

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE(MDS) I NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE(MPN)- ALGORYTMY POSTĘPOWANIA PRZYDATNE W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO NA ETAPIE WSTĘPNEJ DIAGNOSTYKI I LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO

JADWIGA DWILEWICZ-TROJACZEK

KLINIKA HEMATOLOGII, ONKOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

UNIWERYTECKIE CENTRUM KLINICZNE CZĘSTOCHOWA, 28. 09 2019

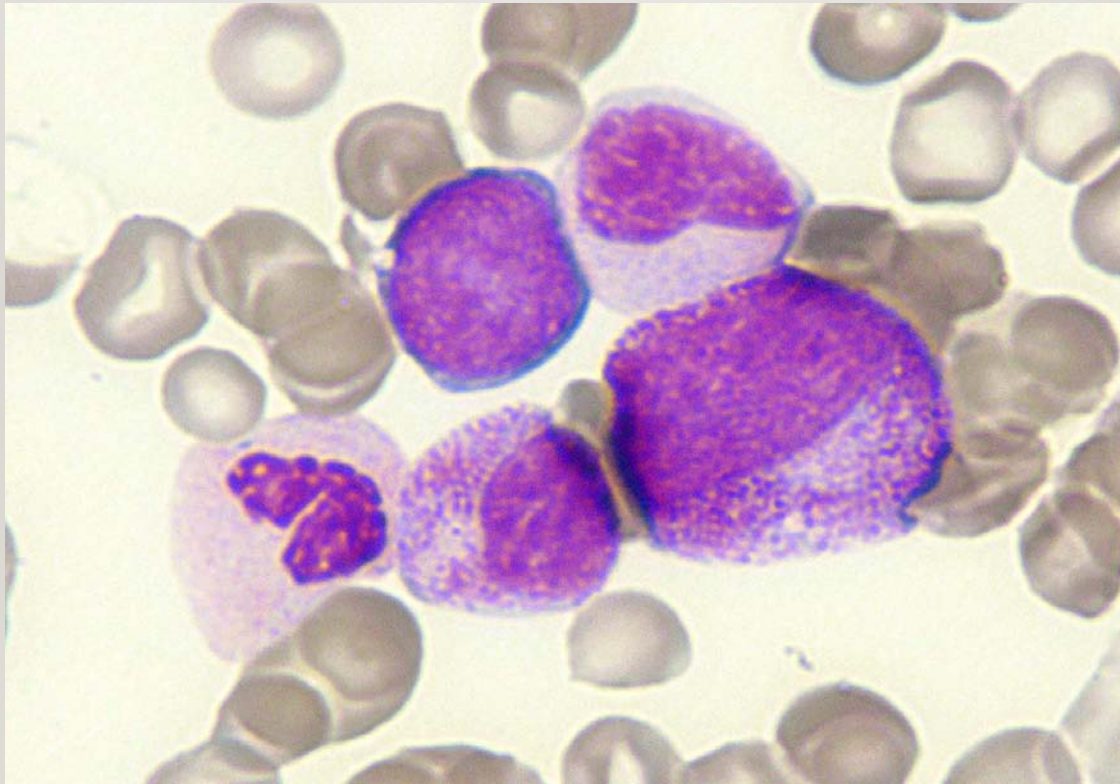
ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE

- Zespoły mielodysplastyczne są chorobami nowotworowymi, klonalnymi układu krwiotwórczego
- Cechy charakterystyczne:
nieefektywna hematopoeza
cytopenie obwodowe
transformacja w ostrą białaczkę

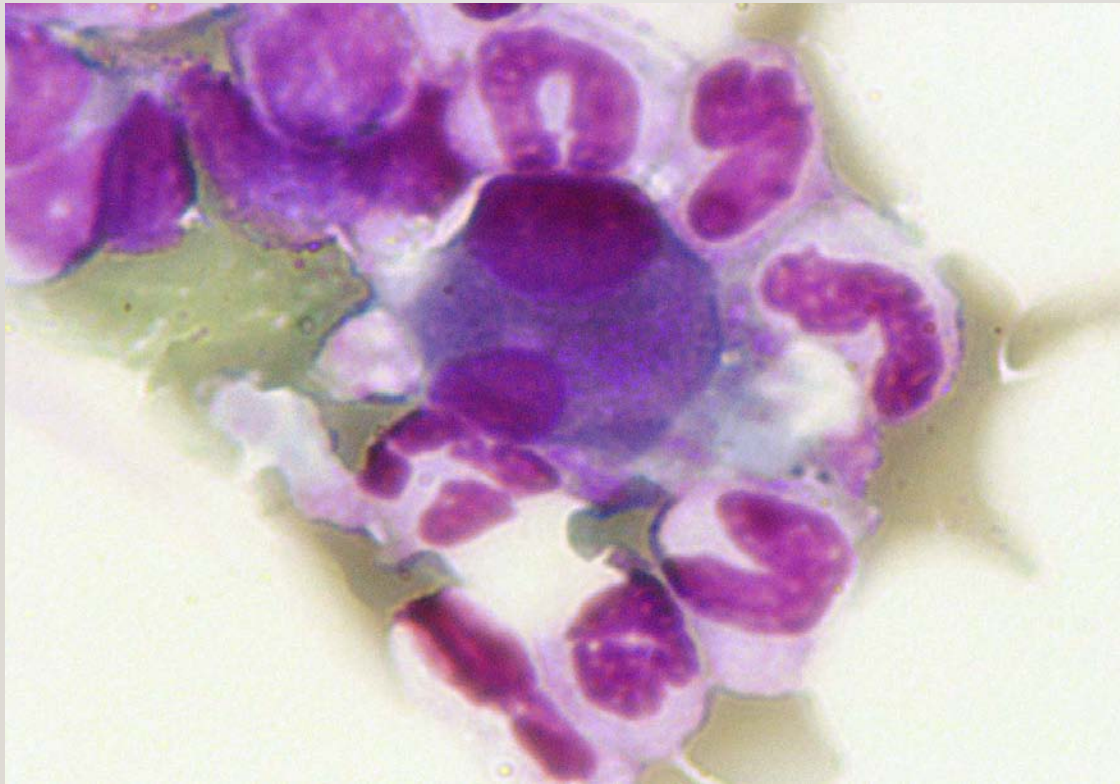
DIAGNOSTYKA MDS

- Ustalenie rozpoznania
- Ustalenie czynników prognostycznych
- Wybór metody leczenia

DYSGRANULOPOEZA



DYSMEGAKARIOPOEZA



ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE-OBRAZ ~~KLINICZNY~~

- Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny
- Objawy związane są z cytopeniami
- Niedokrwistością(~90%)
- Małopłytkowością(~50%)
- Neutropenią(~50%)-u 10% zakażenia bakteryjne lub grzybice

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE-OBRAZ ~~KLINICZNY~~

- Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny
- Objawy związane są z cytopeniami
- Niedokrwistością(~90%)
- Małopłytkowością(~50%)
- Neutropenią(~50%)-u 10% zakażenia bakteryjne lub grzybice

KIEDY PODEJRZEWAĆ ZESPÓŁ MIELODYSPLASTYCZNY?

- Niedokrwistość makrocytowa → stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego
- Obniżone stężenie witaminy B12 i/lub kwasu foliowego → brak odpowiedzi na zastosowanie witamin → **podejrzenie MDS**
- Prawidłowe stężenie witaminy B12 i/lub kwasu foliowego → **podejrzenie MDS**
- Duo- lub pancytopenia → **podejrzenie MDS**
- Trombopenia immunologiczna → brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne u starszej osoby → **podejrzenie MDS**

MDS- OCENA MORFOLOGII KRWI OBWODOWEJ

- Rozmaz krwi obwodowej: blasty, pałeczki Auera, nierównomierne rozmieszczenie ziarnistości w cytoplazmie neutrofilów, neutrofile bezzziarniste, mega płytki

KIEDY PODEJRZEWAĆ ZESPÓŁ MIELODYSPALASTYCZNY?

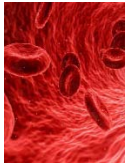
- Koniecznie wykonać badanie mikroskopowe rozmazu krwi obwodowej
- Obecność blastów lub promielocytów → podejrzenie MDS
- Liczba retikulocytów obniżona (niewydolna erytropoeza)
- W w/w przypadkach skierować chorego do hematologa

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE- BADANIA DIAGNOSTYCZNE

- Morfologia krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym i liczba retikulocytów
- Badanie cytologiczne i histopatologiczne szpiku kostnego
- Badanie cytoenzymatyczne(błękit pruski) na obecność złogów żelaza w erytroblastach(sideroblasty)
- Badanie cytogenetyczne
- Badanie metodami biologii molekularnej
- Immunofenotyp(nieobligatoryjne)
- Hodowle komórkowe in vitro(niebligatoryjne)
- Stężenie erytropoetyny
- Badania oceniające metabolizm żelaza(stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, saturacji transferyny, rozpuszczalny receptor transferyny), wit. B12, kwas foliowy

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE- EPIDEMIOLOGIA

- Spodziewany wzrost zachorowań z powodu:
 - starzenia się społeczeństwa
- - dobrych efektów leczenia nowotworów z użyciem chemioterapii i/lub radioterapii(zależne od leczenia MDS)



Cele leczenia chorych na MDS

Wyleczenie - tylko allo-HSCT

Zmniejszenie nasilenia cytopenii

Mniej przetoczeń KKCz i/lub KKP

Mniejsze przeładowanie żelazem

Wydłużenie przeżycia

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby

Poprawa jakości życia

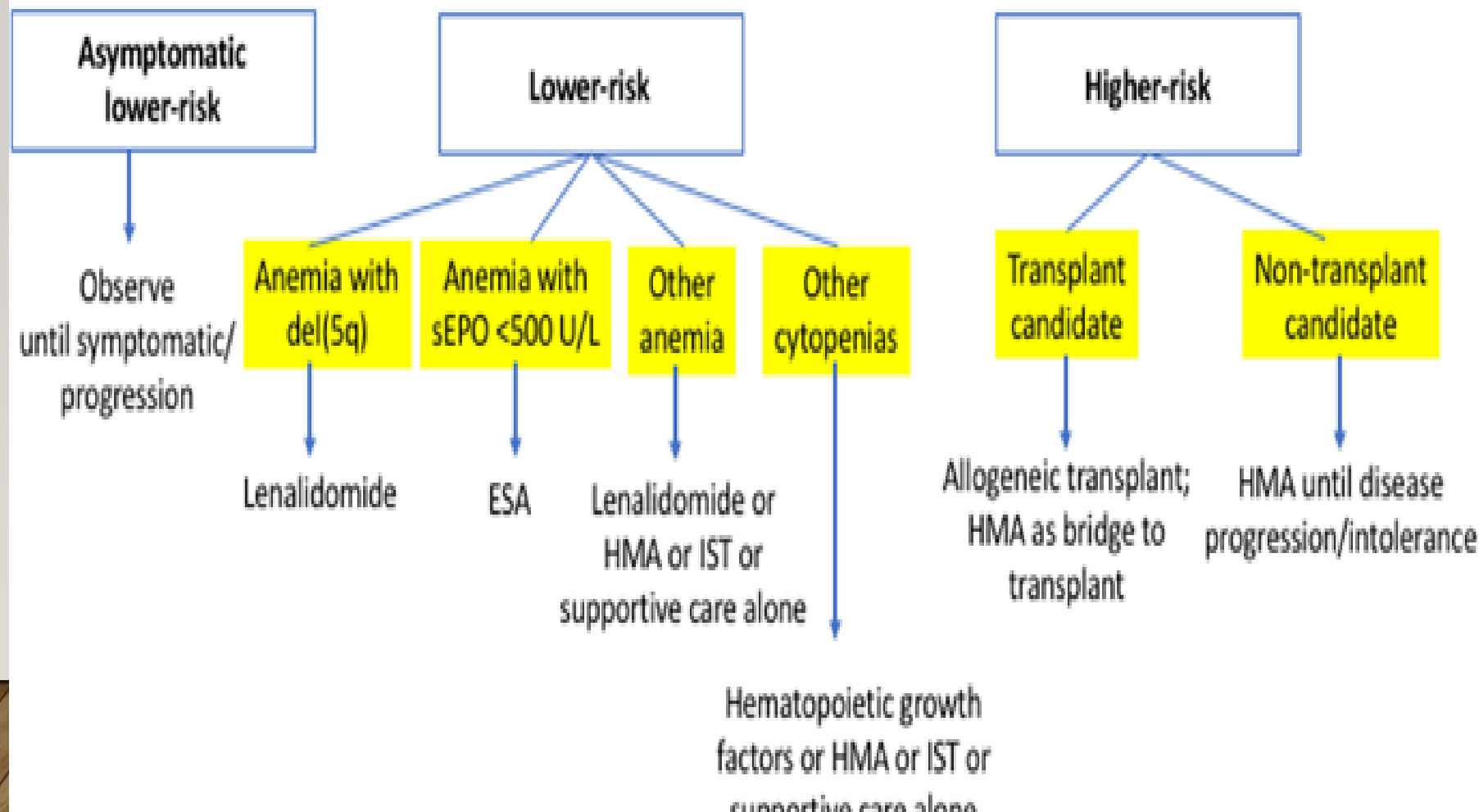
Tolerancja leczenia

Current Treatment Algorithm in Myelodysplastic Syndromes

Consider clinical trial enrollment for all patients

Supportive care (e.g., transfusions and antimicrobials as needed) for all patients

Risk stratification using IPSS-R supplemented by molecular testing



LECZENIE ZESPOŁÓW MIELODYSPLASTYCZNYCH NIŻSZEGO RYZYKA

- Czynniki stymulujące erytropoezę
- Czynniki stymulujące granulopoezę
- Czynniki stymulujące trombopoezę?
- Lenalidomid(zespół 5q-)
- Leki immunomodulujące
- W wybranych przypadkach allotransplantacja komórek krwiotwórczych
- Leczenie wspomagające
- Leczenie chelatorami żelaza
- Cytopenie niewielkiego stopnia-observacja

LECZENIE ZAAWANSOWANYCH POSTACI MDS

Jedyna skuteczna metoda: allotransplantacja komórek krwiotwórczych

- Chemioterapia skojarzona typowa dla obsz
- Leki demetylujące(azacytydyna, decytabina)
- Nowe leki: monoterapia i leczenie skojarzone
- Leczenie wspomagające(KKCz, KKP)

NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE

- Czerwienica prawdziwa
- Pierwotne włóknienie szpiku
- Nadpłytkowość samoistna

CZERWIENICA PRAWDZIWA(POLYCYTHEMIA VERA)

- Liczba neutrofilów: N lub W
- Liczba płytek krwi: N lub W
- Stężenie Hb: W
- Ht: W
- FAG: W
- Stężenie Epo w surowicy: obniżenie
- Mutacja genu JAK 2

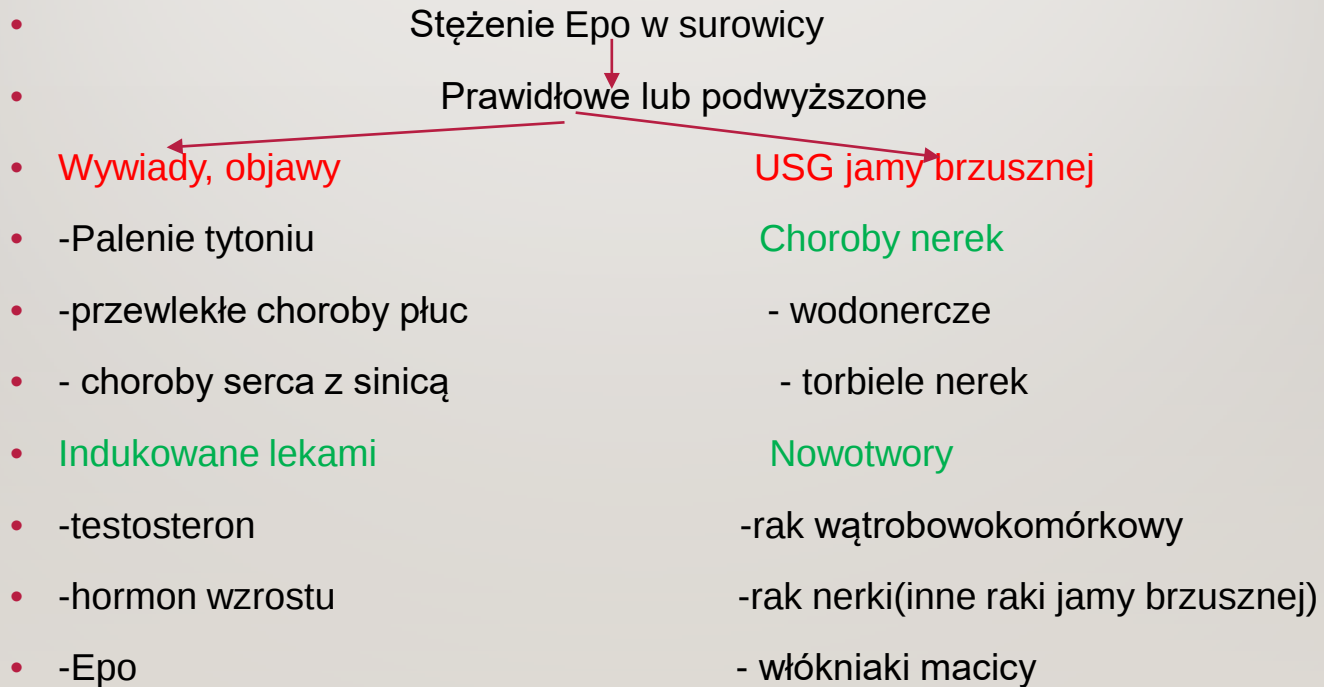
- 
- A close-up, horizontal view of a wooden floor. The floor is composed of many vertical wooden planks, likely pine or a similar softwood, showing a light tan color with natural wood grain patterns and some minor knots. The planks are separated by thin, dark lines, creating a rhythmic pattern across the frame. The lighting is even, highlighting the texture of the wood.

POLYGLOBULIA- RÓŻNICOWANIE

- epo w surowicy
 - Wysokie
 - CT głowy i szyi
JAK2
 - Mózgu
szpiku(PV)
 - (hemangioblastoma,
 - Meningioma)
 - Przytarczyce
(carcinoma,adenoma)
 - Prawidłowe
 - Obniżone
 - Badanie mutacji
 - Biopsja

POLYGLOBULIA – RÓŻNICOWANIE

MODYFIKACJA TEFFERI A I WSP. 2019NBR.J. HAEMATOL



CZEWIENICA PRAWDZIWA- LECZENIE

- Upusty krwi w celu zmniejszenia erytropoezy(przez zmniejszenie stężenia żelaza - część chorych źle to znosi)
- Hydroxycarbamid
- Interferon alfa (kobiety w ciąży)
- Leczenie przeciw płytkowe: kwas acetylosalicylowy 75 mg/dobę
- Leczenie przeciwzakrzepowe(u osób z wywiadem choroby zakrzepowej)
- **Uwaga:** Nie podawać preparatów żelaza, zawsze wzrost Hb i Ht

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA- OBRAZ KLINICZNY

- 1. Objawy związane z zakrzepami w mikrokrążeniu(akroparestezje, mrocзки, przemijające zaburzenia widzenia, erytromelalgia, ból i zawroty głowy)
- 2. zakrzepica dużych naczyń: tętnicza, żylna
- 3. Krwawienia z błon śluzowych(~15%)-zaburzenia funkcji płytek krwi, u chorych z liczbą płytek krwi>1,0-1,5 mln/ul(nabyty zespół von Willebranda)
- 4. Umiarkowane powiększenie śledziony

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA- KRYTERIA ROZPOZNANIA

- **Kryteria większe:**
 1. Liczba płytek krwi $\geq 450\ 000/\mu\text{l}$
 2. Szpik-prolifracja megakariocytów
 3. niespełnienie kryteriów WHO dla przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy, pierwotnego włóknienia szpiku, MDS i innych nowotworów ukł. krwiotwórczego
 4. obecność mutacji genu JAK2 lub CALR lub MPL
- **Kryteria mniejsze:** obecność markera klonalnego lub brak dowodów na nadpłytkowość odczynową
- Rozpoznanie: Wszystkie kryteria większe lub pierwsze 3 kryteria większe i kryterium mniejsze

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA MIĘDZYNARODOWY WSKAŹNIK ROKOWNICZY ET(IPSET)

Czynnik	Liczba punktów
• Wiek ≥ 60 lat	2
• Leukocyty we krwi obwodowej 11 000/uł	1
• Przebyty incydent zakrzepowy	1
Grupa ryzyka	Średni czas przeżycia
• Małe(0 punktów)	podobny jak w populacji ogólnej
• Pośrednie(1-2 pkt.)	25 lat
• Duże(3 pkt)	14 lat

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA-IPSET THROMBOSIS-OCENA RYZYKA ZAKRZEPICY

Czynnik	Liczba punktów
Wiek ≥ 60 lat	1
Przebyty incydent zakrzepowy	2
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	1
Mutacja V617F genu JAK 2	2
Grupa ryzyka	Roczne ryzyko zakrzepicy
Małe(<2 pkt.)	1%
Pośrednie(2 pkt.)	2,4%
Duże(>2 pkt)	3,6%

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA- ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

- 1. Towarzysząca innym nowotworom mieloproliferacyjnym
- 2. Nadpłytkowość odczynowa: guzy lite, zakażenia, zapalenia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, po ostrej utracie krwi, po splenektomii, u stałych dawców krwi, w przewlekłym alkoholizmie, polekowa(adrenalina)
- 3. Nadpłytkowość rzekoma: fragmenty krwinek czerwonych lub komórek nowotworowych we krwi, krioglobulinemia)

NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA- LECZENIE

- Grupa ryzyka małego i pośredniego, wszyscy chorzy z mutacją JAK2 i/lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – ASA
- Grupa ryzyka dużego: ASA + leki cytoredukcyjne: Hydroxymocznik. Anagrelid(nietolerancja lub brak odpowiedzi na HU), Interferon alfa lub Peg-INT alfa
- Liczba płytek krwi $>1,5$ mln/uł- nie podawać ASA ani innych leków przeciwplatek (krwawienia)

PMF-BADANIA DODATKOWE

- Morfologia krwi obwodowej:
- niedokrwistość normocytowa
- Liczba leukocytów: N, W lub zmniejszenie liczby
- Płytki krwi: w fazie początkowej wzrost liczby, nieprawidłowości morfologiczne
- Rozmaz krwi obwodowej: Anizo i poikilocytoza erytrocytów, erytrocyty w kształcie łez, erytroblasty, młode formy linii neutrofilowej(leukoerytroblastoza)
- Szpik: włóknienie retikulinowe lub kolagenowe

PMF -OBJAWY

- 1. Objawy ogólne(50-70%)
- 2.Osłabienie(90%)
- 3. Objawy związane z włóknieniem szpiku i krwiotworzeniem pozaszpikowym(splenomegalia>90%, hepatomegalia:40-70%, ogniska krwiotworzenia pozaszpikowego w narządach pozahemopoetycznych)
- 5. skaza małopłytkowa, objawowa niedokrwistość
- 6. Zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej

PMF-KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE WG WHO

- Kryteria większe
 - 1. Dla prefibrotycznego PMF; proliferacja i atypia megakariocytów, bez włóknienia retikulinowego $>1^0$
 - 2. Dla jawnego PMF: proliferacja i atypia megakariocytów + włóknienie retikulinowe lub kolagenowe 2 lub 3^0
 - 3. Obecność mutacji genu JAK2 lub CALR lub MPL
- Kryteria mniejsze (co najmniej jedno z poniższych):
 - 1. Niedokrwistość nieprzypisana innej chorobie
 - 2. Leukocytoza $\geq 11\ 000/\text{ul}$
 - 3. Powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym
 - 4. Wzrost aktywności LDH
 - 5. Leukoerytroblastozą

PMF –SKALE PROGNOSTYCZNE

• Czynniki ryzyka	IPSS	DIPSS
• Wiek ≥ 65 lat	1	1
• Objawy ogólne	1	1
• Hb $< 10,0$ g/dl	1	2
• Leukocytoza $> 25\ 000/\mu\text{l}$	1	1
• Odsetek krążących blastów $\geq 1\%$	1	1

PMF –ROZPOZNANIE I ROKOWANIE

- Wszystkie trzy kryteria większe+>=1 kryterium mniejsze
- Mediana czasu przeżycia(lata) wg

	IPSS	DIPSS
• G.ryzyka mała(0pkt) nieosiągnięta	11,3	mediana
• pośrednie 1(1)	7,9	(1-2) 14,2
• pośrednie 2(2)	4	(3-4) 4
• duże(>=3)	2,3	(5-6) 1,5

PMF - LECZENIE

- Allo-HCT- jedyna możliwość wyleczenia
- Ruxolytinib(inhibitor JAK)- stosowanie u chorych z mutacją genu JAK2 i bez niej, z powiększeniem śledziony lub z objawami ogólnymi. Można zastosować przed allo-HSCT
- Hydroxymocznik (odpowieź -40%, czas trwania~1 rok)
- INF alfa lub PEG INF alfa2a
- Leczenie niedokrwistości: Przetaczanie KKCz ubogoleukocytarnego(mało skuteczne), androgeny i ich analogi, glikokortykoidy, ESA, talidomid, splenectomy(5-10% śmiertelności), napromienianie śledziony

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE- ZADANIA LEKARZA RODZINNEGO I INTERNISTY

- Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych: niedokrwistość objawowa, stężenie Hb i Ht nie są najważniejszymi parametrami wyznaczającymi wskazania do przetoczeń
- Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych: płytki krwi $< 10\ 000$ w mm^3 lub $< 30\ 000$ w mm^3 przy współistniejącej gorączce, lub objawy skazy krwotocznej małopłytkowej
- Czynniki wzrostu dla granulopoezy, antybiotykoterapia u chorych z neutropenią i zakażeniem, nie- w profilaktyce
- Leczenie chelatorami żelaza u osób z potransfuzyjnym przeładowaniem żelazem(deferoxamina sc, iv; deferasirox per os)
- Upusty krwi-wg wskazań u chorych na P V