

# **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**

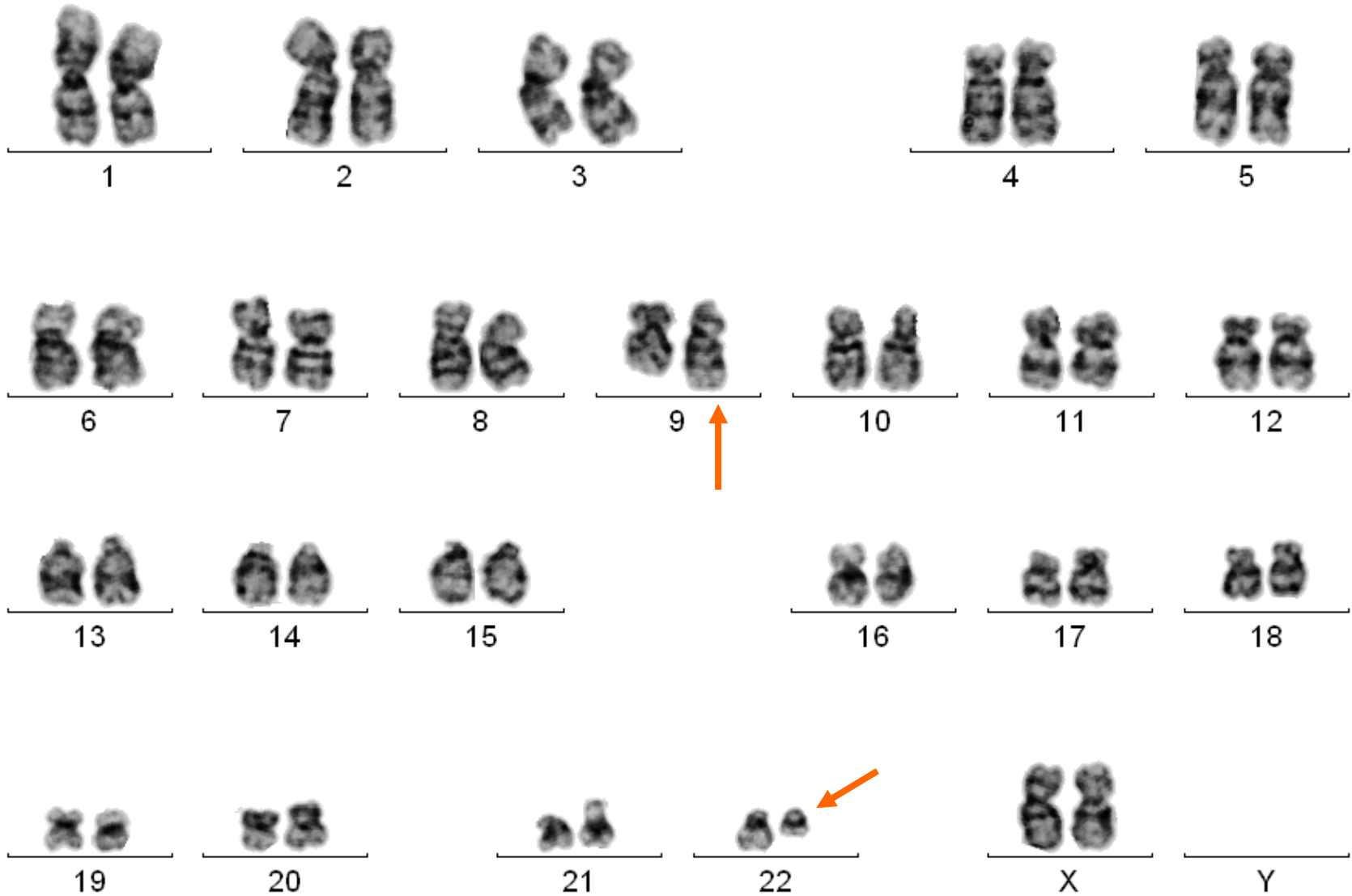
- stany gorączkowe, bóle kostne, osłabienie, skaza krwotoczna, bóle brzucha związane z powiększającą się dynamicznie śledzioną

- **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 retikulinowe 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)

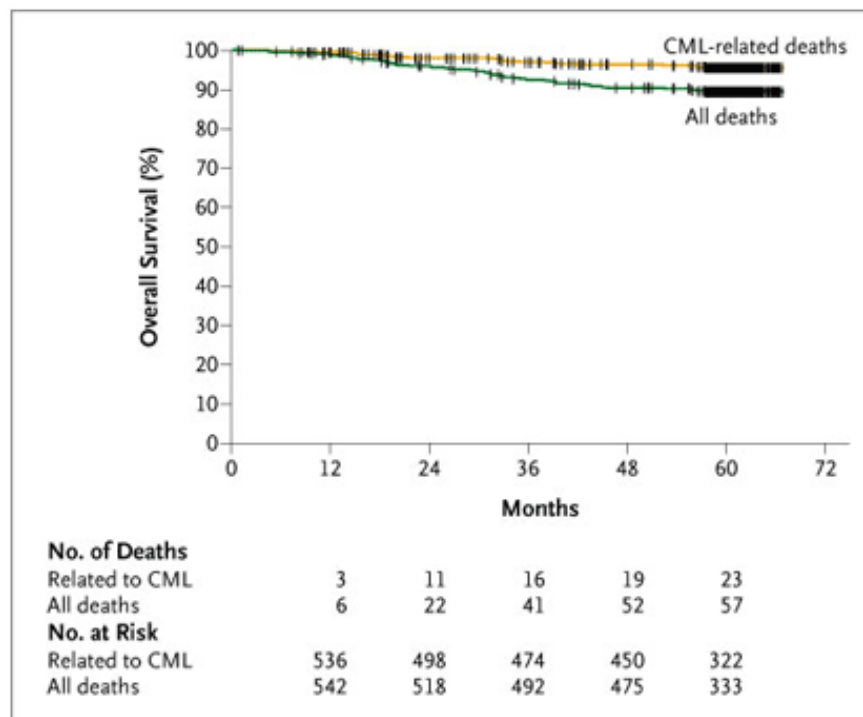
- **Faza akceleracji**

- Inhibitory kinazy tyrozynowej
- alloSCT

- **Faza blastyczna**

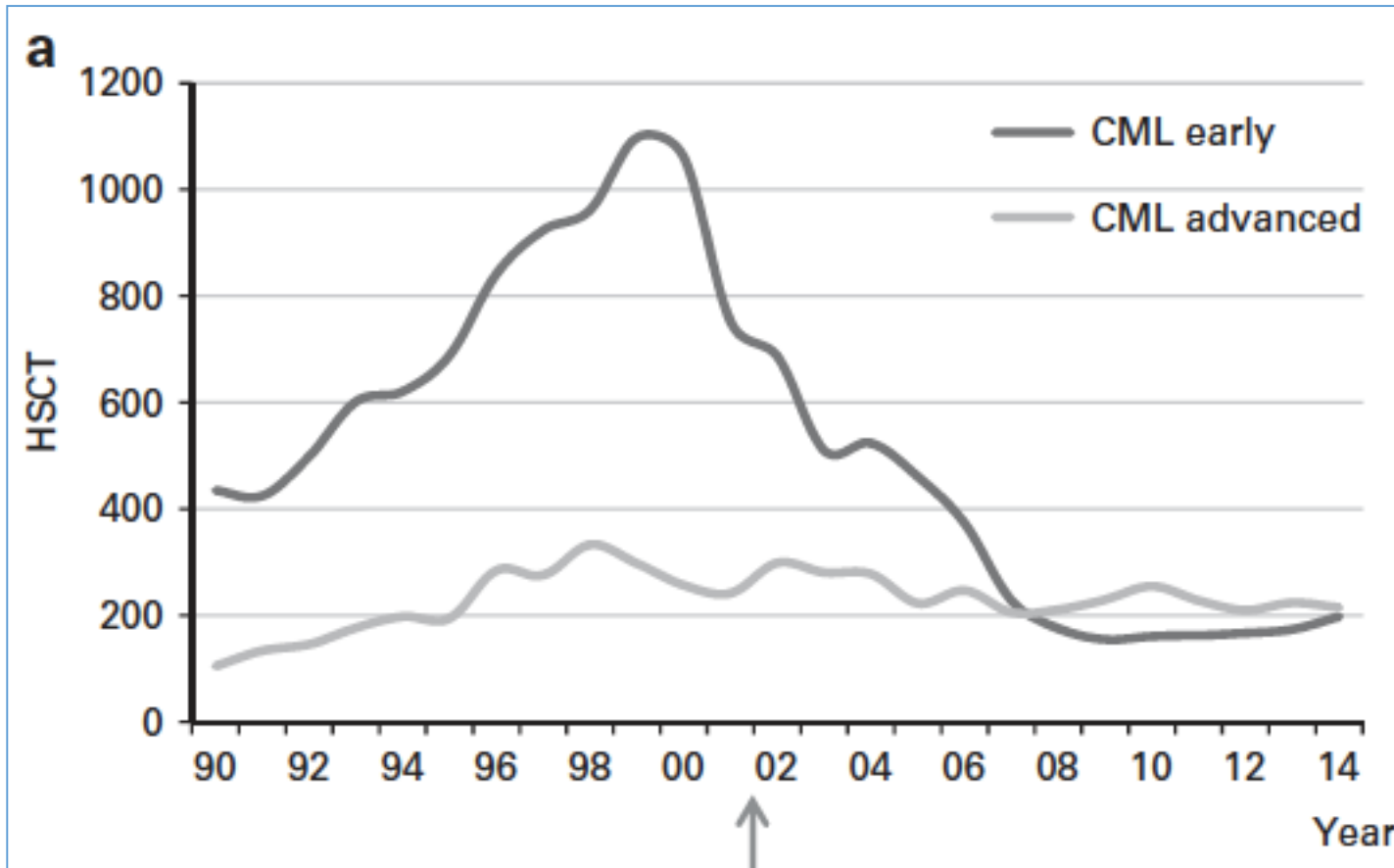
- Inhibitory kinazy tyrozynowej +/- chemioterapia intensywna + alloSCT

# 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.

Passweg et al. BMT 2017

# 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

<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>	<b>Odsetek komórek Ph+ w szpiku</b>
<b>całkowita</b>	<b>0</b>
<b>większa</b>	<b>1 - 35</b>
<b>mniejsza</b>	<b>36 - 95</b>
<b>brak</b>	<b>&gt; 95</b>



# Kryteria odpowiedzi molekularnej

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

# Czerwieńca 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 kręzkowych, 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:**
  - siniczne 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**
- **Krwiouputy:** 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  $^{32}\text{P}$
  - 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  $\geq 450$  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:
  - Czerwienica 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 grupy wysokiego ryzyka (wiek > 60 lat, liczba płytek powyżej 1500 G/L, epizod zakrzepowy lub krwotwoczny w wywiadzie)**
  - Hydroksykarbamid + kwas acetylosalicylowy (ASA; 75-100 mg/dobę)
  - Anagrelid lub interferon alfa (leczenie drugiej linii)
- **Chorzy z grupy niskiego ryzyka**
  - ASA

# Pierwotne zwłóknienie szpiku (mielofibroza)

## Definicja

- Nowotwór mieloproliferacyjny charakteryzujący się klonalną proliferacją atypowych megakariocytów wydzielających czynniki wzrostowe, wpływające na postępujący rozplem 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

- Leukoerythroblastoza 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**