w szpiku powyżej 10%.

Na podstawie danych z indeksu Dusseldorf stwierdzono, że niekorzystnymi czynnikami poza wymienionymi w indeksie MDAPS są: zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz płeć męska.

Zmiany cytogenetyczne jako czynniki prognostyczne po raz pierwszy w CMML uwzględniono w indeksie Rejestru Hiszpańskiego. Prawidłowy kariotyp oraz utratę chromosomu Y uznano za zmiany cytogenetyczne niskiego ryzyka, trisomię 8, złożony kariotyp oraz zaburzenia

Tabela 40. Indeks prognostyczny CMML-specific prognostic scoring system (CPSS)

Czynnik prognostyczny	Punkty		
	0	1	2
Podtyp wg WHO	CMML-1	CMML-2	
Podtyp wg FAB 1982	Typ mielodysplastyczny	Typ mieloproliferacyjny	
Ryzyko cytogenetyczne	Niskie*	Pośrednie**	Wysokie***
Zależność od przetoczeń kkcż	Nie	Tak	

*Ryzyko cytogenetyczne niskie: prawidłowy kariotyp, -Y; **ryzyko cytogenetyczne pośrednie: inne zmiany; ***ryzyko cytogenetyczne wysokie: +8, zaburzenia chromosomu 7., złożony kariotyp

FAB — French-American-British; kkcż — koncentrat krwinek czerwonych; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

chromosomu 7. uznano za zmiany wysokiego ryzyka. Pozostałe nieprawidłowości kariotypu zakwalifikowano jako zmiany pośredniego ryzyka. W indeksie tym za zmiany niekorzystne rokowniczo uznano: odsetek blastów w szpiku powyżej 10%, liczbę leukocytów we krwi obwodowej powyżej 13 g/l, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl i liczbę płytek we krwi obwodowej poniżej 100 g/l.

W najnowszym indeksie prognostycznym swoistym dla CMML (tab. 40) opartym na danych od 558 pacjentów z CMML z Hiszpanii (CPSS, *CMML-specific prognostic scoring system*) uwzględniono: podtyp CMML-1 versus CMML-2, mielodysplastyczny versus mieloproliferacyjny, wynik badania cytogenetycznego oraz zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcż).

Różnicowanie

Brak charakterystycznych nieprawidłowości genetycznych oraz konieczność różnicowania z chorobami o podobnych cechach kliniczno-patologicznych, takimi jak CML, aCML, ostra białaczka monocytowa i odczynowa monocytosis, są przyczynami trudności diagnostycznych w przypadku CMML. Różnicowanie między CMML i CML jest stosunkowo łatwe na podstawie obrazu krwi obwodowej, ale są pewne cechy nakładające się z aCML. Liczba monocytów może być nieznacznie zwiększona w aCML, ale zwykle nie przekracza 10%, podczas gdy w CMML liczba monocytów z definicji jest wyższa niż 10%. Stopień dysplazji granulocytów w CMML zwykle nie jest tak wyraźny jak w aCML. W aCML obserwuje się zwiększoną liczbę (do 20% we krwi obwodowej) niedojrzałych granulocytów, w tym blastów, promielocytów i mielocytów. W CMML te komórki prawie zawsze stanowią mniej niż 10% komórek krwi obwodowej. Trudności może też sprawiać różnicowanie między CMML-2 i ostrą białaczką monocytową. Decydująca jest ocena liczby blastów w szpiku, która może być utrudniona przez włóknienie podścieliska (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 10).

Niektóre przypadki AML z obecnością monoidalnych blastów mogą wykazywać zmiany we krwi obwodowej podobne do spotykanych w CMML z powodu cytologicznego dojrzewania komórek blastycznych we krwi obwodowej. Szpik w CMML jest zwykle bogatokomórkowy i częściej charakteryzuje się hiperplazją linii granulocytowej niż „jawną” monocytosis. Jeżeli przeważa linia granulocytowa, czasami trudno jest odróżnić nieprawidłowe monocyty od mielocytów. Barwienia cytochemiczne polegające na oznaczaniu aktywności esterazy nie-

swoistej pozwalają na uwidocznienie zwiększonej liczby monocytów. Badania krwi i szpiku metodą cytometrii przepływowej z użyciem przeciwciał CD14, CD11c i CD64 oraz barwienia immunohistochemiczne w trepanobiopsji szpiku z użyciem przeciwciał CD68 (KP-1), CD68R (PG-M1) i CD163 są również przydatne w ujawnianiu komórek monoidalnych. W cytometrii przepływowej można wykazać charakterystyczne zaburzenia ekspresji antygenów na białaczkowych monocytach, polegające na zwiększonej ekspresji CD56, nieprawidłowej ekspresji CD2 oraz zmniejszonej ekspresji HLA-DR, CD13, CD14 i CD15, CD64 i/lub CD36.

Zaburzenia ekspresji antygenów zwykle nie występują na odczynowych monocytach, co pozwala na różnicowanie między CMML i odczynową monocytosą. Muszą być jednak interpretowane ostrożnie i w kontekście innych cech kliniczno-patologicznych, ponieważ antygen CD56 może występować na monocytach również w niektórych stanach odczynowych, w tym w okresie regeneracji układu krwiotwórczego po chemioterapii. Reaktywną monocytosę obserwuje się zwłaszcza w przebiegu: zakażeń bakteryjnych (gruźlica, kiła, zapalenie wsierdzia), grzybiczych, wirusowych (mononukleozą zakaźną, cytomegalia, opryszczka zwykła, ospa wietrzna, półpasiec), pierwotniakowych (zimnica); chorób układowych tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, układowe zapalenia naczyń, zapalenie wielomięśniowe); chorób ziarniniakowych (sarkoidoza); marskości wątroby; chorób zapalnych przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna); chorób nowotworowych (białaczki szpikowe, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy, histiocytoza, rak piersi, rak jajnika); leczenia steroidami i po splenektomii; chorób spichrzeniowych; niedokrwistości hemolitycznej; ciąży.

Leczenie

U zdecydowanej większości chorych z CMML zastosowanie ma jedynie leczenie paliatywne. Przy braku objawów ogólnych, bez hepatosplenomegalii i hiperleukocytozy zaleca się tylko leczenie objawowe. W przypadku niedokrwistości u pacjentów z podtypem CMML-1 można rozważyć zastosowanie białek stymulujących erytropoezę. Czynniki wzrostu granulocytów zaleca się jedynie w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej.

W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia cytoredukcyjnego zastosowanie mają przede wszystkim hydroksymocznik, etopozyd i 6-merkaptopuryna. Rzadziej stosowany jest topotekan w monoterapii bądź w skojarzeniu z cytarabiną. Brakuje wyników badań, które potwierdziłyby skuteczność intensywnej chemioterapii.

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie mają leki demetylujące. W Stanach Zjednoczonych w leczeniu CMML zarejestrowana jest azacytydina i decytabina, w Europie — azacytydina (CMML-2, podtyp mielodysplastyczny). Zastosowanie azacytydyny pozwala na uzyskanie całkowitych odsetków odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) na poziomie 39–60%. Pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie, mają dłuższe całkowite przeżycie (29 miesięcy) w porównaniu z pacjentami bez odpowiedzi (19 miesięcy). U niektórych pacjentów ze splenomegalią przebiegającą z małopłytkowością i niedokrwistością, wykazujących oporność na stosowane leczenie, splenektomia może przynieść częściową poprawę parametrów morfologii krwi.

Młodzi chorzy powinni być kierowani do procedury allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), po której odsetek nawrotów wynosi około 17–50%, a śmiertelność okołoprzeszczepowa około 12–52%.

Tabela 41. Mediana przeżycia, prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat i prawdopodobieństwo transformacji do ostrej białaczki szpikowej w ciągu 2 lat według indeksu CPSS

Grupa ryzyka	Mediana przeżycia (mies.)	Przeżycie 5-letnie (%)	Ryzyko transformacji do AML w ciągu 2 lat (%)
Niskie (0 pkt)	72	55	7
Pośrednio niskie (1 pkt)	31	25	14
Pośrednio wysokie (2–3 pkt)	13	10	37
Wysokie (4–5 pkt)	5	0	73

AML — ostra białaczka szpikowa

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W CMML stosuje się kryteria odpowiedzi opracowane dla MDS według *International Working Group (IWG)* z 2006 roku (patrz rozdział *Zespoły mielodysplastyczne*; tab. 47).

Rokowanie

Czas przeżycia i prawdopodobieństwo transformacji do AML zależą od czynników ryzyka według CPSS (tab. 41).

Atypowa przewlekła białaczka szpikowa

Definicja

Atypowa CML jest rzadką chorobą o obrazie białaczkowym, która w momencie rozpoznania wykazuje cechy zarówno proliferacji, jak i dysplazji. Proliferacji ulega linia granulocytowa, która często wykazuje również zaburzenia dojrzwania. Objawami dysplazji i wynikającego z niej nieskutecznego krwiotworzenia są niedokrwistość i małopłytkowość. U chorych z aCML nie stwierdza się obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1*.

Epidemiologia

Częstość zachorowania szacuje się na 1–2/100 rozpoznanych przypadków CML *BCR-ABL1(+)*, czyli około 0,01–0,02/100 000 mieszkańców rocznie. Szczyt zachorowań przypada na 7. i 8. dekadę życia, z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.

Obraz kliniczny

Objawy związane są przede wszystkim z niedokrwistością i małopłytkowością. Często występuje hepatosplenomegalia. W morfologii krwi obwodowej występuje zwiększona liczba WBC z przewagą neutrofilii (średnie wartości 24–96 × 10⁹/l). Główną cechą, która odróżnia aCML od CML, jest często znaczna dysgranulopoeza. Dojrzwianie neutrofilów jest przesunięte „w lewo” z obecnością blastów, promielocytów, mielocytów, które stanowią 10–20% białych krwinek krwi obwodowej. W neutrofilach obserwuje się pseudoanomalię Pelgera-Huëta, hiposegmentację jąder i/lub nieprawidłową kondensację chromatyny oraz zmniejszenie uziarninowania cytoplazmy. Chociaż niektóre nieprawidłowości segmentacji jąder granulocytów

cytów mogą występować w CML, szczególnie w fazie akceleracji, aCML charakteryzuje się bardziej typowymi zmianami dysplastycznymi. W przeciwieństwie do CML w aCML nie ma wybitnej bazofilii, granulocyty zasadochłonne stanowią mniej niż 2% WBC krwi obwodowej. Monocyty stanowią zwykle mniej niż 10% komórek krwi obwodowej, co odróżnia aCML od CMML. Aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów może być obniżona, prawidłowa lub podwyższona, zatem w przeciwieństwie do CML nie ma wartości diagnostycznej.

Szpiczek jest bogatokomórkowy i w trepanobiopsji morfologicznie podobny do spotykanego w CML *BCR-ABL1(+)* i CMML. Obserwuje się zwiększoną liczbę neutrofilów i ich prekursorów oraz zwiększony odsetek blastów (zawsze < 20%). Można je uwidocznic za pomocą barwienia immunohistochemicznego z CD34. Oprócz dysgranulopoezy często występuje też dyserytropoeza i dysplazja megakariocytów. Przeważają małe formy megakariocytów (mikromegakariocyty) i megakariocyty z hipolobulacją jąder. Może pojawiać się zwykle umiarkowane włóknienie podścieliska szpiku. Badania immunofenotypowe nie są przydatne w diagnostyce tej choroby, za wyjątkiem określenia liczby blastów (CD34⁺) i monocytów (CD68R⁺).

Badania cytogenetyczne i molekularne mają duże znaczenie w diagnostyce aCML, ponieważ w wielu przypadkach rozpoznanie aCML jest rozpoznaniem z wykluczenia. Należy wyłączyć występowanie genu fuzyjnego *BCR-ABL1* i t(9;22) charakterystycznych dla CML oraz rearanżacje genów *PDGFRA* i *PDGFRB*. Nieprawidłowości kariotypu pojawiają się u około 80% chorych, ale typowe dla aCML zaburzenia cytogenetyczne nie są znane. Najczęściej występuje del(20q) i trisomia 8, chociaż opisywane są nieprawidłowości dotyczące chromosomów 12., 13., 14., 17. i 19. Rzadko chorzy z obecnością isochromosomu 17q jako jedyną anomalią chromosomalną mogą mieć cechy kliniczne aCML, chociaż większość tych przypadków spełnia kryteria dla CMML lub MDS/MPN U. U około 30–40% chorych występują mutacje *NRAS* lub *KRAS*, a mutacje genu *JAK2 V617F* odnotowywane są bardzo rzadko.

Kryteria rozpoznania

Kryteria diagnostyczne aCML według WHO z 2008 roku zestawiono w tabeli 42.

Czynniki prognostyczne

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: wiek powyżej 65. roku życia, płeć żeńska, WBC powyżej 50 g/l, małopłytkowość i stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl.

Tabela 42. Kryteria diagnostyczne atypowej przewlekłej białaczki szpikowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku

Leukocytoza we krwi obwodowej $\geq 13 \times 10^9/l$ spowodowana zwiększoną liczbą neutrofilów i ich prekursorów z wyraźną dysgranulopoezą
Brak chromosomu Ph i genu fuzyjnego <i>BCR/ABL1</i> oraz rearanżacji genów <i>PDGFRA</i> i <i>PDGFRB</i>
Prekursory neutrofilów (promielocyty, mielocyty, metamielocyty) $\geq 10\%$ leukocytów; bazofile < 2% leukocytów; monocyty < 10% leukocytów
Bogatokomórkowy szpiczek z proliferacją i dysplazją granulocytów oraz z dysplazją lub bez cech zaburzeń dojrzewania linii czerwonekrwinkowej i megakariocytów
Poniżej 20% blastów we krwi obwodowej i szpiku

Różnicowanie

W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim wziąć pod uwagę CML, CMML, MDS, MDS/MPN przebiegające z hiperleukocytozą. Decydujący jest obraz morfologiczny, immunofenotypowy i cytogenetyczno-molekularny (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 10).

Leczenie

Starsi pacjenci bez objawów ogólnych i z umiarkowaną leukocytozą mogą pozostawać w obserwacji. U pozostałych leczenie ma w większości przypadków charakter paliatywny. W tym celu najczęściej stosuje się hydroksymocznik, rzadziej 6-merkaptopurynę. Nie wykazano, żeby leki te wydłużały czas przeżycia. W razie znacznej hepatosplenomegalii można rozważyć stosowanie dwóch leków jednocześnie. U młodych chorych ze względu na złe rokowanie należy rozważyć allo-HSCT.

Rokowanie

Atypowa CML ma bardziej agresywny przebieg kliniczny niż CML lub CMML. Mediana czasu przeżycia wynosi 14–29 miesięcy, u około 15–40% chorych występuje transformacja do AML, większość chorych umiera z powodu powikłań związanych z niewydolnością szpiku.

Młodzieńcza białaczka mielomonocyтова

Jest klonalną chorobą wywodzącą się z wielopotencjalnej komórki macierzystej, występującą głównie u niemowląt i małych dzieci. Pojawia się rzadko i stanowi 2–3% białaczek dziecięcych. U 10% chorych na JMML wykazano związek z neurofibromatozą typu 1 i w niewielkim odsetku przypadków z zespołem Noonana. Klinicznie u chorych na JMML występuje powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, plamisto-grudkowa wysypka skóry twarzy oraz gorączka połączona z zapaleniem oskrzeli lub migdałków.

Podobnie do CMML u dorosłych, JMML charakteryzuje się rozrostem linii granulocytowej i monoidalnej. W badaniach laboratoryjnych poza leukocytozą i monocytozą we krwi obwodowej obserwuje się małopłytkowość oraz czasami niedokrwistość. Liczba krwinek białych wynosi $25\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$. Obecne są postacie niedojrzałe (promielocyty i mielocyty), ale liczba blastów (w tym promonocytów) jest zwykle mniejsza niż 5% i zawsze stanowią one mniej niż 20% komórek krwi obwodowej i szpiku. Zmiany dysplastyczne nie są wyraźne. Szpik jest zwykle bogatokomórkowy, ale jest to norma u dzieci poniżej 2. roku życia. Przeważa linia granulocytowa. Zmiany dysplastyczne w szpiku, podobnie jak we krwi obwodowej, są niewielkie. Inną cechą JMML jest podwyższone w stosunku do wieku stężenie hemoglobiny płodowej. Kryteria diagnostyczne JMML według WHO z 2008 roku zestawiono w tabeli 43.

W diagnostyce różnicowej JMML należy uwzględnić odczyny białaczkowe i inne nowotwory mieloidalne. Podobne cechy kliniczne i laboratoryjne występują u dzieci z zakażeniem wirusem Epstein-Barr, cytomegalowirusem i ludzkim wirusem opryszczki 6. Decydujące są badania cytogenetyczne świadczące o klonalności rozrostu i wirusologiczne wykluczające zakażenia wirusowe. Badania cytogenetyczne pozwalają też wykluczyć CML, która czasami występuje u dzieci. Różnicowanie między JMML i ostrą białaczką mielomonocykową powinno opierać się na właściwej ocenie liczby blastów i promonocytów. W przebiegu JMML nie wy-

Tabela 43. Kryteria diagnostyczne młodzieńczej białaczki mielomonocytovej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku

Monocytoza we krwi obwodowej $> 1 \times 10^9/l$
Poniżej 20% blastów (mieloblastów, monoblastów i promonocytów) we krwi i szpiku
Brak chromosomu Ph i genu fuzyjnego <i>BCR/ABL1</i>
Spełnienie co najmniej 2 z następujących kryteriów: — zwiększone wartości hemoglobiny płodowej w stosunku do wieku — niedojrzałe granulocyty we krwi obwodowej — liczba WBC $> 10 \times 10^9/l$ — klonalne nieprawidłowości chromosomalne — nadwrażliwość mieloidalnych komórek prekursorowych na GM-CSF <i>in vitro</i>

GM-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

stępuje gen fuzyjny *BCR/ABL1* (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 10). Mieloidalne komórki prekursorowe charakteryzują się nadwrażliwością na czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), co jest skutkiem zaburzeń regulacji ścieżki sygnałowej zależnej od RAS/MAPK. Ścieżka ta reguluje odpowiedź proliferacyjną komórek na GM-CSF, gdy jest on związany z powierzchnią komórki. Zaburzenia w ścieżce sygnałowej RAS/MAPK są wynikiem mutacji w zakresie genów *RAS*, *PTPN11* (kodującego białko SHP-2, które przekazuje sygnały z receptorów czynnika wzrostu do Ras) i *NF1* (kodującego białko neurofibrominę, która inaktywuje Ras). U 1/3 chorych na JMML bez towarzyszącego zespołu Noonana występują mutacje *PTPN11*, podczas gdy mutacje *NF1* (u chorych bez neurofibromatozy typu 1) i mutacje *RAS* w 15–20% przypadków. Ponadto badania cytogenetyczne wykazują monosomię 7 u 25% chorych, inne nieprawidłowości (np. trisomię 8 i 21) u 10%, a prawidłowy kariotyp w 65% przypadków.

Dysregulacja ścieżki zależnej od RAS/MAPK prowadzi do znacznej nadwrażliwości mieloidalnych komórek prekursorowych na GM-CSF, a następnie do klonalnego rozrostu białaczkowego. Mechanizm ten wykorzystuje się w badaniach nad terapią celowaną, chociaż metodą z wyboru leczenia chorych z JMML wciąż pozostaje allo-HSCT. Przebieg kliniczny i czas przeżycia chorych z JMML są różnorodne. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wiek chorych do 2 lat, wysokie stężenie hemoglobiny płodowej i małą liczbę płytek. Transformacja w AML występuje u 10–15% chorych (patrz rozdział *Zespoły mielodysplastyczne i młodzieńcza białaczka mielomonocytovej*).

Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne niesklasyfikowane

Definicja

Są heterogenną grupą chorób, w przebiegu których spełnione są w momencie rozpoznania kryteria MDS/MPN (nakładanie się cech proliferacji i dysplazji) oraz jednocześnie wykluczone są CMML, aCML i JMML. U chorych, u których stwierdzano w przeszłości MDS lub MPN i u których z czasem pojawiły się dodatkowo cechy mieloproliferacji lub mielodysplazji,

nie powinno się rozpoznawać MDS/MPN U (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*).

Jedną z takich tymczasowo utworzonych jednostek jest RARS-T. Jest bardzo rzadko występującą chorobą, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 70 lat. Charakteryzuje się występowaniem odpornej na leczenie niedokrwistości z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, które stanowią co najmniej 15% prekursorów linii czerwonekrwinkowej. Towarzyszy jej nadpłytkowość ($\geq 450 \times 10^9/l$) związana z obecnością nieprawidłowych dużych megakariocytów. Choroba występuje u osób starszych i charakteryzuje się stosunkowo dobrym rokowaniem. Szpik jest bogatokomórkowy z obecnością dużych postaci megakariocytów. W diagnostyce ważne jest barwienie na żelazo, nie tylko ze względu na konieczność ujawnienia pierścieniowatych syderoblastów, ale także wykluczenie niedoborów żelaza. W większości przypadków RARS-T występuje mutacja *JAK2* V617F lub rzadziej mutacja *MPL* W515K/L. Choroba ta wymaga różnicowania z chorobami przebiegającymi z niedokrwistością i nadpłytkowością, między innymi z zespołem 5q-, nowotworami mieloproliferacyjnymi *BCR-ABL1(-)* i MDS RARS, ze względu na inne rokowanie. W pierwszym przypadku różnicowanie jest łatwe, ponieważ w MDS 5q- występuje charakterystyczna aberracja genetyczna ($del5q-$) i inna jest morfologia megakariocytów. Natomiast diagnostyka różnicowa pomiędzy RARS-T i nowotworami mieloproliferacyjnymi *BCR-ABL1(-)* może sprawiać trudności. W nowotworach mieloproliferacyjnych nierzadko mogą występować pierścieniowate syderoblasty, natomiast cechy morfologiczne megakariocytów są w obu jednostkach takie same. Do rozpoznania RARS-T konieczna jest jednak nie tylko sama obecność pierścieniowatych syderoblastów, ale również dyserytropoeza o nasileniu obserwowanym w MDS RARS. U chorych na MDS RARS może występować nadpłytkowość, ale megakariocyty są morfologicznie prawidłowe. Leczenie ma charakter paliatywny, stosuje się terapie wspomagające, przetoczenia kkcż czy białka stymulujące erytropoezę. W przypadku znacznej nadpłytkowości zaleca się leki przeciwpłytkowe, rzadziej cytoredukcyjne (hydroksymocznik). Istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na skuteczność lenalidomidu. Mediana czasu przeżycia wynosi 76 miesięcy, ryzyko transformacji do AML wynosi 1,8/100 chorych/rok.

Inną jednostką chorobową zaliczaną do MDS/MPN U jest atypowa choroba mieloproliferacyjna związana z obecnością isochromosomu 17q jako jedyną anomalią cytogenetyczną. Pojawia się głównie u mężczyzn i charakteryzuje się neutrofilią z jednoczesną dysplazją polegającą na znacznej hiposegmentacji jąder granulocytów oraz zmienną monocytózą. W bogatokomórkowym szpiku obserwuje się ponadto liczne dysplastyczne megakariocyty i zmienne włóknienie podścieliska. Przebieg kliniczny jest agresywny, z częstą transformacją do AML.

Kolejną rzadko pojawiającą się jednostką chorobową zaliczaną do MDS/MPN U jest atypowa choroba mieloproliferacyjna 5q-/*JAK2*+. Charakteryzuje się izolowaną delecją 5q i niedokrwistością oraz cechami mieloproliferacji z podwyższoną liczbą płytek i WBC, a także występowaniem mutacji genu *JAK2* V617F.

Zalecane piśmiennictwo

- Breccia M., Biondo F., Latagliata R., Carmosino I., Mandelli F., Alimena G. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1566–1568.
- Dunphy C.H., Orton S.O., Mantell J. Relative contributions of enzyme cytochemistry and flow cytometric immunophenotyping to the evaluation of acute myeloid leukemias with a monocytic component and of flow cytometric immunophenotyping to the evaluation of absolute monocytoses. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122: 865–874.
- Fend F., Horn T., Koch I., Vela T., Orazi A. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm. *Leuk. Res.* 2008; 32: 1931–1935.
- Galton D.A. Haematological differences between chronic granulocytic leukaemia, atypical chronic myeloid leukaemia, and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk. Lymphoma* 1992; 7: 343–350.
- Hernández J.M., del Cañizo M.C., Cuneo A. i wsp. Clinical, hematological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 441–444.
- Ingram W., Lea N.C., Cervera J. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow. *Leukemia* 2006; 20: 1319–1321.
- Kratz C.P., Niemeyer C.M., Castleberry R.P. i wsp. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 2005; 106: 2183–2185.
- Kurzrock R., Bueso-Ramos C.E., Kantarjian H. i wsp. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2915–2926.
- Locatelli F., Nöllke P., Zecca M. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005; 105: 410–419.
- Martiat P., Michaux J.L., Rodhain J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 1991; 78: 205–211.
- McClure R.F., Dewald G.W., Hoyer J.D., Hanson C.A. Isolated isochromosome 17q: a distinct type of mixed myeloproliferative disorder/myelodysplastic syndrome with an aggressive clinical course. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 445–454.
- Ngo N.T., Lampert I.A., Naresh K.N. Bone marrow trephine morphology and immunohistochemical findings in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 771–781.
- Niemeyer C.M., Arico M., Basso G. i wsp. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood* 1997; 89: 3534–3543.
- Orazi A., Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia* 2008; 22: 1308–1319.
- Prochorec-Sobieszek M. Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne — nowości i problemy diagnostyczne. *Hematologia* 2010; 3: 185–194.
- Shaw G.R. Ringed sideroblasts with thrombocytosis: an uncommon mixed myelodysplastic/myeloproliferative disease of older adults. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 180–184.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Tefferi A., Elliott M.A., Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 553–563.