

Kroniske Myeloproliferative Sygdomme

Lege Eirik Tjønnfjord

Sykehus Østfold Kalnes

Blodkreftforeningen 12.09.19

De kronisk myeloproliferative sygdommer

- Er en samlebetegnelse for 4(5) typer sygdommer:
 - Polycytemia Vera (PV, som er vanligst)
 - Essentiel Trombocytose (ET)
 - (prefibrotisk primær myelofibrose (pPMF))
 - Myelofibrose (primær myelofibrose, PMF)
 - Kronisk myeloid leukæmi (KML)
- De 3-4 første skiller seg fra KML ved å være Philadelphia kromosom negative, og kalles derfor også samlet for de Philadelphia negative kroniske myeloproliferative sygdommene.

ET

- Involverer primært megakaryocytlinjen
- Karakteristisk ses vedvarende trombocytose og et økt antall modne megakaryocytter i BM.
- JAK-2 mutasjon ses hos ca 50-55%.
- Ca ½ af pasientene har ingen symptomer ved diagnose, mens 20-50% presenterer seg med økt trombosetendens og/eller abnorm blødningstendens.
- B-symptomer er sjelden, mens splenomegali ses.

ET fortsætter...

- Trombositendensen viser sig ved mikrovaskulær iskemi (TCI/digital iskemi/erytromelalgi) eller tromboser i større kar.
- Blødningstendensen ses oftest som slimhindeblødninger, f.eks. neseblod og små blødninger ved tannpuss.
- Især pasienter med JAK-2 mutasjon har økt risiko for at transformere til PV og/eller myelofibrose, og hos gruppen med ET pasienter ses en mindre overhyppighet af sekundær leukemi sammenlignet med bakgrunnsbefolkningen.

ET – Diagnostiske kriterier

Oppdatert WHO 2016

- Hovedkriterier:
 - Vedvarende trombocytose $> 450 \times 10^9/L$
 - BM preget av overveiende proliferasjon av megakaryocytter med økt antall forstørrede, modne megakaryocytter med hypersegmenterte kjerner. Ingen vesentlig økning eller venstreforskyvning av granulopoiesen eller erytropoiesen, og veldig sjelden mindre økning av retikulære fibre.
 - Kriterierne for PV, PMF, KML, MDS eller andre myeloide sykdommer er ikke opfylt
 - Påvist JAK 2 mutation eller anden klonal markør (CALR eller MPL).

Bikriterium

- I tillegg til at WHO 2016 inkluderte CALR og MPL mutasjoner i hovedkriteriene, satt man opp et bikriterium:
 - Tilstedeværelse av en klonal markør eller ingen holdepunkter for reaktiv trombocytose.

Diagnosen krever at alle 4 hovedkriterier er oppfylt eller de 3 første hovedkriterier + bikriteriet.

OBS! Det er i tillegg kommet et klart skille mellom ET og prefibrotisk myelofibrose basert på de morfologiske BM kriterier som derfor er blitt sentralt i diagnostiseringen og prognostiseringen.

Årsager

- Kjennes ikke.
- Ved KML er tyrosin kinase aktiviteten af bcr-abl hybrid-genet økt, mens det ved PV, ET og PMF er en valin til fenylalanin substitusjon af aminosyren ved position 617 (V617F) i Janus kinase 2 (JAK 2) genet. Dette medfører hypersensitivitet overfor EPO.
- NB! Det ser dog ikke ut til at den leukemiske transformationen i PMF er forbundet med JAK 2 mutasjonen.

Symptomer

- Fatigue (tretthet)
- Anoreksi, vekttap
- Abdominal smerter og tidlig metthet pga splenomegali (+ evt hepatomegali)
- Blåmerker/petekkier, blødning fra slimhinder og evt tromboser
- Hevede, smertefulle ledd pga urinyregikt
- Tinnitus, forlenget ereksjon, svekket kognitiv funksjon (stupor) grundet leukostasis
- Smerter i venstre side av magen og venstre skulder pga miltinfarkt
- Feber, evt Sweet syndrome (= feber, nøytrofili, hudutslett)

Utredning

- Utredningen av de kroniske myeloproliferative sykdommene er lik (PV, ET og PMF)
- Anamnese og klinisk us, inkl vurdering av allmenntilstand og komorbiditet. Især fokus på familie anamnese mht MPD og disposition til kardiovaskulær sykdom, samt røyking
- UL abd. (mhp lever og milt), evt rtg thorax
- Morfologisk us af blod og BM, cytogenetik av BM
- RQ-PCR af blod for JAK 2 V617F mutasjon
- S-EPO, standard biokemi, lipidstatus, evt A-punktur
- Ved normal Hb – erytrocyt- og plasmavolumenbestemmelse (maskeret PV)
- CD34-måling (kan brukes som markør for sykdomsaktivitet)

Risikovurdering ved ET

- Tar primert utgangspunkt i risikoen for trombotiske og blødningsmessige komplikasjoner, og behandlingen går i første omgang ut på å minimalisere disse komplikasjoner, samt å redusere risikoen for overgang til post-ET og/eller akutt leukemi,
- Derneft handler det om å redusere symptomer.

Risikovurdering - ET

- Lavrisiko: alder < 40 år, ingen tidligere tromboser, ingen høyrisikofaktorer → **kun ASA**
- Intermediærrisiko: alder 40-60 år, ingen høyrisikofaktorer → **overvej cytoreduktiv beh + ASA**
- Høj risiko: alder > 60 år, og/el tidligere tromboser og/el abnorm blødningstendens og/el TRC > 1500 → **cytoreduktion, målet er TRC < 400 + ASA**

Behandling ET

- Albyl-E 75-100 mg:
 - Anbefales til høyrisikopasienter, samt til pasienter med mikrovaskulære symptomer eller kardiovaskulære risikofaktorer.
 - Bør overveies til JAK-2 positive pasienter
 - Bør ikke gis ved $\text{trc} > 1500 \times 10^9/\text{L}$ eller ved andre kontraindikasjoner mot salicylater (blødningsrisiko pga ervervet vWF-mangel).

Behandling ET

- Bør overveies til alle høyriskopasienter.
- Cytoreduktive behandlingsmuligheter;
 - **Hydrea** (ikke til pt < 60 år el pt som tidligere har fått Busulfan).
 - **Busulfan (Myleran)** (ikke til pt < 75 år el til pt tidligere behandlet med Hydrea).
 - **Alfa-interferon** I pegyleret form anbefales til pt < 60 år. Både **PegIntron** og **Pegasys** har redusert JAK 2 kvantiteten ved både PV og ET. Best effekt på hudkløen?
 - **Anagrelid** (antihypertensivum som hemmer megakaryocytten. Påvirker ikke JAK-2 byrden)
 - **Trombaferese** – bør overveies I akutte situasjoner!!

Hvilket preparat bør man velge?

- Hydrea er best dokumentert ved ET, men fase 3 studier har påvist non-inferiority mot anagrelid.
- Ikke funnet sikre holdepunkter for økt risiko for AML ved Hydrea behandling alene, men forsiktighet bør vises hos yngre pasienter.
- Hydrea bør ikke brukes til gravide eller pasienter som planlegger graviditet.

Preparatvalg

Kombinasjonsbehandling kan være aktuelt i alle aldersgrupper

- Pasienter < 60/65 år
 - Interferon
 - Hydrea
 - Anagrelid
- Pasienter 60-75 år
 - Hydrea
 - Interferon eller anargrelid
- Pasinter > 75 år
 - Hydrea
 - Hydrea+Anagrelid eller Hydrea+Interferon
 - Intermitterende Busulfan

Cytoreduktiv behandling fortsetter

- Behandlingsmål er å redusere trc < $400 \times 10^9/L$
- Behandling kan overveies hos ikke-HR pasienter med risikofaktorer som:
 - JAK-2 mutasjon, kardiovaskulære risikofaktorer, leukocytose (stigende, obs transformasjon) eller mikrovaskulære komplikasjoner.

Ekstra forsiktighet - ET

- Operasjoner – økt risiko for tromboser, selv ved normaliseret TRC-tall.
- Hudkløe – generende for mange pt. Især aquagen pruritus. Interferon har bedst effekt (bortsett fra Jakavi som ikke er godkjent). Antihistaminer kan forsøkes, likeledes SSRI-preparater (Paroxetin), fototerapi med psoralen og UVA-lys.
- Graviditet – økt trombose risiko, samt interuterin fosterdød. Kun alfa-interferon og Pegyleret interferon kan anvendes. Evt gis ASA/lavmolekylært heparin.