

Lastnosti bolnikov s primarno mielofibrozo in njihova obravnava na kliničnem oddelku za hematologijo, UKC Ljubljana, v obdobju 2008–2012

The characteristics and treatment of patients with primary myelofibrosis at the University medical centre Ljubljana in the period 2008–2012

Matjaž Sever, Irena Preložnik-Zupan

KO za hematologijo,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Zaloška
7, 1000 Ljubljana,
Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Matjaž sever, Klinični
oddelek za hematologijo,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Zaloška 7,
1000 Ljubljana,
tel.: 01 5225366

Ključne besede:

primarna mielofibroza,
lastnosti bolnikov,
zdravljenje, ruxolitinib

Key words:

primary myelofibrosis,
patient characteristics,
therapy, ruxolitinib

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-99–103

Prispelo: 26. apr. 2012,
Sprejeto: 18. maj 2012

Izvleček

Uvod: Primarna mielofibroza (PMF) je redka krvna bolezen, ki sodi med klasične mieloproliferativne neoplazme. Za postavitev diagnoze je ključna biopsija kostnega mozga z oceno razraščanosti veziva. Zaenkrat ne poznamo genetske spremembe, ki bi bila tipična za bolezen. Nespecifične citogenetske spremembe najdemo pri manjšini bolnikov, mutirani gen JAK2 pa pri približno polovici bolnikov. Zdravljenje je odvisno od simptomov: odpravljanje anemije, B-simptomov in splenomegalije. Ozdravitev je mogoča s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). V zadnjem času lahko pri bolnikih z napredovalo boleznijo uporabljamo inhibitor JAK2 ruxolitinib.

Metode: Iz medicinske zbirke podatkov Hipokrat (List d.o.o.) smo pridobili podatke o bolnikih s PMF, pri katerih smo bolezen ugotovili v obdobju 2008–2012.

Rezultati: PMF smo na novo ugotovili pri 28 bolnikih (moški = 18/64,3 %). Dva (7,1 %) bolnika sta imela ob prvem pregledu sistemske znake, deset (35,7 %) pa tipno povečano vranico. V krvni sliki smo ugotavljali mediane s številom levkocitov $11,25 \times 10^9/l$ (3,00–72,00), koncentracijo hemoglobina 117 g/l (68–173), številom trombocitov $420 \times 10^9/l$ (111–1477), aktivnosti laktatne dehidrogenaze 7,45 $\mu\text{kat/l}$ (3,00–20,71). Pri šestih (21,4 %) bolnikih smo ugotovili bolezen samo na podlagi citološkega pregleda kostnega mozga. Citogenetske preiskave smo opravili pri 11 (39,3 %) bolnikih, trije so imeli patološki kariotip: kompleksen, +9 in del(13q14). Mutirani gen JAK2 smo ugotovili pri 12 (60,0 %) od 20 pregledanih bolnikov. Pri zdravljenju smo uporabljali: acetilsalicilno kislino (n = 12/42,9 %), hidroksiureo (n = 12/42,9 %), transfuzije eritrocitov ali

epoetin (n = 12/42,9 %), anagrelid (n = 4/14,3 %), metilprednizolon (n = 4/14,3 %), imunomodulatorna zdravila (n = 3/10,7 %), interferon (n = 2/7,1 %), obsevanje vranice (n = 2/7,1 %) in venepunkcije (n = 2/7,1 %). Proti koncu leta 2011 smo začeli zdraviti bolnike, ki niso primerni za PKMC, z ruxolitinibom.

Zaključki: PMF je redka bolezen z raznoliko klinično sliko in zdravljenjem, ki poteka glede na specifične bolnikove težave. V zadnjem času lahko uporabljamo ruxolitinib, ki bo gotovo vplival na spremembo zdravljenja PMF v prihodnosti.

Abstract

Background: Primary myelofibrosis (PMF) is a rare hematologic condition belonging to the group of classical myeloproliferative neoplasms. For the diagnosis of PMF, bone marrow histology examination and fibrosis evaluation is mandatory. No recurrent cytogenetic abnormality has been identified and JAK2 mutation is present only in approximately half of the patients. Treatment is limited mainly to alleviation of B symptoms, splenomegaly and anemia. Only allogeneic hematopoietic stem-cell transplant (HSCT) can offer a cure from the disease. A new drug, JAK2 inhibitor ruxolitinib, that has been available since recently, will change treatment options mainly for patients not eligible for HSCT.

Methods: Hipokrat medical database was searched for patients diagnosed with PMF between 2008–2012. Data were collected retrospectively and analysed using basic statistics.

Results: PMF was newly diagnosed in 28 patients (18/64.3 % men). Two (7.1 %) patients presented with systemic symptoms and ten (35.7 %) had enlarged spleen. Their median blood counts and lactate dehydrogenase activity (LDH) re-

sults were: leukocytes $11.25 \times 10^9/l$ (3.00–72.00), hemoglobin 117 g/l (68–173), platelets $420 \times 10^9/l$ (111–1477), LDH 7.45 $\mu\text{kat/l}$ (3.00–20.71). In six (21.4 %) patients only bone marrow cytology examination was performed without histologic examination. Cytogenetics was performed in 11 (39.3 %) patients with three abnormalities detected: complex, +9 and del(13q14). JAK 2 mutation was identified in 12 (60.0 %) of 20 examined cases. Patients were treated with acetylsalicylic acid (n = 12/42.9 %), hydroxyurea (n = 12/42.9 %), blood transfusions or epoetins (n = 12), anagrelide (n = 4/14.3 %), methylpred-

nisolone (n = 4/14.3 %), immunomodulatory drugs (n = 3/10.7 %), interferon (n = 2/7.1 %), spleen irradiation (n = 2/7.1 %) and venipunctures (n = 2/7.1 %). At the end of 2011, first eligible patients were treated with ruxolitinib.

Conclusions: PMF is a rare disorder with various presentations and treatment suited specifically to patients' complaints. The treatment is symptomatic with HSCT being the only curable option available. Ruxolitinib will play an important role in PMF treatment in the future.

Uvod

Primarna mielofibroza (PMF) je klasična mieloproliferativna neoplazma. Značilnost PMF je razrast atipičnih megakariocitov in granulocitne vrste v kostnem mozgu. V preteklosti smo PMF imenovali tudi: kronična idiopatska mielofibroza, agnogeno mieloidna metaplazija, mielofibroza z mieloidno metaplazijo in idiopatska mielofibroza. Po razvrstitvi svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2008 bolezen imenujemo primarna mielofibroza.¹ Za ugotovitev bolezni je ključen histološki pregled kostnega mozga z razrastom atipičnih megakariocitov. Običajno jih spremlja tudi razrast retikulinskih in kolagenskih vlaken. Izključiti moramo druge krvne bolezni in sekundarne vzroke za fibrozo kostnega mozga. Pri približno polovici bolnikov najdemo mutacijo JAK2 V617F ali eksona 12, lahko pa drugi označevalec klonalnosti, na primer MPL W515 L/K.² Običajno imajo bolniki povečano vranico, ob napredovalih stanjih pa je lahko prisotna tudi kaheksija. V krvni sliki ugotavljamo anemijo z levkoeritroblastno krvno sliko, v napredovalih stanjih pa je lahko prisotna trombocitopenija. Ugotavljamo značilno zvišano aktivnost laktatne dehidrogenaze.¹ V zadnjem času spremljamo tudi citogenetske spremembe, ki lahko napovedujejo slabši potek bolezni.^{3,4} Po opravljenih preiskavah bolnike razvrstimo v različne prognostične skupine.^{5–8} Približno tretjina bolnikov je ob ugotovitvi bolezni brez simptomov. Bolniki imajo praviloma majhno tveganje za napredovanje bolezni. Ob napredovanju PMF se glede na težave osredotočimo na zdravljenje anemije, splenomegalije

ali pa splošnih simptomov.⁹ Anemijo lahko zdravimo z danazolom, s talidomidom v kombinaciji s steroidi ali z lenalidomidom v kombinaciji s steroidi in z eritropoetinom, v primeru, da je zdravljenje z zdravili neučinkovito, pa s transfuzijami eritrocitov. Za zmanjševanje vranice lahko uporabimo hidroksiureo, starejša citostatska zdravila, kot so melfalan, citozinarabinozid, idarubicin, etopozid, ali pa poskusimo obsevati vranico z ionizirajočimi žarki. Novo zdravilo ruxolitinib, ki spada v skupino inhibitorjev JAK2, deluje na zmanjšanje vranice in odpravo splošnih simptomov. Zaenkrat ga uspešno uporabljamo pri bolnikih, ki niso kandidati za intenzivno zdravljenje.¹⁰ Ozdravitev PMF omogoča samo alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), ki jo izvajamo predvsem pri mlajših bolnikih zaradi zapletov in velikega deleža smrtnosti.^{11,12}

Metode

V podatkovni zbirki »Hipokrat« (List d.o.o.) smo poiskali bolnike, ki jih vodimo pod diagnozo primarna mielofibroza, v obdobju od januarja 2008 do decembra 2011. Na osnovi podatkov smo opravili osnovno opisno statistično analizo s programom Excel (Microsoft).

Rezultati

V štiriletnem obdobju smo v naši ustanovi obravnavali 28 bolnikov (18/64,3 % moških, 10/35,7 % žensk) s PMF. Mediana starosti bolnikov ob ugotovitvi bolezni je bila 70,11 let. Osemnajst (64,3 %) bolnikov je ob

osnovni bolezní navajalo še več pridruženih bolezní. Dva (7,1 %) bolnika sta imela ob ugotovitvi bolezní splošne znake, 10 (35,7 %) pa tipno povečano vranico.

V krvni sliki smo ugotavljali mediano števila levkocitov $11,25 \times 10^9/l$ (3,0–72,0) ter koncentracijo hemoglobina 117 g/l (68–173) in trombocitov $420 \times 10^9/l$ (11–1477). Petnajst (53,6 %) bolnikov je imelo značilno eritroblastno krvno sliko. Mediana aktivnost laktatne dehidrogenaze je bila 7,45 $\mu\text{kat/l}$ (3–20,71). Pri vseh bolnikih smo napravili citološki pregled kostnega mozga; ta je bil pri šestih (21,4 %) bolnikih tudi edina preiskava kostnega mozga. Pri 12 (42,9 %) bolnikih je bila punkcija kostnega mozga suha. Citogenetske preiskave smo opravili pri 11 (39,3 %) bolnikih. Pri treh smo ugotovili kompleksni kariotip, trisomijo 9 in del(13q14). Ostali bolniki so imeli normalen kariotip. Mutirani gen za JAK2 smo ugotovili pri 12 (60,0 %) od 20 pregledanih bolnikov.

Pri zdravljenju PMF smo uporabljali acetylsalicilno kislino (n = 12/42,9 %) hidroksiureo (n = 12/42,9 %), transfuzijo koncentriranih eritrocitov ali epoetin (n = 12/42,9 %), anagrelid (n = 4/14,3 %), metilprednizolon (n = 4/14,3 %), talidomid ali lenalidomid (n = 3/10,7 %), interferon alfa (n = 2/7,1 %), obsevanje vranice (n = 2/7,1 %) in venepunkcije (n = 2/7,1 %). Med zdravljenjem smo pri bolnikih zasledili več zapletov: pljučnico (n = 3), krvavitve, infarkt vranice, pljučno hipertenzijo. Za enega (3,6 %) bolnika imamo podatek, da je v času spremljanja umrl, vzrok je bila sepsa. Šest (21,4 %) dodatnih bolnikov smo prenehali spremljati v naši ustanovi brez zabeleženega vzroka.

V celotni populaciji bolnikov z mielofibrozo v našem centru smo pri devetih bolnikih pričeli zdravljenje z ruksolitinibom, pri sedmih pa smo lahko ocenili učinek kakovosti zdravljenja. Trije bolniki so imeli PMF, trije mielofibrozo po pravi policitemiji en bolnik pa mielofibrozo po esencialni trombocitemiji. Vsi so že prejeli več zdravljenj. Štirje so imeli mutirani gen JAK2. Ob pričetku zdravljenja je bila mediana starosti 71 (41–81) let. Vsi so pričeli zdravljenje z ruksolitinibom v odmerku 2x20 mg, pri treh pa smo morali znižati odmerek zaradi tovrstnih učinkov. Mediana spremljanja je bila 6

(4–16) tednov. Pri vseh bolnikih je prišlo do zmanjšanja velikosti vranice: pri enem se je zmanjšala pod rebrni lok, pri treh za več kot 50 %, pri treh pa za manj kot 50 %. Trije bolniki s sistemskimi znaki (potenje, pruritus, hujšanje) so poročali o njihovem zmanjšanju ali izginotju. Ugotavljali smo sopojave, kot so: poslabšanje anemije, trombopenijo, vrtoglavico, šumenje v ušesih in prebavne težave.

Razpravljanje

Primarna mielofibroza je redka bolezen z incidenco 0,5–1,5 primerov bolezní na 100.000 prebivalcev. Majhno število obravnavanih bolnikov v naši ustanovi je v skladu z nizko incidenco PMF.¹ Praviloma se PMF pojavlja pri obeh spolih v enakem razmerju, pri nas pa smo ugotavljali večjo pogostost pri moških. Analiza bolnikov v daljšem časovnem obdobju bi verjetno to razliko uravnotežila. Mediana starosti naše populacije je 70,11 let, kar je v skladu s podatki iz literature, ki navaja pojavnost v šestem in sedmem desetletju življenja.¹ Do 40 % bolnikov odkrijemo v zgodnji, predfibrotični fazi PMF. Na tej stopnji praviloma bolniki nimajo simptomov. V naši populaciji smo ugotovili samo dva bolnika, ki sta imela ob ugotovitvi bolezní sistemske znake, 10 bolnikov pa je imelo značilno povečano vranico, kar kaže na zgodnejše ugotavljanje PMF v našem centru. Postavitev diagnoze PMF poteka po razvrstitvi SZO iz leta 2008.¹ V merilih je jasno opredeljen histološki pregled kostnega mozga z ugotavljanjem fibroze. Ta včasih ni izvedljiv ali pa se zanj ne odločimo. Nismo ga napravili pri šestih bolnikih. Najpogostejši razlogi so splošno stanje bolnika, zdravljenje z antikoagulantami ali pa dovolj značilni dodatni spremljajoči znaki, da popolno diagnosticiranje ni potrebno. Pri nekaterih bolnikih smo ugotavljali trombocitozo in povečane vrednosti hemoglobina. Pri njih gre najverjetneje za mielofibrozo po esencialni trombocitemiji ali pravi policitemiji. Posledica tega je tudi zdravljenje z anagrelidom ali venepunkcijami pri štirih bolnikih.

Od dodatnih preiskav za PMF smo v zadnjem obdobju začeli uporabljati citogenetsko in molekularnogenetsko preiskavo.

Pri opravljenih citogenetskih preiskavah smo samo pri treh bolnikih od desetih ugotovili odstopanja v kariotipu. Samo v enem primeru je šlo za spremembe z neugodnim potekom. Te so sicer ugotavljali na večjih populacijah bolnikov. Najslabše preživetje je pri bolnikih s spremembo kromosoma 17, kompleksnim kariotipom ali preureditvami kromosomov 5 in 7. Delecija 13q, 20q in trisomija 9 so bile povezane z ugodnejšim potekom.^{3,4} To smo ugotavljali tudi pri enem od naših bolnikov, medtem ko za delecijo 13q14 ni podatkov, ki bi določali napovedni pomen. Mutirani gen JAK2 je prisoten pri približno polovici populacije bolnikov s PMF, kar smo ugotovili tudi pri naših bolnikih. Mutacija zaenkrat nima napovednega pomena niti vloge pri odločanju o zdravljenju z inhibitorji JAK2.

Najpogosteje smo zdravili simptome anemije, povečane vranice oziroma sistemske znake bolezni. Smernice navajajo, da lahko v začetku anemijo zdravimo z danazolom ali s kortikosteroidi. Zdravljenje z epoetini sodi v drugi red zdravljenja.⁹ Ne glede na to smo se v naši populaciji pogosteje odločali za epoetin oziroma ob neučinkovitosti za transfuzije koncentriranih eritrocitov. Razlog je hitrejši odziv na zdravljenje z epoetinom kot na zdravila prvega reda in posledično hitreje merljiva učinkovitost. Pri napredovalih primerih smo se odločali za kombinacijo s talidomidom in/ali kortikosteroidi oziroma za lenalidomid in/ali kortikosteroidi. Po novjših podatkih je kombinacija z lenalidomidom bolj učinkovita, pa tudi odgovor traja dlje. Prav tako so tudi sopojava lenalidomida blažji, zato bolniki zdravilo lažje prenašajo.^{13,14} Za zmanjševanje vranice najpogosteje uporabljamo hidroksiureo, ki smo jo uporabljali tudi pri nas. Obsevanje vranice smo izvajali samo pri dveh bolnikih, saj je običajno začasna rešitev z nepredvidljivim vplivom na spremembe v krvni sliki. Za splenektomijo se nismo odločali, ker je povezana z veliko obolevnostjo.⁹ Acetilsalicilna kislina smo uporabljali za preprečevanje trombotičnih dogodkov ob trombocitozi. Sicer pa zdravilo pri obravnavi tipične klinične slike mielofibroze ne igra pomembne vloge. Ozdravitev PMF je možna samo z alogenično PKMC. V naši populaciji ni bilo

bolnika, ki bi bil sposoben za poseg oziroma bi bolezen napredovala do te stopnje, da bi bil poseg indiciran. V novjših analizah poročajo o 45-odstotnem preživetju teh bolnikov po PKMC.^{11,12} Blastne transformacije PMF v obdobju štirih let nismo ugotovili. Pri bolnikih v blastni transformaciji alogenična PKMC edina omogoči trajnejšo remisijo bolezni.¹⁵

Proti koncu leta 2011 smo pričeli prve bolnike zdraviti z ruksolitinibom. Ruksolitinib je neselektivni inhibitor JAK2, ki se je izkazal pri zdravljenju splošnih simptomov PMF, mielofibroze po pravi policitemiji in esencialni trombocitemiji, ob tem pa tudi pomembno zmanjša velikost vranice. Praviloma nima vpliva na izboljšanje anemije in jo pogosto celo poslabša. Zadnja poročila nakazujejo, da verjetno zmanjša pogostost transformacije PMF v AML in omogoča podaljšanje preživetja. Zdravili smo devet bolnikov in ugotovili izboljšanje sistemskih znakov bolezni ter zmanjšanje vranice. Najpogostejši sopojava so bili poslabšanje anemije, vrtoglavica in prebavne težave, kar poročajo v raziskavah.¹⁰ V prihodnosti bomo morali naše smernice prilagoditi novim načinom zdravljenja mieloproliferativnih neoplazem.^{16,17}

Zaključki

PMF je redka bolezen z raznoliko predstavnostjo. Ob ugotovitvi moramo napraviti histološki pregled kostnega mozga, s katerim ocenimo stopnje fibroze. Izvid citogenetskih sprememb nam namreč ponudi dodatne podatke o poteku bolezni, zato ga je smiselno izvesti ob ugotovitvi bolezni. Mutirani JAK2 je v pomoč pri opredelitvi bolezni. V zadnjem obdobju imamo na razpolago nove načine zdravljenja. Spodbudni so rezultati s kombinacijo lenalidomida in kortikosteroidov. Najnovejše zdravilo je inhibitor JAK2 ruksolitinib, ki igra pomembno vlogo pri nadzoru splošnih simptomov in zmanjšanju povečane vranice. Morda bo vplival tudi na potek bolezni ali celo preživetje zdravljenih bolnikov. Alogenična presaditev KMC ostaja edini način, s katerim lahko PMF popolnoma ozdravimo.

Literatura

1. Swerdlow S.H., CE, Lee-Harris N., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28; 352(17): 1779–90.
3. Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI, Cortes J, Lynn A, Keating MJ, et al. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood.* 2009 Apr 30; 113(18): 4171–8.
4. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Lynn A, Pierce S, Zhou L, et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20; 27(33): 5587–93.
5. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996 Aug 1; 88(3): 1013–8.
6. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1; 29(4): 392–7.
7. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010 Oct 14; 116(15): 2857–8.
8. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. 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 Mar 4; 115(9): 1703–8.
9. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20; 29(6): 761–70.
10. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1; 366(9): 799–807.
11. Bacigalupo A, Soraru M, Dominiotto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Mar; 45(3): 458–63.
12. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay JO, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol.* 2011 Feb; 152(3): 331–9.
13. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2011 Jul 28; 118(4): 899–902.
14. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27(28): 4760–6.
15. Ciurea SO, de Lima M, Giralt S, Saliba R, Bueso-Ramos C, Andersson BS, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Apr; 16(4): 555–9.
16. Černelč P. Smernice za ugotavljanje in zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo. *Zdrav Vestn* 2008; 77(Suppl 1): 1–15–7.
17. Mlakar U. Smernice za odkrivanje in zdravljenje prave policitemije. *Zdrav Vestn* 2008; 77 (Suppl 1): 1–11–4.