

PATOLOGIJA I MENADŽMENT CNL I ATIPIČNE CML

ATIPIČNA CML (*BCR/ABL1* neg.)

Atipična CML je rijetka, <2% CML-a t(9;22)/*BCR/ABL1* pozitivna. Pacijenti su stariji nego u CML-u i često imaju:

- splenomegaliju, anemiju i varijabilnu trombocitopeniju,
- neutrofilnu leukocitozu, $WBC \geq 13 \times 10^9$ L
 - Promijelocite, mijelocite i metamijelocite $\geq 10\%$
 - Prominentna disgranulopoeza (abnormalno zgušnjavanje hromatina)
- bez ili sa minimalnom apsolutnom bazofilijom (<2% leukocita)
- bez ili sa minimalnom monocitozom (<10% leukocita)
- hipercelularna koštana srž sa granulocitnom proliferacijom sa disgranulopoezom; varijabilna displazija u drugim linijama
- citogenetika: +8, +13, del(20q), del(12p)

aCML se prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2008 godine definiše kao:

U perifernoj krvi:

- Neutrofili imaju:
 - stečena abnormalnost Pelger-Huet
 - bizarni segmentirani nukleusa
 - abnormalno zgusnut nuklearni hromatin
 - abnormalna granularnost citoplazme
- Eritrociti mogu pokazivati promjene koje sugerišu diseritropoezu, uključujući i makro-ovalocitozu

HRONIČNA NEUTROFILNA LEUKEMIJA (CNL)

Hronična neutrofilna leukemija je rijetka mijeloproliferativna neoplazma (MPN) sa samo 200 pacijenata koji su do sada poznati sa ovim oboljenjem. CNL pokazuje:

- neutrofilnu leukocitozu, $WBC \geq 25 \times 10^9$ L
 - Segmentirane neutrofile i štapićaste neutrofile >80% od WBC
 - Promijelocite + mijelocite + metamijelocite <10% od WBC
 - Mijeloblaste <1% od WBC; monocite <1x10⁹ L
 - Biopsija hipercelularne koštane srži:
 - Neutrofilni granulociti povećani u postotku i broju
 - Mijeloblasti <5% nukleiranih stanica srži
 - Šema neutrofilnog sazrijevanja je normalna
 - Megakariociti su normalni i skreću u lijevo
 - Hepatosplenomegalija
-

- Nema poznatog uzroka za fiziološku neutrofiliju ili, ako je poznat, klonalnost mijeloidnih stanica sa molekularnim i citogenetskim testovima. Nema infektivnog ili inflamatornog procesa. Nema većpostojećeg tumora
- Nema Ph ili BCR-ABL1 fuzijskog gena; nema reanranžmana PDGFRA, PDGFRB, ili FGFR1
- Nema dokaza drugih MPN (PV, PMF ili ET) ili od MDS ili MDS/MPN
- Nema granulocitne displazije ili displastičnih promjena u drugim mijeloidnim linijama

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) iz 2008 godine definiše CNL kao:

U perifernoj krvi:

- Samo zreli neutrofilii i štapićasti neutrofilii
- Neutrofilii često izgledaju toksično (toksične granulacije), sa abnormalnim grubim granulama, ali mogu izgledati i normalno
- Neutrofilna displazija nije prisutna
- Eritrociti i trombociti su normalne morfologije

SAŽETAK: aCML vs CNL

aCML	CNL
Neutrofilija sa nezrelim mijeloidnim stanicama i displazija	Neutrofilija sa štapićastim stanicama i toksičnim promjenama
Anemija	Dokaz o insuficijenciji srži samo u poodmaklom stadiju bolesti
Varijabilna trombocitopenija	Splenomegalija
Splenomegalija manje česta	<i>CSF3R</i> mutacija
<i>SETBP1</i> mutacija (<i>CSF3R</i> +/-)	

SAŽETAK: UČESTALOST *CSF3R* I *SETBP1* MUTACIJA U MIJELOIDNIM NEOPLAZMAMA

Summary of *CSF3R* and *SETBP1* Mutation Frequency in Myeloid Neoplasms

Median *CSF3R* Mutation Frequency in CNL: **83%** (35-89%)

Median *CSF3R* Mutation Frequency in aCML: **8%** (0-40%)

Median *SETBP1* Mutation Frequency in CNL: **33%** (11%-56%)

Median *SETBP1* Mutation Frequency in aCML: **20%** (0-32%)

Maxson et al, NEJM, 2013; Gotlib et al, Blood, 2013; Pardanani et al, Leukemia, 2013; Meggendorfer et al, Blood, 2013; Piazza et al, ASH & Nat Genet, 2013

CMML

Reference	<i>CSF3R</i>	<i>SETBP1</i>
Meggendorfer et al, ASH 2013	1%	5%
Kosmider et al, Leukemia, 2013 Patnaik et al, ASH, 2013	4%	5%
Makishima et al, Nature Genetics, 2013	N/A	15%

Myeloid malignancies of childhood:

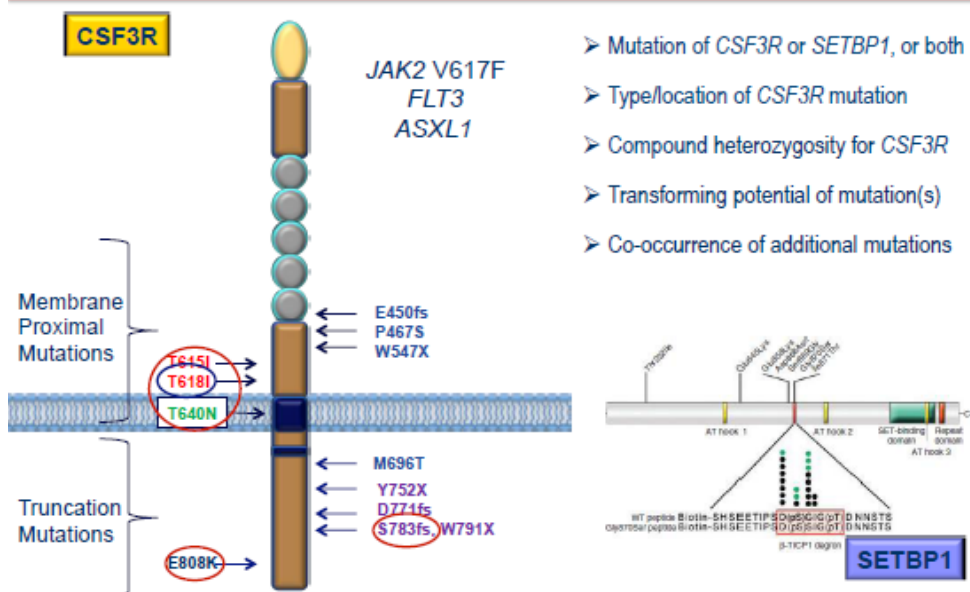
CSF3R mutations in 1.3% (5/376) of de novo AML; none in JMML or MDS¹

Secondary AML: *SETBP1* mutations in 15%²

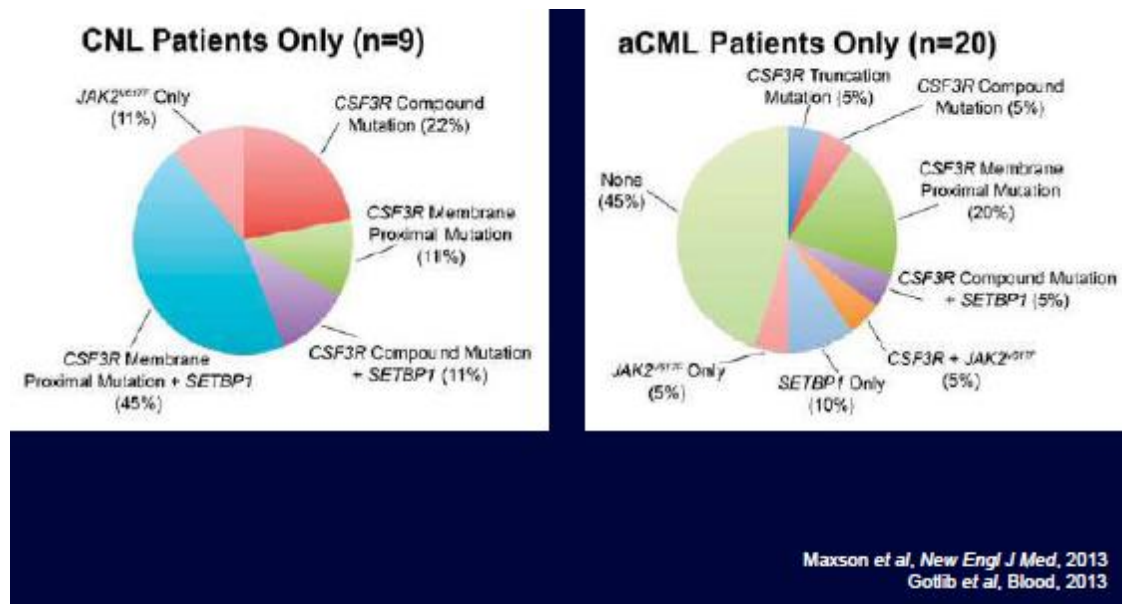
¹Sano et al, ASH 2013

²Makishima et al, Nat Genet, 2013

CNL vs. aCML vs. other Myeloid Neoplasm: Potential Genetic Modifiers of Phenotype



MUTACIONE KOMBINACIJE *CSF3R* I *SETBP1* U CNL I Acml



aML i CNL: TOK BOLESTI

aCML	CNL
Najveći broj aCML pacijenata: 55 iz Italijanskog kohorta ¹	Akceleracija se karakteriše refraktornom neutrofilijom, pogoršanjem organomegalije, i blasnom transformacijom
Ukupno srednje preživljavanje: 25 mjeseci 1 studiji i 14-30 mjeseci u 3 manje studije ²⁻⁴	Pregled 40 WHO definisanih CNL pacijenata: srednje preživljenje je 23.5 mjeseci; srednje vrijeme do AML transformacije je 21 mjesec. ⁶
Italijanski kohort: transformacija u akutnu leukemiju u 22 pacijenta (40%), srednje vrijeme transformacije od dijagnoze je bilo 18mjeseci ¹	Najčesći uzroci smrti: intrakranijalno krvarenje, progresija bolesti/blasna transformacija, i toksičnost zbog lijekova od indkione kemoterapije ili transplantacije ^{6,7}
Kraće preživljavanje povezano sa dobi >65 godina, žene, leukociti >50x10 ⁹ /L, prisustvo nezrelih prekursora u periferiji ¹	
SETBP1 mutacije u vezi sa povišenim brojem leukocita (P=0.008) i lošijom prognozom. ⁵	

¹ Breccia et al, *Haematologica*, 2006

² Kurzrock et al, *J Clin Oncol*, 2001

³ Martiat et al, *Blood*, 1991

⁴ Hernandez et al, *Ann Oncol*, 2000

⁵ Piazza et al, *Nat Genet*, 2013

⁶ Elliott et al, *Leukemia*, 2005

⁷ Böhm et al, *J Clin Pathol*, 2002

Diagnostic Algorithm For Neutrophilia

