

# Pierwotna mielofibroza

Joanna Góra-Tybor

## Definicja

Pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) należy do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(-)*. Jej charakterystycznymi cechami są włóknienie szpiku i wtórna hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 7).

## Epidemiologia

Zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 000. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

## Etiopatogeneza

Etiologia PMF jest nieznana. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. U 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.). Około 5–10% chorych charakteryzuje się mutacją genu *MPL W515L/K* w receptorze dla trombopoetyny (TPO). Obydwie mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT. U części pacjentów z PMF stwierdza się mutacje genów odpowiedzialnych za zaburzenia epigenetycznych mechanizmów transkrypcji, takich jak *TET2*, *ASXL1*, *EZH2* (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*).

W PMF dochodzi do zwiększonego wydzielania wielu cytokin prozapalnych: interleukiny 8, 10, 15, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ , *tumor necrosis factor alfa*) oraz czynników wzrostu, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF $\beta$ , *transforming growth factor beta*). Cytokiny i czynniki wzrostu wpły-

wają na nasilenie procesów angiogenezy, są także przyczyną występowania u chorych na PMF wielu objawów ogólnych związanych ze zwiększonym katabolizmem.

## Obraz kliniczny

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy. Najczęściej są to stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, takie jak utrata masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę, u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do prawego dołu biodrowego. Do objawów związanych ze splenomegalią należą: ból brzucha, uczucie pełności, nudności, biegunka, obrzęki kończyn dolnych. Nagłe nasilenie i ostry charakter bólu w lewym podżebrzu z towarzyszącą gorączką mogą wskazywać na zawał śledziony. U 40–70% chorych stwierdza się powiększenie wątroby.

Około 25% pacjentów z PMF ma objawy niedokrwistości, u 10% występują objawy skazy krwotocznej związane z małopłytkowością. U kilku procent chorych rozwija się nadciśnienie wrotne z wodobrzuszem i żyłakami przełyku. U niewielkiego odsetka pacjentów ogniska hematopoezy lokalizują się w kręgach, płucach, opłucnej, oku, nerkach, pęcherzu, skórze, przestrzeni zaotrzewnowej, dając objawy zależne od lokalizacji.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się: niedokrwistość; liczbę leukocytów w normie, zwiększoną lub zmniejszoną; nadpłytkowość na początku choroby, a w późniejszych fazach często małopłytkowość; w rozmazie obraz leukoerytroblastyczny, obecność erytrocytów w kształcie „kropki łoż” i olbrzymich płytek. Podczas badania szpiku kostnego występują na ogół trudności w aspiracji materiału do badania z powodu włóknienia (tzw. sucha punkcja), konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego (trepanobiopsja szpiku).

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu, które występują u 30–50% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (13q), del (20q), trisomia 8, trisomia 9, del (12p), trisomia 1q. W badaniach molekularnych u 40–50% chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji genu *MPL* W515L/K, która jest obecna u 5–10% chorych. Ze względu na konieczność wykluczenia CML niezbędne jest badanie w kierunku obecności transkryptu *BCR-ABL1*.

W innych badaniach laboratoryjnych stwierdza się: podwyższone stężenie LDH; podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy; zwiększony odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej.

## Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PMF według WHO z 2008 roku zamieszczono w tabeli 7 w rozdziale *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*.

## Czynniki rokownicze

Zaproponowany w 2009 roku przez *International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment* (IWG-MRT) wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Scoring System* (IPSS) uwzględnia 5 czynników ryzyka przy rozpoznaniu: 1) wiek powyżej 65 lat; 2) obecność objawów ogólnych; 3) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;

**Tabela 25. Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Skala *International Prognostic Scoring System (IPSS)* jest stosowana w momencie rozpoznania, a *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)* i *DIPSS plus* są stosowane w trakcie przebiegu choroby. A. Czynniki ryzyka; B. Grupy ryzyka i mediana przeżycia**

**A**

Czynniki prognostyczne	Punktacja IPSS	Punktacja DIPSS	Punktacja DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1	2	1
Leukocyty > 25 × 10 <sup>9</sup> /l	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej ≥ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkcż	–	–	1
Niekorzystny kariotyp*	–	–	1
Płytki krwi < 100 × 10 <sup>9</sup> /l	–	–	1

\*Do niekorzystnego kariotypu zaliczają się: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23; kkcż — koncentrat krwinek czerwonych

**B**

Skala	Kategoria ryzyka	Mediana przeżycia (mies.)
IPSS		
0	Niskie	135
1	Pośrednie 1	95
2	Pośrednie 2	48
> 3	Wysokie	27
DIPSS		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1–2	Pośrednie 1	168
3–4	Pośrednie 2	48
5–6	Wysokie	18
DIPSS plus		
0	Niskie	184
1	Pośrednie 1	78
2–3	Pośrednie 2	35
≥ 4	Wysokie	15,6

4) leukocytozę powyżej 25 × 10<sup>9</sup>/l; 5) odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 1%. Modyfikacją tego wskaźnika jest dynamiczny IPSS (DIPSS), który uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w trakcie przebiegu choroby. W zależności od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do 4 grup ryzyka: niskiego, pośredniego 1, pośredniego 2 oraz wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala DIPSS plus, która uwzględnia 3 dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (kkcż), liczbę płytek krwi poniżej 100 × 10<sup>9</sup>/l oraz niekorzystny kariotyp [kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23]. Szczegóły dotyczące stosowanych skal prognostycznych zestawiono w tabeli 25.

**Tabela 26. Przyczyny wtórnej mielofibrozy**

<b>Choroby nowotworowe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— czerwienica prawdziwa</li> <li>— nadpłytkowość samoistna</li> <li>— przewlekła białaczka szpikowa</li> <li>— ostra białaczka megakariocytowa</li> <li>— przewlekła białaczka mielomonocytoza</li> <li>— zespoły mielodysplastyczne</li> <li>— chłoniaki</li> <li>— białaczka włochatokomórkowa</li> <li>— przerzuty guzów litych do szpiku</li> </ul>
<b>Nienowotworowe przyczyny włóknienia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— infekcje (gruźlica, kiła)</li> <li>— choroba Pageta</li> <li>— kolagenozy</li> <li>— nadczynność przytarczyc</li> <li>— niedobór witaminy D</li> <li>— stosowanie agonistów trombopoetyny</li> </ul>

Obecność niekorzystnego kariotypu, zwłaszcza monosomalnego, i(17q) lub inv(3), zmniejszona liczba płytek krwi oraz odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 2% są czynnikami zwiększającymi ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

## Różnicowanie

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w tabeli 26. W przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w mielofibrozę (MF, *myelofibrosis*). Rokowanie i postępowanie w tych postaciach MF nie różni się od PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej. Istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie ET od wczesnej, prefibrotycznej fazy PMF, ponieważ u pacjentów z PMF częściej obserwuje się transformację do AML. Na rozpoznanie PMF mogą wskazywać: współistnienie niedokrwistości, splenomegalia, wzrost aktywności LDH, zwiększony odsetek blastów i leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej. Ostateczne rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*).

## Leczenie

Strategia leczenia PMF, także MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, zależy od stopnia zaawansowania choroby. Jediną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim czasie przeżycia.

Chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka według DIPSS, jeżeli pozostają bezobjawowi, nie mają wskazań do leczenia. U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego

wyboru jest HU, można również stosować kladrybinę i talidomid. Leki te przynoszą poprawę u 20–30% chorych, trwającą zwykle do roku. U osób z niedokrwistością stosuje się danazol, steroidy oraz talidomid, uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych. Stosowanie Epo jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń kkc, ponadto stymulując pozaszpikową hematopoezę, może powodować powiększenie śledziony.

Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego według DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury. U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką śmiertelnością okołoprzeszczepową (30–40%), a przewidywany odsetek 3-letniego czasu przeżycia wynosi 30–40%. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT stosuje się leczenie objawowe według wcześniej opisanych zasad.

Nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia PMF w grupie ryzyka pośredniego 2 i wysokiego, w tym postaci powstałych wskutek transformacji PV lub ET, jest ruksolitynib — inhibitor kinazy JAK1 i JAK2. Lek ten istotnie redukuje rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych. Wykazano również przedłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub najlepszą dostępną terapię.

Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkc, objawowym nadciśnieniem wrotnym. Zabieg splenektomii jest obarczony 5–10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.

## Kryteria odpowiedzi na leczenie

Według kryteriów zaproponowanych przez IWG-MRT całkowitą odpowiedź na leczenie definiuje się jako całkowite ustąpienie objawów choroby, w tym hepatosplenomegalii, normalizację parametrów i obrazu krwi obwodowej oraz remisję histologiczną w szpiku kostnym. W praktyce klinicznej u pacjentów z MF monitoruje się objawy ogólne, wielkość śledziony i wątroby oraz morfologię krwi obwodowej.

## Rokowanie

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta. Czas przeżycia różni się istotnie w zależności od zaawansowania choroby, osiągając ponad 10 lat w przypadku chorych z grupy małego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do AML.

## Szczególne sytuacje kliniczne

Postępowanie u chorych na PMF w ciąży, w okresie okołoperacyjnym i w przypadku wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej (zespół Budda-Chiariego) jest podobne do opisanego dla PV i ET (patrz rozdziały *Czerwieńca prawdziwa* i *Nadpłytkowość samoistna*).

## Zalecane piśmiennictwo

- Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
- Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
- Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 571–581.
- Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. i wsp. DIPSS-Plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 392–397.
- Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010; 1: 59–70.
- Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. i wsp. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: the John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leuk. Res.* 2012; 36: 1481–1489.