



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca pogładowa/Review

Pierwotna mielofibroza – przegląd metod leczniczych

Primary myelofibrosis – review of therapeutic methods

Maria Cioch*, Paweł Jarosz

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Kierownik: Dr hab. med. Marek Hus, Lublin, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- pierwotna mielofibroza
- JAK2
- ruxsolutynib

Keywords:

- Primary myelofibrosis
- JAK2
- Ruxolitinib

A B S T R A C T

Primary myelofibrosis (PMF) is a Ph-negative myeloproliferative neoplasm (MPN), that manifests bone marrow fibrosis, cytopenias, splenomegaly, and constitutional symptoms. The conventional therapeutic options for patients with PMF consist of management of anemia, use of cytoreductive and immunomodulatory agents, and splenectomy or splenic irradiation. Cure is only achievable through allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. The discovery of crucial role of JAK2 signaling in pathogenesis of PMF has resulting in new JAK2 inhibitor therapy, such ruxolitinib or other investigated molecules.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Pierwotna mielofibroza (Primary Myelofibrosis; PMF) należy wg klasyfikacji WHO nowotworów układu krwiotwórczego do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (Myeloproliferative Neoplasms; MPN), obok innych klasycznych przedstawicieli tej grupy: przewlekłej białaczki szpikowej (Chronic Myelogenous Leukaemia; CML), czerwienicy prawdziwej (Polycythemia Vera; PV), nadpłytkowości samoistnej (Essential Thrombocythemia; ET) i rzadziej rozpoznawanych chorób: przewlekłej białaczki neutrofilowej (Chronic Neutrophilic Leukaemia; CNL),

przewlekłej białaczki eozynofilowej (Chronic Eosinophilic Leukemia; CEL) i uogólnionej mastocytozy (Systemic Mastocytosis; SM) [1]. W grupie z włóknieniem w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV Myelofibrosis) i nadpłytkowości samoistnej (Post-ETP Myelofibrosis) nazywana jest mielofibrozą (Myelofibrosis; MF). PMF, podobnie jak inne MPN rozwija się w następstwie klonalnego rozrostu macierzystych komórek krwiotwórczych z zachowanym dojrzewaniem, ale z dominacją linii granulocytarnej i megakariocytarnej. Częstość występowania PMF wynosi

* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul Staszica 11, 20-81 Lublin, Polska. Tel.: +48 815345468.

Adres email: mariacioch@wp.pl (M. Cioch).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.001>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

1 przypadek na 100 000 mieszkańców w ciągu roku. Średnia wieku chorych wynosi 67 lat. Choroba występuje z równą częstością u mężczyzn i kobiet [2].

Patogeneza, obraz kliniczny, kryteria rozpoznawcze i czynniki prognostyczne

Główne cechy kliniczne PMF to: postępujące włóknienie szpiku, rozwój ognisk metaplastji szpikowej w śledzionie i wątrobie, skutkujące hepatosplenomegalią i pogłębiająca się w miarę trwania choroby cytopenia [3]. W przebiegu PMF wyróżnia się fazę prefibrotyczną i fibroosteosklerotyczną [1]. Wczesna faza prefibrotyczna charakteryzuje się powolnym, często utajonym początkiem, powiększaniem śledziony i zmianami w morfologii krwi, głównie pod postacią hiperleukocytozy z odmłodzeniem obrazu białokrwinkowego i trombocytozy. W zaawansowanej fazie fibroosteosklerotycznej obserwuje się narastanie hepatosplenomegalii, rozwijają się i pogłębiają w czasie cytopenie, pojawiają się objawy ogólne: osłabienie, poty, gorączka, chudnięcie, infekcje. Do obrazu klinicznego późnej fazy PMF należą: zmiany zakrzepowe i krwawienia. Istotnym postępowaniem w zrozumieniu patogenezy PMF było ustalenie funkcji kinazy JAK2, która należy do grupy niereceptorowych kinaz janusowych (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), nazwanych tak ze względu na obecność w ich budowie dwóch dużych domen białkowych, co przypomina głowę o dwóch twarzach rzymskiego boga Janusa [4]. Kinaza JAK2, w układzie z czynnikiem transdukcji STAT pośredniczy w przenoszeniu sygnałów od receptorów dla cytokin do jądra komórkowego. Droga JAK/STAT odgrywa główną rolę w proliferacji i przeżyciu komórek. W roku 2005 wykryto w obrębie genu dla domeny JAK2, mającej charakter kinazy regulującej, mutację JAK2 V617F. Obecność tej mutacji upośledza funkcję kinazy regulującej, wskutek czego kinaza tyrozynowa, tworząca główną domenę JAK2 działa w sposób niekontrolowany, co zaburza funkcję cytokin i sprzyja proliferacji komórek. Najważniejsze cytokiny odpowiedzialne za obraz kliniczny u chorych na PMF to: TNF- β , FGF, VEGF, a także IL-6, IL-8, IL-10, IL-16 i IL-2 [5]. Mutacja JAK2 V617F występuje u 95–97% chorych na PV i około połowy chorych na PMF i ET. Poza tym u chorych na PMF wykrywa się mutacje takich genów, jak: MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1 i EZH2 [6, 7]. Kryteria rozpoznawcze PMF sformułowane przez WHO zawarto w tabeli I [1, 7].

PMF jest chorobą przewlekłą. Mediana przeżycia wynosi 69 miesięcy, co udowodniły wieloośrodkowe badania europejskie obejmujące grupę ponad 1000 chorych. Najczęstszą przyczyną zgonu jest transformacja do ostrej białaczki (31%), progresja choroby bez transformacji (19%), powikłania zakrzepowe (14%) i krwotoczne (5%) oraz poważne infekcje (10%) [2, 8]. W celu ustalenia prognozy u chorego z rozpoznaniem PMF posługujemy się jednym z kilku wskaźników prognostycznych (IPSS, DIPSS, DIPSS Plus). Za najbardziej precyzyjny uważany jest DIPSS Plus (Dynamic International Prognostic Score System Plus), który uwzględnia: wiek >65 lat, występowanie objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny <10g%, liczbę krwinek białych >25 G/L, odsetek blastów we krwi >1%, liczbę płytek krwi < 100 G/L, konieczność transfuzji i niekorzystny kariotyp (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23, zmiany chromosomowe złożone). Zestawienie znanych obecnie wskaźników

Tabela I – Kryteria rozpoznawcze pierwotnej mielofibrozy
Table I – Diagnostic criteria for primary myelofibrosis

KRYTERIA DUŻE

1. Histologia szpiku: atypowe megakariocyty, rozplem włókien retikuliny i/lub kolagenowych; przy braku włóknienia – zwiększenie komórkowości szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i zmniejszoną erytropoezą
2. Brak kryteriów WHO dla innych nowotworów mieloidalnych
3. Obecność JAK2 V617F i/lub innego markera klonalności lub wykluczenie reaktywnego włóknienia

KRYTERIA MAŁE

1. Leukoerytroblastoza
2. Zwiększone stężenie LDH
3. Niedokrwistość
4. Splenomegalia

PMF: 3 kryteria duże + 2 małe

prognostycznych przedstawiono w tabeli II [2, 8]. Ocena wskaźnika prognostycznego u każdego chorego jest niezbędnym warunkiem aktualnie obowiązującego spersonalizowanego podejścia do leczenia PMF i ma szczególne znaczenie przy kwalifikacji do transplantacji komórek krwiotwórczych.

Leczenie pierwotnej mielofibrozy

Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na PMF dzielimy na nietransplantacyjne i transplantacyjne (Tab. III). Sposoby terapii nietransplantacyjne polegają na leczeniu niedokrwistości, leczeniu ograniczającym proliferację i splenomegalię oraz leczeniu wspomagającym.

Leczenie niedokrwistości

W leczeniu niedokrwistości stosuje się kortykosteroidy, androgeny (metenolon, metandrostenolon, oksymetolon,

Tabela II – Systemy prognostyczne w pierwotnej mielofibrozie

Table II – Prognostic scoring systems for primary myelofibrosis

CZYNNIK	IPSS	DIPSS	DIPSS PLUS
Wiek > 65 lat	+	+	+
Objawy ogólne	+	+	+
Hb < 10%	+	+	+
WBC > 25 G/L	+	+	+
Blasty we krwi >1%	+	+	+
PLT < 100 G/L			+
Konieczność transfuzji			+
Niekorzystny kariotyp			+
	1 punkt każdy	1 punkt każdy, ale Hb = 2 punkty	1 punkt każdy
Małe ryzyko – low risk (0 pkt): przeżycie 135 mies.			
Pośrednie I – intermediate risk I (1 pkt): przeżycie 95 mies.			
Pośrednie II – intermediate risk II (2 pkt): przeżycie 48 mies.			
Duże – high risk (≥ 3): przeżycie 27 mies.			
IPSS – Międzynarodowy System Prognostyczny (International Prognostic Score System).			
DIPSS –Dynamiczny Międzynarodowy System Prognostyczny (Dynamic International Prognostic Score System).			

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328284>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328284>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)