

**MYELOFIBROSA**

-

**DIAGNOSTIKA**

**A**

**LÉČEBNÉ MOŽNOSTI**

## DEFINICE:

chronické myeloproliferativní (klonální) onemocnění charakteristické množením vaziva v kostní dřeni a extramedulární krvetvorbou (první popis - Heuck, 1879)

## ETIOLOGIE:

není známa

## PATOGENEZA:

- klonální krvetvorné kmenové buňky (mutace genu JAK2 V617F [?], N-ras, p53 aj.) → zvýšená produkce cytokinů
- zvýšená produkce kolagenu dřevnými fibroblasty (vliv cytokinů /megakaryocyty + TPO senzitivita/ - PDGF, EGF, IL-1, TGF- $\beta$ , ...)
- snížené odbourávání kolagenu (vliv cytokinů - PF4) - minoritní význam
- myelofibrosa
- extramedulární krvetvorba (játra, slezina)

# KLINICKÁ MANIFESTACE

- věkový medián 60 let
- 25% nemocných v době diagnózy asymptomatických
- hypermetabolismus - váhový úbytek (10-40%), teploty, pocení (5-20%)
- hepato- / splenomegalie → hypersplenismus, infarkty
- portální hypertenze
- anemický syndrom
- krvácení
- trombotické komplikace
- ikterus

# LABORATORNÍ NÁLEZY

- počty krevních elementů závislé na fázi choroby
- poikilocyty („tear-drops“) a normoblasty v periferní krvi
- „posun doleva“ v granulocytární řadě - metamyelocyty → myelocyty → promyelocyty → blasty
- abnormální LAF (↑)
- abnormální velikost trombocytů - poruchy funkce
- cytologie kostní dřeně - omezený význam - „suché“ aspirace
- histologie kostní dřeně - obraz závislý na fázi choroby (MF0 → MF4)
- cytogenetika - nejčastěji del 13(q13q21), del 20q; abnormality chromozomů 1, 5, 7, 8, 9, 21
- klinicky latentní DIC (10-15%)
- KM ↑, LDH ↑, ALP ↑, bilirubin ↑, B12 ↑, albumin ↓, cholesterol ↓, lipoproteiny ↓

# DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA IMF (Köln)

**A1: nepředcházelo jiné CMD nebo MDS**

**A2 - časná klinická stádia:**

- ✓ normální Hb nebo anémie I. st. (Hb ~ 120 g/L)
- ✓ mírná splenomegalie (palpačně nebo ~ 11 cm na sono, CT)
- ✓ trombocytémie > 400 x 10<sup>9</sup>/L

**A3 - střední klinická stádia:**

- ✓ anémie II. st. (Hb ~ 100 g/L)
- ✓ leukoerytoblastický obraz a poikilocyty
- ✓ splenomegalie

**A4 - pokročilá klinická stádia:**

- ✓ anémie III. st. (Hb < 100 g/L)
- ✓ ≥ 1 přídatný faktor

**B1 - patologická kritéria:** megakaryocytární a granulocytární proliferace a relativní redukce erytroidních prekurzorů. Abnormální shluky a zvýšení počtu velkých atypických megakaryocytů s laločnatými jádry a nerušeným vyžíváním.

**Přídatné faktory:** věk > 70 let, Hb < 100 g/L, myeloblasty > 2% v PK, normoblasty > 2% v PK, leukocyty > 20 x 10<sup>9</sup>/L, trombocyty < 300 x 10<sup>9</sup>/L, těžké celkové příznaky, výrazná splenomegalie, cytogenetické abnormality

# STÁDIA IMF

## PATOLOGICKÝ GRADING:

- MF0 - bez zmnožení retikulinu
- MF1 - lehká retikulinová fibrosa
- MF2 - evidentní retikulinová a/nebo kolagenová fibrosa
- MF3 - pokročilá kolagenová fibrosa a/nebo osteosklerosa

## KLINICKO-PATOLOGICKÉ STÁŽOVÁNÍ:

- A1+A2, B1+MF0: prefibrotická (buněčná) IMF
- A1+A3, B1+MF1/MF2: časná fáze IMF
- A1+A4, B1+MF3: pokročilá / terminální fáze IMF

# PROGNOSTICKÉ SKÓRE (LILLE, 1996)

## HODNOCENÉ PARAMETRY:

- Hb < 100 g/L
- leukocyty <  $4,0 \times 10^9/L$  / >  $30,0 \times 10^9/L$

## SKÓRE:

- 0 - medián přežití 93 měsíců
- 1 - medián přežití 26 měsíců
- 2 - medián přežití 13 měsíců

**MEDIÁN CELKOVÉHO PŘEŽITÍ ~ 5 (2 - 15) LET**

# LÉČBA IMF

## IMF JE KONVENČNĚ INKURABILNÍ

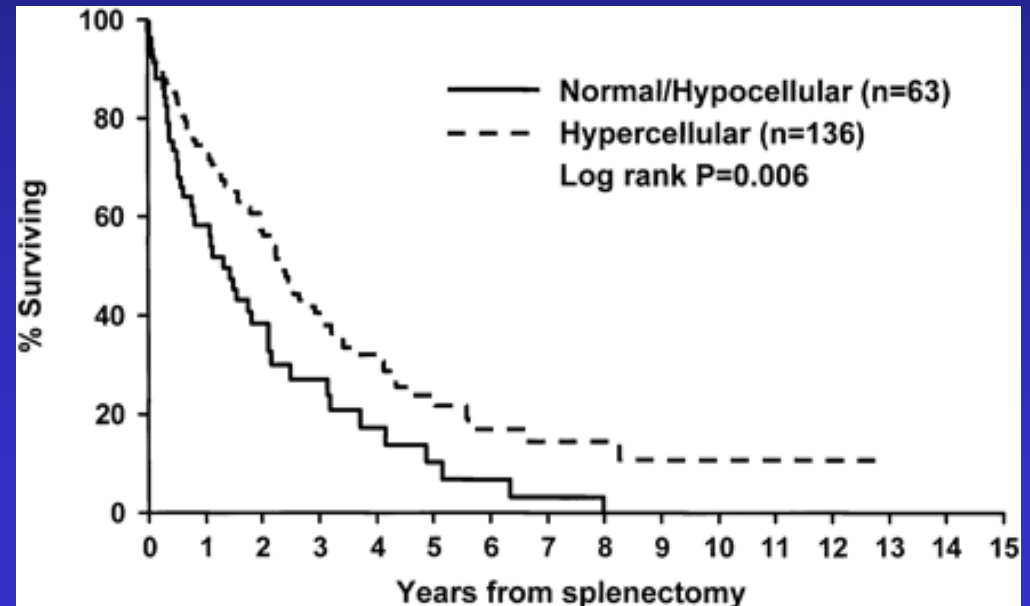
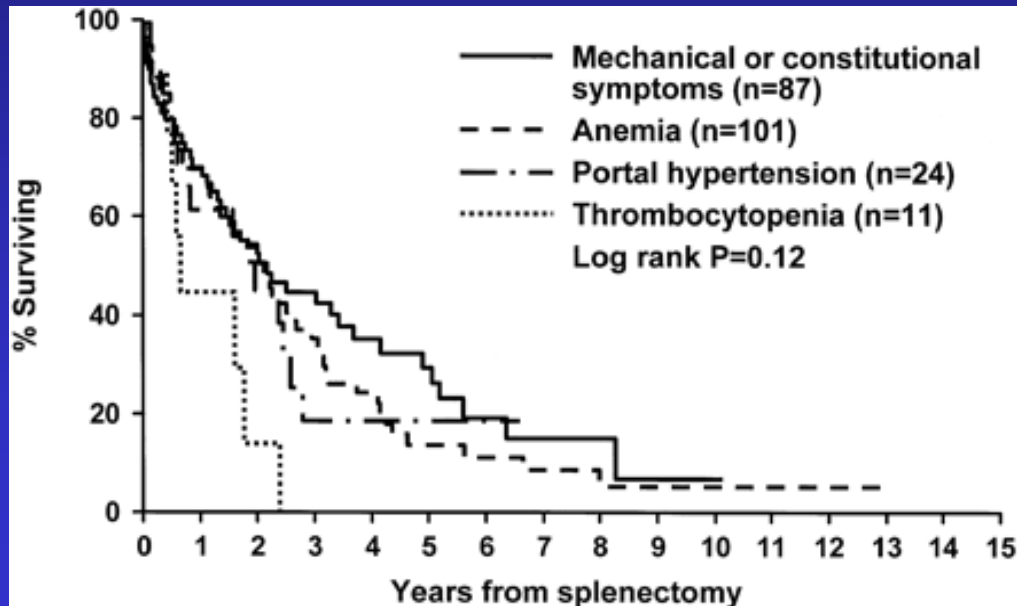
- **observace (+/- substituční léčba)**
- **anabolika - referováno zlepšení Hb až u 40% nemocných ?**
- **kortikoidy - „lepší přežívání“ erytrocytů → 20-50% nemocných ?**
- **splenektomie**
- **radioterapie → slezina (extramedulární krvetvorba) → přechodný efekt**
- **cytokiny (interferon  $\alpha$  /  $\gamma$ ) a růstové faktory (EPO)**
- **imatinib mesylát, thalidomid**
- **chemoterapie**
- **autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk**
- **alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk**



# SPLENEKTOMIE

## INDIKACE:

- hypersplenismus:
  - těžká trombopenie
  - refrakterní hemolýza
- symptomatická (bolestivá) splenomegalie
- portální hypertenze



# CHEMOTERAPIE

## INDIKACE:

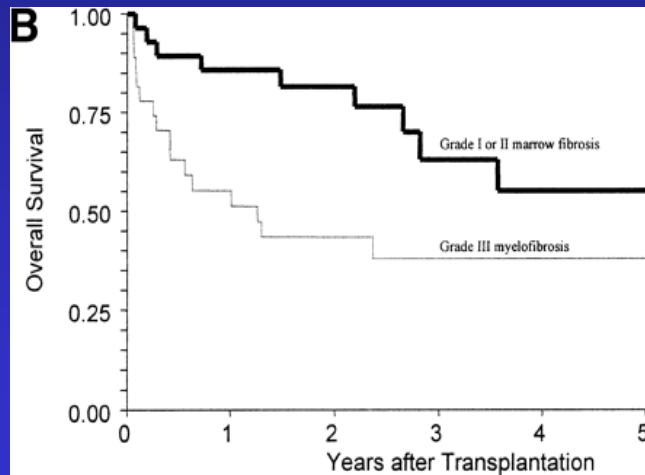
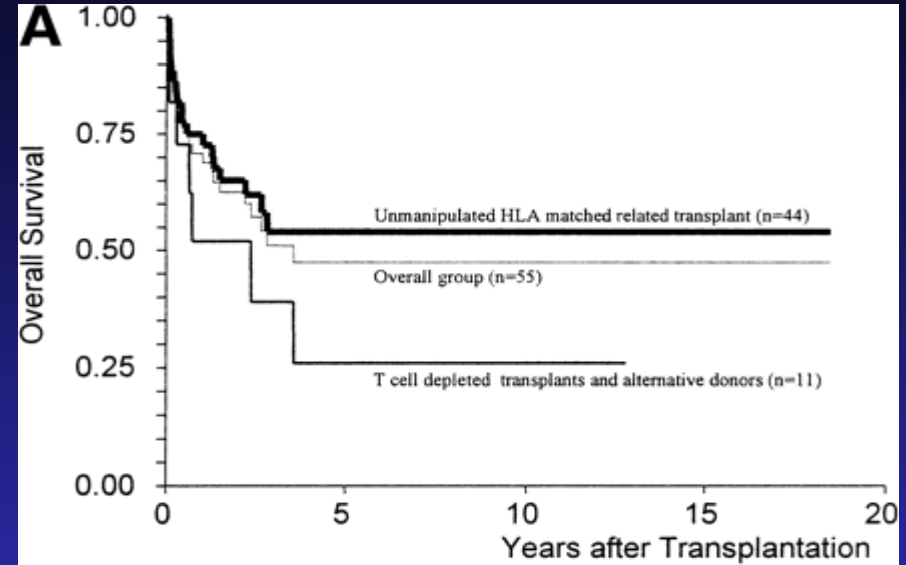
- hypermetabolismus
- výrazná hepatomegalie po splenektomii
- symptomatická trombocytémie
- leukocytóza ?
- cytoredukce před TKB
- mobilizace PKB

## PŘÍSTUPY:

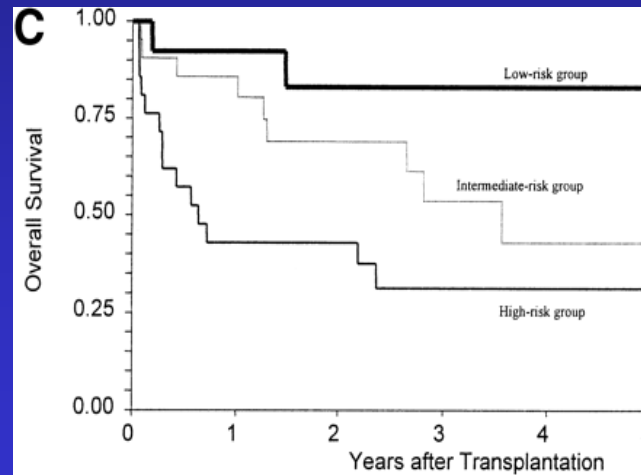
- „chronická cytoredukce“ - hydroxyurea, busulfan, 6-thioguanin, 6-merkaptopurin
- „AML-chemoterapie“ - protrahovaná cytopenie, navození remise raritní, cytoredukce + priming

# ALOGENNÍ TRANSPLANTACE

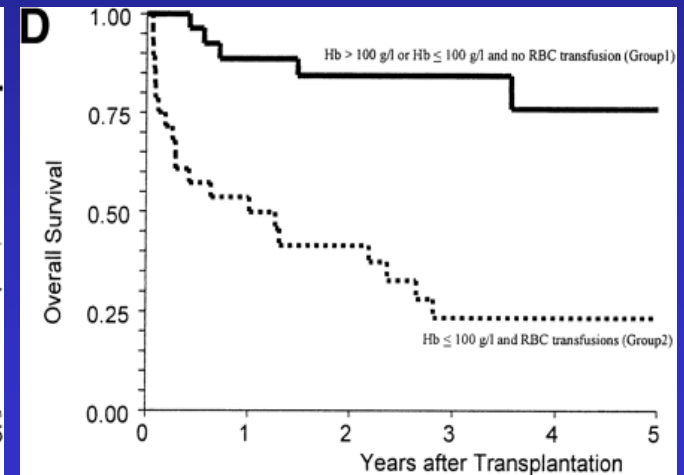
- potenciálně kurabilní přístup
- dostupnost dárce
- transplantační mortalita (TRM)



Grade I or II MF	28	21	17	9	6	5
Grade III MF	27	14	10	7	5	4



Low-risk	13	10	8	4	3	3
Intermediate-risk	21	16	11	7	4	2
High-risk	21	9	8	5	4	4



Group 1	27	21	17	11	7	5
Group 2	28	14	10	5	4	4

# TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS U IMF (O'Brien, 2004)

