

Diagnostika a liečba chronickej myelomonocytovej leukémie v rokoch 2000 – 2013: výsledky z dvoch hematologických centier

MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.¹, MUDr. Petra Bělohávková², MUDr. Zuzana Rusiňáková¹,
MUDr. Jaroslava Voglová², MUDr. Luděk Raida, Ph.D.¹, MUDr. Alžběta Zavřelová²,
doc. MUDr. Pavel Žák, CSc.,² prof. RNDr., Mgr. Marie Jarošová, CSc.¹, prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.¹

¹Hematoonkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

²IV. Interní hematologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Úvod: Chronická myelomonocytová leukémia (CMML) je klonová porucha hematopoetickej kmeňovej bunky zaradená medzi myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia, ktorá sa vyskytuje prevažne u starších osôb.

Cieľ: Popísať súbor pacientov s CMML diagnostikovaných a liečených v Olomouci a Hradci Králové v rokoch 2000 – 2013 s prihliadnutím k novému skórovaciemu systému a modernej terapii.

Súbor pacientov, metódy: Do hodnotenia bola zahrnutá skupina 35 osôb (21 mužov, 14 žien) s vekovým mediánom 67,5 roka (47 – 85). (Podľa WHO klasifikácie z roku 2008 bol pomer CMML-1/CMML2 (22/13) a podľa FAB klasifikácie pomer myelodysplastického/myeloproliferatívneho variantu 19/16. Pre účely prognostickej klasifikácie bolo použité CPSS skóre (WHO klasifikácia, FAB klasifikácia, cytogenetika, transfúzna závislosť). Podľa tohto systému boli piati pacienti zo skupiny nízkeho, 13 zo skupiny intermediárneho-1 a 14 zo skupiny intermediárneho-2 rizika, dvaja pacienti neboli hodnotení. Iba 6 osôb z celého súboru podstúpilo alogénnu transplantáciu (ASCT), traja pacienti žijú s prejavmi limitovanej chronickej formy GvHD (reakcie štepu proti hostiteľovi), traja pacienti zomreli v dôsledku infekčných komplikácií či progresie choroby. Analýza prežitia sa realizovala pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

Výsledky: S mediánom sledovania 19,5 mesiaca (5 – 126) žije 14 osôb. Pravdepodobnosť 5-ročného celkového prežitia (OS) v našom neselektovanom súbore je 22,7 %. CPSS sa javí ako dobrý prognostický ukazovateľ (LR vs. INT-1 vs. INT-2; $p = 0,004$). Medzi podskupinami podľa WHO 2008 a FAB klasifikácie neboli štatisticky významné rozdiely. Komplexné cytogenetické zmeny a monozómia 7 boli nezávislými negatívnymi prognostickými ukazovateľmi.

Záver: Všetky hodnotenia sú limitované obmedzeným počtom pacientov v súbore. Nový, jednoduchý skórovací systém CPSS sa zdá dobrým prognostickým ukazovateľom. V poslednom období dochádza k spresneniu diagnostiky CMML (väčšina pacientov v súbore je z obdobia posledných 5 rokov) a liečby novými molekulami (5-azacytidín, 5-AZA). Hoci existuje snaha o zavedenie poznatkov z molekuly biológie CMML (napríklad mutácie *TET2* génu) do stratégie liečby, jej výsledky sú stále neuspokojivé.

Kľúčové slová: chronická myelomonocytová leukémia, patogenéza, celkové prežitie, CPSS, liečba.

Diagnosics and treatment of chronic myelomonocytic leukemia in the years 2000-2013 – results from 2 hematologic centres

Introduction: Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a clonal hematopoietic stem cell disorder classified as a myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm that occurs mainly in the elderly.

Purpose: To describe patients with CMML diagnosed and treated in (pracovisko) in the years 2000-2013 with regard to the new scoring system and modern therapy.

Patients and methods: 35 patients (21 men, 14 women) with a median age of 67,5 years (47-85) were evaluated. Distribution by WHO 2008 classification showed CMML-1/CMML2 ratio (22/13) and by FAB classification myelodysplastic/myeloproliferative variant 19/16. CPSS score was used for prognostic evaluation (WHO and FAB classification, cytogenetics, transfusion dependency). According to this scoring system 5 patients were from low, 13 from intermediate-1, 14 from intermediate-2 risk group and 2 patients were not evaluated. Only six individuals from the whole cohort underwent allogeneic transplantation (ASCT), in 3 patients the signs of limited chronic GvHD (graft versus host disease) are observed, 3 patients died because of infections or disease progression. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method.

Results: 14 people live with median follow-up 19,5 months (5-126). Probability of 5-years overall survival (OS) in our unselected group of patients is 22,7%. CPSS has proved to be a good prognostic indicator (LR vs. INT-1 vs. INT-2, $p=0,004$). No statistically significant differences were observed in subgroups according to WHO 2008 and FAB classification. Complex cytogenetic aberrations and monosomy 7 were independent negative prognostic indicators.

Conclusion: All evaluations are limited by the small number of patients in our cohort. New, simple scoring system CPSS seems to be a good prognostic indicator. Recently, there is a more accurate diagnosis of CMML (the majority of patients is from the period of last five years) and the treatment with new molecules (5-azacytidine, 5-AZA). Although the new information from molecular biology of CMML (e.g. *TET2* gene mutation) are implemented into treatment strategies, the results are still unsatisfactory.

Key words: chronic myelomonocytic leukemia, pathogenesis, overall survival, CPSS, treatment.

Úvod

Chronická myelomonocytovej leukémie (CMML) je klonová porucha hematopoetickej kmeňovej bunky, ktorá je podľa WHO klasifikácie z roku 2008 zaradená medzi myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (1). Výskyt CMML je relatívne zriedkavý, incidencia sa pohybuje okolo 1,5 – 3,5 nových prípadov/100 000 obyvateľov a rok. Najčastejšie postihuje staršie osoby (> 65 rokov) a mužov (muži : ženy, 2 : 1). Pravdepodobnosť transformácie do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) je 20 %, medián celkového prežitia neličených pacientov nepresahuje 20 mesiacov (2). Klinický obraz CMML je nešpecifický, najčastejšie príznaky súvisia s prítomnou (bi)cytopeniou a orgánovou infiltráciou monocytmi. Častá je (hepato)splenomegália a konštitučné symptómy. V laboratórnom obraze sa objavuje predovšetkým absolútna monocytóza (> 1 × 10⁹/l). Súhrne je možné diagnózu CMML uzavrieť po splnení nasledujúcich kritérií: 1) perzistujúca periférna monocytóza, 2) neprítomnosť chromozómu Philadelphia alebo fúzneho génu *BCR/ABL1*, 3) neprítomnosť prestavby génov *PDGFR-α*, *PDGFR-β* (najmä pri eozinofílii), 4) počet blastov v kostnej dreni (KD) a periférnej krvi (PK) nepresahujúcim 20 % (blasty zahŕňajú myeloblasty, monoblasty a promonocyty), 5) dysplázia v jednej či viacerých myeloidných líniiach (3). Pri absencii dysplastických črt môže byť diagnóza potvrdená prítomnosťou klonových cytogenetických či molekulových abnormalít alebo trvaním periférnej monocytózy dlhšie ako tri mesiace a po vylúčení reaktívnych príčin. CMML je podľa poslednej WHO klasifikácie rozdelená do dvoch podskupín: CMML-1 (< 5 % blastov i promonocytov v PK a < 10 % blastov v KD) a CMML-2 (5 – 19 % blastov v PK a 10 – 19 % blastov v KD alebo prítomnosť Auerových tyčí) (1). Špecifickým nálezom v dreňovom aspiráte sú takzvané myelomonocyty, ktoré nevykazujú morfológiu klasických monocytov, ale nesú i črty granulocytového radu. Z pohľadu klinika je dôležité rozlišovať „MDS s monocytózou“ (prevažne obraz myelodysplastického variantu podľa FAB, MD-CMML) s fluktuáciou hladiny monocytov a s častejšou liečebnou odpoveďou pozorovanou pri podaní hypometylačných látok (HMA) alebo erytropoézu stimulujúcich proteínov (ESP) a obraz podobný „juvenilnej myelomonocytovej leukémii u starších pacientov“ (prevažne myeloproliferatívny variant podľa FAB, MP-CMML) s hypersenzitivitou k GM-CSF a mutáciami *RAS* génu. Základnou hranicou medzi MD-CMML a MP-CMML je počet leukocytov (13 × 10⁹/l) (4,5).

Tabuľka 1. CPSS skórovací systém

| | Skóre | | |
|-----------------------|---------|---------|--------|
| | 0 | 1 | 2 |
| WHO podtyp | CMML-1 | CMML-2 | - |
| FAB podtyp | MD-CMML | MP-CMML | - |
| Cytogenetika – riziko | nízke | stredné | vysoké |
| Transfúzna závislosť | nie | áno | - |

Vysvetlivky: cytogenetika: nízke riziko (normálny karyotyp, izolovaná delécia Y), stredné riziko (iné zmeny), vysoké riziko (trizómia 8, abnormality chromozómu 7, komplexný karyotyp)
transfúzna závislosť: minimálne 1 TU erymasy počas 8 týždňov v sledovanom intervale 4 mesiacov
zhodnotenie skóre: 0 (nízke riziko), 1 (stredné nižšie riziko), 2-3 (stredné vyššie riziko), 4-5 (vysoké riziko)

Tabuľka 2. Základné charakteristiky súboru pacientov

| Zaradení pacienti | 35 (21 mužov, 14 žien) |
|-----------------------------------|--|
| Vek pri diagnóze (roky) | 68 (47 – 85) |
| Sledovanie od diagnózy (mesiace)* | 19,5 (5 – 126) |
| WHO klasifikácia (CMML-1/CMML-2) | 22/13 |
| FAB klasifikácia (MD/MP) | 19/16 |
| Cytogenetika** | normálny karyotyp (27), monozómia 7 (1), abnormality chromozómu 3 (2), komplexný karyotyp (2), iné zmeny (1), neanalyzované (2) |
| CPSS (LR/INT-1/INT-2) | 5/13/15 |
| Liečba*** | hemosubstitúcia (20), cytoredukcia (18), 5-AZA (8), ASCT (6) |

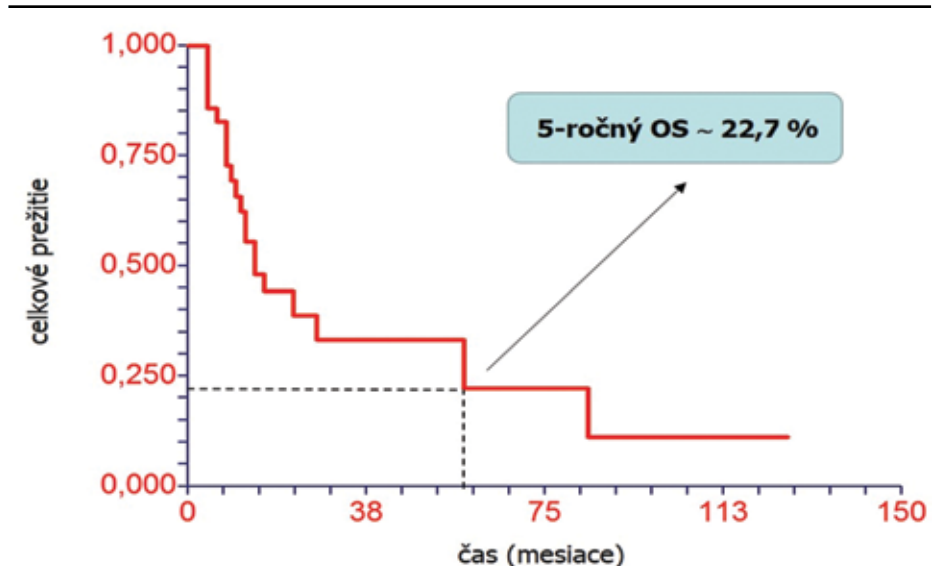
Vysvetlivky: LR – nízke riziko, INT-1 – stredné nižšie riziko, INT-2 – stredné vyššie riziko
kontinuálne premenné sú uvedené vo formáte medián (minimum-maximum)

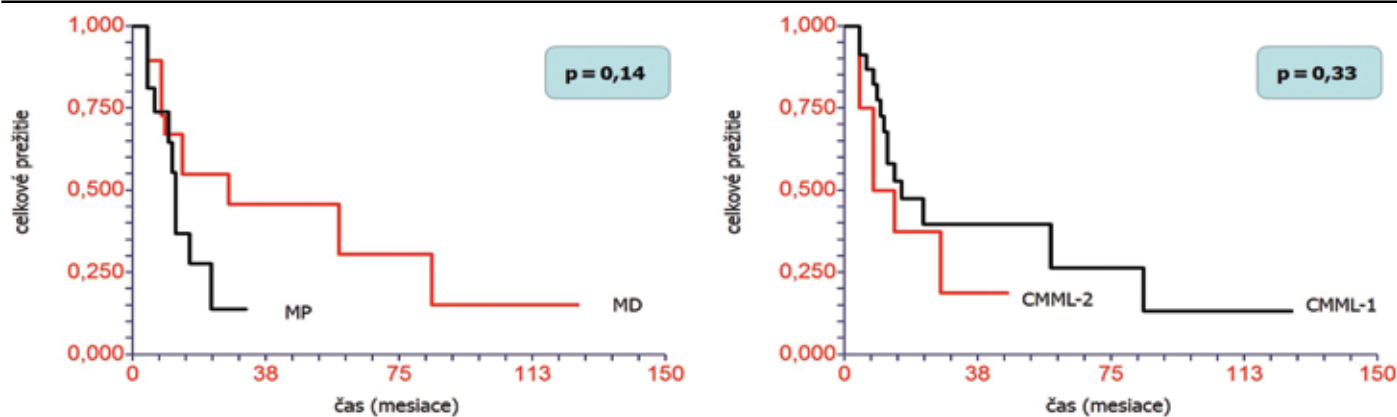
* dlhodobó žije 14 osôb z 35 (40%)

** cytogenetické vyšetrenie zahŕňa G-pruhovalie a v indikovaných prípadoch FISH (mFISH), iné zmeny predstavovali v 1 prípade nález karyotypu: 46,XX, del(12)(3'ETV6), del(17)(q21)

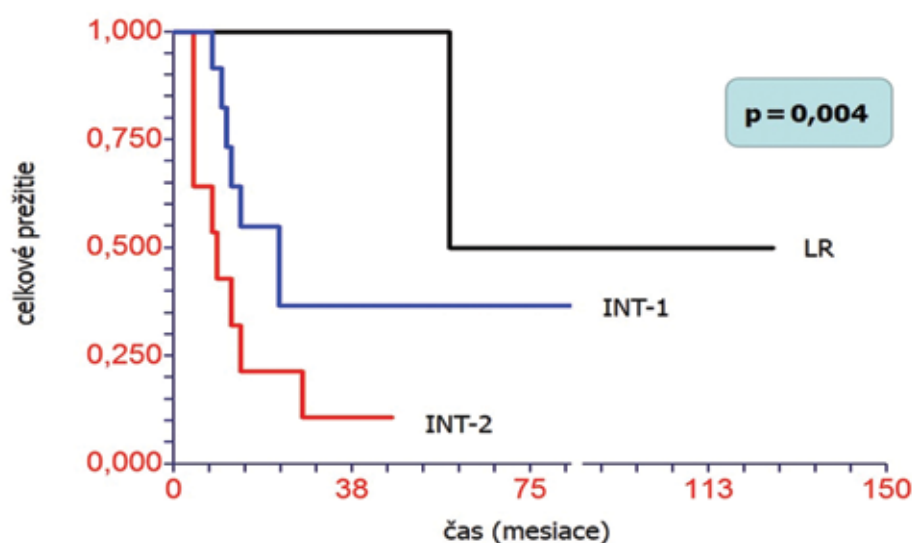
***hemosubstitúcia bola definovaná ako aplikácia minimálne 1 TU erymasy (príp. trombocytový koncentrát) počas 8 týždňov v sledovanom intervale 4 mesiacov. V 2 prípadoch bol 5-AZA podaný formou premostujúcej liečby (bridging) pred ASCT. 5-AZA sa aplikoval v mediáne 2 (1-12) cyklov. V súčasnosti žijú 3 pacienti liečení HMA (1 po ASCT), u 2 bolo pozorované hematologické zlepšenie (Ht, erytroidná odpoveď s prechodnou stratou transfúzne závislosti). Ostatní pacienti liečení HMA zomreli v dôsledku progresie choroby do AML, najdlhšie žijúci pacient absolvoval 12 cyklov 5-AZA. Tria pacienti po ASCT žijú s prejavmi limitovanej chronickej formy GvHD v kompletnej remisii (CR) choroby, najdlhšie v intervale 20 mesiacov, 3 pacienti zomreli v dôsledku infekčných komplikácií alebo extramedulárnej progresie choroby.

Graf 1. Celkové prežitie pacientov s CMML, neselektovaný súbor



Graf 2. Celkové prežitie pacientov s CMML s prihladením k FAB a WHO klasifikácii

MD – myelodysplastický variant, MP – myeloproliferatívny variant

Graf 3. CPSS ako prediktor celkového prežitia pacientov s CMML

LR – nízke riziko, INT-1 – stredné nižšie riziko, INT-2 – stredné vyššie riziko

V patogenéze CMML sa uplatňuje akumulácia génových mutácií v hematopoetických prekurzoroch. Vstupne dochádza k mutáciám epigenetických regulátorov (napríklad *TET2*) a signálnych prenášačov (napríklad *N-RAS*). To spôsobuje poruchu granulocytovej a monocytovej diferenciácie. Včasná dominancia neoplastického klonu koreluje s MD-CMML a často sa vyskytujú i prekryvné varianty s MDS. V konečnom dôsledku dochádza k zmnoženiu maturovaných CD14⁺ monocytov a dysplastických granulocytov. Pri ďalšej kumulácii mutácií prechádza ochorenie do MP-CMML a napokon do AML (6). Cytogenetické vyšetrenie potvrdzuje prítomnosť chromozómových aberácií asi v 40 % prípadov, ktoré však nie sú pre toto ochorenie špecifické. Najčastejšie sú popisované abnormality chromozómu 7 (monozómie), 8 (trizómie) a komplexné prestavby (7). Výsledky liečby CMML sú nepriaznivé a súvisia s biologickou podstatou choroby. V zásade jedinou možnosťou vyliečenia je alogéna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (ASCT),

je však dostupná iba pre obmedzenú skupinu osôb s prihladením na vyšší vek pacientov pri diagnóze a časté komorbidity (8). Medzi základné cytoredukčné lieky patrí hydroxyurea, etopozid a nízkodávkovaný cytozínarabinozid. V podpornej liečbe sa využívajú ESP a granulocytové rastové faktory (G-CSF). V súčasnosti sa dostávajú do popredia HMA (5-azacytidín, 5-AZA a decitabín) a ich kombinácie s novými molekulami (9, 10). Cieľom predloženej práce je popísať základné charakteristiky súboru pacientov s CMML diagnostikovaných a liečených v dvoch hematologických centrách v rokoch 2000 – 2013 i s prihladením na nové molekuly používané v liečbe tohto ochorenia.

Charakteristika pacientov

Do hodnotenia bolo zahrnutých 35 pacientov s CMML, ktorí boli liečení v rokoch 2000 – 2013 na Hematoonkologickej klinike FN a LF UP v Olomouci a IV. internej hematologickej klinike FN a LF UK v Hradci Králové. Pacienti, ktorí boli liečení v tomto období v rámci klinických

štúdií, podpísali informovaný súhlas schválený príslušnou etickou komisiou. Diagnóza CMML bola stanovená na základe morfológických kritérií z aspirátu KD pomocou FAB klasifikácie a napokon revidovaná podľa kritérií WHO z roku 2008. Pre účely spresnenia morfológickej charakteristiky (predovšetkým stupňa fibrózy) bola u časti pacientov doplnená trepanobiopsia. Cytogenetické vyšetrenie bolo realizované podľa štandardných protokolov v bunkách KD pri diagnóze či pred začatím liečby, prípadne v čase transformácie CMML. Vždy bolo analyzovaných najmenej 20 mitóz. Metóda FISH alebo mFISH bola doplnená pre potvrdenie vybraných cytogenetických nálezov a presné určenie komplexných karyotypov. U väčšiny pacientov bol uchovaný aj materiál (biobanking) pre molekulovo-genetické vyšetrenie. CPSS skórovací systém (CMML-specific prognostics coring system) slúžil na prognostické rozdelenie pacientov, tabuľka 1 (11).

Liečba

Hodnotenie liečebnej odpovede sa riadi v prípade MD-CMML kritériami IWG pre MDS (12), pre MP-CMML kritériami IWG pre primárnu myelofibrózu (13). Väčšina pacientov ($n = 20$) bola liečená hemosubstitúciou. Cytoredukcia (hydroxyurea, nízkodávkovaný cytozínarabinozid alebo etopozid) bola aplikovaná u 18 pacientov, v štyroch prípadoch vo forme kombinácie. ESP bol podaný iba u troch osôb. G-CSF bol použitý pri febrilnej neutropénii. Osem pacientov absolvovalo hypometylačnú terapiu pomocou 5-AZA. Dávkovacia schéma bola 75 mg/m² s.c. počas 7 dní v opakovanom intervale 28 dní s častou nutnosťou redukcie dávky v ďalších cykloch v dôsledku neutropénie či trombocytopenie. Liečebná odpoveď po podaní HMA sa hodnotila po 6 cykloch podľa platných odporúčaní. Z celého súboru pacientov iba 6 osôb podstúpilo ASCT. Základná charakteristika pacientov je uvedená v tabuľke 2.

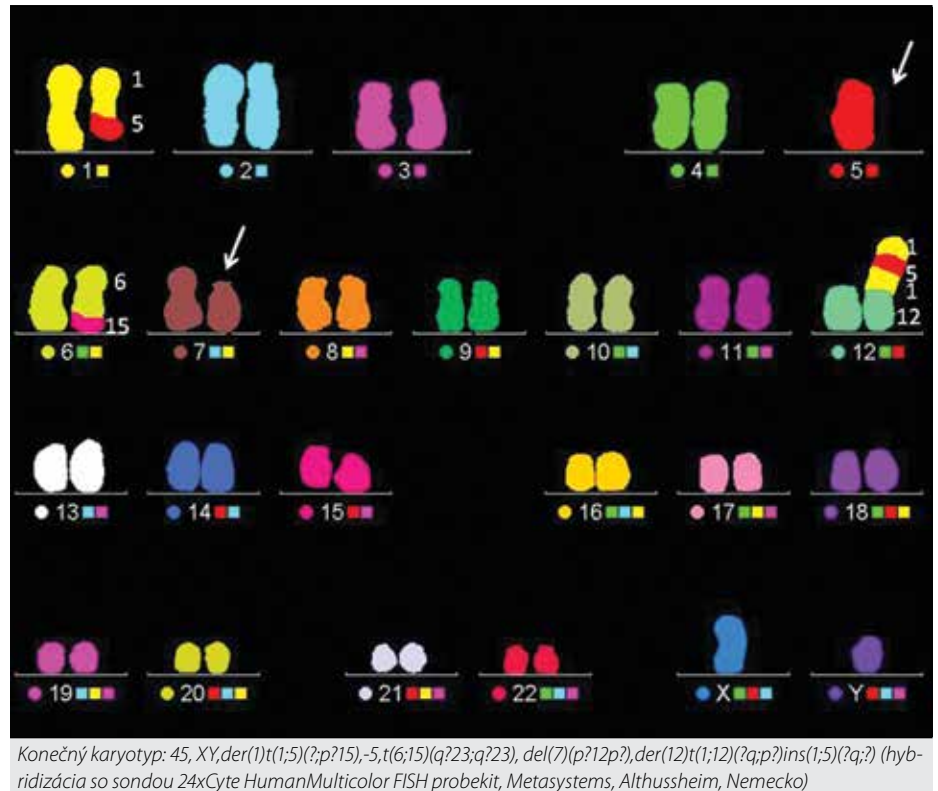
Štatistické zhodnotenie

Pre účely deskriptívnej štatistiky sa použili základné ukazovatele: medián, rozsah, štandardná odchýlka a v prípade kategorických znakov frekvencia. Analýza prežitia sa realizovala pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy. Krivky prežitia sa porovnávali pomocou log-rank testu. Výsledky sa hodnotili ako štatisticky významné pri hladine významnosti $p \leq 0,05$. Pre všetky výpočty sa použil softvér Statistica 9.0 (StatSoft). Celkové prežitie (OS) sa hodnotilo s dôrazom na základné parametre (fáza ochorenia podľa WHO a FAB klasifikácie, hladina LDH a CPSS).

Výsledky

Z klinického i laboratórneho pohľadu sme analyzovali 35 pacientov s CMML. K 1. marcu 2014 s mediánom sledovania 19,5 mesiaca žije 14 osôb (40 %). Najčastejšou príčinou úmrtia boli infekčné komplikácie (septické stavy, pneumónie) v súvislosti s liečbou (chemoterapia, ASCT) (11 pacientov), progresia ochorenia do AML (8 pacientov), extramedulárny relaps v orbite po ASCT (1 pacient) a pľúcna embólia (1 pacient). Pravdepodobnosť 5-ročného OS v našom neselektovanom súbore pacientov je 22,7 %, graf 1. Medzi podskupinami podľa FAB a WHO 2008 klasifikácie neboli štatisticky významné rozdiely, graf 2. Aj jednoduchý ukazovateľ, hladina LDH (hraničná hodnota 3,75 ukat/l), nepotvrdil v našom súbore vplyv na OS. CPSS sa ukázalo ako vhodný prognostický ukazovateľ (LR vs. INT-1 vs. INT-2; $p = 0,004$), graf 3, a navyše v porovnaní s IPSS či revidovaným IPSS využívaným v skórovaní MDS je pre účely CMML jednoduchší a zahŕňa i závislosť od transfúzií. Cytogenetické vyšetrenie bolo realizované u 33 pacientov, normálny karyotyp bol prítomný u 27 (81 %) osôb. Monozómia chromozómu 7 sa potvrdila u jedného pacienta s CMML-2, u ktorého bola zaznamenaná rýchla progresia do AML a exitus (4 mesiace). Metódou mFISH bol u dvoch pacientov potvrdený komplexný karyotyp, u jedného z nich CMML-1 súvisel s rýchlou transformáciou ochorenia (obrázok 1). Monozómia chromozómu 5 a nebalansovaná translokácia zahŕňajúca chromozóm 5 sa spája s výraznou genómovou nestabilitou. Opakované cytogenetické vyšetrenie s odstupom 6 mesiacov od diagnózy odhalilo klonový vývoj s prítomnosťou ďalších markerových a prstenčových chromozómov. Pacient zomrel po 8 mesiacoch od diagnózy. Komplexné cytogenetické zmeny a monozómia 7 boli nezávislým negatívnym prognostickým ukazovateľom (skrátene OS pod 12 mesiacov). Mutácia génu *JAK2 V617F* sa vyskytla iba u jedného pacienta s MP-CMML.

Obrázok 1. Komplexný karyotyp u pacienta s CMML, využitie mFISH



Diskusia

CMML sa vyskytuje predovšetkým u geriatrických pacientov. Vyšší vek pacientov, ich polymorbidita je jedným z vysvetlení nízkeho počtu diagnostikovaných a liečených pacientov s CMML v hematologických centrách.

Najväčší počet pacientov v našom súbore (> 80 %) je práve z obdobia posledných 5 rokov. Všetky údaje v predloženej práci sú limitované obmedzeným počtom hodnotených osôb, CMML je však ochorením, ktoré je relatívne zriedkavé. Ukazuje sa, že nový, jednoduchý skórovací systém CPSS je dobrým prognostickým ukazovateľom. Je to mimoriadne dôležitý nástroj na vytvorenie ďalšieho liečebného plánu u pacientov (hlavne v prípade plánovania ASCT).

CMML má dosiaľ nejasnú etiopatogézu a neuspokojivé liečebné výsledky. V poslednom období sa však s využitím nových technológií podarilo zistiť, že značná časť pacientov nesie mutácie v epigenetických regulačných génoch (*TET2*, *ASXL1*, *EZH2*), ktoré modifikujú kondenzáciu chromatinu a v konečnom dôsledku i génovú expresiu. Rôznorodá kombinácia mutácií podporuje teóriu viacstupňovej patogenézy a variabilného klinického priebehu (14, 15). Hoci je pravda, že tieto poznatky zatiaľ nie sú rutinne používané, objavujú sa prvé práce, ktoré tieto informácie implementujú do skórovacích systémov (napríklad gén *ASXL1*) (16). CMML je

mimoriadne variabilné ochorenie – na jednej strane sú klinicky nezávažné cytopénie s monocytózou a na strane druhej ťažké formy s nádorovým rastom orgánových myelomonocytových infiltrátov.

V súčasnosti existuje niekoľko liečebných modalít, ktoré sa môžu navzájom kombinovať: observácia (pri asymptomatickej monocytóze), podporná liečba, cytoredukcia, chemoterapia, HMA a napokon ASCT.

Vzhľadom na vysoký vek pacientov a ich komorbiditu je použitie jedinej kuratívnej metódy ASCT limitované. Všeobecne je ASCT pri CMML spojená s vysokou úmrtnosťou (25 – 40 %). ASCT s režimami s redukovanou intenzitou (RIC) nemá u týchto pacientov vyšší výskyt relapsov v porovnaní s klasickým prípravným režimom (17, 18), zlepšuje OS a umožňuje transplantovať i starších pacientov. Veľké liečebné nádeje sú vkladane do HMA, predovšetkým do 5-AZA. 5-AZA je liekom 1. voľby u pacientov s CMML s počtom blastov v KD 10 – 29 % a bez známkov myeloproliferácie. V súčasnosti sú už dostupné výsledky väčšieho počtu klinických štúdií (retrospektívnych), ktoré dokumentujú predovšetkým OS (osciluje od 1 – 3 rokov), ORR (25 – 70 %) a toxický profil (19). Dôležitým momentom pri podávaní HMA je identifikácia predikátora klinickej odpovede. Existujú racionálne podklady na podanie 5-AZA u pacientov s mutáciou *TET2* (bez súčasného výskytu mutácie *ASXL1*), hoci neboli štatisticky

potvrdené. Pomocou multivariačnej analýzy boli za negatívne prediktory liečebnej odpovede označené aj blasty v KD > 10 % a počet leukocytov > 13 x 10⁹/l. Použitie 5-AZA u MP-CMML je stále predmetom diskusie najmä preto, že pri nízkom dávkovaní má predovšetkým demetylačný účinok s minimálnou toxicitou a nedokáže ovplyvňovať zvýšenú proliferáciu (20).

Záver

Možno konštatovať, že v našom súbore pacientov sme potvrdili koreláciu s epidemiologickými údajmi z väčších súborov pacientov. Skórovací systém CPSS predstavuje užitočný nástroj predikcie liečebnej odpovede. Hypometylačná liečba sa vo vybranej skupine našich pacientov ukázala ako liečebná alternatíva.

Výsledky nášho súboru potvrdzujú už známy fakt, že na posúdenie priebehu ochorenia je cytogenetické vyšetrenie (komplexný karyotyp, mono-zómia chromozómu 7) nezastupiteľné.

Zavádzanie nových poznatkov o molekulovej patogenéze ochorenia do klinickej praxe je jediná cesta k zlepšeniu celkového prežívania a kvality života pacientov s CMML.

Podakovanie patrí p. K. Sičovej, ktorá sa podieľa na spracovaní údajov v databáze pacientov s MDS a CMML. Práca bola podporená grantom IGA UP LF-2014-001 a NT12218-4.

Literatúra

1. Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. *Chronic myelomonocytic leukaemia*. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press, 2008. 76–79 p.

2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French–American–British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994;87(4):746–754.

3. Tefferi A, Elliott MA, Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):553–563.

4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189–199.

5. Voglová J, Chrobák L, Neuwirtová R, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukemia – distinct subgroups or two stages of the same disease? *LeukRes*. 2001;25(6):493–499.

6. Perez C, Martinez-Calle N, Martin-Subero JI, et al. TET2 mutations are associated with specific 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine profiles in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *PLoS One*. 2012;7(2):e31605.

7. Bacher U, Haferlach T, Kern W, et al. Conventional cytogenetics of myeloproliferative diseases other than CML contribute valid information. *Ann Hematol*. 2005; 84(4):250–257.

8. Ocheni S, Kroger N, Zabelina T, et al. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(2):659–661.

9. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxy urea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood*. 1996; 88(7):2480–2487.

10. Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109(4):713–717.

11. Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(15):3005–3015.

12. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419–425.

13. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*. 2006;108(5):1497–1503.

14. Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP. CMML and a CML: novel pathogenetic lesions. *Semin Oncol*. 2012;39(1):67–73.

15. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, et al. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. *Leukemia*. 2009;23(7):1343–1345.

16. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2428–2436.

17. Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37(11):1003–1008.

18. Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Reduced intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(2):246–255.

19. Jonášová A, Čermák J, Červinek L, et al. První zkušenosti České MDS skupiny s terapií 5-azacytidinem u nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (IPSS střední 2 a vysoké riziko), akutní myeloidní leukemií do 30 % myeloblastů a chronickou myelomonocytární leukemií II. *Transfuzie Hematol dnes*. 2013;19(3):125–133.

20. Onida F, Barosi G, Leone G, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica*. 2013; 98(9):1344–1352.

21. Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(3):375–383.

MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Hematoonkologická klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
peter.rohon@centrum.cz

