

Nowotwory mieloproliferacyjne

Nowotwory mieloproliferacyjne

Definicja:

- klonalne choroby będące następstwem nowotworowej transformacji krwiotwórczej komórki macierzystej, z nadmierną proliferacją jednej lub więcej linii mieloidalnych w szpiku

Cechy wspólne

- zwiększenie liczby granulocytów i/lub krwinek czerwonych i/lub płytek we krwi obwodowej
- Splenomegalia: sekwestracji nadmiaru komórek krwi, pozaszpikowe krwiotworzenie lub nacieki białaczkowe
- progresja w zwłóknienie szpiku lub transformacja w ostrą białaczkę

Nowotwory mieloproliferacyjne

- **Przewlekła białaczka szpikowa**
- **Czerwienica prawdziwa**
- **Nadpłytkowość samoistna**
- **Pierwotne zwłóknienie szpiku**
- **Przewlekła białaczka eozynofilowa**
- **Przewlekła białaczka neutrofilowa**
- **Nowotwór mieloproliferacyjny niesklasyfikowany**

WHO 2016

Przewlekła białaczka szpikowa

Definicja

- Nowotwór mieloproliferacyjny, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku, zawierającej nieprawidłowy gen *BCR-ABL1*
- Gen fuzyjny *BCR-ABL1* powstaje wskutek wzajemnej translokacji między chromosomami 9 i 22 pary i znajduje się na chromosomie 22 (chromosom Philadelphia Ph)
- Gen fuzyjny *BCR-ABL1* jest obecny we wszystkich liniach mieloidalnych, a także w części komórek limfoidalnych
- Gen fuzyjny *BCR-ABL1* koduje białko o aktywności kinaz tyrozynowej co prowadzi do
 - wzmożonej proliferacji nowotworowej komórki macierzystej
 - zahamowania apoptozy
 - zaburzonej funkcji integryn, powodując upośledzenie adhezji komórek białaczkowych do podścieliska szpiku

Epidemiologia

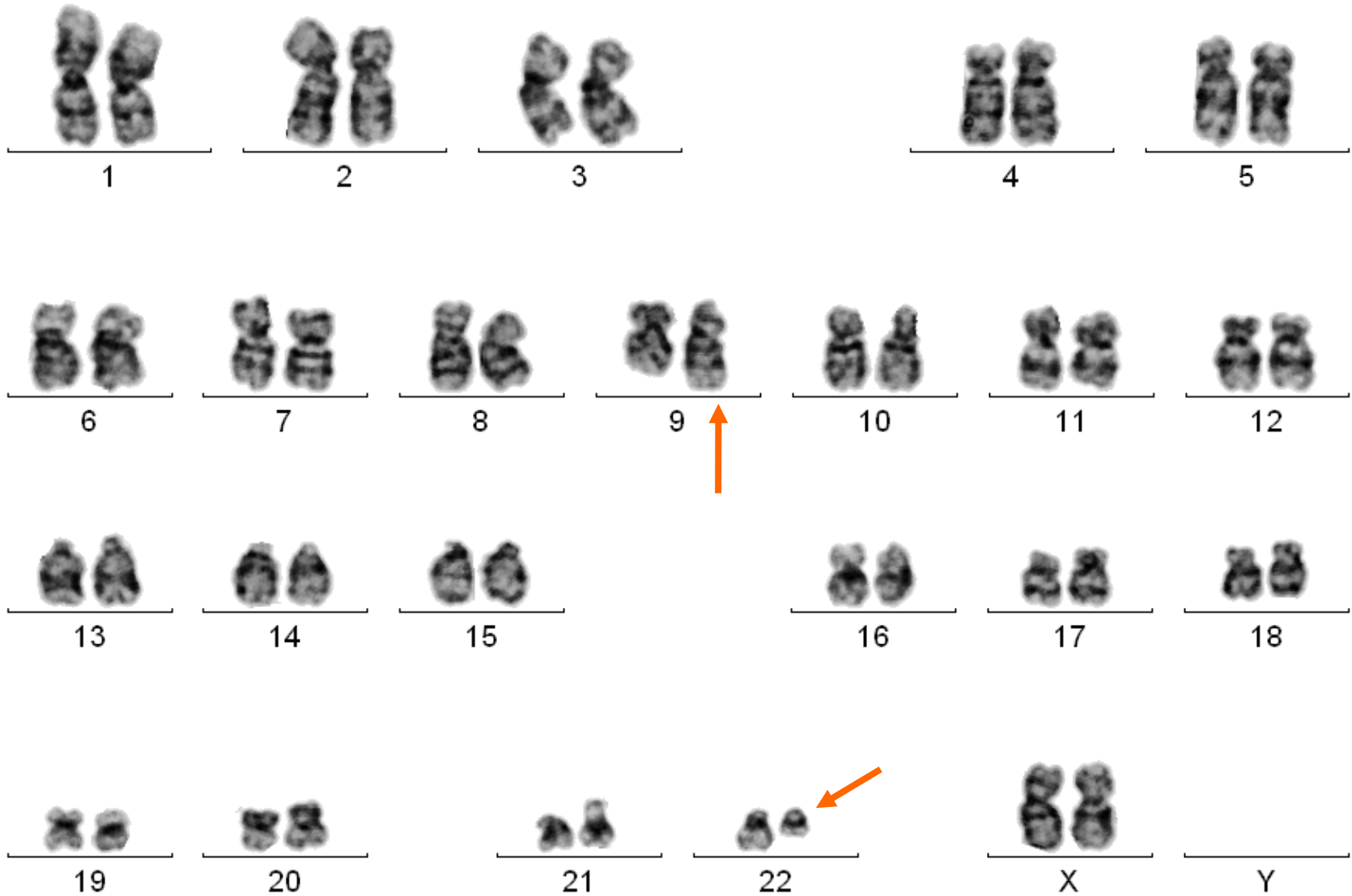
- Częstość występowania 0,72-1,02/ 100 000 populacji rocznie
- Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (1,3:1)
- Może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowania przypada na 4 i 5 dekadę życia

Przebieg i objawy kliniczne

- Faza przewlekła
 - bezobjawowo u około 20-40% chorych (rozpoznanie przypadkowe)
 - osłabienie, spadek masy ciała, poty nocne, objawy związane ze splenomegalią, zaburzenia widzenia, bóle głowy
- Faza akceleracji
 - stany gorączkowe, bóle kostne, osłabienie, skaza krwotoczna, bóle brzucha związane z powiększającą się dynamicznie śledzioną
- Faza blastyczna
 - objawy jak w ostrej białaczce

Diagnostyka

- Morfologia i rozmaz krwi obwodowej
 - Leukocytoza z szeregiem rozwojowym granulocytów w rozmazie krwi obwodowej (metamielocyty, mielocyty, promielocyty, mieloblasty) oraz zwiększonym odsetkiem bazofilów, eozynofilów i niekiedy erytroblastów
 - Nadpłytkowość (często)
- Badania biochemiczne:
 - Zwiększone stężenie kwasu moczowego i aktywności LDH
- USG jamy brzusznej
 - Splenomegalia
- Mielogram i trepanobiopsja
 - Szpik bogatokomórkowy ze zwiększonym odsetkiem komórek linii granulocytarnej i megakariocytarnej, zwiększone włóknienie retikulino- i neoangiogeneza. Odsetek blastów i bazofili definiuje fazę choroby
- Badanie cytogenetyczne metodą klasyczną i/lub FISH i/lub badanie molekularne PCR
 - Chromosom Philadelphia (Ph) – t(9;22)(q34;q11)
 - Rearanżacja *BCR-ABL1*



Diagnostyka

- Kryteria fazy akceleracji (European LeukemiaNet - ELN)
 - blasty we krwi obwodowej lub szpiku 15-29%
 - bazofilia krwi $\geq 20\%$
 - małopłytkowość < 100 G/l (nie związana z leczeniem)
 - nadpłytkowość > 1000 G/l (oporna na leczenie)
 - klonalna ewolucja cytogenetyczna (dodatkowe aberracje chromosomowe)
- Kryteria kryzy blastycznej (ELN)
 - odsetek blastów $\geq 30\%$
 - pozaszpikowe nacieki białaczkowe

Modele rokownicze

- **Modele rokownicze służą do przewidywania czasu do wystąpienia progresji choroby do przełomu blastycznego**
- **Powszechnie uznane modele rokownicze (wskaźnik Sokala, wskaźnik Hasforda, Eutos) uwzględniają następujące parametry:**
 - **wiek chorego**
 - **wielkość śledziony**
 - **odsetek blastów w krwi obwodowej**
 - **liczbę płytek krwi**
 - **odsetek bazofili i eozynofili w krwi**

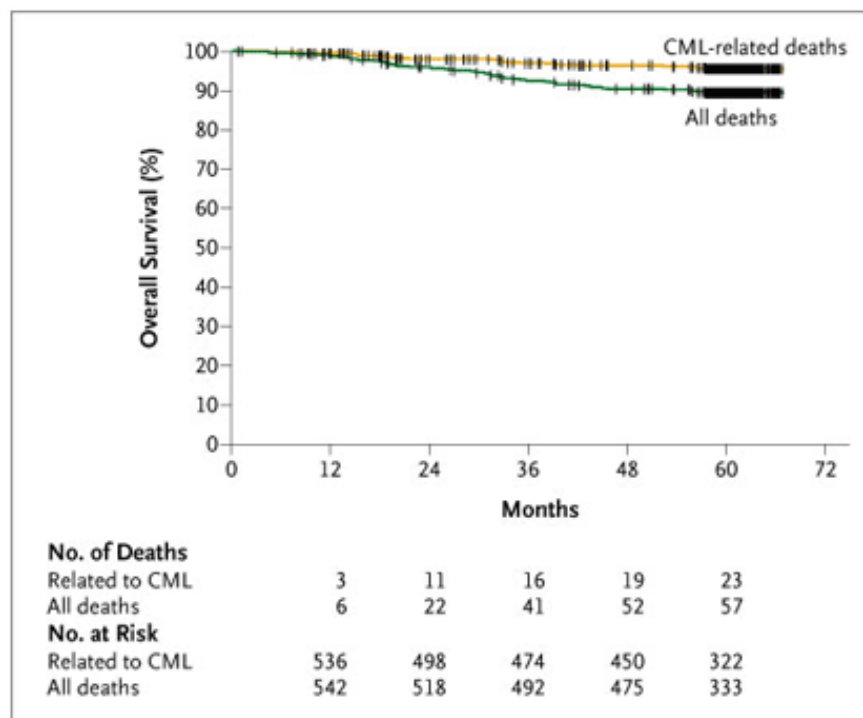
Leczenie

- **Celem leczenia jest jak najszybsza redukcja liczby komórek białaczkowych z genem *BCR-ABL1*. Prowadzi to do wydłużenia przeżycia i zapobiega progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby**
- **Leczenie jest zależne od fazy choroby**
- **Zasady leczenia i kryteria odpowiedzi na leczenie oraz zasady monitorowania chorych w Polsce zostały opracowane w oparciu o rekomendacje ELN**

Leczenie

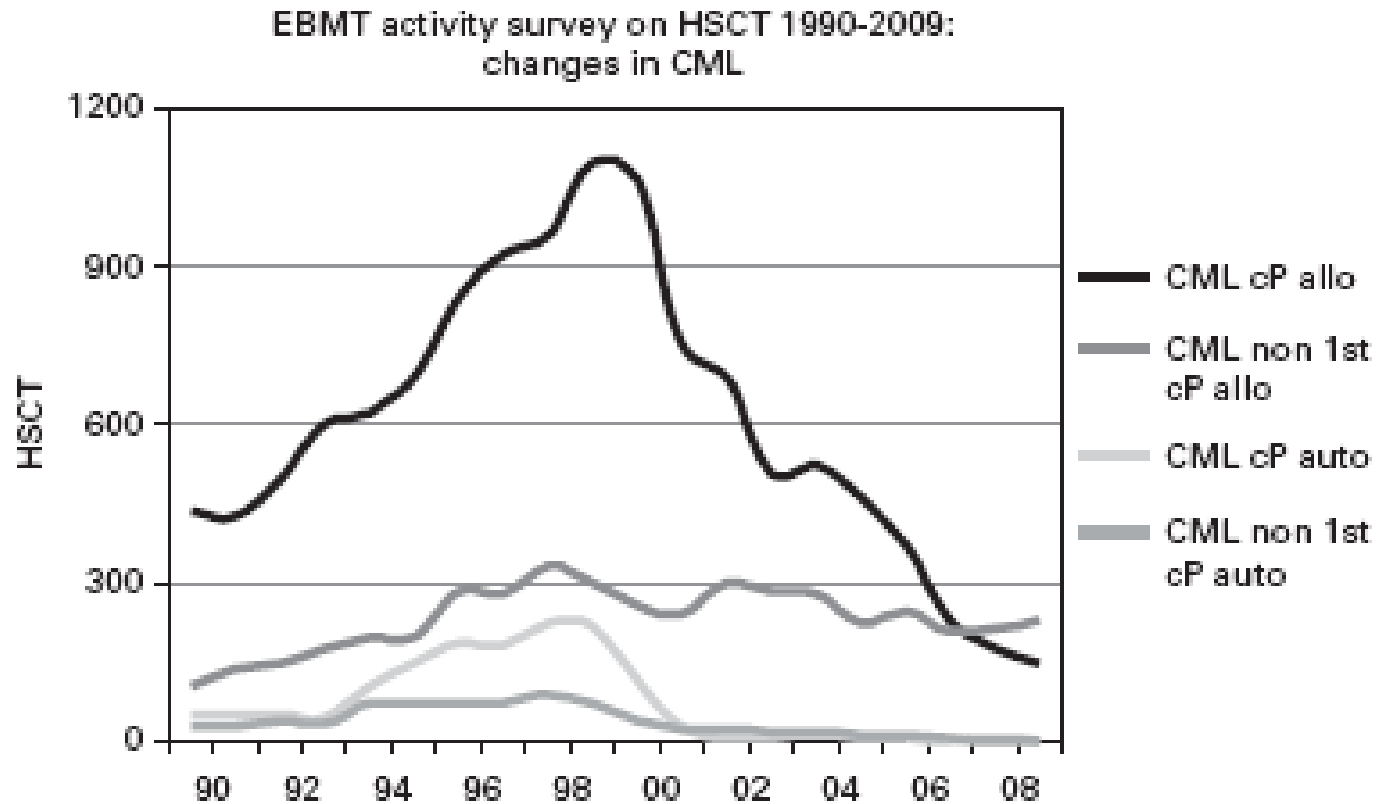
- Faza przewlekła
 - Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) – imatynib, dazatynib, nilotynib
 - Leczenie drugiej lub kolejnej linii
 - Diagnostyka przyczyn oporności lub utraty odpowiedzi
 - TKI drugiej i kolejnych generacji (dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib), interferon alfa, leki eksperymentalne, transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloSCT)
- Faza akceleracji
 - Inhibitory kinazy tyrozynowej
 - alloSCT
- Faza blastyczna
 - Inhibitory kinazy tyrozynowej +/- chemioterapia intensywna + alloSCT

IRIS: International Randomized Study of IFN+AraC vs STI571



**Przeżycie chorych leczonych za pomocą imatynibu (STI571)
Wieloletnia obserwacja pacjentów badania IRIS
O'Brien et al.; N Engl J Med. 2003, Druker et al.; N Engl J Med. 2006**

AlloSCT w przewlekłej białaczce szpikowej



Liczba alloSCT w przewlekłej białaczce szpikowej.

Gratwohl et al. BMT 2011

Leczenie

Powodzenie leczenia zależy od właściwego monitorowania choroby na poziomie

- Hematologicznym
 - ustąpienie objawów ogólnych
 - ustąpienie splenomegalii
 - morfologia: normalizacja
 - rozmaz krwi obwodowej: normalizacja
- Cytogenetycznym
- Molekularnym

Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej

Odpowiedź cytogenetyczna	Odsetek komórek Ph ⁺ w szpiku
całkowita	0
większa	1 - 35
mniejsza	36 - 95
brak	> 95

Kryteria odpowiedzi molekularnej

Całkowita odpowiedź molekularna	Brak transkryptu bcr/abl w reakcji jakościowego PCR
Większa odpowiedź molekularna	> 3-log redukcja transkryptu bcr/abl w stosunku do wyjściowego w badaniu ilościowym PCR

Czerwienica prawdziwa

Definicja

nowotwór mieloproliferacyjny cechujący się klonalną proliferacją krwiotwórczej komórki macierzystej i charakteryzujący się zwiększoną produkcją komórek czerwonych, niezależną od fizjologicznych mechanizmów regulujących erytropoezę

Epidemiologia

- Zapadalność 2,5/100 000 populacji rocznie
- Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (1-2:1)
- Mediana wieku w chwili rozpoznania 60-65 lat

Objawy kliniczne

- **Bóle, zawroty głowy**
50%
- **Uporczywy świąd skóry** **50%**
- **Erytromelalgia**
30%
- **Zwiększona potliwość, osłabienie** **30%**
- **Powikłania zakrzepowo-zatorowe** **20-80%**
 - zakrzepica tętnicza naczyń mózgowych i naczyń wieńcowych
 - zakrzepica żylna - nietypowe lokalizacja: zakrzepica żył krezkowych, żyły śledzionowej, wrotnej
- **Powikłania krwotoczne** **15%**

Kryteria rozpoznania

- Kryteria większe
 - Hb > 16,5 g/dl (M) Hb > 16,0 g/dl (K) lub Ht > 49% (M) Ht > 48% (K) lub zwiększona masa krążących erytrocytów
 - Mutacja V617F *JAK2* lub defekt molekularny o podobnym znaczeniu czynnościowym np. mutacja *JAK2* w eksonie 12
 - Szpik bogatokomórkowy z cechami trójukładowej proliferacji (linia erytro-, granulo- i megakariocytowa)
- Kryteria mniejsze
 - Stężenie erytropetyny w surowicy poniżej normy

Przyczyny wtórnej nadkrwistości

- Hipoksemia:
 - sinicze wady serca
 - przewlekłe choroby układu oddechowego
 - zespół bezdechu sennego
 - przebywanie na dużej wysokości
- Choroby nerek: **torbiele nerek, wodonercze, stan po przeszczepieniu nerki**
- Nowotwory: **wątroby, mózdzku, gruczolaki nadnercza, guz chromochłonny nadnerczy, mięśniaki macicy**
- Zaburzenia endokrynologiczne: **hiperaldosteronizm**

Rokowanie

- Średni czas życia chorych 8-26 lat
- Większość chorych umiera z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwotocznych (45%)
- U około 3% chorych rozwija się zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka – mediana czasu do transformacji: 10,8 lat
- U części chorych choroba ewoluuje w kierunku wtórnej mielofibrozy

Leczenie

- Modyfikacja czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych
- Krwiopusty: **200-500 ml powtarzane do czasu normalizacji wartości hematokrytu (Ht) <45%**
- Leczenie antyagregacyjne: **kwas acetylosalicylowy (ASA; 75-100 mg)**
- Leki mielosupresyjne
 - **Hydroksykarbamid 500-2000 mg dziennie**
 - **Interferon alfa**
 - **Busulfan, Melfalan**
 - **Inhibitory *JAK1* i *JAK2***
- Inne leki i metody
 - **Fosfor radioaktywny ³²P**
 - **Pipobroman**
- Leczenie objawowe
 - **Leczenie hiperurykemii: allopurynol**
 - **Leczenie świądu skóry: cyproheptadyna, paroksetyna, PUVA**

Nadpłytkowość samoistna

Definicja

- **Choroba z grupy nowotworów mieloproliferacyjnych cechująca się zwiększoną liczbą płytek krwi, wywołaną klonalnym rozrostem megakariocytów**

Epidemiologia

- **Częstość występowania: 1,5/100 000 populacji rocznie**
- **Mediana wieku zachorowania: 60 lat**

Objawy kliniczne

- **Bezobjawowo** **50%**
- **Powikłania zakrzepowo-zatorowe** **10-25%**
 - zakrzepica żylna i tętnicza o różnej lokalizacji
- **Objawy skazy krwotocznej** **6%**
- **Erytromelalgia**
85%
- **Splenomegalia** **25%**

Kryteria rozpoznania

- Kryteria większe
 - Liczba płytek krwi ≥ 450 G/L
 - Proliferacja linii megakariocytowej w szpiku. Brak wyraźnej proliferacji lub przesunięcia w lewo w liniach granulocytowej i czerwonokrwinkowej
 - Mutacje V617F genu *JAK2*, *CALR*, *MPL*
 - Brak kryteriów diagnostycznych:
 - Czerwieńca prawdziwa
 - Przewlekła białaczka szpikowa
 - Mielofibroza
 - Zespołu mielodysplastycznego
- Kryteria mniejsze
 - Brak wykładników wtórnej nadpłytkowości
 - Obecność markerów klonalności

Przyczyny wtórnej nadpłytkowości

- **ostra utrata krwi**
- **niedobór żelaza**
- **stan po splenektomii**
- **nowotwory (płuc, trzustki)**
- **przewlekłe choroby zapalne i infekcyjne**
- **alkoholizm**
- **polekowo**
- **stali dawcy krwi**

Leczenie

- **Wszyscy chorzy**
 - **leczenie odwracalnych chorób i stanów sprzyjających powikłaniom naczyniowym (nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, otyłość, hipercholestrolemia)**
- **Chorzy z wysokim ryzykiem powikłań naczyniowych (wiek > 60 lat, liczba płytek powyżej 1500 G/L, epizod zakrzepowy w wywiadzie)**
 - **Hydroksykarbamid + kwas acetylosalicylowy (ASA; 75-100 mg/dobę)**
 - **Anagrelid lub interferon alfa (leczenie drugiej linii)**
- **Chorzy z ryzykiem pośrednim powikłań naczyniowych (wiek 40-60 lat, brak czynników wysokiego ryzyka)**
 - **ASA +/- hydroksykarbamid (u wybranych chorych)**
- **Chorzy z małym ryzykiem powikłań naczyniowych (< 40 lat)**
 - **ASA**

Pierwotne zwłóknienie szpiku (mielofibroza)

Definicja

• Nowotwór mieloproliferacyjny charakteryzujący się klonalną proliferacją atypowych megakariocytów wydzielających czynniki wzrostowe, wpływające na postępujący rozplam włókien łącznotkankowych w jamach szpikowych, niewydolność hematopoezy i występowanie ognisk metaplazji pozaszpikowej

Epidemiologia

- Choroba rzadko występująca: 0,5-1,5/100000 populacji/ rok
- Mediana wieku chorych 65 lat

Objawy kliniczne

- **Bezobjawowa** **15-30%**
- **Objawowa**
 - osłabienie i uczucie zmęczenia **50-70%**
 - objawy splenomegalii **25-50%**
 - spadek wagi, nocne poty, stany gorączkowe **5-20%**
 - bóle kostne i tkliwość opukowa kości **15%**
 - świąd skóry **15%**
 - powikłania zakrzepowo-zatorowe **13%**
 - krwawienia

Badania diagnostyczne

- Morfologia
 - niedokrwistość,
 - leukocytoza (faza przedfibrotyczna)
 - trombocytoza (faza przedfibrotyczna)
- Rozmaz krwi: **odczyn leukoerytroblastyczny, krwinki czerwone w kształcie łzy, erytroblasty, anizocytoza, poikilocytoza**
- Biopsja aspiracyjna szpiku: „**pusta biopsja**”
- Trepanobiopsja: **włóknienie retikulinowe i kolagenowe, przebudowa beleczek kostnych**
- Badania cytogenetyczne (30-50%): **del(13q), del(20q), trisomia 8, trisomia 9, del(12p), trisomia 1q**
- Badania molekularne: **mutacja V617F genu *JAK2*, mutacja *MPL*, mutacja *CALR***

Kryteria diagnostyczne

- Kryteria większe
 - Proliferacja w linii megakariocytowej z atypią oraz włóknienie retikulinowe lub kolagenowe w szpiku
 - Brak kryteriów diagnostycznych czerwienicy prawdziwej, przewlekłej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych i innych nowotworów mieloidalnych
 - Mutacje V617F genu *JAK2*, *MPL*, *CALR*
 - Wykluczenie reaktywnego zwłóknienia szpiku
- Kryteria mniejsze
 - Leukoerytroblastoza krwi
 - Leukocytoza > 11 k/uł
 - Anemia
 - Splenomegalia
 - Wzrost aktywności LDH

Niekorzystne czynniki rokownicze

- **Wiek > 65 lat**
- **Niedokrwistość Hb < 10 g/dl**
- **Leukocytoza krwi > 25 k/uł**
- **Blasty krwi obwodowej > 1%**
- **Płytki krwi < 100 G/l**
- **Objawy ogólne (gorączka, spadek masy ciała)**
- **Zależność od przetoczeń krwi**
- **Niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23)**

Leczenie

- Transplantacja allogenicznych komórek hematopoetycznych
- Inhibitory JAK2
 - **Ruksolitynib**
 - **Momelotynib**
- Leki mielosupresyjne
 - **Hydroksykarbamid**
 - **Interferon alfa**
 - **Busulfan, melfalan, kladrybina**
- Leki hormonalne
 - **Androgeny**
 - **Kortykosteroidy**
- Napromienianie śledziony
- Splenektomia