

# KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA IN DRUGE KRONIČNE MIELOPROLIFERATIVNE NOVOTVORBE

*Uroš Mlakar*

**Povzetek.** Z napredkom razumevanja molekularne patogeneze kroničnih mieloičnih novotvorb se je spremenila njihova diagnostika, zdravljenje in prognoza. Odkritje gena BCR-ABL1 pri kronični mieloični levkemiji leta 1985, ki mu je sledila leta 2001 uvedba prvega inhibitorja tirozinske kinaze imatiniba, je spremenilo kronično mieloično levkemijo v eno od najbolj uspešno zdravljenih mieloičnih novotvorb. Odkritje mutacije JAK2 leta 2005 pri pravi policitemiji, esencialni trombocitemiji in primarni mielofibrozi je olajšalo diagnostiko. Uporaba inhibitorja JAK2 ruxsoltiniba pa je korak naprej v zdravljenju splenomegalije in drugih simptomov pri primarni mielofibrozi. V prispevku obravnavamo klinično sliko, diagnostiko in zdravljenje pri kronični mieloični levkemiji, pravi policitemiji, esencialni trombocitemiji in primarni mielofibrozi.

## UVOD

Med kronične mieloproliferativne novotvorbe (KMPN) uvrščamo skupino klonskih bolezni, katerih skupna značilnost je zvečano nastajanje krvnih celic. Zvečano nastajanje je posledica proliferacije ene ali več vrst mieloičnih celic v kostnem mozgu. Dozorevanje celic je relativno normalno. Zaradi ekstrapredularne hematopoeze, levkemične infiltracije in sekvestracije prebitka krvnih celic v vranici in jetrih navadno nastane hepatosplenomegalija. Drugi dve značilnosti KMPN sta napredovanje bolezni in prehod v akutno levkemijo. Postopno napredovanje bolezni lahko pripelje do odpovedi kostnega mozga zaradi mielofibroze. Klonska evolucija pa lahko privede do preobrazbe v akutno levkemijo. V tem primeru govorimo o blastni preobrazbi. Razlikujemo levkemične in nelevkemične KMPN. V prvo skupino sodi kronična mieloična levkemija. Med nelevkemične KMPN pa uvrščamo pravo policitemijo, esencialno trombocitemijo in primarno mielofibrozo.

## KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

Kronična mieloična levkemija (KML) je posledica razrasti klona nenormalne krvotvorne matične celice z značilno citogenetsko spremembo. Gre za recipročno translokacijo med 9. in 22. kromosomom (t(9;22)). Pri tem nastali spremenjeni 22. kromosom imenujemo tudi *kromosom Philadelphia* (Ph-kromosom). Na njem nastane združen gen BCR-ABL1. Posledica je tvorba nenormalnega proteina, ki ima večjo temeljno tirozin kinazno aktivnost kot normalni protein ABL1. To zveča proliferacijo predvsem celic granulocitne vrste. Bolezen ima dvo ali trofazni potek. Razlikujemo kronično obdobje, obdobje pospešenega poteka in obdobje blastne preobrazbe.

Incidenca kronične mieloične levkemije (KML) je ocenjena na 1,25/100.000 na leto. Bolezen se lahko razvije v katerem koli starostnem obdobju. Najpogosteje jo ugotovimo v petdesetem letu starosti. Nekoliko pogostejša je pri moških.

### **Simptomi in znaki kronične mieloične levkemije**

Pri večini bolnikov je ob odkritju bolezen v kroničnem obdobju. Tretjina bolnikov je brez težav, drugi imajo splošne simptome (utrujenost, hujšanje, nočno potenje) in simptome zaradi zvečane vranice (tiščanje pod levim rebnim lokom, občutek zgodnje sitosti). Pri fizikalni preiskavi v več kot v 75 % primerov odkrijemo zmerno do obilno splenomegalijo. Pogosto so nekoliko zvečana tudi jetra. Zaradi anemije je lahko vidna bledica. V obdobju pred odkritjem inhibitorja tirozinske kinaze imatiniba je kronično obdobje bolezni trajalo 4–6 let. Temu obdobju je sledilo 6–12-mesečno obdobje pospešenega poteka, za katerega je bila značilna neučinkovitost tedanjega zdravljenja. Pospešenemu obdobju pa je sledil prehod v akutno levkemijo (blastna preobrazba). Ta se lahko pojavi tudi brez poprejšnjega obdobja pospešenega poteka. Zdravljenje blastne preobrazbe je bilo praviloma neuspešno in bolniki so umrli v 3–6 mesecih.

Uvedba zdravljenja z inhibitorji tirozin kinazne aktivnosti proteina BCR-ABL1 je dramatično spremenila potek bolezni. Tovrstno zdravljenje zavre proliferacijo levkemičnega kлона. Čeprav bolnikov ne ozdravimo, dosežemo v večini primerov dolgotrajni nadzor bolezni. Zato je sedaj preživetje bolnikov v kroničnem obdobju bolezni v 90 % več kot 5 let (mediana preživetja zaenkrat še ni določena).

### **Diagnostika kronične mieloične levkemije**

Ob odkritju bolezni je v krvni sliki levkocitoza (praviloma  $> 25 \times 10^9/L$ , pogosto  $100\text{--}200 \times 10^9/L$ ) predvsem zaradi zvečanega števila nevtrofilcev v različnih stopnjah dozorevanja. V diferencialni krvni sliki ugotovimo glede na delež posameznih razvojnih stopenj navadno dva vrhova, in sicer pri segmentiranih nevtrofilcih in mielocitih. Mieloblastov je navadno manj kot 2 %. Opazna je tudi bazofilija, vendar je delež bazofilcev navadno manj kot 15-odstoten. Število trombocitov je normalno ali zvečano. Veliko bolnikov ima tudi anemijo blage stopnje. Ključen za diagnozo KML je dokaz t(9;22) oziroma združenega gena BCR-ABL1. S klasično citogenetsko preiskavo kostnega mozga ugotovimo t(9;22) v 90–95 % primerov. V preostalih sta v translokacijo dodatno vključena še en kromosom ali dva ali pa gre za skrito translokacijo. Gen BCR-ABL1 lahko ugotovimo z dokazom prepisa tega gena v informacijsko RNK z metodo polimerazne verižne reakcije z obratno transkripcijo (RT-PCR). Praviloma ob odkritju bolezni naredimo poleg klasične citoge-

netske preiskave kostnega mozga tudi kvantitativno preiskavo RT-PCR iz periferne krvi. Z njo ocenimo velikost levkemičnega klon. Rezultat preiskave se poda na mednarodnem merilu (*International Scale, IS*).

Laboratorijski znaki pospešenega obdobja KML so: 10–19 % blastov v krvi ali kostnem mozgu, več kot 20 % bazofilcev v krvi, vztrajna trombocitopenija ( $< 100 \times 10^9/L$ ) ali trombocitoza ( $> 1.000 \times 10^9/L$ ) in nove citogenetske spremembe. Če ugotovimo 20 % ali več blastov v krvi oziroma kostnem mozgu ali ekstramedularno kopičenje blastov, gre za blastno preobrazbo.

## Zdravljenje kronične mieloične levkemije

Zdravljenje začnemo s prvo (imatinib) ali drugo (nilotinib, dasatinib) generacijo inhibitorjev tirozinske kinaze (tirozin kinazni inhibitorji, TKI). Oceno uspešnosti zdravljenja kaže velikost levkemičnega klon, določena s kvantitativnim RT-PCR iz periferne krvi. Vrednost 10 % IS ali manj pomeni zmanjšanje klon za en desetiški logaritem od določene standardne začetne vrednosti in se običajno sklada s hematološko remisijo (normalizacija krvne slike in vranice). Vrednost  $\leq 1$  % IS je praviloma skladna s popolnim citogenetskim odzivom (0 % celic s Ph-kromosomom). O glavnem molekularnem odzivu pa govorimo pri vrednosti  $\leq 0,1$  % IS, kar pomeni zmanjšanje klon za tri desetiške logaritme.

Cilji zdravljenja so doseči v 3 mesecih vrednost  $\leq 10$  % IS, v 6 mesecih  $\leq 1$  % IS in v 12 mesecih  $\leq 0,1$  % IS. V večini primerov te cilje dosežemo. Le pri manjšini pride do primarne neodzivnosti na zdravljenje ali izgube že doseženega odziva. V zadnjem primeru govorimo o sekundarni neodzivnosti. Primarna ali sekundarna neodzivnost sta navadno posledica točkovnih mutacij gena BCR-ABL1. V teh primerih je navadno učinkovito zdravljenje z enim od preostalih TKI. Izjema je mutacija T315I, ki je odporna tudi na drugo generacijo TKI. Ker pri nas TKI tretje generacije še niso na voljo, se v takem primeru odločimo za alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic. Za bolnike v pospešenem obdobju ali v blastni preobrazbi se priporoča začetek zdravljenja z večjim odmerkom enega od TKI. Če je možno, se nato naredi alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri bolnikih z ustreznim odzivom trajanje zdravljenja s TKI zaenkrat še ni določeno.

## PRAVA POLICITEMIJA

Prava policitemija (PP) je klonska bolezen krvotvorne matične celice, za katero je značilno zvečano nastajanje predvsem celic rdeče vrste, manj granulocitne in megakariocitne vrste. Zvečana eritropoeza je neodvisna od normalnih regulatornih mehanizmov. Bolezen ima ponavadi dvofazni potek. Policitemičnemu obdobju z zvečano maso eritrocitov v obtoku sledi obdobje

mielofibroze (postPP-mielofibroza) s citopenijami zaradi neučinkovite hematopoeze. V 95 % primerov je dokazljiva pridobljena točkovna mutacija gena JAK2 (JAK2-V617F), v preostalih 5 % pa so druge vrste mutacij gena JAK2 s podobnim učinkom na encim kot mutacija V617F.

Incidenca je v Evropi ocenjena 0,8–1/100.000 na leto. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških. Povprečna starost ob diagnozi je 60 let. Zelo redko se pojavi pred 20. letom starosti.

V patogenezi PP kot tudi esencialne trombocitemije in primarne mielofibroze ima pomembno vlogo napaka v delovanju citoplazemske tirozin kinaze JAK2. Encim JAK2 je vezan na citoplazemski del receptorja za eritropoetin, trombopoetin in G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*). Ima pomembno vlogo pri prenosu signalov v celico, ki jih sproži vezava omenjenih rastnih dejavnikov na receptor. Točkovna mutacija gena JAK2 (JAK2-V617F) povzroči, da encim JAK2 pridobi temeljno aktivnost neodvisno od ravnega dejavnika, kar ima za posledico od rastnih dejavnikov neodvisno proliferacijo celic. Od dodatnih, še nepoznanih dejavnikov je odvisno, razrast katere vrste mieloičnih celic bo prevladovala.

Ker je pri PP eritropoeza neodvisna od eritropoetina, se zveča masa eritrocitov v obtoku (eritrocitoza). Skladno z večjim hematokritom se zveča viskoznost krvi. Zvečana viskoznost krvi kot tudi zvečano število in aktivacija trombocitov so glavni vzroki za večjo ogroženost s trombotičnimi zapleti.

### **Simptomi in znaki prave policitemije**

Včasih bolniki nimajo težav in bolezen odkrijemo naključno. Simptomi se navadno razvijejo postopno. Težave, kot so glavobol, motnja vida, zvonjenje v ušesih in vrtoglavica, so pogoste in so posledica motenj mikrocirkulacije v osrednjem živčevju zaradi aktivacije trombocitov, kar ima za posledico mikrovaskularne tromboze. Tudi pri eritromelalgiji (pekoča bolečina in rdečica prstov in stopal), ki ni redka, gre za podobno dogajanje v koži. Pri bolnikih s PP je večja verjetnost arterijskih in venskih tromboz. Venske tromboze se lahko pojavijo na neobičajnih mestih (mezenterične in hepaticne vene ter vranična in portalna vena) in so lahko prvi znak bolezni. Med dokaj značilne simptome sodi tudi srbenje kože predvsem po kopanju s toplo vodo. To težavo navaja polovica bolnikov.

Zaradi pletore so koža obraza in dlani temno rdeče, intenzivno rdeči sta tudi veznica in ustna sluznica. Vranica je tipljivo zvečana pri 70 % primerov, jetra pri 30 %. PP ima relativno benigni potek. Mediana preživetja je več kot 10 let. Glavni vzrok večje zbolečnosti in umrljivosti so trombotični zapleti. Prehod iz policitemičnega obdobja v obdobje *post-PP mielofibroze* je počasen. V obdobju 15 let se razvije postPP-mielofibroza v približno 20 %. Ver-

jetnost za blastno preobrazbo pri bolnikih, ki se zdravijo samo z venepunkcijo, je majhna (1–3 %).

### **Diagnostika prave policitemije**

V krvni sliki je poleg višjega hematokrita in koncentracije hemoglobina pri dveh tretjinah primerov opazna še nevtrofilija, pri polovici pa trombocitoza. V vsakdanjem kliničnem delu ocenjujemo stopnjo eritrocitoze s pomočjo hematokrita.

Za diagnozo PP zadostuje, če poleg večje vrednosti hematokrita ( $> 0,52$  pri moških in  $> 0,48$  pri ženskah) ugotovimo tudi mutacijo JAK2-V617F. Preiskavo naredimo na vzorcu periferne krvi. Če mutacije ne najdemo, kar je redko, postavimo diagnozo PV, s tem da izključimo druge vzroke zvišanega hematokrita. Najprej izključimo navidezno zvišanje hematokrita zaradi zmanjšanega volumna plazme (lažna eritrocitoza). Zelo zvišan hematokrit ( $> 0,60$  pri moških in  $> 0,56$  pri ženskah) izključuje lažno eritrocitozo. Pri zmerno zvišanem hematokritu le radioizotopska meritev mase eritrocitov v obtoku omogoči razlikovati lažno od absolutne eritrocitoze. Po ugotovitvi absolutne eritrocitoze izključimo različne vzroke za sekundarno eritrocitozo z dodatnimi preiskavami (npr. plinska analiza arterijske krvi, koncentracija eritropoetina v serumu).

### **Zdravljenje prave policitemije**

S puščanjem krvi (venepunkcija) normaliziramo maso eritrocitov v obtoku in s tem viskoznost krvi. Ciljna vrednost hematokrita je manj kot 0,45. Dosežemo jo z odvzemom 300–500 ml krvi v dve- do tridnevnih razmikih. Kasneje, ko pride do pomanjkanja železa, so za vzdrževanje ciljne vrednosti hematokrita potrebne le občasne venepunkcije. Za preprečevanje žilnih zapletov priporočajo še acetilsalicilno kislino 100 mg/dan. Med potekom bolezni potrebuje večina bolnikov tudi citoreduktivno zdravljenje zaradi napredovanja mieloproliferacije (trombocitoza, napredujoča ali simptomatična splenomegalija, splošni simptomi). Zdravilo izbire je citostatik hidroksikarbamid (hidroksiurea). Alternativa zlasti za mlajše bolnike pa je interferon alfa.

### **ESENCIALNA TROMBOCITEMIJA**

Esencialna trombocitemija (ET) je klonska mieloproliferativna bolezen, ki v prvi vrsti prizadene megakariocitno vrsto. Glavna značilnost je stalno zvečano število trombocitov nad  $450 \times 10^9/L$ . V polovici primerov je mutacija JAK2-V617F.

Incidenca je ocenjena na 1–2,5/100.000 na leto. ET je enako pogosta pri obeh spolih. Najpogosteje jo imajo bolniki, stari 50–60 let. Vzrok za nastanek ET ni poznam. Pri razvoju bolezni imajo verjetno poleg mutacije JAK2-V617F določeno vlogo tudi druge, še neodkrite molekularne napake v signalnih poteh od receptorja v jedro.

### **Simptomi in znaki esencialne trombocitemije**

Več kot polovica bolnikov ob odkritju bolezni nima opaznih težav. V 20–50 % jo odkrijemo ob pojavu tromboze ali krvavitve. Simptomi trombotičnih zapletov (mikrovaskularne, arterijske in venske tromboze) so podobni kot pri PP. Glavna dejavnika tveganja za tromboze sta starost več kot 60 let in poprejšnja tromboza. Krvavitve so pogostejše pri številu trombocitov, večjem od  $1.000 \times 10^9/L$ . Deloma je to posledica pomanjkanja visokomolekularnih multimerov von Willebrandovega faktorja v krvi, ki je tem večje, čim večje je število trombocitov v krvi. Krvavitve so najbolj pogoste iz sluznic prebavil in zgornjih dihal. Zmerno zvečano vranico ugotovimo pri polovici primerov.

### **Diagnostika esencialne trombocitemije**

V krvni sliki, razen trombocitoze in anizocitoze trombocitov, navadno ni drugih sprememb. Za razliko od PP, pri kateri je v kostnem mozgu zaznaven razrast vseh treh vrst mieloičnih celic, prevladuje pri ET le razrast celic megakariocitne vrste z zvečanim številom velikih zrelih megakariocitov.

Diagnostična merila za ET so: trombociti  $> 450 \times 10^9/L$ , najdba mutacije JAK2-V617F, izsledkov, značilnih za PP in primarno mielofibrozo, pa ni. Če ni mutacije JAK2-V617F (JAK2-V617F negativna ET), moramo, preden se odločimo za diagnozo ET, izključiti različne druge vzroke za reaktivno trombocitozo (vnetje, novotvorbe, pomanjkanje železa).

### **Zdravljenje esencialne trombocitemije**

Bolnike, hudo ogrožene s trombozo (starost  $> 60$  let, poprejšnja tromboza) zdravimo z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline in s hidrosikarbamidom. Namesto hidrosikarbamida lahko za zniževanje števila trombocitov uporabimo dva pripravka, ki ne sodita v skupino citostatikov; interferon alfa ali anagrelid. Bolnike, manj ogrožene s trombozo, zdravimo samo z acetilsalicilno kislino. Če je število trombocitov  $> 1.000 \times 10^9/L$ , se tudi za zmanjšanje nevarnosti krvavitev priporoča citoreduktivno zdravljenje npr. s hidrosikarbamidom.

Med nelevkemičnimi KMPB ima ET najugodnejši potek. V obdobju 10 let pri 10 % nastane mielofibroza (*post-ET mielofibroza*). Ocenjujejo, da pride do

blastne preobrazbe pri okrog 3 % bolnikov, ki se zdravijo s hidroksikarbamidom. Ker gre pri ET za bolnike v poznem srednjem življenjskem obdobju in ker ima bolezen dolgotrajen potek, življenjska doba večine bolnikov ni krajša od pričakovane.

## **PRIMARNA MIELOFIBROZA**

Primarna mielofibroza (PMF) je klonska bolezen krvotvorne matične celice neznane etiologije, za katero je značilna proliferacija megakariocitne in granulocitne vrste, ki jo spremlja razrast vezivnega tkiva v kostnem mozgu in ekstramedularna hematopoeza predvsem v vranici in jetrih. Za bolezen je značilen postopen prehod iz začetnega prefibrotičnega (hipercelularni kostni mozeg z minimalno retikulinsko fibrozo) v fibrotično obdobje, za katero je značilna retikulinska in kolagenska fibroza, pogosto tudi osteoskleroza. Mutacija JAK2-V617F je v polovici primerov. Poleg mutacije JAK2-V617F so pri nekaterih bolnikih s PMF ugotovili tudi mutacijo receptorja za trombopoetin in različne citogenetske spremembe. To kaže, da je patogeneza kompleksna in da so pri nastanku bolezni udeleženi številni genetski, verjetno pa tudi epigenetski dejavniki.

Po nekaterih ocenah je incidenca PMF 0,5–1,5/100.000 na leto. Najpogosteje odkrijemo PMF v sedmem desetletju življenja.

### **Simptomi in znaki primarne mielofibroze**

Tretjina bolnikov je ob odkritju bolezni brez težav. Ostali navajajo utrujenost, dispnejo, hujšanje, nočno potenje, krvavitve. Imajo lahko tudi težave zaradi zvečane vranice. Zvečana vranica in jetra sta posledici ekstramedularne hematopoeze. Zvečano vranico ima večina (90 %), jetra pa polovica bolnikov.

### **Diagnostika primarne mielofibroze**

Spremembe krvne slike v prefibrotičnem obdobju so anemija blage stopnje ter blaga do zmerna levkocitoza in trombocitoza. Za fibrotično obdobje PMF je značilna levkoeritroblastna krvna slika (mielociti in eritroblasti v krvnem razmazu) in izrazita poikilocitoza z dakriociti. Poleg tega je zaznavna še anemija zmerne do hude stopnje. Število levkocitov in trombocitov je lahko zmanjšano, normalno ali zvečano. Pogosto je zvečana aktivnost laktatdehidrogenaze v serumu. Punkcija kostnega mozga je po navadi suha. Ključna preiskava za diagnozo PMF je biopsija s histološkim pregledom kostnega mozga.

## Zdravljenje primarne mielofibroze

Asimptomatičnih bolnikov praviloma ne zdravimo. Za citoreduktivno zdravljenje (hidroksikarbamid) se odločimo, če imajo splošne simptome, kostno bolečino, izrazito splenomegalijo in levkocitozo ali trombocitozo. Pri bolnikih z anemijo prihaja v poštev zdravljenje z androgeni ali eritropoetinom, če smo poprej izključili druge vzroke za anemijo (pomanjkanje železa ali folatov). Kljub opisanim načinom zdravljenja postane večina bolnikov odvisna od transfuzij eritrocitov. Če so zaradi zvečane vranice težave hude, prihaja v poštev obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki. Uvedba inhibitorjev JAK2 odpira nove možnosti zdravljenja PMF. Inhibitor JAK2 ruksolitinib omili simptome, zmanjša splenomegalijo in po zadnjih podatkih nekoliko izboljša preživetje.

Mediana preživetja od diagnoze bolezni je 3–5 let. Glavni vzroki smrti so: okužbe in krvavitve zaradi odpovedi kostnega mozga, tromboze, portalna hipertenzija, srčna odpoved in blastna preobrazba. Do blastne preobrazbe v akutno mieloično levkemijo pride v 5–10 % primerov.

### PRIPOROČENA LITERATURA

- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, *Blood* 2013; 122: 872–84.
- Mlakar U. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek-Novaković B, Strojan P, Žgajnar J, Rudolf Z, Sok M, editors: *Onkologija, raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1<sup>st</sup> ed. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 390–5.
- Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120: 275–84.
- Tefferi A. How I treat myelofibrosis, *Blood* 2011; 117: 3494–504.
- Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Myeloproliferative neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al, editors: *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphatic tissues*. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2008: 31–86.