

Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy

Current therapy of primary myelofibrosis

Tomasz Wróbel

STRESZCZENIE

Pierwotna mielofibroza należy do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych o najgorszym rokowaniu, zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia, jak i jakości życia. Artykuł stanowi podsumowanie wiedzy dotyczącej czynników molekularnych i genetycznych związanej z rozwojem choroby, przedstawia także różne wskaźniki prognostyczne i kliniczne oraz możliwości terapii pierwotnej mielofibrozy.

Słowa kluczowe: pierwotna mielofibroza, przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

ABSTRACT

Primary myelofibrosis (PMF) belongs to chronic myeloid neoplasms with the worst prognosis in terms of survival and quality of life. This article summarizes current knowledge on molecular and cytogenetic factors related with PMF, presents various stratifications, clinical systems and therapeutic options.

Key words: primary myelofibrosis, chronic myeloproliferative neoplasms

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 16.04.2012
Zaakceptowano: 18.04.2012

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji
Szpiku AM we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski

Autor nie zgłasza konfliktu interesu

Adres do korespondencji
Dr hab. Tomasz Wróbel, prof. nadzw. AM
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław
tel.: 717842754
e-mail: tomasz.wrobel@am.wroc.pl

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2a): 107–112

Pierwotna mielofibroza (PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziona związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układu krwiotwórczego, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów tromboopoetyny [1, 2].

Ważnym, głównie ze względów rokowniczych, elementem diagnostyki różnicowej nowotworów mieloproliferacyjnych jest odróżnienie nadpłytkowości samoistnej od wczesnej, prefibrotycznej fazy PMF.

Rozróżnienie to opiera się na diagnostyce histologicznej. Możliwość prefibrotycznej PMF należy brać pod uwagę w przypadkach nadpłytkowości z towarzyszącą niedokrwistością, wzrostem aktywności LDH, leukoerytoblastozą czy splenomegalia [3, 4].

Zaburzenia cytogenetyczne

Zmiany cytogenetyczne występują u ok. 30% chorych. Należą do nich najczęściej trisomia chromosomu 8 (+8), delecja 13q-, 20q- oraz zaburzenia chromosomów 1, 7 i 9. W PMF aberracje chromosomalne mają znaczenie prognostyczne. Na niekorzystny profil cytogenetyczny składają się: złożony kariotyp, +8 lub zaburzenia inne niż izolowane +9, 13q-, 20q-. Ostatnio udowodniono także niekorzystny wpływ kariotypu monosomalnego na przeżycie wolne od białaczki i całkowite przeżycie [5, 6].

Zaburzenia molekularne

U 50–60% chorych stwierdza się obecność mutacji JAK2 V617F, u kolejnych 5–10% obecna jest mutacja MPL W515/K (*Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene*) odpowiedzialna za wzmożoną proliferację megakariocytów. Ponadto wykazano wiele innych niespecyficznych zaburzeń molekularnych, takich jak TET2 (*Ten-Eleven-Translocation-2*), ASXL1 (*Additional Sex Combs-Like 1*), IDH (*Isocitrate Dehydrogease*), EZH2

(*Enhancer of Zeste Homolog 2*). Zmiany te, podobnie jak mutacja JAK2 V617F, mają jednak prawdopodobnie charakter wtórny i nie leżą u molekularnego podłoża choroby [7, 8].

W PMF dochodzi do wzrostu stężeń wielu cytokin prozapalnych, takich jak Interleukina-8 (IL-8), IL-10, IL-15, IL-2R, czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor*; TNF α) oraz stymulujących angiogenezę, np. naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor*; bFGF) czy płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*; PDGF). Ich wzmożony poziom odpowiada za wystąpienie objawów systemowych i kacheksji, ma także niekorzystne znaczenie prognostyczne [5].

Rozpoznanie

Objawami sugerującymi rozpoznanie PMF może być niedokrwistość, zmiany w obrazie krwi obwodowej (pojawienie się form niedojrzałych układu granulocytarnego i czerwonekrwinkowego) oraz cechy hematopoezy pozaszpikowej (najczęściej splenomegalia). Rozpoznanie PMF opiera się na kryteriach WHO z 2008, na które składają się:

I. Kryteria większe:

1. W obrazie histologicznym proliferacja atypowych megakariocytów z towarzyszącym włóknieniem – proliferacją włókien kolagenowych i/lub retikuliny lub w przypadku braku włóknienia retikuliny (prefibrotyczna PMF) proliferacja atypowych megakariocytów ze wzmożoną komórkowością szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i często obniżoną proliferacją linii erytroblastycznej.
2. Brak kryteriów WHO dla przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy prawdziwej, zespołu mielodysplastycznego i innych rozrostów mieloidalnych.
3. Obecność mutacji JAK2V617F lub innych markerów klonalności lub wykluczenie odczynowego włóknienia szpiku.

II. Kryteria mniejsze:

1. Leukoerytroblastyczny obraz krwi.
 2. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
 3. Niedokrwistość.
 4. Splenomegalia stwierdzana palpacyjnie.
- Potwierdzenie rozpoznania wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów większych i dwóch mniejszych [9].

Problemy kliniczne związane z PMF

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ci-

gu 10 lat). O ile mediana przeżycia w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi około 10 lat. Chorobie często towarzyszy postępująca niedokrwistość wymagająca regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ograniczona skuteczność przetoczeń w PMF jest spowodowana hypersplenizmem, który niekiedy może prowadzić także do granulocytopenii z małopłytkowością. Hepatosplenomegalia powoduje ból i dyskomfort w jamie brzusznej oraz ucisk na jelita. Powiększenie tych narządów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawałów śledziony oraz nadciśnieniem wrotnym. Znaczna hepatosplenomegalia prowadzi także do ograniczenia sprawności chorego oraz kacheksji. Pozaszpikowa hematopoeza może wystąpić w lokalizacji innej niż wątrobowo-śledzionowa, powodując np. ucisk na rdzeń kręgowy, wysięki do jam ciała, powiększenie węzłów chłonnych czy nacieki skórne. W przebiegu PMF może wystąpić także leukocytoza i nadpłytkowość wraz z zaburzeniami krwotoczno-zakrzepowymi. Chorobie tej towarzyszy wydzielanie ww. cytokin odpowiedzialnych za tzw. objawy ogólne: osłabienie, gorączka, chudnięcie, świąd skóry, nocne poty, bóle kostno-mięśniowe [1, 2].

Wskaźniki prognostyczne

Zaproponowany w 2009 r. wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Scoring System* IPSS bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek >65 lat, poziom hemoglobiny <10 g/dl, liczbę leukocytów >25 G/l, obecność we krwi obwodowej >1% blastów oraz obecność objawów systemowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (0 czynników) z medianą przeżycia 11,3 roku, pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥ 3 czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest *Dynamic IPSS* (DIPSS), który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Najnowszą modyfikacją jest *DIPSS plus*, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny kariotyp. Według tego modelu mediana przeżycia chorych niskiego ryzyka (bez niekorzystnych czynników prognostycznych) wynosi ok. 15,4 roku, w grupie pośredniego ryzyka 1 (1 czynnik niekorzystny) ok. 6,5 roku, w grupie pośredniego ryzyka 2 (2 lub 3 czynniki ryzyka) ok. 2,9 roku, natomiast w grupie wysokiego ryzyka (4 lub więcej czynników niekorzystnych) jedynie 1,3 roku.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328467>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328467>

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