

Smíšené myelodysplasticko-myeloproliferativní syndromy

Jaroslav Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Smíšené myelodysplasticko-myeloproliferativní syndromy jsou podle současné WHO klasifikace definovány jako „klonální neoplazie myeloidní řady, které mají v době inciální prezentace některé klinické, laboratorní a morfologické nálezy podporující diagnózu myelodysplastického syndromu (MDS) a jiné znaky, které jsou typické pro myeloproliferativní onemocnění (MPN)“. Do této skupiny onemocnění řadíme chronickou myelomonocytární leukemii (CMML), juvenilní myelomonocytární leukemii (JMML), atypickou chronickou myeloidní leukemii (aCML) a MDS/MPN neklasifikovatelný (MPS/MPN, U). V této podskupině je nejlépe definována refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou (RARS-T). V současné době je jediným kurativním přístupem k nemocným s MDS/MPN alogenní transplantace krvetvorných buněk (SCT), která vede k celkovému přežití delšímu než 5 let u 50 % nemocných. Podávání hypometylačních látek může mít efekt u starších nemocných s CMML, kteří nejsou indikováni k SCT, ale účinek těchto látek je limitován a přežití těchto nemocných je většinou kratší než 2 roky. Zavedení nových markerů (změny karyotypu, mutace důležitých genů) může zlepšit prognostickou klasifikaci nemocných s MDS/MPN a přesněji definovat skupiny nemocných, u nichž jsou indikovány intenzivní léčebné přístupy.

Klíčová slova: myelodysplasticko/myeloproliferativní syndromy, juvenilní myelomonocytární leukemie, chronická myelomonocytární leukemie, atypická chronická myeloidní leukemie, refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou.

Mixed myelodysplastic/myeloproliferative syndromes

Mixed myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPNs) are defined according to the current WHO classification as „clonal myeloid neoplasms that at the time of initial presentation have some clinical, laboratory or morphology findings that support a diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) and other findings more consistent with myeloproliferative neoplasm (MPN)“. These disorders comprise chronic myelomonocytic leukemia (CMML), atypical chronic myeloid leukemia (aCML), juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) and MDS/MPNs unclassifiable (MDS/MPN, U). In the latter subgroup, refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) associated with thrombocytosis (RARS-T) represents the most precisely defined entity. At present time, allogeneic stem cell transplantation (SCT) is the only curative treatment for MPS/MPN patients with overall survival (OS) > 5 years in approximately 50 % of patients. Administration of hypomethylating agents may be effective in elderly patients with CMML who are not indicated for SCT, but its efficiency is limited and OS of these patients is < 2 years. Introduction of new disease markers (karyotype abnormalities, driver genes mutations) should improve prognostic stratification of these patients and more precisely define subgroups in which intensive and targeted treatment is indicated.

Key words: myelodysplastic/myeloproliferative syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, atypic chronic myelogenous leukemia, refractory anemia with ringed sideroblasts with thrombocytosis.

Úvod

Skupina smíšených myelodysplasticko-myeloproliferativních onemocnění (MDS/MPN) byla poprvé blíže charakterizována

ve WHO klasifikaci nádorů krvetvorné a lymfatické tkáně z roku 2001 (1). V současné době platná revize této WHO klasifikace z roku 2008 (2) definuje MDS/MPN jako „klonální myeloidní

neoplazie, které mají v době inciální prezentace některé klinické, laboratorní a morfologické znaky, které podporují diagnostiku myelodysplastického syndromu (MDS) a současně další

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav klinické a experimentální hematologie

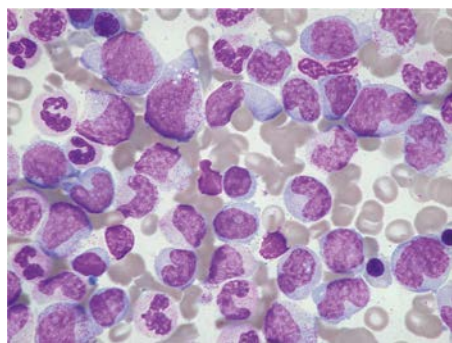
1. LF UK, U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(3): 127–130

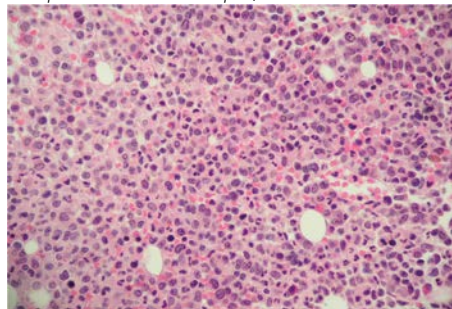
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2016

Obr. 1. Morfologický náález ve sternálním punktátu kostní dřeně nemocné s CMML



Obr. 3. Histologický náález v trepanobiopstickém vzorku kostní dřeně nemocného s JMML (se svolením prim. MUDr. V. Campra)

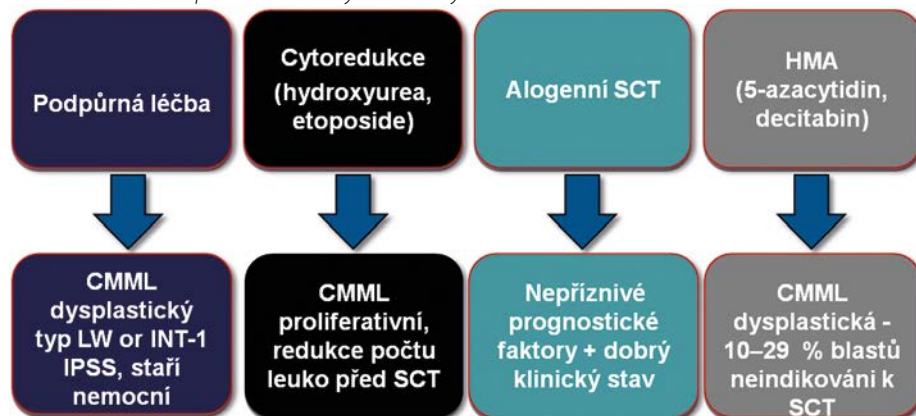


znaky, které jsou konzistentní s dg. myeloproliferativního onemocnění (MPN)". Do skupiny MDS/MPN jsou v současnosti řazeny chronická myelomonocytární leukemie (CMML), atypická chronická myeloidní leukemie (aCML), jež je **BCR-ABL 1** negativní, juvenilní myelomonocytární leukemie (JMML) a MDS/MPN neklasifikovatelný. V poslední zmíněné podskupině MDS/MPN je nejlépe definovanou jednotkou tzv. refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou (RARS-T). Pro diagnózu MDS/MPN je zásadní krom vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů sternální punkce s morfologickým vyšetřením a trepanobiopsie s histologickým vyšetřením kostní dřeně a také cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření dřeně. Výše zmíněné jednotky představují vesměs závažná onemocnění s nepříznivým průběhem, u nichž je jediným kurativním přístupem transplantace krvetvorných buněk (SCT). Určitou výjimku tvoří díky svému benignějšímu průběhu nemocní s RARS-T, a někteří nemocní s CMML s nízkým rizikem, u nichž je dáována přednost konzervativnímu přístupu k léčbě.

Chronická myelomonocytární leukemie (CMML)

Chronická myelomonocytární leukemie je charakterizována kombinací dysplastických změn

Obr. 2. Schéma doporučené léčby u nemocných s CMML



v kostní dřeni, kde ale není přítomno zmnožení blastů nad 20% a výrazem dysplazie může být cytopenie v periferní krvi, s perzistující monocytózou v periferní krvi, jež je projevem proliferativní složky, která může být spojena s leukocytózou a hepatoplenomegalií, ale při současné absenci některých molekulárně genetických přestaveb, jež jsou diagnostické pro jiné chronické myeloproliferace (**BCR-ABL 1**, **PDGFRB**, **PDGFRA**). V tabulce 1 jsou uvedena současná diagnostická kritéria pro CMML. Jako CMML-1 jsou označovány stavy s < 5% blastů a promonocytů v periferní krvi a < 10% blastů v kostní dřeni, CMML-2 je definována přítomností 5–10% blastů v periferní krvi a 10–19% blastů v kostní dřeni (či přítomností Auerových tyčí nehledě na procento blastů). Recentní návrh revize WHO doporučuje ještě vyloučit jako tzv. CMML-0 nemocné s periferní monocytózou a současně < 5% blastů v kostní dřeni a < 2% blastů v periferní krvi. Jako tzv. dysplastický typ CMML je označována choroba s < 13 × 10⁹/l leukocytů v periferním KO, u nemocných s ≥ 13 × 10⁹/l jde o tzv. proliferativní typ onemocnění, jenž má vesměs méně příznivou prognózu než dysplastický typ (viz rizikové faktory). Na obrázku 1 je typický náález v kostní dřeni u nemocného s proliferativním typem CMML. V patogenezi CMML se dnes důležitá role přisuzuje mutaci některých genů (**TET-2**, **SRSF2**) na úrovni kmenové buňky, což může vést k časně dominanci klonální proliferace s myelomonocytární dysplazií na úkor erytroidní a megakaryocytární řady (3). Následné mutace dalších genů (**NRAS**, **KRAS**, **CBL**) mohou podporovat myelomonocytární proliferaci se zvýšenou citlivostí buněk na G-CSF. Incidence onemocnění je odhadována na 3–4/100 000 obyvatel a výrazně narůstá se stoupajícím věkem.

Různá prognostická schémata se snaží najít pro nemocné s CMML optimální kombi-

naci prognostických faktorů, jež by umožnily správné načasování léčby a efektivní léčebný přístup. Tzv. CPSS index (4) považuje za nepříznivé prognostické faktory vysoký počet leukocytů v periferní krvi (proliferativní CMML) a vyšší počet blastů v kostní dřeni (CMML-2), přítomnost nepříznivých chromozomálních aberací (komplexní změny = > 3 aberace, trisomie 8, změny na 7. chromozomu), a závislost na transfuzích erytrocytů (nejméně 1 TU za 8 týdnů po dobu 4 měsíců). Francouzský (CMF CMML) index (5) udává jako nepříznivé faktory: počet leukocytů > 15 × 10⁹/l, anémie (Hb < 100 g/l u žen a < 110 g/l), počet trombocytů < 100 × 10⁹/l, věk > 65 let a přítomnost mutace **ASXL1** genu. Progredující leukocytóza a monocytóza v periferní krvi jsou hlavními nepříznivými symptomy indikujícími zahájení léčby, stejně tak jako zvyšující se počet blastů

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro chronickou myelomonocytární leukemii (CMML)

Chronická myelomonocytární leukemie	
■	Perzistující monocytóza v periferní krvi (> 1,0 × 10 ⁹ /l)
■	Nepřítomnost Ph chromozomu či BCR/ABL1 fuzního genu
■	< 20 % blastů v periferní krvi
■	Nepřítomnost přeskupení PDGFRB či PDGFRA
■	Dysplazie v jedné či více buněčných liniích

Tab. 2. Diagnostická kritéria pro juvenilní myelomonocytární leukemii (JMML)

Juvenilní myelomonocytární leukemie	
■	Perzistující monocytóza v periferní krvi (> 1,0 × 10 ⁹ /l)
■	< 20 % blastů v periferní krvi a v kostní dřeni
■	Nepřítomnost Ph chromozomu či BCR/ABL1 fuzního genu
■	Přítomnost somatických mutací (RAS , PTPN11) či terminálních mutací (NFI , CBL1 homozygotní forma)
■	Nejméně 2 další znaky: zvýšená hladina HbF vzhledem k věku, nezralé granulocyty v periferní krvi, počet leukocytů > 10 × 10 ⁹ /l, klonální chromozomální přestavby (zejména monosomie 7), hypersenzitivita ke GM-CSF

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro atypickou chronickou myeloidní leukemii (aCML)

Atypická chronická myeloidní leukemie
■ Perzistující leukocytóza v periferní krvi ($\geq 13,0 \times 10^9/l$) s přítomností cirkulujících nezralých myeloidních prekurzorů ($\geq 10\%$ leukocytů)
■ Nepřítomnost <i>BCR/ABL1</i> fuzního genu či přeskupení <i>PDGFRB</i> či <i>PDGFRB</i>
■ $< 20\%$ blastů v periferní krvi a v kostní dřeni
■ Hypercelulární kostní dřeň s výraznou dysgranulopoézou s či bez přítomnosti dyserytropoézy či dysmegakaryopoézy
■ Absence monocytózy ($< 10\%$ leukocytů) a basofilie ($< 2\%$ leukocytů)

v kostní dřeni či v periferní krvi či progredující anémie či trombocytopenie (6). Dalšími indikacemi může být výrazná organomegalie (zejména symptomatická splenomegalie), kachexie s paraneoplastickými příznaky a vznik nepříznivých abnormit karyotypu. Recentní doporučení skupiny odborníků z Mezinárodní pracovní skupiny pro MDS/MPN udávají jako nepříznivé faktory ukazující na progresi choroby nárůst počtu blastů, cytogenetickou evoluci (nové chromozomální aberace či kvantitativní nárůst patologického klonu) a progresi extramedulárního poškození (7).

Na obr. 2 jsou znázorněny současné léčebné přístupy k nemocným s CMML (8). Nemocní s dysplastickým typem choroby, nízkým počtem blastů ve dřeni a bez těžké cytopenie v periferní KO (nízké či střední IPSS riziko) mohou být pouze sledováni s podáváním podpůrné léčby. Nemocní s proliferativní CMML s vysokými počty leukocytů jsou indikováni před dalšími léčebnými přístupy k cytoredukci podáváním hydroxyurey. Mladší nemocní s nepříznivými prognostickými faktory jsou indikováni k alogenní transplantaci krvetvorných buněk (SCT), nemocní, u kterých není možno provést SCT, mohou být léčeni hypometylačními látkami (HMA), jež mohou být efektivní zejména u nemocných s dysplastickou formou choroby. Metaanalýza výsledků alogenní SCT u CMML (9) ukázala tříleté přežití po SCT u cca 60 % nemocných (40–75 %), 5 let přežívá v průměru třetina nemocných (18–40 %), je však přítomno poměrně vysoké procento relapsů (17–62 %). Rozsáhlá nádorová masa (vysoké počty leukocytů, organomegalie) je spolu s nepříznivými změnami karyotypu špatným prognostickým faktorem, před SCT se doporučuje předléčení nemocných chemoterapií. Hypometylační látky (5-azacytidin, decitabin) mohou být efektivní u více než poloviny nemocných (38–69 %),

Tab. 4. Diagnostická kritéria pro refrakterní anémii se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou (RARS-T)

Refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou
■ Kritéria pro refrakterní anémii se zmnožením prstenčitých sideroblastů:
■ Anémie bez přítomnosti blastů v periferní krvi
■ Dysplastická inefektivní proliferace erytroidní řady často s megaloidní přestavbou
■ $< 5\%$ blastů v kostní dřeni
■ $> 15\%$ prstenčitých sideroblastů
■ Trombocytóza s počty trombocytů $\geq 450 \times 10^9/l$ spojená s proliferací velkých atypických megakaryocytů

avšak kompletní remise bývá dosažena u cca 10 % nemocných (8). Medián přežití nemocných s CMML léčných HMA se pohybuje mezi 12–22 měsíci. Doporučená kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s MDS/MPN jsou rovněž shrnuta ve výše zmíněné práci skupiny odborníků pro MDS/MPN (7).

Juvenilní myelomonocytární leukemie (JMML)

JMML je onemocnění dětského věku, více než 75 % případů postihuje děti mladší 3 let. JMML je charakterizována monocytózou v periferní krvi, zmnožením blastů a promonocytů v kostní dřeni, hypersenzitivitou myeloidních prekurzorů k GM-CSF a dalšími diagnostickými kritérii, které jsou uvedeny v tabulce 2. Základním patogenetickým mechanismem je hyperaktivace RAS signální dráhy v důsledku somatických (a vzácněji zárodečných) mutací některých genů (*NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *CBL*). Důsledkem je vystupňovaná proliferace spojená s poruchou diferenciací a kontroly přežití kmenové krvetvorné buňky (10). Jediným kurativním přístupem v léčbě JMML je alogenní SCT (11), 5 let po SCT přežívá 40–50 % nemocných, nicméně je stále poměrně vysoké riziko relapsů (33–50 %). Nepříznivými faktory pro výsledek SCT jsou progredující choroba a věk nad 4 roky. K cytoredukci před SCT bývá používána chemoterapie (zejména cytosin arabinosid) nebo HMA (5-azacytidin). Cílené ovlivnění aktivity některých genů regulujících aktivitu *RAS* a *MAPK* signálních drah je zatím ve fázi klinických studií. U některých nemocných s prokázanými mutacemi *CBL* či *NRAS* genu může dojít ke spontánní regresi choroby. U těchto pacientů se proto doporučuje nejprve observace a SCT je indikována až při progresi choroby.

Atypická chronická myeloidní leukemie (aCML)

Atypická CML je charakterizována leukocytózou s přítomností $> 10\%$ nezralých mye-

loidních prekurzorů v periferní krvi, současně je přítomno $< 20\%$ blastů v kostní dřeni, chybí monocytóza ve dřeni a v periferní krvi a *BCR/ABL 1* přestavba. Diagnostická kritéria pro aCML jsou uvedena v tabulce 3. V patogenezi choroby se uplatňují mutace genů vedoucích ke konstituční aktivitě JAK-STAT signální dráhy, a které ovlivňují sebeobnovu kmenových buněk (zejména *SETBP1a* *CSF3R* geny) (12). I u aCML je jediným kurativním přístupem alogenní SCT (13). K cytoredukci před SCT je používána hydroxyurea nebo interferon-alfa, nemocní s mutací *CSF3R* genu mohou podle typu mutace odpovídat na podání JAK2 inhibitorů (ruxolitinib) či inhibitorů SRC kináz (dasatinib).

Refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů s trombocytózou (RARS-T)

Nemocní s RARS-T splňují kritéria pro MDS typu RARS (refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů a současně je přítomna trombocytóza $> 450 \times 10^9/l$). Diagnostická kritéria pro RARS-T jsou uvedena v tabulce 4. V patogenezi se předpokládá časná mutace sestříhového genu *SF3B1* a redukce transkripce s alterací sestříhu *ABC7* genu, důsledkem je dysplastická inefektivní erytropoéza s abnormálním hromaděním Fe v mitochondriích (14). Následná somatická mutace *JAK2* či *MPL* genu vede ke stimulaci proliferace a rozvoji trombocytózy (15). Léčba RARS-T se odvíjí podle toho, která složka u nemocného převažuje. Nemocní s anémií a nízkými hodnotami Hb jsou léčeni podáváním transfuzí erytrocytů, u nemocných s hladinou endogenního EPO v séru < 500 IU/l je indikováno podávání erytropoézu stimulujících přípravků. Proliferativní složka je ovlivnitelná podáváním hydroxyurey nebo léky cíleně redukujícími počty trombocytů (thromboreductin).

LITERATURA

1. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 22902–3002.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. Myelodysplastic/Myeloproliferative neoplasms, in: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed., IARC, Lyon, 2008: 75–86.
3. Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2013; 27: 1441–1450.
4. Such E, Germing U, Malcovati L. Development and validation of prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 3005–3015.
5. Itzykson R, Kosmider O, Remeville A, et al. Prognostic Score Including Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2428–2436.
6. Itzykson R, Fenaux P, Solary E. Chronic myelomonocytic leukaemia: Myelodysplastic or myeloproliferative? *Best Practice & Res Clin Hematol* 2013; 26: 387–400.
7. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 2015; 125: 1857–1865.
8. Pardon E, Steensma DP. Cutting the cord from myelodysplastic syndromes: chronic myelomonocytic leukemia-specific biology and management strategies. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 163–170.
9. Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transpl* 2012; 47: 535–541.
10. Chang T, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood* 2014; 124: 2487–2497.
11. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 1083–1090.
12. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i (17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia* 2013; 27: 1852–1860.
13. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123: 2645–2651.
14. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood* 2009; 114(17): 3538–3545.
15. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen D, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011; 118: 6239–6246.