

STANDARDY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W ROZPOZNANIU MIĘSAKA GRANULOCYTARNEGO U DZIECI

STANDARDS OF DIAGNOSTIC MANAGEMENT IN GRANULOCYTIC SARCOMA IN CHILDREN

Magdalena Samborska, Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedry Pediatrii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono standardy postępowania diagnostycznego w rozpoznaniu mięsaka granulocytarnego u dzieci przyjęte przez Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej, przygotowane na podstawie danych z piśmiennictwa naukowego z ostatnich dziesięciu lat. Mięsak granulocytarny (MS) jest to guz pozaszpikowy powstały w wyniku proliferacji komórek linii mieloidalnej, występujący u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), zespołem mielodysplastycznym (MDS) lub przewlekłą białaczką szpikową (CML). Za złoty standard diagnostyczny służący do rozpoznania MS uznawana jest biopsja guza i badanie immunohistochemiczne. W pracy omówiono następujące etapy postępowania diagnostycznego: badanie cytomorfologiczne, immunofenotypowanie, aberracje chromosomów i zaburzenia molekularne oraz diagnostykę różnicową.

Słowa kluczowe: mięsak granulocytarny, ostra białaczka mieloblastyczna, dzieci, diagnostyka, badania molekularne

ABSTRACT

Standards of diagnostics in myeloid (granulocytic) sarcoma in children, approved by Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology are presented in the manuscript. The standards are based on literature data of last decade. Myeloid sarcoma is an extramedullar tumor which developed after myeloid proliferation, in patients acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome or chronic myeloid leukemia. The diagnostic gold standard in myeloid sarcoma is the tumor biopsy and immunohistochemistry. Following aspects of diagnostics are presented in the paper: cytomorphological examination, immunophenotyping, chromosomal and molecular abnormalities, as well as differential diagnostics.

Key words: myeloid sarcoma, acute myeloid leukemia, children, diagnostics, molecular diagnostics

WPROWADZENIE

Mięsak granulocytarny (*myeloid sarcoma* – MS) jest to guz pozaszpikowy powstały w wyniku proliferacji

komórek linii mieloidalnej, występujący u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (*acute myeloid leukemia* – AML), zespołem mielodysplastycznym (*myelodysplastic syndrome* – MDS) lub przewlekłą białaczką

ką szpikową (*chronic myeloid leukemia* – CML). MS może zarówno wyprzedzać zajęcie szpiku, jak i towarzyszyć rozpoznaniu lub stanowić pozaszpikową manifestację wznowy choroby [1, 2]. Ze względu na dowolną lokalizację guza i różnorodny przebieg kliniczny, rozpoznanie MS nierzadko stanowi wyzwanie diagnostyczne.

METODYKA

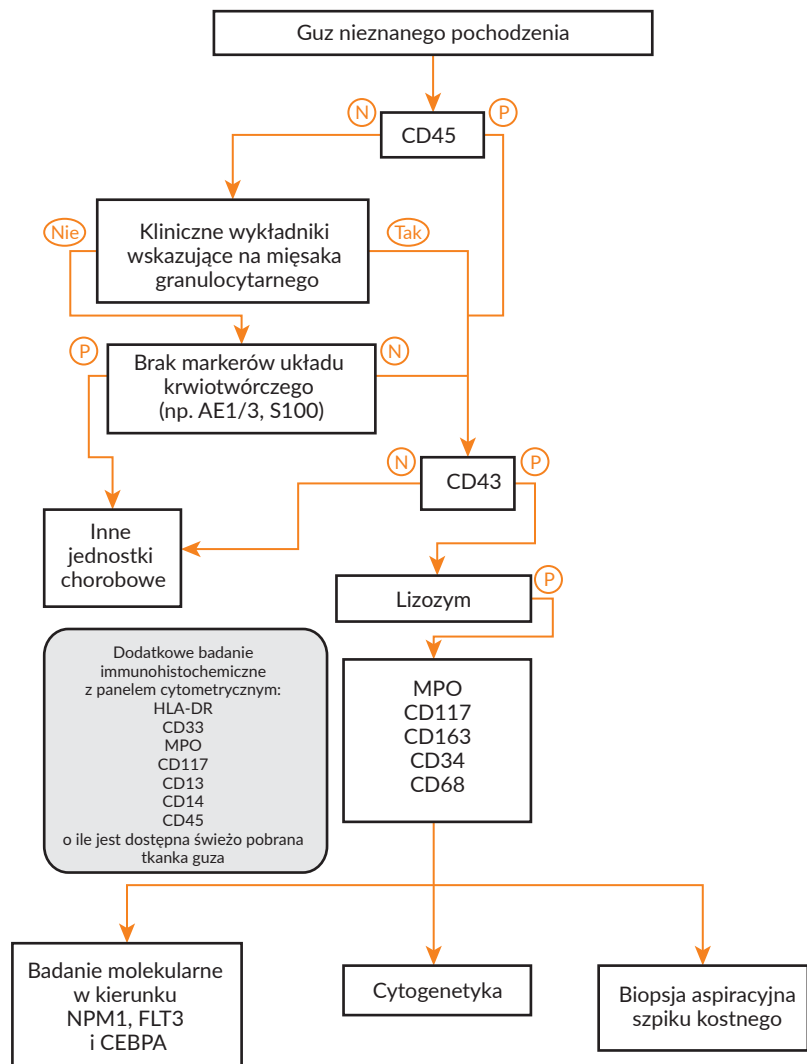
Standardy przygotowano na podstawie danych z piśmiennictwa naukowego z ostatnich 10 lat.

REKOMENDACJE

Istotne w kontekście procesu diagnostycznego jest odróżnienie MS od nacieków białaczkowych. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. do rozpoznania nacieków białaczkowych wystarczy sama obecność komórek

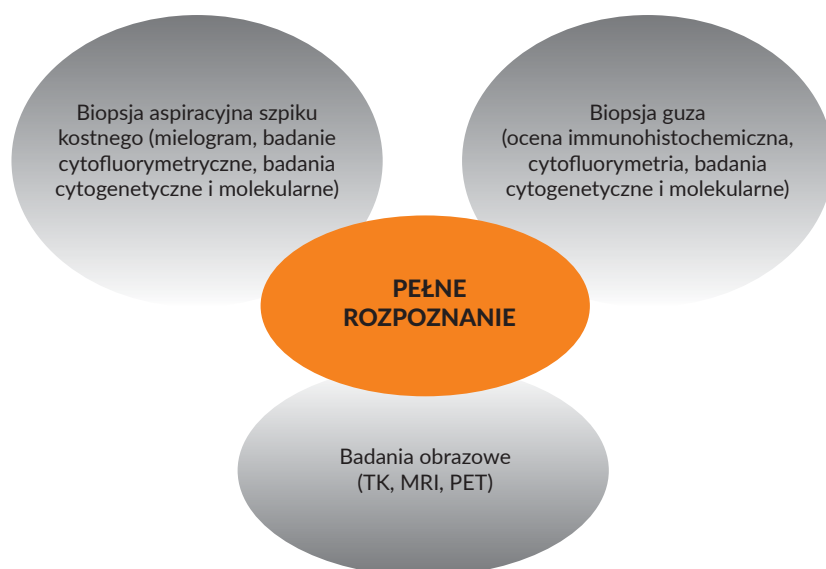
białaczkowych w lokalizacji pozaszpikowej, podczas gdy w przypadku MS mamy do czynienia z obecnością masy guza, która zaburza architekturę otaczających tkanek [3]. Nie ulega wątpliwości, że w przypadku, gdy MS towarzyszy AML, CML lub MDS, rozpoznanie ułatwia fluorescencyjna cytometria przepływowa szpiku kostnego. Największą trudność diagnostyczną stanowią przypadki izolowanego MS, czyli postaci bez zajęcia szpiku kostnego.

Za złoty standard diagnostyczny służący do rozpoznania MS uznawana jest biopsja guza i badanie immunohistochemiczne [4]. Brakuje jednak jednoznacznych standardów, jaki panel przeciwciał należy wykorzystać w immunohistochemii, by uniknąć pomyłek diagnostycznych. Większość autorów zgadza się, że minimalny panel immunohistochemiczny powinien zawierać CD43 i lizozym. Są to markery obecne w 75-100% przypadków. Nie są one jednak specyficzne dla tego rozpoznania. W zależności od przewagi tkanki mieloidalnego lub monocytarnego w tkance guza, uzupełnieniem będą markery mieloidalne: MPO, CD68/KP1, CD117 oraz charakte-



Ryc. 1. Schemat przedstawiający algorytm diagnostyczny do zastosowania u pacjenta z podejrzeniem MS. Rycina na podstawie Ann Diagn Pathol 2014; 18 (4): 253-260, w modyfikacji własnej.

Fig. 1. Flow chart showing the diagnostic algorithm for use in a patient with suspected MS. Figure based on Ann Diagn Pathol 2014; 18 (4): 253-260, in own modification.



Ryc. 2. Schemat elementów, jakie wchodzi w skład postępowania diagnostycznego u pacjenta z podejrzeniem MS.

Fig. 2. Elements of the diagnostic procedure in a patient with suspected MS.

rystyczne dla różnicowania monocytarnego: CD68, CD163 i CD56. [4, 5]. Wg Seifert i wsp. podstawowy panel immunohistochemiczny i cytofluorymetryczny powinien zawierać: CD43, lizozym, CD117, CD68, CD33, HLA-DR oraz mieloperoksydazę [6].

W różnicowaniu MS należy uwzględnić chłoniaki nieziarnicze. Ich mylne rozpoznanie wynika z faktu, iż komórki MS często wykazują ekspresję antygenów charakterystycznych dla limfocytów T i B. Antygeny LCA, CD43, a także w rzadkich przypadkach CD7 mogą wykazywać dodatnią ekspresję w MS, przez co mogą prowadzić do mylnego rozpoznania chłoniaka T-komórkowego. Dodatnia reakcja z MPO i CD68 powinna wówczas pomóc zweryfikować diagnozę. Antygeny CD20 i CD79a, charakterystyczne dla linii B-komórkowej, również mogą być dodatnie w MS [4, 6].

Diagnostyka różnicowa powinna objąć również takie guzy jak: czerniak złośliwy, guzy neuroendokrynne, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, PNET (*primitive neuroectodermal tumor*), guzy zarodkowe [6]. Pomocne w ustaleniu właściwego rozpoznania są dodatkowe informacje dotyczące wieku pacjenta, lokalizacji guza i wywiadu chorobowego.

Bardzo istotnym elementem diagnostycznym są badania cytogenetyczne i molekularne, przy czym należy dążyć również do wykonania badania hybrydyzacji *in situ* FISH fragmentu guza [6]. Z uwagi na fakt, iż MS najczęściej towarzyszy AML, zaburzenia genetyczne i ich częstość występowania idą w parze z tymi, które spotykane są najczęściej w AML. Należy jednak pamiętać, że nieprawidłowości genetyczne obecne w szpiku są zgodne w 70% z tymi, które mogą być ujawnione w badaniach FISH tkanki guza – stąd konieczność badania obu tkanek [7].

W analizie Pileri i wsp. (pacjenci powyżej 16. r.ż.) najczęstszą aberracją chromosomową była monosomia 7 (10,8%), następnie trisomia 8 (10,4%) i rearanżacja MLL (8,5%) [8]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Alexiev i wsp. (pacjenci powyżej 25. r.ż.), najczęściej występowała translokacja t(8;21)(p22,q22), a na drugim miejscu inwersja chromosomu 16 [9]. W analizie Kobayashi i wsp. dotyczącej grupy pediatrycznej z wyjściowo obecną manifestacją pozaszpikową AML, najczęściej stwierdzaną mutacją była inv(16) oraz zaburzenia genu 11q23 [10]. W analizie Clearhout i wsp. do najczęstszych nieprawidłowości genetycznych należały mutacje genów: *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *KMT2A-MLL3*, *JAK2 V617F* (n = 2) w postaci *de novo* oraz fuzja *BCR-ABL1* (n = 5) i rearanżacje *KMT2A* (n = 2) w przypadkach wtórnych do AML, MDs lub zespołów mieloproliferacyjnych. W 39% przypadków postaci wtórnej występował kariotyp złożony [11].

Dane literaturowe są spójne co do związku poszczególnych mutacji z niektórymi lokalizacjami MS. Translokacja t(8;21)(p22,q22), AML1-ETO jest charakterystyczna dla lokalizacji oczodołowej guza i częściej występuje u dzieci. Trisomia chromosomu 8 jest częstsza u pacjentów z manifestacją skórną MS, natomiast inwersja chromosomu 16 u chorych z lokalizacją wewnątrzbrzuszną guza [12, 13].

Niewiele danych istnieje w literaturze na temat zaburzeń molekularnych w MS. Fallini i wsp. wykazali retrospektywnie obecność mutacji NPM1 u 15% pacjentów z MS, wykorzystując bloczki parafinowe i przeciwciała anty-NPM1 [14]. Ciekawą propozycję badawczą przedstawili Kamran Mirza i wsp., którzy do wykrycia nieprawidłowości genetycznych zastosowali metodę analizy mikromacierzy chromosomalnych (*chromosomal microarray analysis* – CMA),

wykorzystując wycinki parafinowe z biopsji guza od 6 pacjentów z rozpoznaną izolowaną postacią MS. Zaletą takiej techniki jest możliwość analizy genetycznej preparatów, pomimo braku świeżego materiału z biopsji, który jest konieczny do wykonania badań z zastosowaniem techniki FISH [15].

W procesie diagnostycznym istotna jest również dokładna diagnostyka obrazowa guza. Przydatne są badania TK, MRI, ale opisano również korzyści z wykonania badania PET. Wykazuje ono czułość dla MS

i może okazać się przydatne w celu wykrycia wszystkich ognisk choroby; może również stanowić dobre narzędzie do oceny odpowiedzi na leczenie [16, 17].

Podsumowując, ustalenie prawidłowego pełnego rozpoznania w przypadku pacjenta z MS wymaga szerokiej diagnostyki – z jednej strony dokładnej oceny obrazowej, immunohistochemicznej, cytogenetycznej i molekularnej guza, a z drugiej strony jednoczesowej pełnej diagnostyki szpiku kostnego.

PIŚMIENNICTWO

- Wilson C.S., Medeiros L.J.: Extramedullary manifestations of myeloid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 219-239.
- Kudva R., Monappa V., Solanke G. i wsp.: Myeloid sarcoma. A clinicopathological study with emphasis on diagnostic difficulties. *J Cancer Res Ther* 2017; 13 (6): 989-993.
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. i wsp.: The 2008 revision of World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.
- Hagen P.A., Singh Ch., Hart M. i wsp.: Differential diagnosis of isolated myeloid sarcoma. A case report and review of the literature. *Hematol Rep* 2015; 7 (2): 5709.
- Klco J.M., Welch J., Nguyen T. i wsp.: State of art in myeloid sarcoma. *Int J Lab Hem* 2011; 33: 555-565.
- Seifert R.P., Bulkeley W., Zhang L. i wsp.: A practical approach to diagnose soft tissue myeloid sarcoma preceding or coinciding with acute myeloid leukemia. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18 (4): 253-260.
- Kaur V., Swami A., Alapat D.: Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years. *Hematology* 2018; 23 (1): 17-24.
- Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C. i wsp.: Myeloid sarcoma. Clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2007; 21: 340-350.
- Alexiev B.A., Wang W., Ning Y. i wsp.: Myeloid sarcomas. A histologic, immunohistochemical, and cytogenetic study. *Diagn Pathol* 2007; 31 (2): 42.
- Kobayashi R., Tawa A., Hanada R. i wsp.: Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (4): 393-398.
- Claerhout H., Van Aelst S., Melis C.: Clinicopathological characteristics of de novo and secondary myeloid sarcoma. A monocentric retrospective study. *Eur J Haematol* 2018; 100(6): 603-612.
- Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. i wsp.: Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma. A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (4): 519-524.
- Zhang X.H., Zhang R., Li Y.: Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome. Case report and review of literature. *Leuk Res* 2010; 34 (7): 958-961.
- Falini B., Lenze D., Hasserjian R. i wsp.: Cytoplasmic mutated nucleophosmin (NPM) defines the molecular status of a significant fraction of myeloid sarcomas. *Leukemia* 2007; 21 (7): 1566-1570.
- Mirza M.K., Sukhanowa M., Stölzel F. i wsp.: Genomic aberrations in myeloid sarcoma without blood or bone marrow involvement. Characterization of formalin-fixed paraffin-embedded samples by chromosomal microarrays. *Leuk Res* 2014; 38: 1091-1096.
- Stölzel F., Röllig C., Radke J. i wsp.: ¹⁸F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1552-1556.
- Pan Y., Tao Y., Fu C. i wsp.: Assessment of PET/CT in multifocal myeloid sarcomas with loss of TET2: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (10): 13630-13634.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. KATARZYNA DERWICH

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel.: 61 849 14 47, faks: 61 847 43 56
e-mail: kderwich@poczta.onet.pl