



# **Хронична миелоидна леукемија и останати миелопролиферативни неоплазми (МПН)**

н.вон.Проф. Д-р Ирина Пановска-Ставридис

Април, 2020



# СОДРЖИНА

- ❖ ОПШТО ЗА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗМИ
- ❖ ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА
- ❖ КЛАСИЧНИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗМИ
  - Полицитемија вера (ПВ)
  - Есенцијална тромбоцитоза (ЕТ)
  - Примарна миелофиброза(ПМФ)



## ДЕФИНИЦИЈА

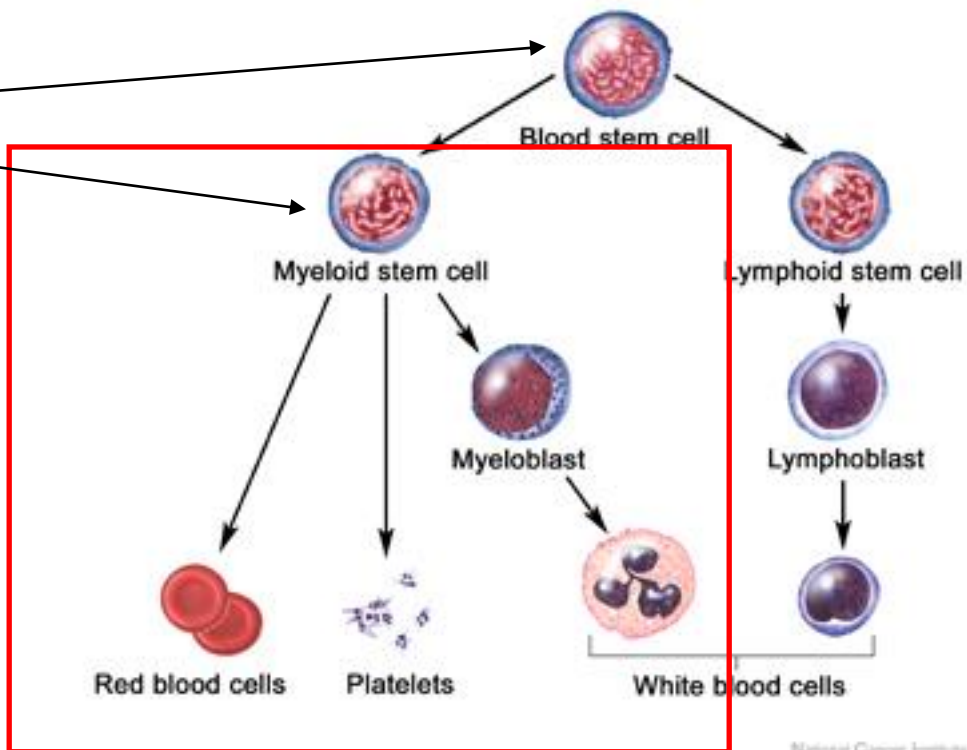
Миелопролиферативни неоплазми (МПН) се група на клонални миелоидни заболувања кои се јавуваат како резултат на стекната генетска промена во матичната хематопоетска клетка/раните миелоидни прогенитори, а се карактеризираат со пролиферација и зголемување на вредностите на една или повеќе миелодни (гранулоцитна, еритроидна и мегакариоцитна) крвни лози во периферната крв

# Приказ на хематопоетските прогенитори и МПН



Генетска мутација

Хематопоетски прогенитори и клетки кои имаат потенцијал да пролиферираат



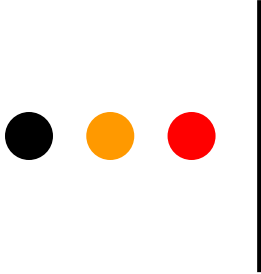
National Cancer Institute

Централна улога во нивната патогенеза има абнормалната активација на тирозин киназа зависните сигнални интраклеточни трансдукциони патишта. Мутацијата предизвикува конститутивна киназна сигнализација (независна од надворешни фактори и стимулации-цитокени)



## **Основна карактеристика:**

**Дисрегулирана, речиси автономна константна или прогресивна пролиферација на една или повеќе зрели хематопоеетски елементи**



ПРИКАЗ НА ЕНТИТЕТИ НА МПН, ПОДЕЛЕНИ ВРЗ ОСНОВА НА ПРЕДОМИНАНТНАТА ПРОЛИФЕРИРАНА ЗРЕЛА МИЕЛОИДНА ЛОЗА

ЕНТИТЕТ НА МПН	ПРЕДОМИНАНТНА КЛЕТОЧНА ЛОЗА
<i>ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА (ХМЛ)</i>	<b>ГРАНУЛОЦИТНА</b>
ПОЛИЦИТЕМИЈА ВЕРА (ПВ)	ЕРИТРОЦИТНА
ЕСЕНЦИЈАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЈА (ЕТ)	ТРОМБОЦИТНА
ПРИМАРНА МИЕЛОФИБРОЗА	ФИБРОБЛАСТНА
<i>ХРОНИЧНА НЕУТРОФИЛНА ЛЕУКЕМИЈА (ХНЛ)</i>	ГРАНУЛОЦИТНА
<i>ХРОНИЧНА ЕОЗИНОФИЛНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЕЛ), НЕПОИНАКУ КЛАСИФИЦИРАНА</i>	ЕОЗИНОФИЛНА
<i>НЕКЛАСИФИЦИРАНИ ХРОНИЧНИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛУВАЊА (НКМПН)</i>	НЕМА ПРЕДОМИНАНТНО ПРОЛИФЕРИРАНА ЛОЗА



# Класификација на МПН на Светската здравствена организација (СЗО) од 2016 год

1. Хронична миелоидна леукемија, Ph хромозом/BCR-ABL1 позитивна
2. Ph хромозом/BCR-ABL1 негативни, класични МПН
  - 2.1 Полицитемија вера (ПВ)
  - 2.2 Примарна миелофиброза (ПМФ)
    - 2.2.1 ПМФ, префибротична, рана фаза
    - 2.2.2 ПМФ, јасна фибротична фаза
  - 2.3 Есенцијална тромбоцитоза (ЕТ)
3. Хронична неутрофилна леукемија (ХНЛ)
4. Хронична еозинофилна леукемија, непоинаку класифицирана (ХЕЛ-НПС)
5. Миелопролиферативни неоплазми кои не можат да се класифицираат

Според класификацијата на СЗО од 2016 година групата на МПН ја сочинуваат седум ентитети



# Класификација на МПН на Светската здравствена организација (СЗО) од 2016 год

## Главни МПН

1. Хронична миелоидна леукемија BCR-ABL1 позитивни (+) 1.
  2. Полицитемија вера (ПВ)
  3. Есенцијална тромбоцитоза (ЕТ)
  4. Примарна миелофиброза (ПМФ)
- } Класични BCR-ABL1 негативни (-) МПН

## Ретки видови на МПН

5. Хронична неутрофилна леукемија (ХНЛ)
6. Хронична еозинофилна леукемија, непоинаку класифицирана (ХЕЛ-НПС)
7. Останати неклассифицирани МПН





# ЗАЕДНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Ефикасната хематопоеза, со релативно нормална и сочувана матурација на клетките

Коскената срцевина е хиперцелуларна без знаци за дисплазија

Зголемени вредности на леукоцити, еритроцити и/или тромбоцити во периферната крв

Екстрамедуларна хематопоеза

Зголемен број на фибробласти во коскената срцевина-фиброза



# ЗАЕДНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

## *КЛИНИЧКИ*

хепатомегалија и/или спленомегалија

екстрамедуларна хематопоеза

склоност кон појава на тромбози и крварења

зголемен ризик за трансформација во миелофироza/акутна леукемија



# ЗАЕДНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Незабележлив клинички почеток

Потенцијал клонално да еволуираат и да завршат со  
потполна инсуфициенција на коскената  
срцевина/фиброза

**или**

со прогресија во акутна бластна фаза на болеста



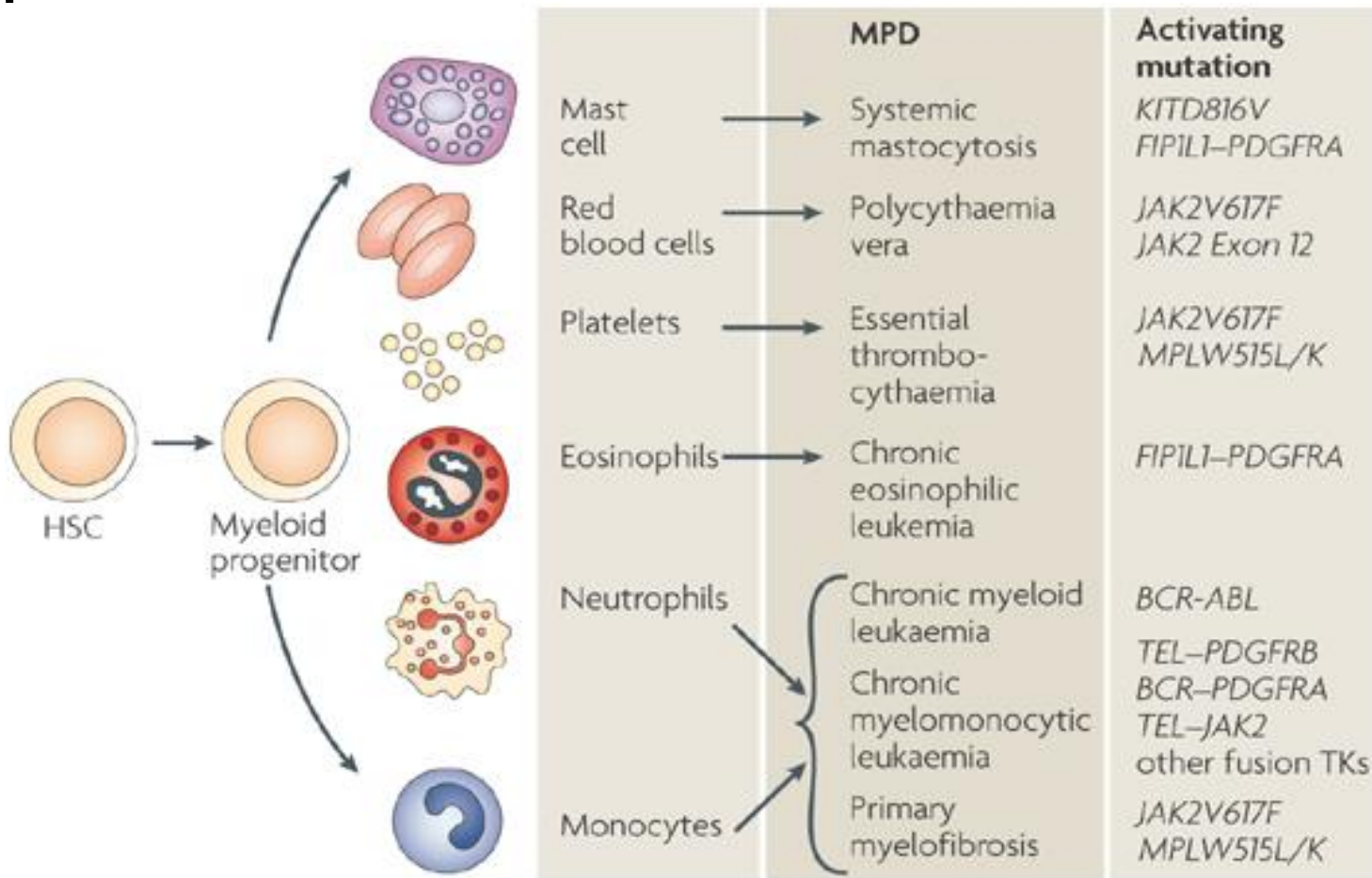
# ЗАЕДНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фенотипска хетерогеност која се должи на различна генетска основа:

Примарна експресија на миелоиден фенотип е одлика на ХМЛ, ХНЛ и ХЕЛ-НПС

Кај ПВ, ПМФ и ЕТ преобладава еритроидна или мегакариоцитна хиперплазија

# КЛОНАЛНИ ГЕНЕТСКИ АБНОРМАЛНОСТИ





## ДИЈАГНОСТИКА

Дијагностиката на пациентите со МПН е сложена и се базира на сооднос помеѓу низа клинички, лабораториски и фенотипски карактеристики кај секој пациент поединечно

Леукоцитоза, тромбоцитоза, еритроцитоза, екцесивна мегакариоцитна пролиферација, пролиферација на еритроидни прекурзори, миелофиброза и органомегалија може да се сретне кај сите ентитети на МПН.



## ДИЈАГНОСТИКА

Можни се трансформации и преодни форми од еден во друг ентитет на МПН

Постои сличност помеѓу раните стадиуми на МПН и реактивните миелопролиферации (леукоцитоза, тромбоцитоза)

МПН може морфолошки да се препокриваат со некои типови на миелодиспластични синдроми (МДС)

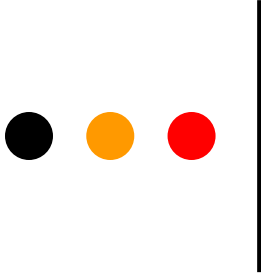


## ДИЈАГНОСТИКА

Детекција на фузиониот онкоген **BCR/ABL1** во корелација со карактеристични морфолошки и клинички наоди овозможува недвосмислена дијагноза на **ХМЛ**

Кај останатите ентитети на МПН не е идентификуван хромозомски или молекуларен маркер, еквивалентен на **BCR/ABL1** кај **ХМЛ**, иако кај нив се детектираат бројни рекурентни генетски абнормалности (**дијагноза на исклучување**)

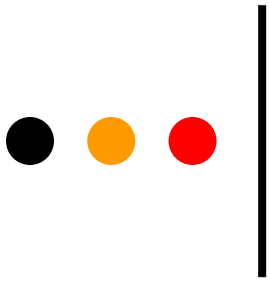




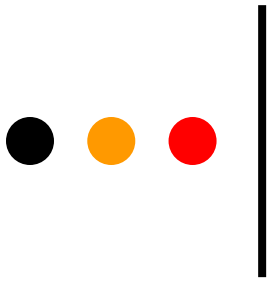
## Поделба на мутациите кои се вклучени во патогензата на BCR-ABL1 нег МПН : “driver” & “non driver” мутации

“Driver” мутаци се мутациите во JAK2, CALR, и MPL. Тие се одговорни за развој на малигната болест (во основа) и даваат селективна предност на клетката во раст и размножување. Прифатени се како еден од мајорните дијагностички критериуми за различните МПН.

“Non Driver” мутации, хронолошки може да се јават пред или по стекнувањето на т.н “driver” мутации, и влијаат на прогнозата, фенотипската презентација на соодветниот МПН подтип и на прогресијата кон поагресивна форма на миелоидна неоплазма (миелофиброза, акутна миелоидна леукемија). Во оваа група се вклучени: ASXL1 , SF3B1, SRSF2, U2AF1, TP53, CBL, CUX1, IDH1/2, IKZF1, RUNX1, LNK, BCR-ABL1, DNMT3A, и TET2.

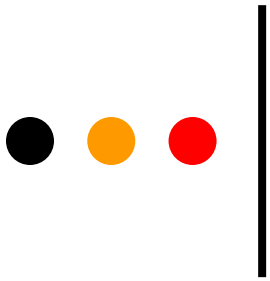


# ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА

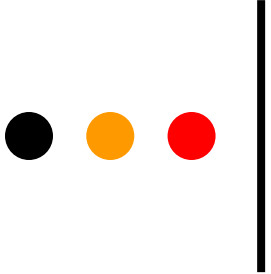


Хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) е клонално хематопоеетско заболување што настанува како резултат на стекната генетска промена во плурипотентната матична хематопоеетска (стем) клетка

Се карактеризира со зголемена пролиферација и множење на миелоидни клетки во сите стадиуми на диференцијација кои постепено ја потиснуваат нормалната хематопеза



Централна улога во патогенезата на ова заболување има химеричниот генски продукт, фузиониот онкоген BCR-ABL1 кој настанува како резултат на балансирана реципрочна транслокација помеѓу долгите краци на 9 и 22 хромозом  $t(9;22)(q34;q11)$  која цитогенетски се детектира како Филадельфија (Ph) хромозом



# Историски чекори за ХМЛ и развој на прва таргетирана терапија

Хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ) преставува прототип на МПН

1960год. е откриен **Ph-хромозомот** кај пациентите со ХМЛ (првата опишана во светот конзистентна хромозомска абнормалност асоцирана со специфично малигно заболување)

1985год е откриен молекуларниорт еквивалент на Ph-хромозомот, **BCR/ABL1 онкогенот**

Воведен е прецизен дијагностички молекуларен тест за ХМЛ

1990 год за прв пат во историјата на клиничкото лекување е применета специфична молекуларна таргет терапија-**тирозин киназен инхибитор**



# Епидемиологија на ХМЛ

Инциденцата е 1.5/100000 годишно, најголем дел се на возраст од 30/60 години, а максимална инциденца е на 45 години

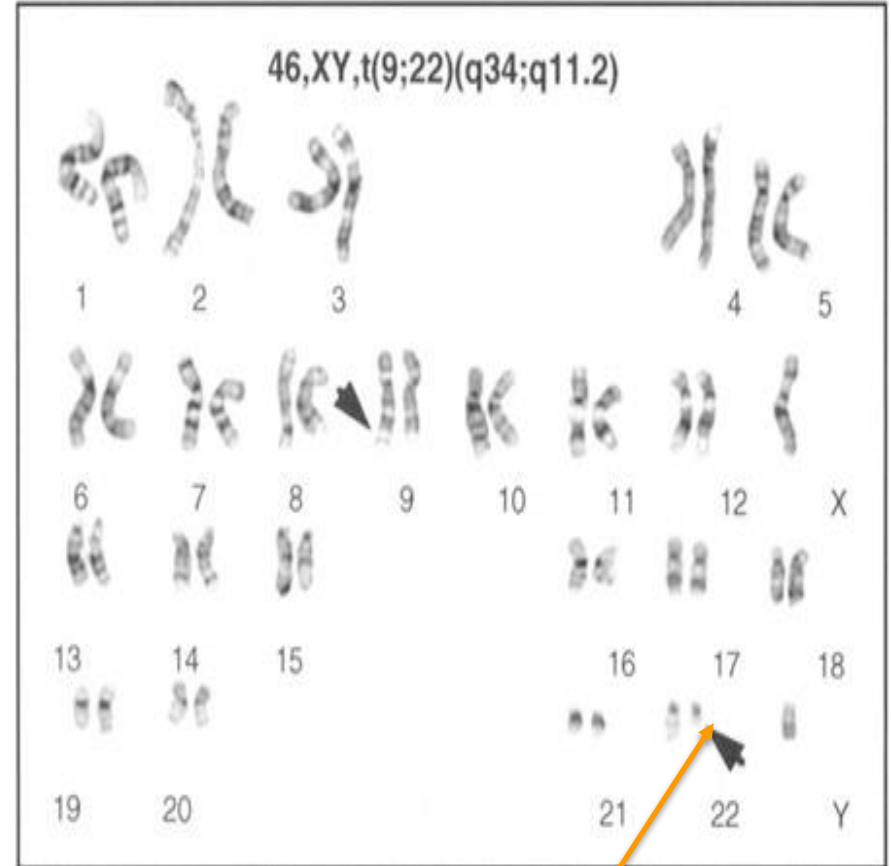
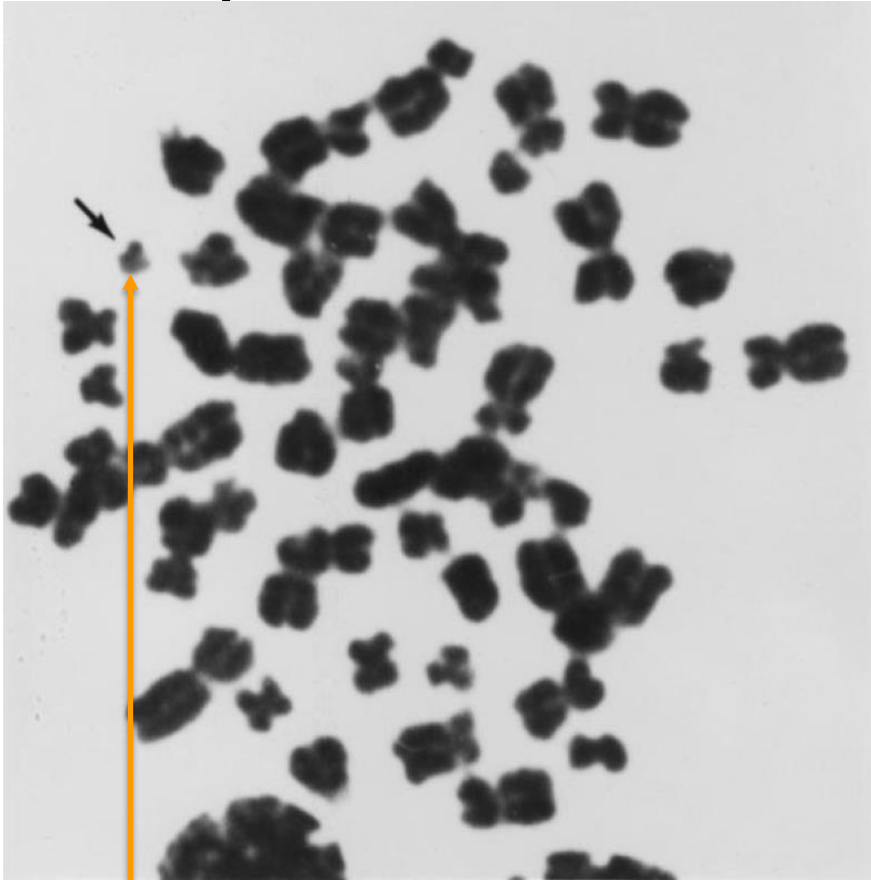
Етиологијата е непозната (јонизирачко зрачење)

Ризик фактори:

- претходна експозиција кон радијација (WW II / Chernobyl )
- експозиција кон органски растворувачи (бензен)
- возраст
- пол (маж: жени =1.6:1)

Околу 0,1% од здравата популација експримира BCR-ABL, но никогаш не развива ХМЛ

# ХМЛ – патогенеза & Philadelphia хромозом



Ph-хромозомот е резултат на балансирана реципрочна хромозомска транслокација  $t(9;22)$ . Се разменува генетски материјал помеѓу двата хромозоми како резултат на што се добива скратен 22 хромозом, кој се нарекува **Ph-хромозом**.

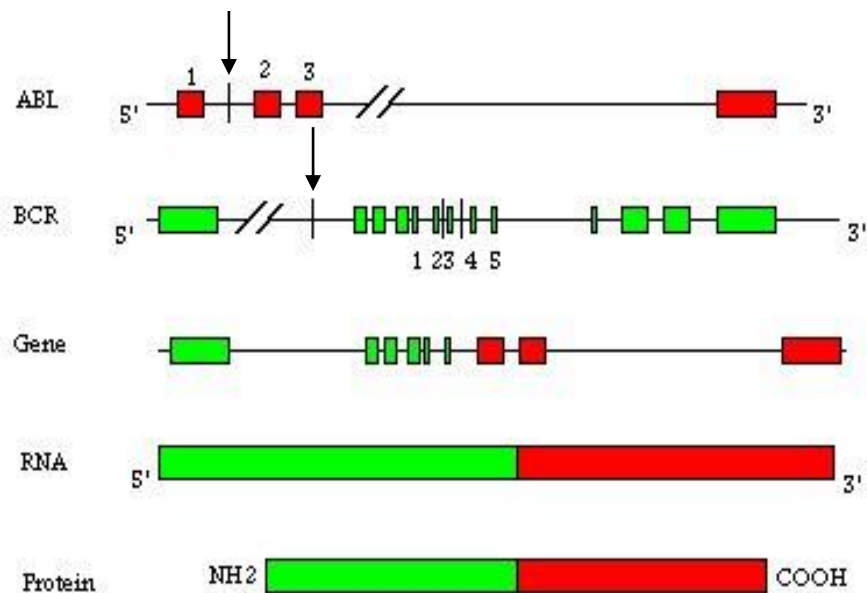
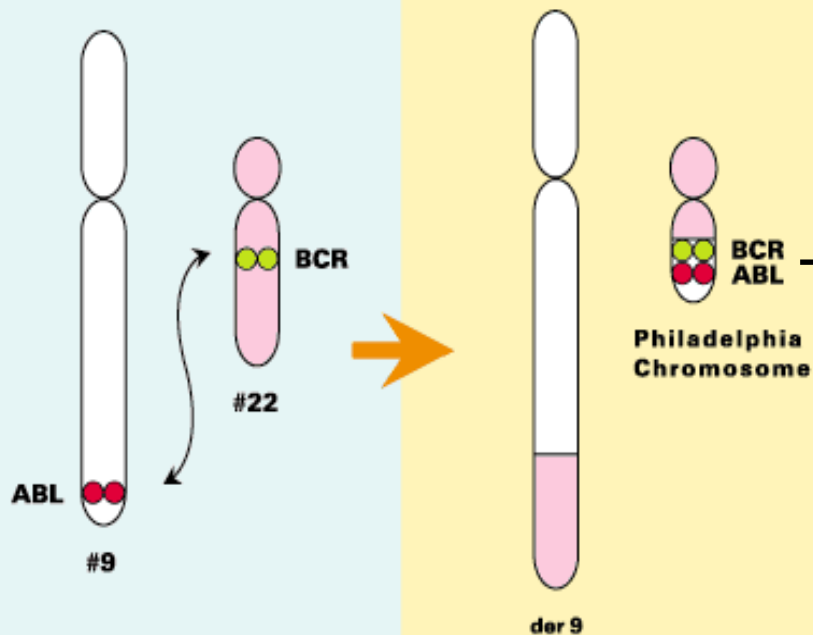


# BCR/ABL & ХМЛ

## The Philadelphia Chromosome

Before translocation

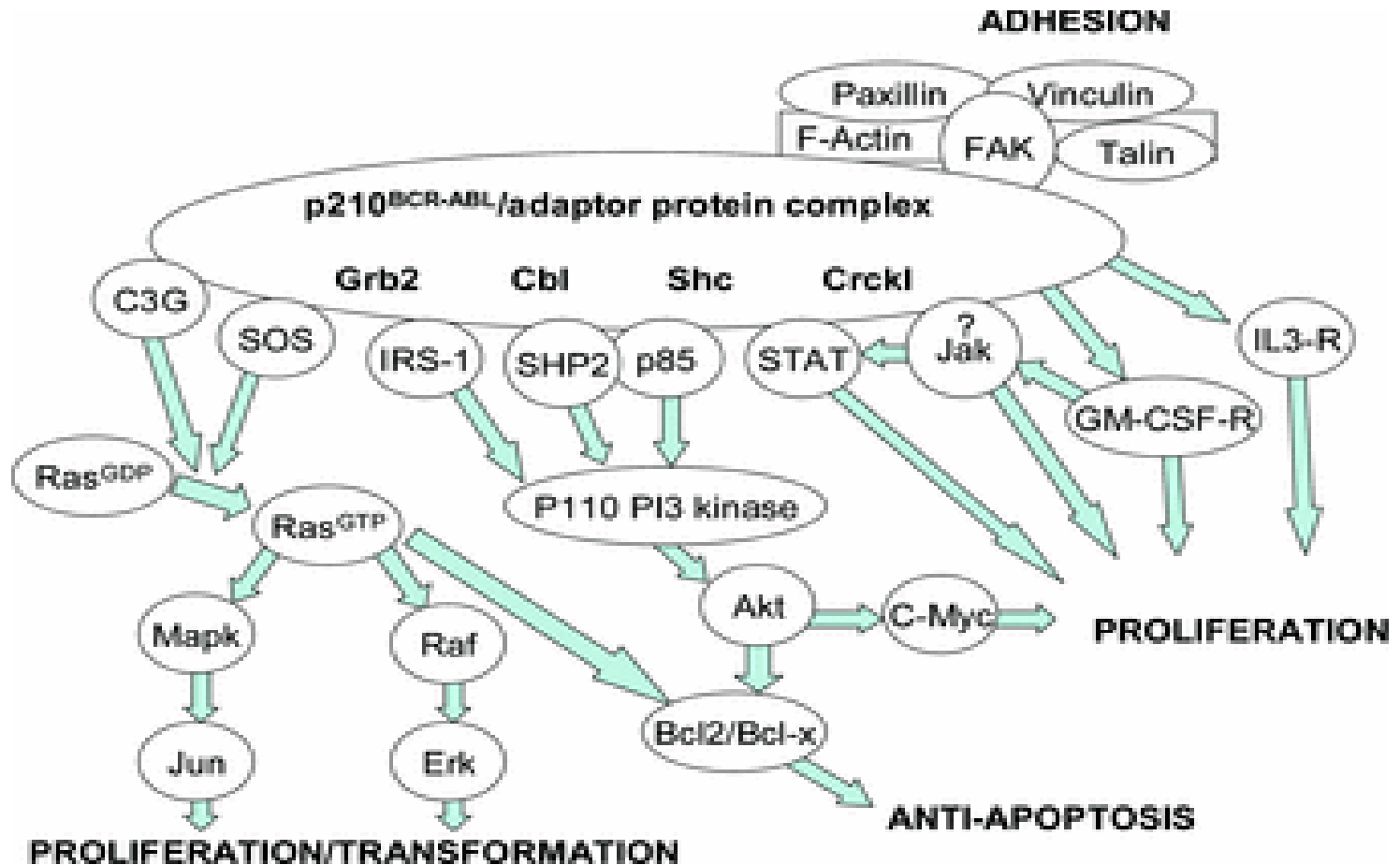
After translocation



The Philadelphia chromosome results when a piece of chromosome #9 switches places with a piece of chromosome #22. The translocation forms an extra-long chromosome \*9 (called der 9) and an extra-short chromosome #22, which is the Philadelphia chromosome that contains the abnormal, fused BCR-ABL gene.



# Патолошки ефекти од експресијата на BCR-ABL1



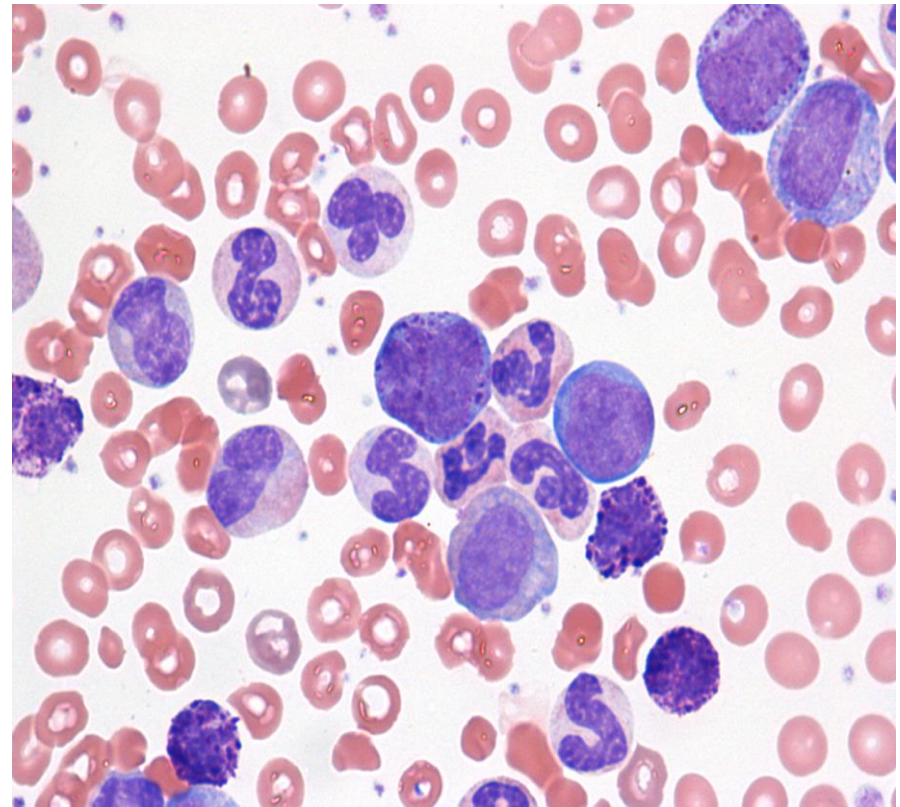


# Хронична миелоидна леукемија: клиничка презентација

- асимптоми (~ 30%)
- замор, губење на телесна тежина, температура
- абдоминална дистензија, брзо заситивање од храна, болка, спленомегалија (~ 50-90%)
- појава на модрици и крварења
- леукостаза
  - белодробни симптоми
  - неуролошки симптоми

# Класична поделба на ХМЛ во три фази на болеста

- Асимптоматска фаза
- Хронична фаза
- Фаза на трансформација која може да се подели на фаза на акцелерација и фаза на бластна трансформација или бластна криза



Наод од периферна размаска на пациент со ХМЛ

# Дијагностички критериуми за 3 класични фази на ХМЛ

## Chronic Myeloid Leukemia Classification

### CML, chronic phase (CP-CML)

- a myeloproliferative disorder caused by the balanced translocation between the long arms of chromosome 9 and chromosome 22: t(9;22)(q34;q11)
- not meeting criteria for accelerated or blastic phase

### CML, accelerated phase (AP-CML)

Diagnose if one or more of the following is present:

- Blasts 10% to 19% of peripheral blood white cells or bone marrow cells
- Peripheral blood basophils at least 20%
- Persistent thrombocytopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ) unrelated to therapy, or persistent thrombocytosis ( $>1000 \times 10^9/L$ ) unresponsive to therapy
- Increasing spleen size and increasing WBC count unresponsive to therapy
- Cytogenetic evidence of clonal evolution (ie, the appearance of an additional genetic abnormality that was not present in the initial specimen at the time of diagnosis of chronic phase CML)
- Megakaryocytic proliferation in sizable sheets and clusters, associated with marked reticulin or collagen fibrosis, and/or severe granulocytic dysplasia, should be considered as suggestive of CML-AP. These findings have not yet been analyzed in large clinical studies, however, so it is not clear if they are independent criteria for accelerated phase.

### CML, blast phase (BP-CML)

Diagnose if one or more of following is present:

- Blasts 20% or more of peripheral blood white cells or bone marrow cells
- Extramedullary blast proliferation
- Large foci or clusters of blasts in bone marrow biopsy



Кај нелекуваните пациенти заболувањето минува низ три клинички фази; започнува со хронична фаза која има бенигна тек и се карактеризира со пролиферација на миелоидни клетки во сите стадиуми на диференцијација. Постепено овие клетки ја губат способноста за созревање и болеста еволуира, минува низа фаза на акцелерација и завршува со терминална бластна фаза.

Пред ерата на воведувањето на третманот на ХМЛ со селективните BCR-ABL1 тирозин киназни инхибитори (ТКИ), средното преживување на пациентите со ХМЛ беше 3-7 години, а само 30% од пациентите преживуваа 10 год.

Од 2000 год кога се воведоа ТКИ во третманот на ХМЛ, сменето е преживувањето, природниот тек и прогнозата на ХМЛ. Денес, 85% од пациентите кои се лекуваат со Иматиноб (Иматиноб mesylate) кој е првиот одобрен ТКИ преживуваат 10 год.



## Дијагностика на ХМЛ

Современата дијагностика на ХМЛ е децидна и зависи од детекција на Филадельфија (Ph) хромозомот  $t(9;22)(q34;q11.2)$  или на неговиот молекуларен еквивалент BCR-ABL1 само во контекст на јасни клинички знаци за миелопролиферативно заболување

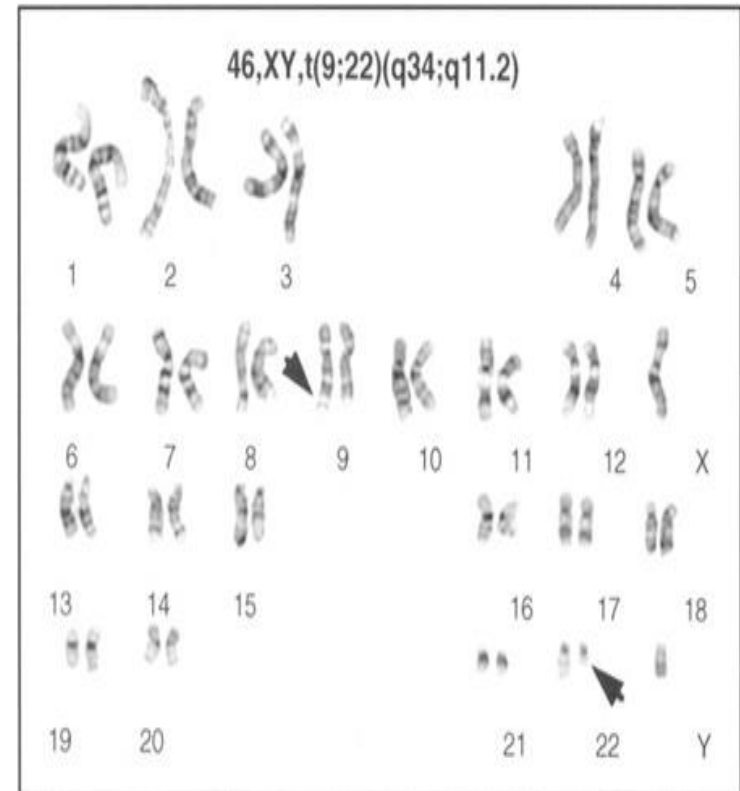
Се користат следните методи за детекција:

- кариотип
- FISH
- RT-PCR

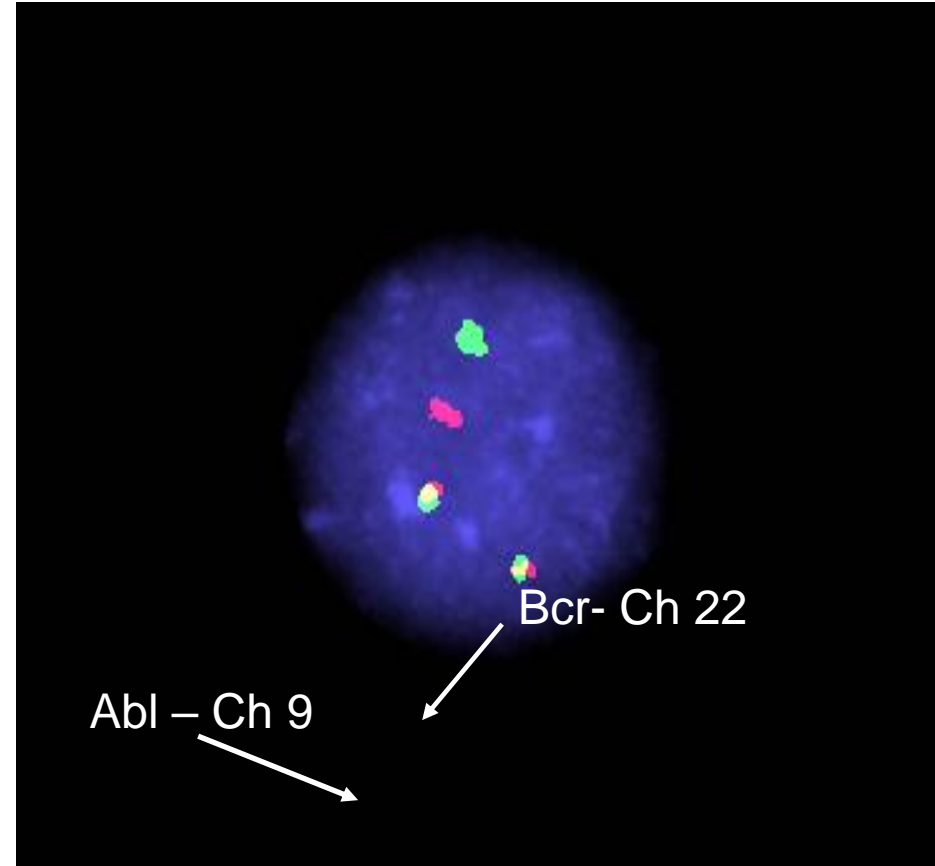
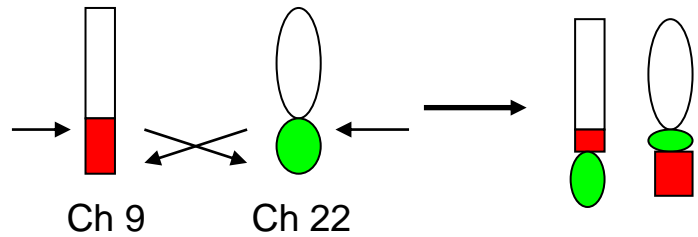
# Кариотип кај ХМЛ

Есенцијално за дијагностиката на ХМЛ е кај пациентот да се потврди присуство на  $t(9;22)$ , односно Ph хромозомот (90%)

- 1) Може да се постави дијагноза
- 2) За да се добијат добри метафази мора да се земе аспират од коскена срцевина
- 3) Може да се следи клонална еволуција и дополнителни хромозомски абнормалности
- 4) Одредени криптични и комплексни кариотипски абнормалности може да ја маскираат идентификацијата на  $t(9;22)$



# Fluorescence in-situ hybridization (FISH) кај ХМЛ:



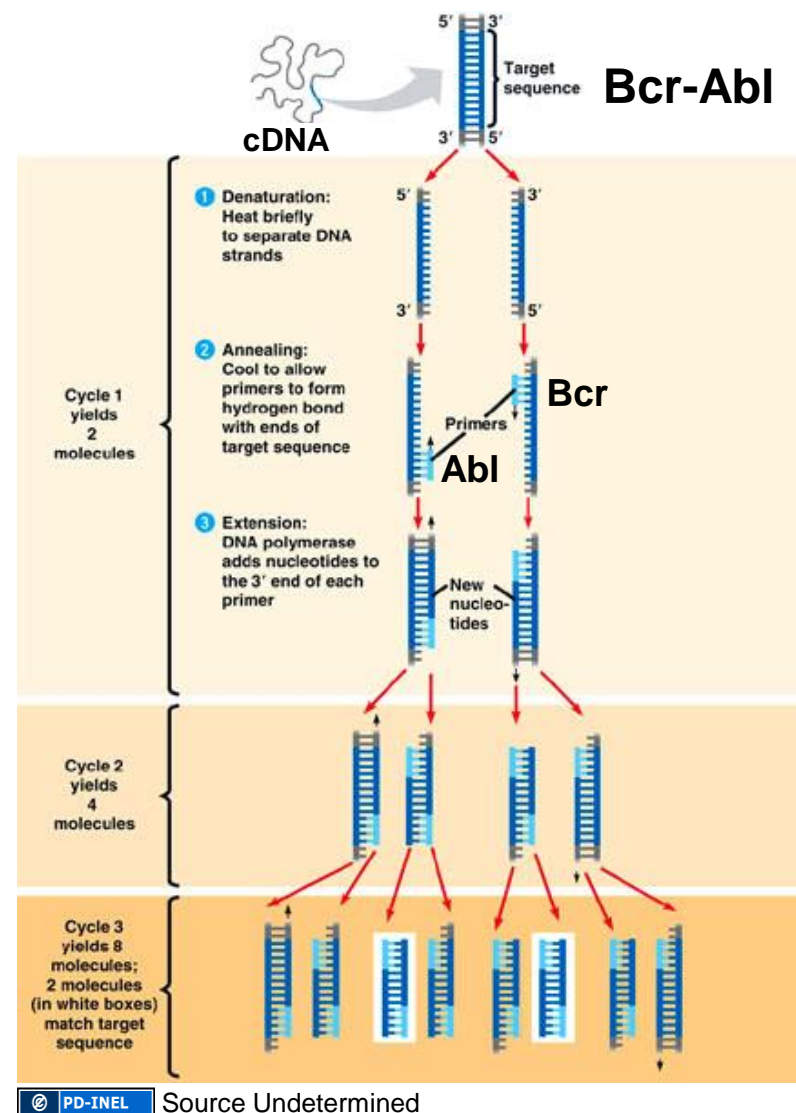
Red → Bcr probe  
Green → Abl Probe  
Yellow → fusion of Bcr and Abl

- 1) Може да се постави дијагноза
- 2) Не мора во аспирант од коскена срцевина
- 3) Идентификува дупликации на Ph хромозомот
- 4) Идентификува губење на дел од 9 хромозом
- 5) Идентификува криптични транслокации кои го вклучуваат Bcr-Abl

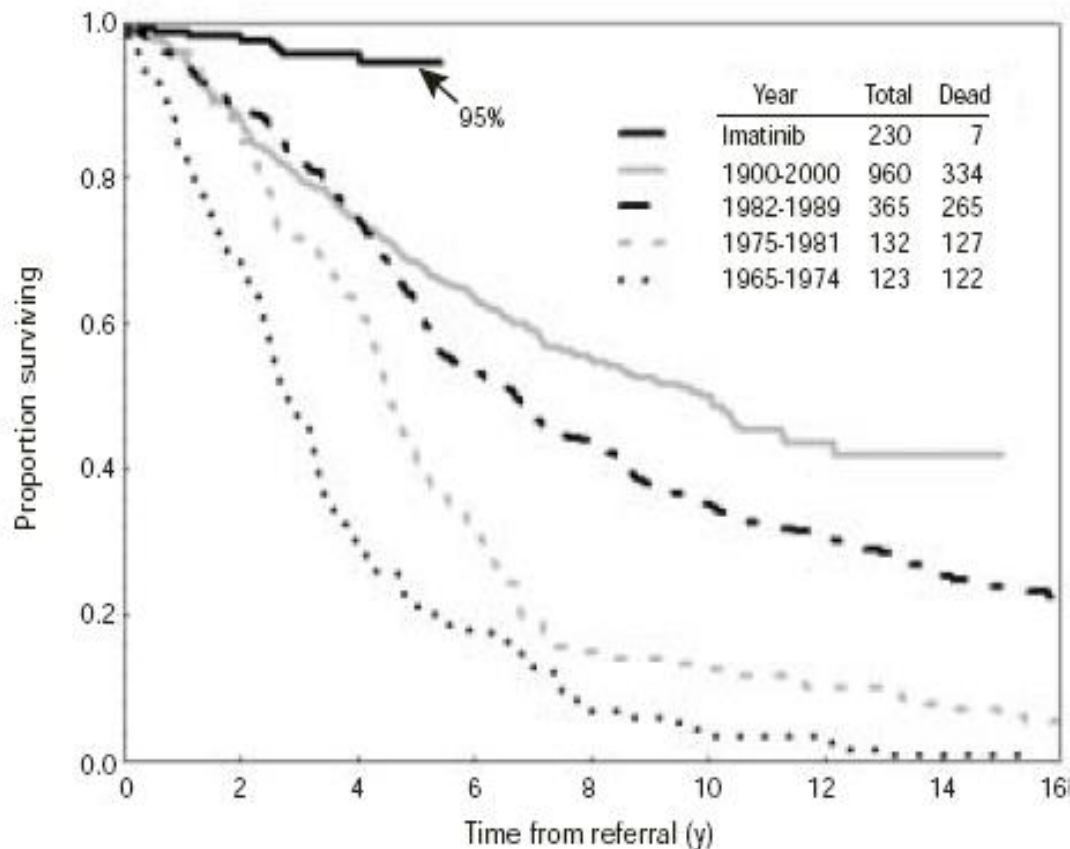


# Квантитативен RT-PCR за детекција на BCR-ABL1 кај ХМЛ

- 1) Може да се постави дијагноза
- 1) Не мора во аспирант од коскена срцевина
- 3) Ја квантифицира количината на болест
- 4) Идентификува криптични транслокации кои го вклучуваат BCR-ABL1
- 5) Може да се откријат p230 или други ретки алтернативни транслокации



# Третман на ХМЛ

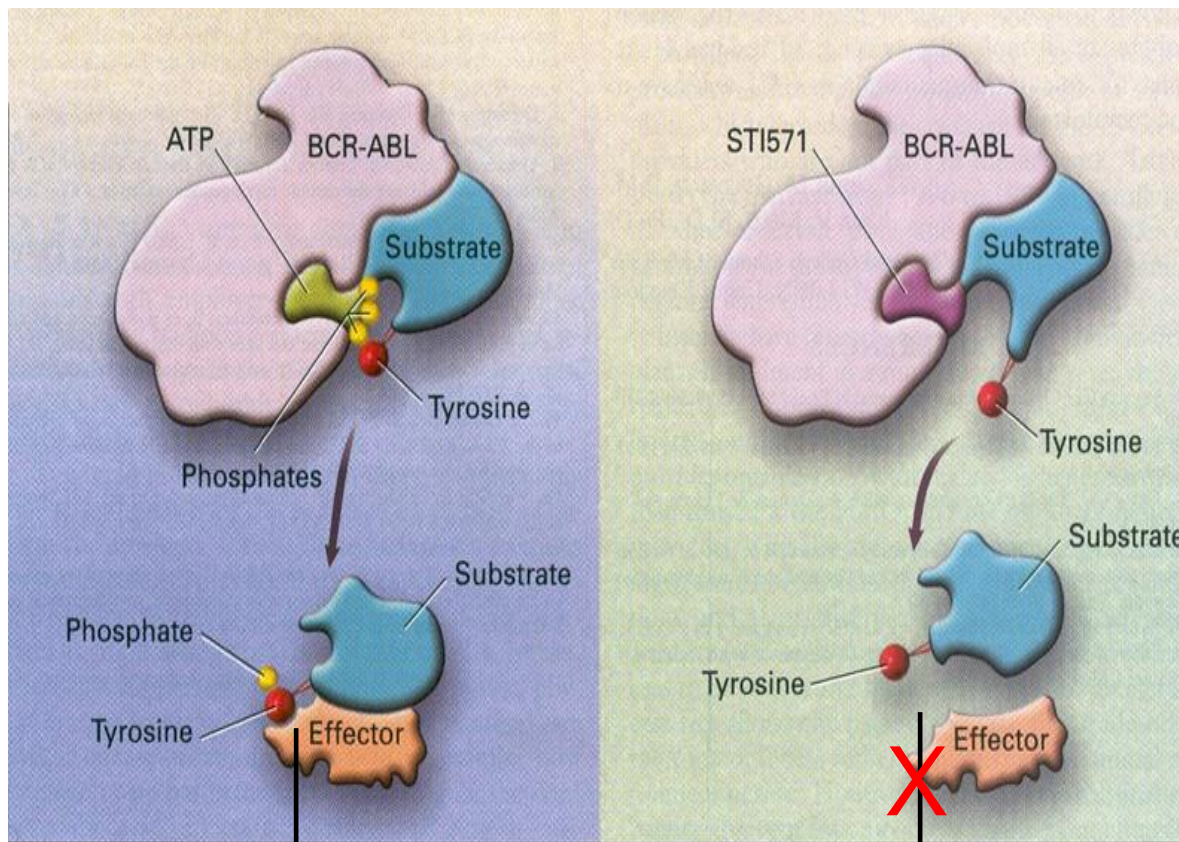


- Interferon –  $\alpha$  +/- AraC
- први студии со Interferon –  $\alpha$
- интензивна хемотерапија
- Hydroxyurea, илир адииациона терапија или Busulphan

## Историски преглед на терапевските опции за хроничната фаза на ХМЛ

● ● ●

# ИМАТИНИВ(STI571)-МОЛЕКУЛАРЕН ТИРОЗИН КИНАЗЕН ИНХИБИТОР (ТКИ) Е СТАНДАРДИЗИРАНА ПРВОЛИНИСКА ТЕРАПИЈА

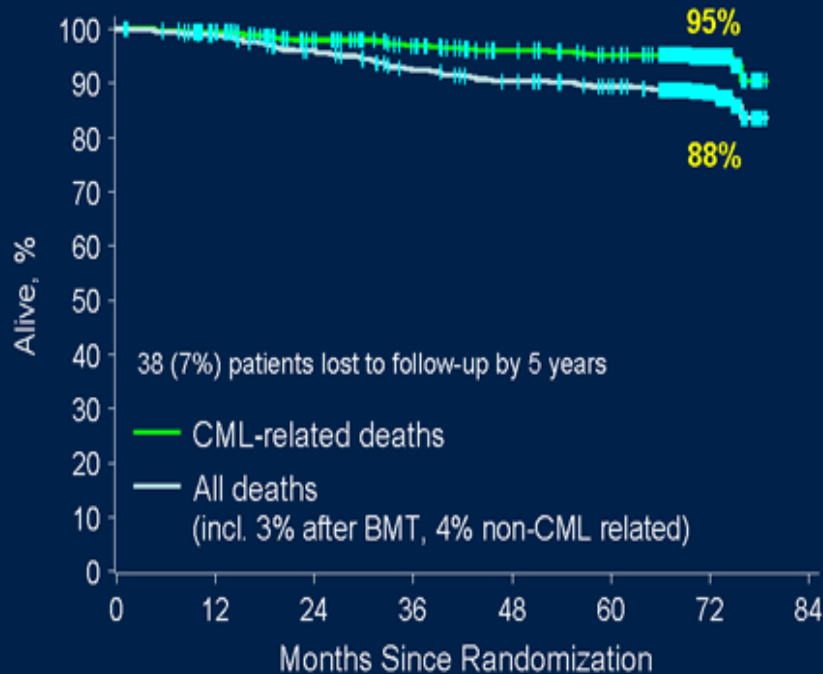


Leukemia

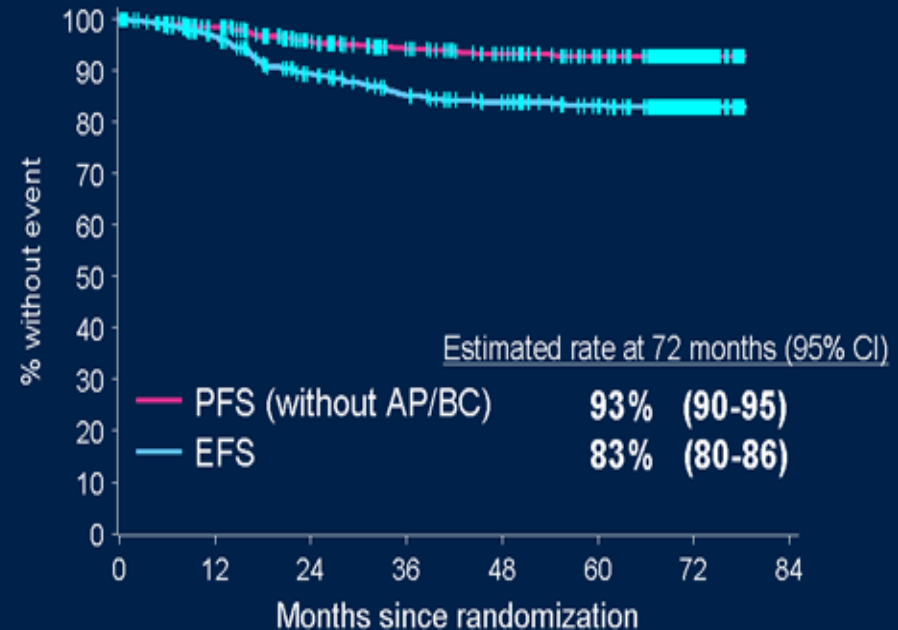
Leukemia

# Стандардна прволиниска терапија за хроничната фаза на ХМЛ е ТКИ- Imatinib

## IRIS 6-Year Update: Overall Survival (ITT Principle)



## IRIS 6-Year Update: Event-Free and Progression-Free Survival



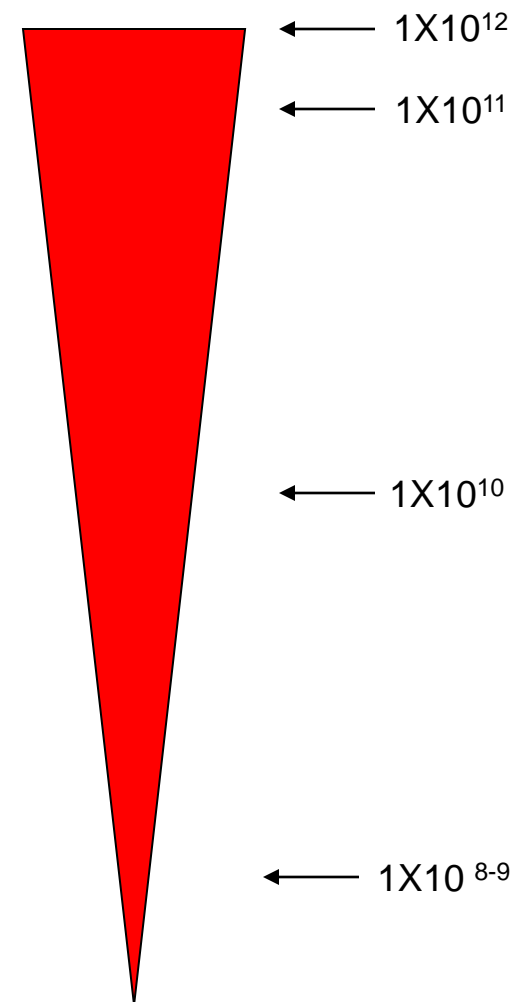
Hochhaus A, Druker B, Larson R, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110: 25.

Hochhaus A, O'Brien S, Guilhot F, et al., Leukemia (2009) 23, 1054–1061.

# Тераписки камен темелник за ХМЛ

Количина на болест

Дефиниција на договорот кон третманот
Хематолошка ремисија
Комплетна хематолошка ремисија
1) нормални вредности на периферна крв (Le< 10 и Tr< 450)
2) нормална диференцијална крвна слика
3) без симптоми на болеста
4) нормализација на големина на слезенка и хепар
Цитогенетска ремисија : Ph <sup>+</sup> метафази
1) комплетна: 0%
2) парцијална : 1% - 35%
3) минорна: 36% - 65%
4) минимална: 66% - 95%
5) без: 96% - 100%
Молекуларен одговор, сооднос на Bcr-Abl/Abl
Мајорен молекуларен одговор
3- $\log_{10}$ редукција од иницијалниот дијагностички примерок (pr. 25 $\rightarrow$ 0.025)





# Механизми на резистентност кон IMATINIB

## Примарна резистентност

- нема хематолошка и-или цитогенетска ремисија
- IRIS ~ 15% парцијална цитогенетска ремисија по 12 месеци и 24% комплетни цитогенетски ремисии по 18 месеци

## Секундарна резистентност

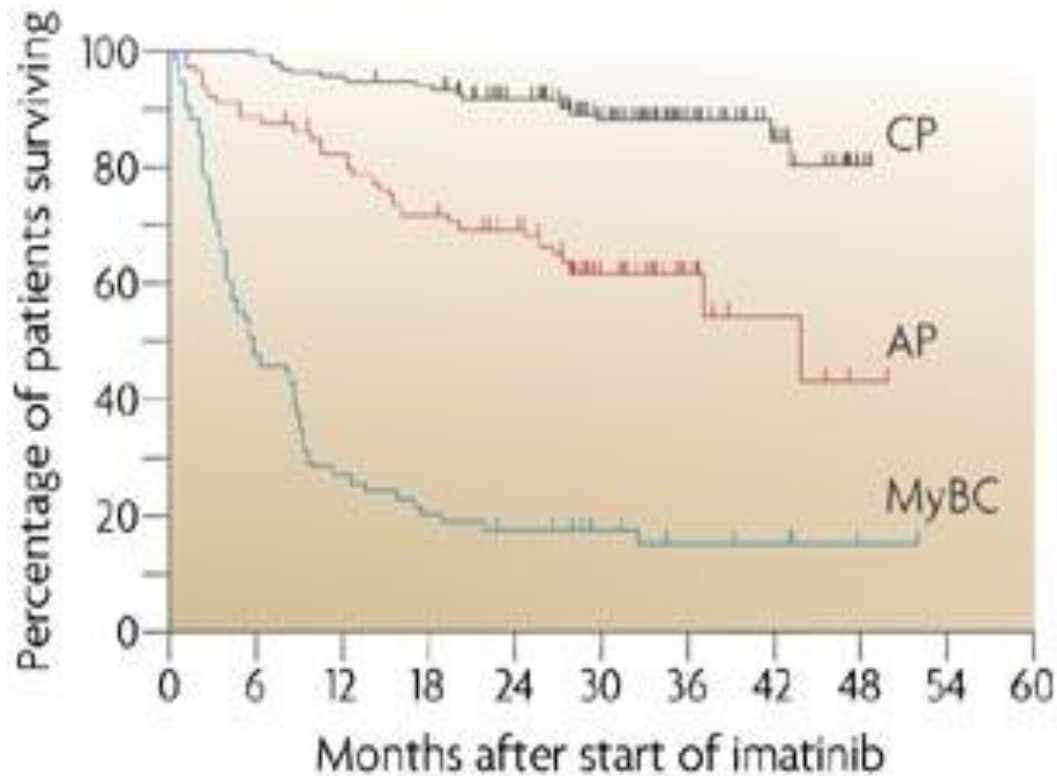
- губиток на постигната хематолошка или цитогенетска ремисија
- 10-15% Imatinib

## Механизми на резистентност

- 1) Bcr-Abl киназни мутации
  - > 50 познати мутации во Abl секвенцата кои го спречуваат врзувањето
  - идентификувани се кај 30-80% од пациентите со резистентна болест
- 2) Bcr-Abl дупликации
- 3) Големена експресија на Pgp
- 4) Намалена експресија на hOst-1
- 5) Src-(SFK) фамилијарна киназна експресија

● ● ● |

## Иматиниб лошо ги контролира напреднатите стадиуми на ХМЛ



Nature Reviews | Drug Discovery



# Тераписки опции за ХМЛ резистентна на Imatinib

- 1) Ескалација на дозата на Imatinib
- 2) Втора/трета/четврта генерација на тирозин киназни инхибитори
- 3) Алогена трансплантација на коскена срцевина
- 4) Клинички студии





## Трансплантација на коскена срцевина

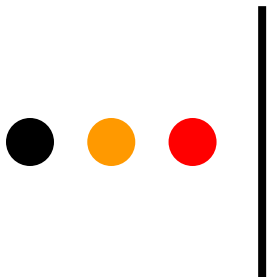
Алогена трансплантација на коскената срцевина е единствена куративна опција за ХМЛ

Асоцирана е со зголемен морбидитет и морталитет

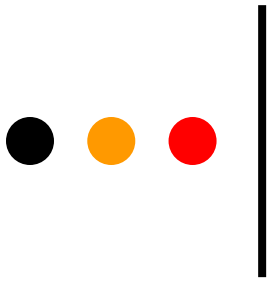
Не преставува прволиниска терапија (TRM -10%-30%)

Терапија на избор е кај пациентите со релапсна/рефрактерна болест на ТКИ

- ефикасноста на трансплантацијата зафиси од фазата на болеста во моментот на изведување на процеурата : ХФ>АФ>БФ



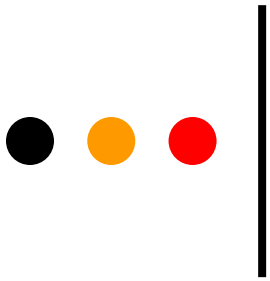
**Полицитемија Вера (ПВ)**



Полиглобулија /еритроцитоза е состојба дефинирана со зголемување на нивото на хемоглобинот над нормалното, односно:

- Хгб > 165гр/л [хематокрит (Хцт) >49%] кај (♂)
- Хгб >160гр/л (Хцт>48%) кај (♀) или
- зголемување на вкупната еритроцитна маса

Таа може да биде примарна, односно полицитемија вера(ПВ) или секундарна еритроцитоза.



Полицитемија вера (ПВ) претставува МПН која фенотипски примарно се карактеризира со акумулација на зрели еритроцити, понекогаш и на гранулоцити и тромбоцити во периферната крв, кои се јавуваат во отсуство на познат физиолошки стимул

Таа е најчеста МПН, има инциденца 0.4-2.8/100000 лица, се јавува во сите возрасни групи, а инциденцата и се зголемува со возраста

Фамилијарната трансмисија е ретка, а жените предоминираат помеѓу спорадичните случаи

Етиологијата на болеста е непозната

# Причини за еритроцитоза

## 1. Релативна еритроцитоза

Хемоконцентрација поради дехидратација, диуретска терапија, злоупотреба на алкохол, Стрес еритроцитоза (Gaisböck's полицитемија)

## 2. Апсолутна еритроцитоза

### 1. Хипоксија

Интотоксикација со Јаглерод моноксид

Хемоглобин со висок афинитет за кислород

Висока надморска висина

Белодробна болест

Десно лево срцев или васкулрен шант

Синдром на апнеа при спиење

Хепатопулмонален синдром

### 2. Бубрежна болест

Бубрежна артериска стеноза

Фокален склерозантен или мембарнозен гломерулонефритис

Постренална трансплантација

Бубрежни цисти

Бартер синдром

### 3. Тумори

Хипернефроми

Хептоми

Цереберален хемангиобластом

Миом на утерус

Адренални тумори

Менингеоми

Феохромоцитоми

Лекови

Андрогени

Рекомбинантен еритропоетин

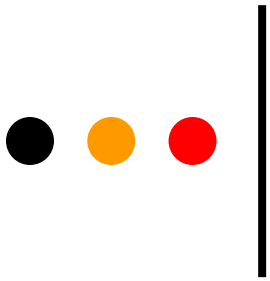
### 4. Фамилијарна (со нормална функција на хемоглобин)

Мутација на еритропоетински рецептори

VHL мутации (Chuvash полицитемија)

2,3-BPG мутација

### 5. Полицитемија Вера



Постои специфична генетска мутација која е асоцирана со 95% од случаите на ПВ, мутација во тирозин киназата JAK2, која се нарекува **JAK2V617F (95%)**

Пациенти со ПВ кои се JAK2V617F негативни имаат мутација во 12 егзон од JAK2 киназата

Кај над 30% од нетретираните пациенти со ПВ се детектираат хромозомски абнормалности како делеција 20q и трисомија 8 и 9, но тие не се специфично асоцирани со ова заболување



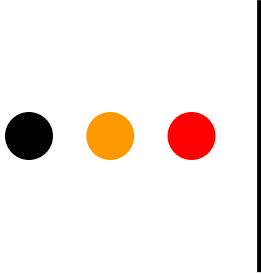
# Клиничка презентација на ПВ

## Симптоми:

- не-специфични симптоми: главоболка, слабост, вртоглавици и прекумерно потење.
- пруритус, посебно по топла бања или туширање.
- еритромегалија, или болка со чувство на горење во стопалата или дланките, придружена со еритем, топлина, или цијаноза.
- симптоми кои се јавуваат поради артериска или венска тромбоза (инфаркт на миокардот, длабока венска тромбоза, мозочен удар) синдромот на Budd Chiari или друга портална венска тромбоза.

## Знаци:

- Плеторичен изглед на лицето (ruddy cyanosis)
- спленомегалија
- хепатомегалија
- гихт со артритис и тофи



# Дијагностичките критериуми за ПВ на СЗО од 2016 година

Мајорни критериуми	Минорни критериуми
<p>1. Хгб &gt; 16.5 г/дл кај мажи или &gt; 16.0 г/дл кај жени или Хцт &gt; 49% кај мачи или &gt; 48% кај жени и било која доказ за зголемен еритроцитен волумен<sup>§</sup></p> <p>2. Хистологија во примерок од биопсија на коска во кој се детектира хиперцелуларност за возраста и панмиелоична-трилиниска пролиферација и плеоморфни зрели мегакариоцити,</p> <p>2. Присуство на JAK2V617F или мутација во JAK2 егзон 12</p>	<p>1. ниски вредности на еритропоетин во серум</p>

Дијагнозата се поставува ако се присутни 3 мајорни или првите 2 мајорни и минорниот критериум

<sup>§</sup> Ер маса > 25% од средната нормална предвидена вредност





## Исход и тераписки пристап кај ПВ

ПВ е хронично индолентно заболување со спор клинички тек кој се мери во децении и третманот се одредува според ова темпо

Преживувањето на пациентите со ПВ зависи од:

- хипервискозноста и асоцираните исхемични секвели
- тромбоза која не е поврзана со хипервискозноста на крвта
- трансформација во миелофиброза или акутна леукемија (~3%-10%)

**Третманот има 2 цели: намалување на ризик од тромбоза и да се спречи ризик од еволуција на болеста**



# Исход и тераписки пристап кај ПВ

## Тераписки опции кај ПВ:

1) **Низок ризик:** флеботомија (Hct <45 кај ♂ и <42 кај ♀) + мали дози аспирин(ASA) (81 mg дневно) – го намалува ризикот од тромбоза

2) **Висок ризик:** флеботомија + ASA + циторедуктивна терапија

### **Прволиниска циторедуктивна терапија:**

→ hydroxyurea + aspirin (81 mg дневно) или IFN $\alpha$  кај помлади пациенти

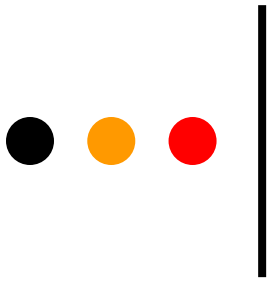
### **Второлиниска циторедуктивна терапија:**

→ IFN $\alpha$  а/хидроксиуреа/бусулфан

→ Ruxolitinib (JAK2 инхибитор)-клинички студии во тек

### **Висок ризик за појава на Тромбоза:**

- возраст над 60 години
- предходен тромботичен настан
- број на Тр >1,500,000/ $\mu$ l
- присуство на кардиоваскуларни ризик фактори



# Есенцијална Тромбоцитемија (ЕТ)

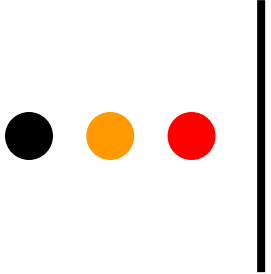


## Тромбоцитоза

**Дефиниција:** тромбоцитозата се дефинира како состојба кога бројот на Тр > 450,000 кл/μL

**Примарна**- доколку тромбоцитозата е предизивкана од миелопролиферативна неоплазма, со покачен број тромбоцити и склоност на пациентите и кон крварење и кон тромбоза.

**Секундарна** - доколку тромбозата се јавува секундарно како резултат на друго нарушување (реактивна), во тој случај дури и оние пациенти со екстремно висок број на Тр (на пр., > 1,000,000 клетки/μl) се најчесто без симптоми



# Диференцијална дијагноза на тромбоцитоза

Ткивна инфламација: колагена васкуларна болест, воспалителна болест на дебело црево

Крварење

Малигна болест

Железо дефицитна анемија

Инфекција

Хируршки зафат

Милопролиферативни заболувања:ПВ ПМФ,ХМЛ, ЕТ

Ребоунд (повратен) ефект: корекција на витамин Б12 или фолатен дефицит

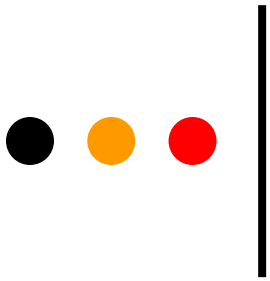
Состојби на опоравување на коскената срцевина од стрес (алкохол, хемотерапија)

Миелодиспластични нарушувања:5q- синдром, идиопатска рефрактерна сидеробластна анемија

Хемолиза

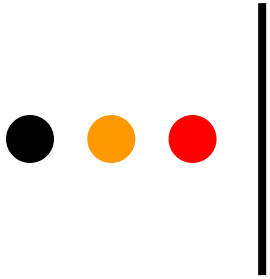
Состојби по спленектомија или хипоспленизам

Фамилијрани: преголема продукција на тромбопоетин, MPL мутации



Есенцијалната тромбоцитоза (ЕТ) е класично МПН која се карактеризира со мегакариоцитна хиперплазија и конзистентна тромбоцитоза во периферната крв (Тр>450000микро/л)/

Клиничкиот тек на ЕТ најчесто е индолентен, но може да биде пропратен со хеморагични и тромботични компликации и носи потенцијал за трансформација до Примарна миелофиброза (ПМФ)



Инциденцата на ЕТ изнесува од 0.38-1.7/100000

Изразена преминација во женскиот пол за разлика од реактивните форми на тромбоцитоза каде не постојат разлики во јавување помеѓу половите. Се јавува кај секоја возрастна група

Кај 50% од пациентите се среќава JAK 2<sup>+</sup> (V617F) мутацијата, околу 2-3% носат мутации во MPL генот, а кај 30% од пациентите негативни за претходните две мутации се детектира мутација во CALR генот



## Клиничка презентација на Есенцијална тромбоцитемија(ЕТ)

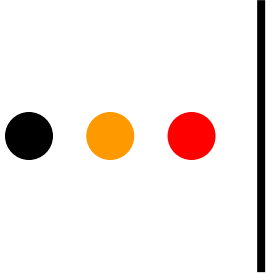
Асимптоматска ( 30-50%)

Вазомоторни симптоми како главоболка, синкопа, атипична градна болка, парестезии во акрите на телото, livido reticularis, и еритромегалија.

Тромбоза или крварење се јавува кај 5%-25% од пациентите

Брзо заситување од храна и абдоминална дистензија поради спленомегалија





# Дијагностички критериуми за ЕТ според СЗО 2016

## Мајорни критериуми

1. Тромбоцити  $Tr > 450000$ /микро/л
2. Пролиферација на зрели и големи мегакариоцити со хиперлобулирани јадра со сосема незначителна гранулоцитна и еритроидна експанзија и многу ретко ретикулинска фиброза од 1 степен.
3. Нема исполнети критериуми за дијагностика на ХМЛ, ПВ, ПМФ, МДС или останати миелоидни неоплази
4. Присуство на JAK2, CALR или MPL мутација\*

## Минорни критериуми

Присуство на клонален маркер или отсуство на знаци за реактивна тромбоцитоза

За поставување на дијагноза за Есенцијална Тромбоцитемија потребно е да бидат исполнети сите 4 мајорни критериуми или првите 3 мајорни и еден минорен критериум.

\*Кај 50% од пациентите се среќава JAK 2<sup>+</sup> (V617F) мутацијата, околу 2-3% носат мутации во MPL генот, а кај 30% од пациентите негативни за претходните две мутации се детектира мутација во CALR генот. Останатите се нарекуваат тројно негативни ЕТ



## Исход на ЕТ

Поголемиот дел од пациентите со ЕТ имаат нормален животен век

Како и кај ПВ , мајорните ризици се јавуваат секундарно на тромбозата и трансформацијата на болеста:

- 15-годишен кумулативен ризик:
  - тромбоза - 17%
  - клонална еволуција во ПМФ (4%)

Висок ризик за појава на Тромбоза:

- возраст над 60 години
- предходен тромботичен настан
- број на Тр  $>1,500,000/\mu\text{l}$
- присуство на кардиоваскуларни ризик фактори



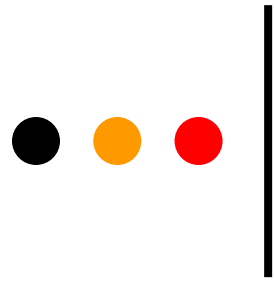
# Терапија на ЕТ

## Низок ризик:

- возраст <60 години
  - без анамнеза за предходна тромбоза
  - број на тромбоцити <math>1.5 \times 10^6/\text{ml}</math>
- aspirin (81 mg дневно)
- ако е со низок ризик и има Тр >math>1.5 \times 10^6/\text{ml}</math>, се прави скрининг за стекната форма на Von Willebrand пред да се даде аспирин

## Висок ризик:

- возраст  $\geq 60$  години
- Анамнеза за предходна тромбоза



## **Прволиниска терапија:**

→ hydroxyurea + aspirin (81 mg дневно) или IFN $\alpha$  кај помлади пациенти

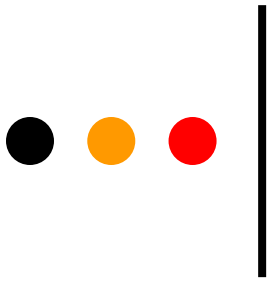
(ако  $Тр > 1.5 \times 10^6$ , скрининг за von Willebrand-ова болест)

## **Второлиниска терапија:**

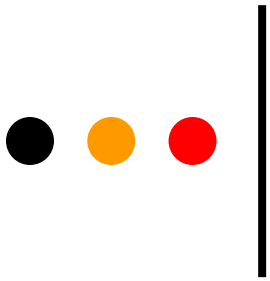
→ anagrelide

→ IFN $\alpha$  а/хидроксиуреа/бусулфан

→ Ruxolitinib (JAK2 инхибитор)-клинички студии во тек

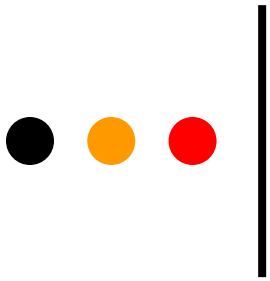


# Примарна Миелофиброза (ПМФ)



Примарната миелофиброза (ПМФ) представува клонално заболување на мултипотентната хематопоетска прогениторска клетка со непозната етиологија кое се карактеризира со фиброза на коскена срцевина, екстрамедуларна хематопоеза и спленомегалија.

Според последната класификација на СЗО од 2016год се дели на две фази на болеста: рана пред фибротична фаза и јасна фибротична фаза



ПМФ е најретка МПН и нејзиното дијагностицирање во отсуство на специфичен клонален маркер е комплицирано, бидејќи симптомите и манифестациите се неспецифични и се препокриваат со останатите ентитети на МПН.

Миелофиброза може да биде асоцирана со низа на бенигни и малигни заболувања).

За разлика од останатите МПН кои се јавуваат на било која возраст, ПМФ првенствено се јавува кај мажи по шестата декада од животот; средна возраст 69-79, со инциденца од 0.1-1/100000



## Клинички знаци и симптоми

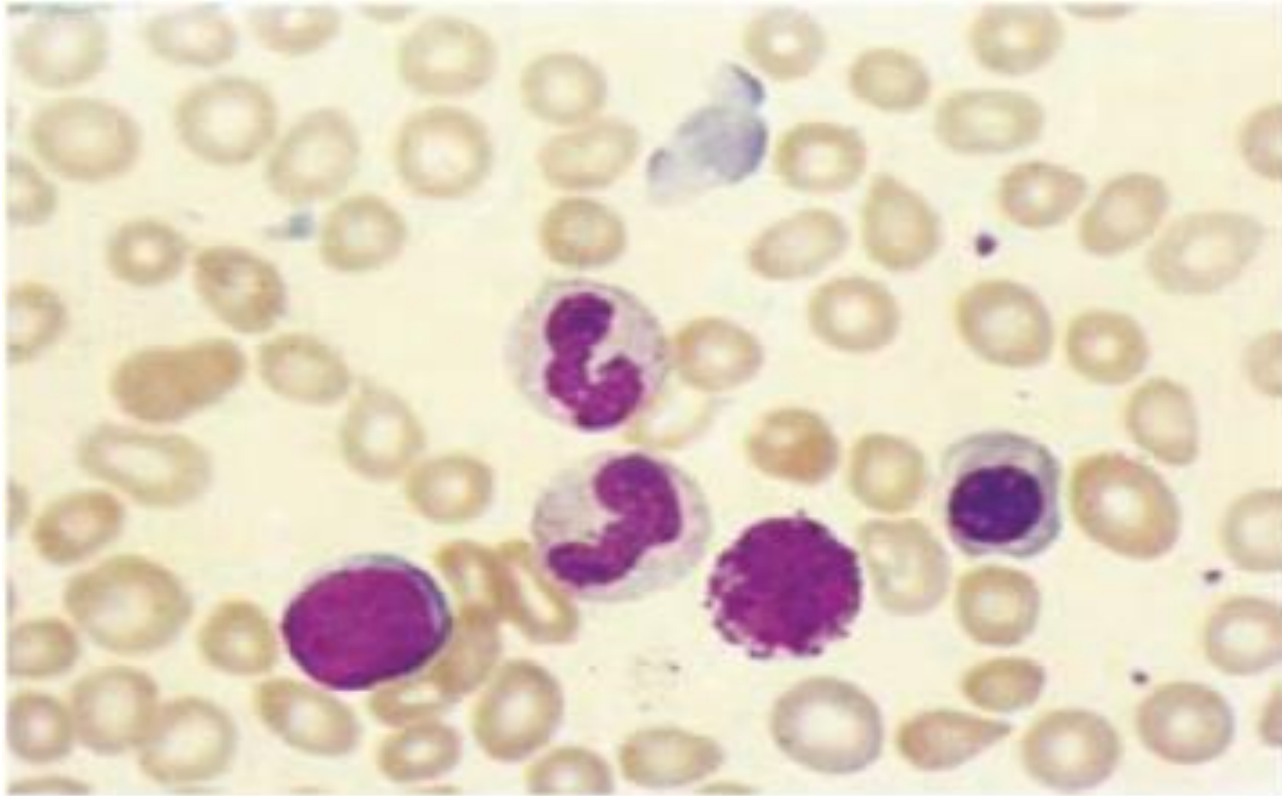
- асимптоматска (15% - 30%)
- изразена слабост
- спленомегагија и/или хепатомегагија
- треска и ноќно потење
- знаци или симптоми за анемија или тромбоцитопенија
- фокуси на екстремедуларна хематопоеза можат да се појават во речиси секој орган
- зафатеност на коски и зглобови





## Клиничка слика и наоди

- анемија ( $hgb < 10$  кај 50% од пациентите); анизоцитоза, поикилоцитоза, еритроцити во форма на солза (дакроцити), и еритробласти во периферна крв
- леукоеритробластоza (зголемено присуство на незрели миелодни клетки и еритробласти во периферна крв)
- бројот на Ле и Тр е различен (од низок до висок) со зголемен број на CD34+ прекузорни клетки во периферната крв
- Наодот од биопсија на коскена срцевина покажува покачена фиброза (ретикулински нишки или зрел колаген)
- JAK2<sup>+</sup> (V617F) се среќава кај 50% , 2-3% мутации во MPL генот, а 30% од оние негативни за овие две мутации се позитивни за мутација во CALR генот. Останатите се нарекуваат тројно негативни миелофибрози



Периферна размаска обоена по Giemza од пациент со ПМФ. На сликата се гледаат дрепаноцити кои укажуваат на оштетување на мембраната на еритроцитите при нивно минување низ лиенот, еритробласти и незрели миелодни клетки кои се знаци на екстрамедуларна хематопоеза



# Дијагностички Критериуми за фибротична фаза на ПМФ според СЗО 2016

Мајорни критериуми	Минорни критериуми (присуство на барем 1 од нив која најмалку два пати е документиран)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Пролиферација на атипични мегакариоцити (Мгцт) плус ретиклинска или колагенска фиброза од 2 или 3 степен</li><li>2. нема критериуми за дијагноза на ХМЛ,ПВ, МДС или др миелоидни неоплазми</li><li>3. Присуство на JAK2, CARL или MPL мутација или во нивно отсуство детекција на сличен клонален маркер или отсуство на знаци за реактивна фиброза</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. анемија која не е асоцирана со коморбидна состојба</li><li>2. леукоцитоза <math>\geq 11 \times 10^9/l</math></li><li>3. палпабилна спленомегалија</li><li>4. зголемено ЛДХ</li><li>5. леукоеритробластоза</li></ol>

За поставување на дијагноза на ПМФ потребно е да бидат исполнети сите три мајорни и два минорни критериум

**Кај предфибротичната рана фаза на ПМФ сменет е првиот критериум, треба да се детектира пролиферација на атипични Мгцт плус фиброза од 1 степен плус зголемена целуларност и најчесто намалена ертиропоеза**



# Состојби кои се асоцирани со појава на реактивна миелофиброза

## **Малигни**

Акутна леукемија (лимфоцитна, миелоцитна, мегакариоцитна)

Хронична миелоидна леукемија

„Hairy cell” леукемија

Hodgkin лимфом

Примарна миелофиброза

Лимфоми

Мултипен миелом

Миелодисплазија

Метастатски карциноми

Полицитемија вера

Системска мастоцитоза

## **Немалигни**

ХИВ инфекција

Хиперпаратироидизам

Ренална остеодистрофија

Системски лупус еритематозус

Туберкулоза

Витамин Д дефицит

Синдром на сиви тромбоцити



# Диференцијална дијагноза на ПМФ

## Миелоидни неоплазми

ПМФ

ХМЛ

ЕТ

ПВ

МДС

Акутна миелофиброза (/ FAB M7 AML)

АМЛ

Мастоцитоза

## Лимфоидни неоплазми

Лимфоми

Hairy Cell Леукемија

Мултиплен миелом

## Не-хематолошки нарушувања

Метастазиран карцином

Болести на сврзно ткиво

Рахитис

Инфекции

Ренална Остеодистрофија



## Исход на ПМФ

Поради прогресија на фиброзата, цитопениите се влошуваат и водат до транзфузиона зависност

- често се откриваат симптоми поврзани со зголемената екстрамедуларна хематопоеза (влошување на спленомегалијата и појава 'Б' симптоми)

Во ретки случаи, болеста се трансформира во Акутна Леукемија (~ 4%)

- кај овие пациенти честа е клоналната еволуција на болеста
- постојат докази дека кај МПН, случаите со JAK2 (-) акутна леукемија настануваат од JAK+ МПН, што укажува дека постојат дополнителни генетски промени кои ги иницираат и/или учествуваат во трансформацијата на овие болести.

Три-годишната стапка на преживување изнесува околу 52%.

# Проценка на Ризик кај ПМФ

Mayo Scoring System  
(год. на пациентот < 60)

Скор	Средно преживување
0	173 месеци
1	61 месеци
≥ 2	26 месеци

Ризик ф-ри: Хемоглобин <10 g/dL  
Леукоцити <4000/ $\mu$ l or >30,000/ $\mu$ l  
Апсолутен број на моноцити >1000/ $\mu$ L  
Тромбоцити <100,000/ $\mu$ L

Transplant Scoring System  
(год. на пациентот < 55)

Скор	Средно преживување
0 или 1	15 години
≥ 2	3 години

Ризик ф-ри:  
Хемоглобин <10 g/dL  
присуство на 'Б' симптоми (треска, загуба на тежина, ноќно потење)  
бласти во периферија >1 %



# Терапија на ПМФ

Во терапискиот пристап најзначајна улога има ризик стратификацијата на пациентите (види ги предходните скоринг системи)

- ‘Ниско-ризични’ без симптоми– expectant management
- ‘Ниско-ризични’ со симптоми: - Ruxolitinib (JAK2 инхибитор)
  - Hydroxyurea
  - андрогени и кортикостероиди
  - спленектомија ако има адекватна хематопоеза во коскена срцевина
  - зрачење на слезина
  - thalidomide или lenalidomide
- ‘Високо-ризични’ и возраст < 55 – во предвид треба да се земе алогена трансплантација на хематопоетски стем клетки (ТХСК) со редуциран интензитет





## Употребата на ЈАК2 Инхибитори кај МПН

Откриени се голем број на инхибитори на ЈАК2 киназата кои ин-витро ја инхибираат пролиферацијата и преживувањето на клеточните линии со ЈАК2 V617F мутација

Досега одбрани препарати се **Ruxolitinib** (одобрен од FDA 2011год.) и **Fedratinib** (одобрен од FDA 2019год.) со кои се постигнува симптоматско подобрување кај ПМФ; пациентите се без конституционални симптоми, се повлекува спленомегалијата и се продолжува преживувањето

За разлика од кај ХМЛ, процентот на ЈАК2V617F<sup>+</sup> прогениторски клетки не се намалува.

ЈАК2 инхибиторите се аплицираат кај ПМФ независно од ЈАК2 мутациониот статус.

Во тек се клинички студии за примена на овој лек и кај ЕТ и ПВ