

**Centrul de Hematologie si Transplant Medular
Institutul Clinic Fundeni**

**PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT AL
NEOPLAZIILOR MIELOPROLIFERATIVE CRONICE –
P-HTM-07**

**CRITERIILE WHO 2008 DE DIAGNOSTIC AL TROMBOCITEMIEI
ESENTIALE (TE)**

- 1. TROMBOCITOZA persistentă > 450 x 10⁹/l**
- 2. PBMO: proliferarea megacariocitelor mari și mature. Absența sau ușoara proliferare granulocitară sau eritroidă**
- 3. ABSENȚA criteriilor WHO de dg. al LMC¶, PV#, MCI§, SMD@ sau a altor neoplazii mieloide.**
- 4. DEMONSTRAREA prezenței mutației *Jak2V617F* sau a altor markeri clonali sau, în absența markerilor clonali, lipsa cauzelor de trombocitoze reactive ***

Diagnosticul implică toate cele 4 criterii!

¶ Absența translocăției *BCR-ABL*

Lipsa creșterii Hb, după feroterapie, la nivele din PV, în prezența unei feritine scăzute. Excluderea PV se bazează pe nivelul Hb și Ht, măsurarea masei eritrocitare nu e necesară

§ Absența fibrozei reticuline sau colagene relevante, a MO hipercelulare, asociată cu morfologia M_{gk} tipică MCI (M_{gk} dispuse în clustere, cu dimensiuni mici și mari, cu raport nucleu-citoplasmatic aberant, cu nuclei hipercromatici și bulbosi sau neregulat conturați) sau a leucoeritroblastozei din sângele periferic

@ Absența diseritropoiezei și a disgranulocitopoezei

* Cauzele trombocitozelor reactive: deficitul de fier, splenectomie, infecții, inflamații, boli de țesut conjunctiv, cancere și boli limfoproliferative, sângerări. Prezența unei situații asociate cu trombocitoza reactivă poate să nu excludă o TE dacă primele 3 criterii sunt îndeplinite

CRITERIILE WHO 2008 DE DIAGNOSTIC AL POLICITEMIEI VERA (PV)

CRITERII MAJORE

1. Hb > 18.5 g/dl (♂) și > 16.5 g/dl (♀)

sau

Hb ori Ht > 99% din limita de vârstă, sex sau altitudine a rezidenței

sau

Hgb > 17 g/dl (♂) și > 15 g/dl (♀) dacă se asociază cu o creștere susținută de ≥ 2 g/dl față de valoarea inițială care nu poate fi atribuită corecției deficitului de fier

sau

Creșterea masei de eritrocite > 25% față de valoarea normală

2. Prezența mutației *V617F* sau a unei mutații similare

CRITERII MINORE

1. Proliferare trilineală medulară
2. Nivel subnormal de Epo serică
3. Creșterea CEE

CRITERIILE WHO 2008 DE DIAGNOSTIC A MIELOFIBROZEI PRIMARE (MFP)

CRITERII MAJORE

1. Proliferare megakariocitară atipică acompaniată fie de fibroză reticulinică sau / și colagenică

sau

în absența fibrozei reticulinice schimbările mgk trebuie să fie acompaniate de creșterea celularității medulare, proliferare granulocitară și adesea scăderea eritropoiezei (ex. stadiul prefibrotic al MMM)

2. Absența criteriilor WHO ptr. LMC, PV, SMD sau a altor neoplazii mieloide

3. Prezența *JAK 2V617F* sau a altui marker clonal sau absența fibrozei medulare reactive

CRITERII MINORE

1. Tablou leucoeritroblastic
2. Creșterea LDH seric
3. Anemie
4. Splenomegalie palpabilă

TRATAMENTUL

SCOP:

1. Evitarea primei aparitii sau repetarea complicatiilor trombotice sau hemoragice
2. Minimalizarea riscului transformarii in leucemie acuta
3. Controlul simptomelor sistemice, tratamentul complicatiilor trombotice sau hemoragice si managementul situatiilor de risc (sarcina, interventiile chirurgicale).
4. Principalul scop in MFP: prelungirea supravietuirii sau daca e posibil, vindecarea (prin transplant alogenic). Daca aceste obiective nu sunt posibile, principalele scopuri sunt tratamentul paleativ al simptomelor si ameliorarea calitatii vietii.

Tratamentul este adaptat factorilor de risc :

Factori de risc scăzut de tromboze și hemoragii (TE și PV)

- ω Vârsta < 60 de ani
- ω Absența trombozelor în antecedente
- ω Absența factorilor de risc cardiovascular și a antecedente familiale clinic semnificative de trombofilie

1. Număr de trombocite < $1.500 \times 10^9/l$ + lipsa completă a simptomelor: supraveghere
2. Număr de trombocite < $1.000 \times 10^9/l$ + prezența tulburărilor microcirculatorii:
→ ASPIRINA 50 – 100mg/zi
3. Flebotomii până la Ht < 45% ♂ și < 43% ♀ + ASP

Factori de risc intermediar de tromboze și hemoragii (TE și PV)

- ω Vârsta 40 - 60 de ani.
- ω Absența trombozelor în antecedente
- ω Factori de risc cardiovascular : HTA, DZ, fumatul, hipercolesterolemia
- ω Tr 1000 - 1500 x 10⁹/l

Risc trombotic: asocierea factorilor lor de risc vascular sau a trombofiliei

Risc hemoragic: asocierea cu sângerărilor minore și a evoluției lungi

TRATAMENT:

ASPIRINA (ASP) 50 – 100mg/zi

CITOREDUCTIE* la pacienții cu factori de risc cardiovascular sau cu trombofilie

Flebotomii până la Ht < 45% ♂ și < 43% ♀

Risc crescut de tromboze și hemoragii (TE și PV)

- ω Vârsta > 60 de ani
- ω Istoric de tromboze

ω Risc de hemoragii severe: Trombocite $>1.500 \times 10^9/l$ și istoric de sângerări majore sau sângerări minore la $Tr > 1000 \times 10^9/l$, în special la pacienții cu evoluție > 15 ani (ECLAP)

TRATAMENT CITOREDUCTIV*

➤ CITOSTATICE

HIDROXIUREA:

- leucemogenă ?!
- Doza: - inductie 20 - 30 mg/kgc/zi;
 - intretinere: doza minima care mentine valorile hematologice in limite normale

➤ MEDICAMENTE CTOREDUCTOARE NONCITOSTATICE

1. INTERFERON

- Poate induce remisiuni moleculare in neoplaziile JAK 2 +
- Nonteratogen și nu traverseaza placenta indicat ca singura optiune terapeutica la gravidele cu neoplazii mieloproliferative cronice.
- indicat si la pacienti $< 60 - 65$ de ani (pericol mutagen al Hidrpxiureei pe termen lung)
- Doza: - inductie: 3 MU x 3 / sapt, sc
 - intretinere: doza minima care mentine valorile hematologice in limite normale

2. TROMBOREDUCTIN

- Singura opțiune terapeutică cu mecanism de acțiune selectiv
- Eficient pentru toate categoriile de risc
- Eficient și în cazurile rezistente la HU sau IFN
- Se poate asocia cu HU sau IFN
- Doza: - inductie: crestere progresiva de la 0.5 mg pana la max 10 mg/zi
 - intretinere: doza minima care mentine valorile hematologice in limite normale

FACTORII DE PROGNOSTIC ÎN MFP

Vârsta > 65 ani

Hb < 10 g/dl

L > 25000/ μ L

Semnele constituționale

Blaști > 1%

Nr de factori prognoatici		Supraviețuire mediană (luni)
RISC CRESCUT	≥ 3	27
RISC INTERMEDIAR - 1	1	48
RISC INTERMEDIAR - 2	2	95
RISC SCĂZUT	0	135

TRATAMENTUL MIELOFIBROZEI PRIMARE

1. Tratamentul anemiei: steroizi anabolizanti (Danazol), Epoietine, corticosteroizi; imunomodulatoare (TALIDOMIDA, LENALIDOMIDA)
2. Tratamentul fazei hipercelulare si al splenomegaliei: citostatice (HIDROXIUREEA, MERCAPTOPURINA); INTERFERON, imunomodulatoare (TALIDOMIDA, LENALIDOMIDA); iradiere splenica; splenectomie
3. Transplantul de celule stem pentru pacienții cu risc crescut