

Diagnóza prefibrotické štádium primárnej myelofibrózy: dôvod na optimizmus aj obavy

MUDr. Antónia Hatalová, PhD., prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava

Prefibrotické štádium myelofibrózy je dnes akceptovaná ako samostatná podskupina chronických myeloproliferatívnych neoplázií. Posledná klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2016 už obsahuje dva stupne primárnej myelofibrózy, včasné prefibrotické štádium a zrejmu myelofibrózu. Klinické prejavy prefibrotického štádia sú rôznorodé, izolovaným nálezom trombocytózy pripomínajú esenciálnu trombocytémiu a prepolyctemické štádia polycytémie vera. Liečba včasného štádia myelofibrózy nemá ani dnes optimálnu taktiku a stratégiu. Diagnostickú metódu na včasné odhalenie myelofibrózy máme, chýba nám všeobecne akceptovaná a úspešná liečebná stratégia. Úloha IFN- α vo včasných štádiách primárnej myelofibrózy sa v poslednom čase intenzívnejšie rozoberá a nedávne klinické štúdie opäť zvyrazňujú potenciál interferónu navodiť regresiu fibrózy kostnej drene. Článok má jediný cieľ – upozorniť čitateľov na dôležitosť správneho odlíšenia prefibrotického štádia primárnej myelofibrózy od zrejmej primárnej myelofibrózy a iných klasických podtypov myeloproliferatívnej neoplázie.

Kľúčové slová: primárna myelofibróza, prefibrotické štádium, zrejma primárna myelofibróza

Diagnosis prefibrotic stage of myelofibrosis – reason for optimism and concern

The prefibrotic stage of myelofibrosis is now accepted as a separate subgroup of chronic myeloproliferative neoplasms. The latest classification of the World Health Organization from 2016 includes two stages of primary myelofibrosis, early, prefibrotic stage and overt myelofibrosis. The clinical manifestations of the prefibrotic stage are diverse, with the isolated finding of thrombocytosis reminiscent of essential thrombocythemia and prepolyctemic stages of polycythemia vera. The role of IFN- α in the early stages of primary myelofibrosis has recently been further intensified, and recent clinical studies have once again highlighted the potential of interferon to induce regression of bone marrow fibrosis. The article aims to draw the readers' attention to the importance of correctly distinguishing the prefibrotic stage of primary myelofibrosis from apparent primary myelofibrosis and other classic subtypes of myeloproliferative neoplasia.

Key words: primary myelofibrosis, prefibrotic stage, overt myelofibrosis

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):427-430

Úvod

Prefibrotická myelofibróza (pre-PMF) bola po prvýkrát opísaná v roku 1976 v práci vedeckej spoločnosti Európskych patológov, vyznačovala sa megakaryocytovou a granulocytovou proliferáciou s atypiami v morfológii megakaryocytov bez významnej fibrózy v kostnej dreni (1). Ako klinicko-patologický celok, podjednotka Ph negatívnych myeloproliferatívnych neoplázií, bola uvedená až v revidovanej medzinárodnej klasifikácii Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z roku 2016. Pre-PMF je dnes akceptovaná ako samostatná entita, ktorá má jedinečné klinicko-patologické vlastnosti. Pre-PMF a zrejma PMF predstavujú biologické kontinuum, kde vyššie stupne fibrózy sú spojené s pokročilými formami PMF, zložitejším genetickým pozadím a menej priaznivým výsledkom (2).

Diagnostika a klinický obraz

V revidovanej klasifikácii SZO z roku 2016 sú jasne určené kritériá na

odlíšenie pre-PMF a zrejmej PMF, tzv. overt-PMF (3). Kritériá sú spoľahlivé vďaka tomu, že sa opierajú o histopatologické hodnotenie kostnej drene (KD). Klasifikácia SZO uvádza osobitné diagnostické kritériá prefibrotického štádia PMF (tabuľka), ktoré odlišia pre-PMF od iných podtypov MPN, najmä od prognosticky odlišnej esenciálnej trombocytémie (ET). Histopatologický nález je v diagnostike pre-PMF nezastupiteľný. Počínajúce prefibrotické štádia vykazujú obraz hypercelulárnej KD pri bilineárnej aktivácii granulopoézy a megakaryopoézy (4). Význam správnej diferenciálnej diagnostiky podčiarkuje aj najrozsiahlejšia klinická štúdia v počte zaradených pacientov ($n = 1104$) s diagnózou ET, u ktorých bola diagnóza ET prehodnotená na základe histopatologického vyšetrenia KD. Po prehodnotení histologického nálezu bolo 16 % pacientov reklasifikovaných z diagnózy ET na diagnózu pre-PMF. V reklasifikovanej skupine pacientov boli zistené aj významné rozdiely vo výskyt

moragických komplikácií, miere úmrtia, progresii do zrejmej PMF a transformácií do akútnej hemoblastózy (5).

Presné čísla o prevalencii pre PMF budú známe pravdepodobne až po diagnosticky povinnom histopatologickom vyšetrení vo viacerých centrách, avšak odhaduje sa, že prevalencia podskupiny pre-PMF predstavuje 15 až 25 % všetkých pacientov s MPN (6).

Klinický obraz pre-PMF je heterogénny, od izolovanej trombocytózy, ktorá sa v praxi môže zamieňať s esenciálnou trombocytémiou, až po obraz vysokorizikovej, symptomatickej PMF (7). Je dôležité zdôrazniť niektoré klinické vlastnosti pre-PMF a predísť tak zámene pre-PMF s esenciálnou trombocytémiou (ET). Trombocytóza nie je znakom obmedzeným len na ET, často je pozorovaná v pre-PMF, preto na presnú charakterizáciu podtypu MPN v čase diagnózy nie je vhodná. Leukocytóza, zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy (LD), množenie retikulínových vlákien už pre esen-

ciálnu trombocytémiu typické nie sú. Splenomegália a prítomnosť niekoľkých blastov sú už vo všeobecnosti príznaky sprevádzajúce začiatok extramedulárnej hematopoézy a jednoznačne sú spojené s primárnou myelofibrózou (6), nie s ET. Pacienti s pre-PMF sú mladší v porovnaní s pacientmi s potvrdenou zrejmom PMF. Pri zrejmej PMF sa častejšie pozorujú väčšie hematologické abnormality (anémia, leukopénia, trombocytopenia, vyššie percento blastov vyplavovaných do periférnej krvi), pacienti sú symptomatickí, majú výraznejšie splenomegálie a vyššiu frekvenciu výskytu rizikových molekulových mutácií. Zaujímavým zistením je aj prednominancia ženského pohlavia, ktorá naznačuje možnosť, že mužské pohlavie je spojené s rýchlejším prechodom do pokročilejších štádií PMF (8). Nevyhnutnosť spoľahlivého odlišenia pre-PMF od iných podtypov Ph negatívnej MPN je diskutovaná v odbornej hematologickej spoločnosti už desaťročia. Závety talianskej klinickej štúdie spracovanej profesorkou Paolou Guglielmelli v roku 2017 odborné debaty na tému pre-PMF zintenzívnili. Autori štúdie potvrdili oprávnenosť požiadavky dôslednej diferenciálnej diagnostiky medzi jednotlivými podtypmi a mandatornosť histologickeho vyšetrenia kostnej drene, bez ktorého nie je možné rozhodnúť o správnom liečebnom postupe. Štúdia potvrdila aj predpoklad z praxe, že splenomegália a stupeň fibrózy, hladina laktátdehydrogenázy (LDH) odrážajú závažnosť ochorenia. Závety klinickej štúdie upozorňujú na limitované využitie klasického medzinárodného prognostického systému bodovania (IPSS) pri pre-PMF (2). Medzinárodný prognostický systém bodovania bol navrhnutý pre klasicky pokročilé štádiá PMF, kde sa používa päť nezávislých prediktorov nižšieho prežitia (vek > 65 rokov, hemoglobín, leukocyty > 25 × 10⁹/l, cirkulujúce blasty > 1% a prítomnosť konštitučných symptómov) na rozdelenie pacientov na nízke kategórie stredne-1, stredne-2 a vysokorizikové na základe prítomnosti 0, 1, 2 alebo > 3 rizikových faktorov; zodpovedajúce stredné pozorované prežívania sa odhadujú na 135, 95, 48 a 27 mesiacov (9). Na rozhodovanie o takom závažnom liečebnom postupe, akým je alogénna transplantá-

Tabuľka. Diagnostické kritériá primárnej myelofibrózy podľa SZO z roku 2016 (3)

	Pre-PMF	Zrejmá PMF (overt PMF)
Veľké kritériá	1. Biopsia KD s Mk proliferáciou a atypiou, bez retikulínovej fibrózy > stupeň 1; so zvýšenou celularitou, granulocytovou proliferáciou, často znížená erytropoéza 2. Nesplnenie SZO kritérií pre iné MPN 3. JAK2V617F, CALR alebo MPL mutácie alebo pri neprítomnosti iných klonálnych markerov* alebo neprítomnosť minimálnej rekatívnej retikulínovej fibrózy KD	1. Biopsia KD s Mk proliferáciou a atypiou s retikulínovou fibrózou stupňa 2-3 alebo kolagénovou fibrózou 2. Nesplnenie SZO kritérií pre iné MPN 3. JAK2 V617F, CALR alebo pri neprítomnosti týchto mutácií, prítomnosť iných klonálnych markerov* alebo neprítomnosť minimálnej reaktívnej retikulínovej fibrózy KD
Malé kritériá	1. Anémia 2. Leukocytóza ≥ 11 krát 10 ⁹ /l 3. Palpovateľná splenomegália 4. Zvýšená hodnota LDH	1. Anémia 2. Leukocytóza ≥ 11 krát 10 ⁹ /l 3. Palpovateľná splenomegália 4. Zvýšená hodnota LDH 5. Leukoerytroblastóza
	Diagnóza pre-PMF si vyžaduje splnenie 3 veľkých + ≥ 1 malého kritéria	Diagnóza zrejmej PMF si vyžaduje splnenie 3 veľkých + ≥ 1 malého kritéria
	*pátrame po non-driver mutáciách ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1	

cia krvotvorných buniek, nie je IPSS pre pacientov s pre-PMF adekvátny nástroj. Vyžadujú sa ďalšie pozorovania, či sa tento medzinárodný prognostický systém bodovania dá uplatniť aj pre pacientov so skorým PMF, ktorí zriedka vykazujú konštitučné symptómy, nemajú anémiu ani leukocytózu a nevykazujú ani prejavy extramedulárnej krvotvorby.

Ďalšia, nedávno publikovaná retrospektívna analýza talianskych autorov hodnotila priebeh PMF 382 pacientov s pre-PMF. Progresia do pokročilého štádia PMF, zrejmej PMF sa pozorovala v 15,2 % v mediáne 7 rokov (10). Identifikované boli dva nezávislé prognostické rizikové faktory, ktorých prítomnosť pravdepodobne zvyšuje riziko prechodu do zrejmej PMF: anémia, hodnota Hb < 120 g/l, pre ženy a hodnota Hb < 130 pre mužov, druhý prognostický rizikový faktor bola fibróza retikulínu v kostnej dreni stupeň 1. Prítomnosť minimálne jednej epigenetickej mutácie (ASXL1, EZH2, SRSF2, a IDH1/2) bola nezávisle spojená s udalosťou prechodu včasnej fázy do pokročilej PMF.

Klinické štúdie preukázali, že riziko vaskulárnych komplikácií u pacientov s pre-PMF je podobné ako pri ET. Leukocytóza v čase diagnózy sa považuje za rizikový faktor trombózy, avšak počet trombocytov ani hladina hemoglobínu svoj trombogénny vplyv u pacientov s pre-PMF nepreukázali (11). Dôležité je upozorniť na preukázaný vyšší výskyt hemoragických komplikácií v skupine pacientov s pre-PMF ako pri ET, v pomere 1,39 % a 0,79 % pacientov za rok (p =

0,039). Analyzované boli rizikové faktory, leukocytóza, liečba aspirínom, predchádzajúce hemoragické komplikácie (12).

Liečebné opatrenia

Výberu liečebných opatrení predchádza zhodnotenie prognózy pacienta, ktoré je pri pre-PMF problematické, pretože nám chýba prognostický model vhodný práve na prodromálne štádium PMF. Naďalej platné prognostické skóre IPSS vyvinuté hodnotením populácie pacientov s PMF síce predpovedá prežitie pacientov s pre-PMF, avšak nedokáže spoľahlivo odlišiť pacientov v kategóriách stredné riziko-1 a stredné riziko-2 alebo v kategóriách stredné riziko-2 a vysoké riziko, podľa stupňa fibrózy kostnej drene. Toto dôležité poznanie je nutné mať na pamäti pri indikácii transplantácie krvotvorných buniek. Na alogénnu transplantáciu sú dnes zvažovaní pacienti v kategórii stredné riziko-2 alebo vo vysokom riziku. Pacienti s pre-PMF v strednom riziku-1 s predpokladom prežitia > 10 rokov môžu byť nesprávne zaradení do kategórie stredného rizika-2, pre nich predstavuje alogénna transplantácia neprimerané riziko. Komplexnejšie a novšie skórovacie modely, MIPSS 70 a MIPSS 70 plus, ktoré zahŕňajú aj stupeň fibrózy KD a molekulový profil pacienta, by tieto riziká vo výbere liečby mali minimalizovať.

Väčšina opatrení pri liečbe Ph negatívnych MPN dokáže znížiť riziko nástupu komplikácií, zmeniť reliéf ochorenia v podobe zmiernenia príznakov

spojených s MPN. Pacienti so zrejmom PMF majú benefit z liečby inhibítorom JAK1/2 alebo ak sú vhodnými kandidátmi na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek a majú známky progresie ochorenia, pristupujeme aj k indikácii tejto kuratívnej, avšak rizikovej liečby. Problematika manažmentu včasných štádií PMF je zložitejšia. Transformácia prodromálneho prefibrotického štádia PMF do fibrotického štádia je proces postupný a dlhodobý, ktorého dynamika je u jednotlivých pacientov individuálna a nepredvídateľná (13). Len zriedkavo sa stretávame s prípadmi PMF zachytenej už v pokročilom fibrotickom štádiu, čo pripúšťa aj možnosť výrazne rýchlej progresie tohto ochorenia (4). Šancu priamo ovplyvniť patofyziológiu ochorenia má iba málo liečiv. Prvé klinické skúšania efektivity a bezpečnosti IFN- α sa uskutočnili už pred 30 rokmi. Odvtedy niekoľko klinických štúdií kontrolovaných jedným ramenom preukázali, že IFN- α je vysokoúčinný protinádorový liek. Podávanie IFN- α v prePMF je spájaný s klinickými odpoveďami a stabilizáciou MF vo > 80 %. Kompletná regresia splenomegálie je pozorovaná vo väčšine prípadov, signifikantné zlepšenie v histopatologickom náleze (okrem iného, redukcia fibrózy kostnej drene, megakaryocytových atypii) je dokumentovaná iba v 26,7 % pacientov. Redukcia fibrózy kostnej drene je v literatúre popisovaná, mechanizmus, ktorý vedie k zlepšeniu histologického nálezu KD, nie je objasnený. Fibróza KD pri MF pravdepodobne výsledkom abnormálnej interakcie medzi neoplastickými megakaryocytmi a polymorfonukleárnymi leukocytmi. Nedávne klinické štúdie profesora Silvera jednoznačne poukazujú na prínos včasnej liečby IFN- α pre selektovanú skupinu pa-

cientov s hypercelularitou kostnej drene s nízkym alebo stredným rizikom-1s potenciálom oddialenia progresie ochorenia a regresie fibrózy KD (14). V súlade so všeobecne platným konceptom v onkológii liečiť nádor včas je včasná liečebná intervencia IFN pri pre-PMF nadradená „watch & wait“ alternatíve a poskytuje momentálne jedinou prevenciu progresie ochorenia.

Záver

Prefibrotické štádium PMF je jedinečný podtyp MPN. Fenotypovo a výskytom trombohemoragických komplikácií je blízky klasickým podtypom polycytémii vera a esenciálnej trombocytémii, pre svojho nositeľa však znamená postupný prechod do zrejmej PMF so skrátením prežívania a rizikom transformácie do akútnej hemoblastózy. Skúsenosti z bežnej klinickej praxe potvrdzujú potrebu diskusie na tému včasných štádií MPN, zvlášť prePMF. Včasné štádiá PMF naďalej unikajú diagnostike, hlavne z dôvodu absencie kvalitného histomorfologického hodnotenia kostnej drene pri vstupnom vyšetrení. Často sú mylne považované za esenciálnu trombocytémiu a následný výber liečby nemá vplyv na biologickú vlastnosť prePMF, postupnú transformáciu do pokročilého štádia. Publikované a jasné pokyny, ako riešiť a liečiť týchto pacientov, nie sú. V bežnej klinickej praxi hematológa manažment pacienta s pre-PMF predstavuje problém. Článkom chceme stimulovať zmenu rutínnej klinickej praxe s dôrazom na správnu diagnostiku, poznanie okolností, ktoré predchádzajú progresii ochorenia a výber takých liečebných opatrení, ktoré neurýchlia prirodzený priebeh pre-PMF do pokročilého štádia.

Literatúra

1. Thiele J, Georgii A, Vykoupil KF. Ultrastructure of chronic megakaryocytic-granulocytic myelosis. *Blut*. 1976;32(6):433-438.
2. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129(24):3227-3236.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to The World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Marcinek J, Plank L. Biopická diagnostika myeloproliferatívnych neoplázií. *Onkológia (Bratisl.)*. 2018;13(2):108-113.
5. Barbuti T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-3184.
6. Jeryczynskij G, Gisslinger B, Schaling M, et al. Prefibrotic Primary Myelofibrosis As an Entity Distinct from other Philadelphia - Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms - Data from The Austrian Reclassification Project. *Blood*. 2016;128(22):4252.
7. Finazzi G, Vannucchi A, Barbuti T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm. *Blood*; 2018;104
8. Gisslinger H. Pre PMF emerging as important subgroup of MPN. *Blood*. 2017;129(24):3142-3143.
9. Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.
10. Carobbio A, Guglielmelli P, Rumi E, et al. A multistate model of survival prediction and event monitoring in prefibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2020;10
11. Buxhofer-Ausch V, et al. Impact of white blood cell counts at diagnosis and during follow-up in patients with essential thrombocythaemia and prefibrotic primary myelofibrosis. *Br. J. Haematol*. 2017;179(1):166-169.
12. Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-719.
13. Kreft A, Buche G, Ghalibafian M, et al. The incidence of myelofibrosis in essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and chronic idiopathic myelofibrosis: a retrospective evaluation of sequential bone marrow biopsies. *Acta Haematol*. 2005;113(2):137-43.
14. Cruz NM, Gergis U, Silver RT. Myelofibrosis: best practices, controversies and 2019 update. *Expert Review of Hematology*. 2019;13(1):71-84.

MUDr. Antónia Hatalová, PhD.

Klinika hematológie
a transfúziológie, LF UK a SZU, UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
hatalova.antonina@gmail.com

