

Ταξινόμηση και προγνωστικοί παράγοντες στα Philadelphia αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα

Θεόδωρος Μαρινάκης, Γεώργιος Καναβός, Νικόλαος Ι. Αναγνωστόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Το 2008 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας βασίστηκε και σε νεότερες πληροφορίες για να κατατάξει τα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα. Έτσι στο διαγνωστικό αλγόριθμο προστέθηκε η κατάδειξη του παθολογικού κλώνου, που τεκμηριώνεται πλέον και με τη παρουσία της *JAK2V617F* μετάλλαξης ή άλλων λιγότερο συχνών μοριακών δεικτών καθώς και τη παρουσία ιστολογικών ευρημάτων από τη βιοψία μυελού. Στα «κλασικά» Ph αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (Ph- MYN) περιλαμβάνονται η Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ), η Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και η Πρωτοπαθής Μυελοϊνώση (ΠΜΙ). Λιγότερο συχνά Ph- MYN είναι η Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, η Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη, η Μαστοκυττάρωση και άλλες νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων, που αναφέρονται ως Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, αταξινόμητα. Ως παράγοντες κινδύνου για την ΑΠ και την ΙΘ αναγνωρίζονται σήμερα η ηλικία >60 ετών και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί, που δεν διαθέτουν κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες, ενώ αντίθετα αυτοί, που έχουν και έναν παράγοντα κινδύνου χαρακτηρίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου και πρέπει να λαμβάνουν κυτταροστατική αγωγή. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με επιβαρυντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες (υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία) θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή μόνο έναντι των καρδιαγγειακών παραγόντων. Στην ΠΜΙ βαθμολογώντας παράγοντες με ανεξάρτητη αρνητική προγνωστική αξία (μεγάλη ηλικία, αναιμία, συστηματικά συμπτώματα, λευκοκυττάρωση, παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα) διάφορα προγνωστικά συστήματα έχουν σχεδιαστεί σε σχέση με την επιβίωση, όπως το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (IPSS) και το δυναμικό Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (DIPSS), που ανέδειξαν 4 ομάδες κινδύνου με σημαντικές διαφορές στη διάμεση επιβίωση. Πρόσφατα ενσωματώθηκαν στο τελευταίο και άλλοι παράγοντες (καρυότυπος, αριθμός αιμοπεταλίων, εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθρών) για την καλύτερη πρόγνωση της επιβίωσης σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Τα παραπάνω συστήματα συμβάλλουν σημαντικά στην εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με ΠΜΙ.

Haema 2012; 3(1): 78-88 Copyright EAE

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο William Dameshek χρησιμοποίησε το 1951 για πρώτη φορά τον όρο «Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές- ΜΥΔ» (Myeloproliferative Disorders-MPDs) για να ομαδοποιήσει τέσσερα νοσήματα με μεγάλη συνάφεια μεταξύ τους, τόσο από κλινικής, όσο και από παθολογολογικής άποψης. Η ομάδα αυτή περιελάμβανε τη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, την Αληθή Πολυκυττα-

ραιμία (ΑΠ), την Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και την Πρωτοπαθή Μυελοϊνώση (ΠΜΙ), που αποτέλεσαν τις «κλασικές ΜΥΔ»¹. Μεταγενέστερες μελέτες ξεχώρισαν τη ΧΜΛ από την ομάδα αυτή καθώς διαλευκάνθηκε η παθογένειά της, η χαρακτηριζόμενη από την παρουσία του χρωμοσώματος Philadelphia (Ph) και του χιμαιρικού γονιδίου *BCR ABL*.

Το 2001, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization-WHO) κατέταξε τις κλασικές ΜΥΔ στην ευρύτερη κατηγορία των «Χρόνιων Μυελοϋπερπλαστικών Νοσημάτων» (Chronic Myeloproliferative Diseases-CMPDs), που συμπεριελάμβανε επίσης τη Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, τη Χρόνια Ηωσινοφιλική

Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Θεόδωρος Μαρινάκης, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Μεσογείων 154, 11527 Αθήνα, Τηλ./Fax: 210 7470473, E- mail: aimatgna@otenet.gr

Λευχαιμία/Υπερρωσινοφιλικό Σύνδρομο και τα αταξι- νόμητα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα². Τα νοσήματα αυτά αποτελούσαν μία ετερογενή ομάδα με κοινό χαρακτηριστικό τους τη κλωνική υπερπλασία της μυελικής σειράς, που αντιστοιχούσε στο περιφερικό αίμα σε αύξηση των κοκκιοκυττάρων, των αιμοπεταλίων ή/και των ερυθροκυττάρων χωρίς να συνοδεύεται από δυσερυθροποίηση, δυσπλασία της κοκκιδώδους σειράς ή μονοκυττάρωση.

Επειδή συχνά υπάρχουν ομοιότητες των Χρόνιων Μυελοϋπερπλαστικών Νοσημάτων με αντιδραστικές μορφές, που μπορεί να συμπεριφέρονται ανάλογα, τα επόμενα έτη ακολούθησε προσπάθεια κατάδειξης κλωνικότητας σε αυτά τα νοσήματα. Στην καθημερινή πρακτική αυτό δεν είναι συχνά εφικτό, εάν η κυτταρογενετική μελέτη δεν είναι δυνατή ή εάν ο καρύοτυπος αποδειχθεί φυσιολογικός. Από το 2005 παρατηρήθηκε σημαντική εξέλιξη με τη ταυτοποίηση στο γονίδιο *JAK2* στο εξώνιο 14 της επίκτητης μετάλλαξης *JAK2V617F*^{3,4}. Η μετάλλαξη αυτή, που θέτει τη κινάση *JAK2* σε κατάσταση συνεχούς δραστηριοποίησης και οδηγεί σε συνεχή πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών κυττάρων, ανευρίσκεται στο 95% τουλάχιστον των περιπτώσεων με ΑΠ και στο 50% των περιπτώσεων με ΙΘ και ΠΜΙ⁵. Τα επόμενα έτη αναδείχθηκαν νέες μεταλλάξεις, όπως της *MPLW515K/L* στο γονίδιο του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης *MPL*, που ανευρίσκεται στην ΠΜΙ σε ποσοστό 5-10% (και σπανιότερα στην ΙΘ), καθώς και αυτές στο γονίδιο *JAK2* στο εξώνιο 12, που ήταν πίο ειδικές στην ΑΠ σε μικρότερα ποσοστά⁵. Είναι σαφές ότι τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να κάνουν τη διάγνωση αυτών των νοσημάτων πιο ευχερή από την «προ-*JAK2*» εποχή.

Το 2008 η WHO βασίστηκε σε νεότερες και προϋπάρχουσες πληροφορίες σε κλινικό, φαινοτυπικό και γενετικό επίπεδο για να κατατάξει τα αιματολογικά νοσήματα⁶.

Έτσι στην αναθεωρημένη έκδοση της WHO (2008)⁷ για τις Χρόνιες Μυελικές Νεοπλασίες ο όρος «νόσημα» έχει αντικατασταθεί από τον όρο «νεόπλασμα», τόσο για τα Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα, που μετονομάζονται πλέον σε Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (MYN), όσο και για τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα/Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα.

- Έγινε δυνατή η ενσωμάτωση στα διαγνωστικά κριτήρια και μοριακών δεικτών πιο ειδικών για τα MYN και στο διαγνωστικό αλγόριθμο προστέθηκε η κατάδειξη παθολογικού κλώνου, που τεκμηριώνεται με τη παρουσία της *JAK2V617F* μετάλλαξης ή άλλων λιγότερο συχνών μοριακών δεικτών καθώς και ιστολογικών ευρημάτων από τη βιοψία μυελού.

- Για τη διάγνωση της ΙΘ μειώθηκε ο απαιτούμενος αριθμός ΑΜΠ από $600 \times 10^9/L$ σε $450 \times 10^9/L$.

- Οι περιπτώσεις της Χρόνιας Ηωσινοφιλικής Λευχαιμίας/Υπερρωσινοφιλικού Συνδρόμου εντάχθηκαν πλέον στα Μυελικά και Λεμφικά Νεοπλάσματα με ηωσινοφι-

λία και αναδιατάξεις των γονιδίων *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, ενώ εάν δεν ανιχνεύονται οι παραπάνω αναδιατάξεις καθώς και το χιμαιρικό γονίδιο *BCR ABL*, αυτές κατατάσσονται πλέον στην κατηγορία της Χρόνιας Ηωσινοφιλικής Λευχαιμίας μη άλλως ταξινομούμενης.

- Τέλος, η Μαστοκυττάρωση περιλαμβάνεται πλέον στην κατηγορία των MYN.

Έτσι στα «κλασικά» Ph αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (Ph- MYN) περιλαμβάνονται η Αληθής Πολυκυτταραιμία, η Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση και η Πρωτοπαθής Μυελοϊνώση. Λιγότερο συχνά Ph- MYN -αναφερόμενα και ως «μη κλασικά ή παραλλαγές Ph- MYN»- είναι η Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία, η Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη, η Μαστοκυττάρωση και άλλες νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων χωρίς κάποια ιδιαίτερη κλινική, φαινοτυπική ή μοριακή σφραγίδα (Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, αταξι-νόμητα)^{7,8} (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των Μυελικών Νεοπλασιών και Μυελοϋπερπλαστικών Νεοπλασμάτων (WHO 2008)⁷.

1. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
2. Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα
- 3. Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα**
 - 3.1. Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία, BCR-ABL θετική**
 - 3.2. Αληθής Πολυκυτταραιμία**
 - 3.3. Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση**
 - 3.4. Πρωτοπαθής Μυελοϊνώση**
 - 3.5. Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία**
 - 3.6. Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία, μη άλλως ταξινομούμενη**
 - 3.7. Μαστοκυττάρωση**
 - 3.8. Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, αταξινόμητα**
4. Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα
5. Μυελικά και Λεμφικά Νεοπλάσματα με Ηωσινοφιλία και αναδιατάξεις των γονιδίων *PDGFRA*, *PDGFRB* ή *FGFR1*

2. ΚΛΑΣΙΚΑ PHILADELPHIA ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΜΥΕΛΟΎΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

2.1. Διαγνωστική προσέγγιση

Οι τρεις κλινικές οντότητες Αληθής Πολυκυτταραιμία

(ΑΠ), Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) και Πρωτοπαθής Μυελοϊνώση (ΠΜΙ) μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά: το κύτταρο που έχει υποστεί εξαλλαγή είναι το πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, η κυτταρική ωρίμανση είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, εμφανίζουν αλληλοεπικάλυψη στην κλινική εικόνα και περιπτώσεις ΑΠ και ΙΘ μπορεί να καταλήξουν με ινωτικές αλλοιώσεις στο μυελό των οστών. Στις περιπτώσεις αυτές η τελική κατάληξη μπορεί να είναι η δευτεροπαθής μυελοϊνώση (μετα-πολυκυτταραιμική/μετα-θρομβοκυτταραιμική μυελοϊνώση).

Η ανεύρεση μιας από τις μεταλλάξεις που προαναφέρθηκαν πιστοποιεί την ύπαρξη κλωνικού ΜΥΝ και αποκλείει την αντιδραστική ερυθροκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση ή μυελοϊνώση. Όμως η παρουσία τους δεν διαχωρίζει τον υπότυπο ΜΥΝ- εκτός ίσως από τις μεταλλάξεις στο εξόνιο 12 του *JAK2*, που δεν έχουν αναφερθεί σε άλλα ΜΥΝ πλην της ΑΠ και τις μεταλλάξεις του *MPL*, που δεν έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με ΑΠ.

Σε ασθενείς με αυξημένη αιμοσφαιρίνη η ανάδειξη της μετάλλαξης *JAK2V617F* επιτρέπει τη διάγνωση της ΑΠ σε περισσότερες από 95% των περιπτώσεων, ενώ σε 2% περίπου των ασθενών με ΑΠ ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο εξόνιο 12 του *JAK2*. Για τη διάγνωση της ΙΘ απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 450 \times 10^9/L$, αποκλεισμός της αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης και άλλων ΜΥΝ, που παρουσιάζονται με θρομβοκυττάρωση και κυρίως της ΧΜΛ, όπου ο αποκλεισμός της με τεχνικές PCR ή FISH είναι υποχρεωτικός. Θετικότητα για *JAK2V617F* ή *MPL* μετάλλαξη καλύπτει μόνο το 60-70% των περιπτώσεων ΙΘ και επομένως η εκτίμηση της οστεομυελικής βιοψίας είναι αναγκαία για τον καθορισμό της διάγνωσης. Στην ΠΜΙ επίσης η ιστολογική εξέταση παίζει σημαντικό ρόλο καθώς ανευρίσκεται εκτεταμένη εναπόθεση κολλαγόνου και ρετικουλίνης, χωρίς βεβαίως αυτή η εναπόθεση από μόνη της να είναι διαγνωστική, αφού σε μικρή σχετικά έκταση μπορεί να ανευρεθεί και σε ΑΠ και ΙΘ. Και στην περίπτωση της ΠΜΙ πρέπει να αποκλείεται η ΧΜΛ, ενώ η ανεύρεση μεταλλάξεων, όπως της *JAK2V617F* ή της *MPL* αποκλείει την αντιδραστική μυελοϊνώση.

Τα διαγνωστικά κριτήρια παρατίθενται στο Πίνακα 2.

2.2. Προγνωστικοί παράγοντες στην Αληθή Πολυκυτταραιμία και Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία

2.2.1. Θρομβωτικά επεισόδια

Επειδή οι εφαρμοζόμενες θεραπείες στα κλασικά Ph- ΜΥΝ αποβλέπουν στην ελάττωση του κινδύνου για θρόμβωση και αιμορραγία, τόσο στην ΑΠ, όσο και στην ΙΘ, η κατάταξη σε ομάδες κινδύνου σε αυτά τα νοσήματα έχει σχεδιαστεί με βάση την πιθανότητα που έχουν οι

ασθενείς αυτοί να εμφανίσουν θρομβωτικό επεισόδιο.

Έτσι, ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίζονται σήμερα η ηλικία >60 ετών και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης^{9,10}.

Ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί, που δεν διαθέτουν κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες, ενώ αντίθετα αυτοί, που έχουν έστω και έναν παράγοντα κινδύνου, χαρακτηρίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να λαμβάνουν κυτταροστατική αγωγή⁹.

Στη μελέτη ECLAP δείχθηκε ότι από τους ασθενείς με ΑΠ, τόσο αυτοί ηλικίας >65 ετών, όσο και αυτοί με ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών και μάλιστα αυτοί που είχαν και τους δύο παράγοντες εμφάνιζαν πολύ μεγαλύτερο¹¹. Ανάλογα ευρήματα σε σχέση με τη μεγάλη ηλικία και με ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με ΙΘ¹².

Υπάρχει επιπλέον και μια ενδιάμεση ομάδα, που αποτελείται από ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που έχουν όμως επιβαρυντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες (υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή έναντι των καρδιαγγειακών επιβαρυντικών παραγόντων, ενώ δεν συστήνεται κυτταροστατική αγωγή^{9,13}.

Σύμφωνα με το Βρετανικό Medical Research Council (MRC)-PT1 τα κριτήρια για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για ΙΘ περιλαμβάνουν ηλικίες 40-60 έτη χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης, και απουσία υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και ΑΜΠ $<1.500 \times 10^9/L$. Παρουσία των τριών τελευταίων παραγόντων σε νεότερους ασθενείς <60 έτη χωρίς προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης ή αιμορραγίας μπορεί να τους κατατάξει σε κατηγορία υψηλού κινδύνου, ενώ μόνο οι ασθενείς ηλικίας <40 έτη χωρίς τα παραπάνω προβλήματα χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου¹⁴.

Κατ' εξαίρεση, ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου μπορούν να λάβουν κυτταροστατική θεραπεία, όταν υπάρχουν: α) μη ανοχή στις αφαιμάξεις, β) προοδευτική αύξηση των λευκών, γ) προοδευτική συμπτωματική σπληνομεγαλία, δ) μη ελεγχόμενα σοβαρά συμπτώματα της νόσου και ε) αύξηση των αιμοπεταλίων $>1.500 \times 10^9/L$.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν έχει συμπεριληφθεί ακόμη στους παράγοντες κινδύνου καθώς δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του αριθμού τους και της εμφάνισης θρομβωτικών ή αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά είναι γεγονός ότι θρομβοκυττάρωση με ΑΜΠ $>1.500 \times 10^9/L$ σχετίζεται με επίκτητη νόσο von Willebrand και αιμορραγική διάθεση¹⁵.

Όσον αφορά τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, από τη μελέτη ECLAP δεν αποδείχθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ υψηλού αιματοκρίτη έως 50% και αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση¹⁶.

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα μελετών που

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO 2008 για τα κλασικά Ph- Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα⁸.

Κριτήρια	Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ)	Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)	Πρωτοπαθής Μυελοϊνώση (ΠΜΙ)
Μείζονα	<ol style="list-style-type: none"> Hb >18,5g/dl (άνδρες) και >16,5g/dl (γυναίκες) ή Hb ή Hct > 99^η εκατοστιαία θέση των ορίων αναφοράς για την ηλικία, το φύλο ή το υψόμετρο διαβίωσης ή Hb >17g/dl (άνδρες) και >15g/dl (γυναίκες), αν συνδέεται με σταθερή αύξηση $\geq 2\text{g/dl}$ από τη βασική τιμή του ασθενούς και η αύξηση δεν σχετίζεται με διόρθωση σιδηροπενικής αναιμίας ή Αυξημένη μάζα ερυθρών >25% της μέσης φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής Παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη 	<ol style="list-style-type: none"> Αιμοπετάλια $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$ Μυελός με αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων χωρίς σημαντική αύξηση της κοκκιδώδους ή της ερυθράς σειράς Δεν πληρούνται τα κριτήρια για ΑΠ, ΠΜΙ, ΧΜΛ, ΜΔΣ, ή άλλο μυελικό νεόπλασμα Παρουσία της μετάλλαξης JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη ή αποκλεισμός αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης 	<ol style="list-style-type: none"> Αυξημένος αριθμός μεγακαρυοκυττάρων με ατυπία, σε συνδυασμό με ίνωση από αυξημένη εναπόθεση ρετικουλίνης ή/και κολλαγόνου ή - σε απουσία ίνωσης- ο αυξημένος αριθμός μεγακαρυοκυττάρων πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένη κυτταροβρίθεια, με αύξηση της κοκκιδώδους σειράς και συχνά μείωση της ερυθράς σειράς (προϊνωτική κυτταρική φάση της νόσου) Δεν πληρούνται τα κριτήρια για ΑΠ, ΧΜΛ, ΜΔΣ, ή άλλο μυελικό νεόπλασμα Παρουσία της JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη ή αποκλεισμός αντιδραστικής ίνωσης
Ελάσσονα	<ol style="list-style-type: none"> Μυελός με υπερπλασία των τριών κυτταρικών σειρών Ελαττωμένα επίπεδα EPO στον ορό Ανάπτυξη ενδογενών αποικιών ερυθροβλαστών 	Απαραίτητα και τα 4	<ol style="list-style-type: none"> Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση Αυξημένη LDH Αναιμία Ψηλαφητή σπληνομεγαλία
Διαγνωστικοί συνδυασμοί	2 μείζονα + 1 έλασσον ή το πρώτο μείζον + 2 ελάσσονα	Απαραίτητα και τα 4	Και τα 3 μείζονα + 2 ελάσσονα

προσπαθούν να αποδείξουν συσχέτιση μεταξύ *λευκοκυττάρωσης* και θρομβώσεων σε ασθενείς με MYN:

Στη μελέτη ECLAP διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΑΠ και αριθμό λευκών $>15 \times 10^9/\text{L}$ παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με αυτούς με αριθμό λευκών $<10 \times 10^9/\text{L}$ ^{16,17}. Οι Wolanskyj και συν σε μια σειρά 332 ασθενών με ΙΘ παρατήρησαν ότι αριθμός λευκών $>15 \times 10^9/\text{L}$ σχετιζόταν με μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με άλλους με χαμηλότερο αριθμό¹⁸. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από μια σειρά 439 ασθενών με ΙΘ από τους Carobbio και συν¹⁹. Σε άλλη μελέτη σε 605 ασθενείς με ΙΘ και λευκοκυττάρωση δεν επιβεβαιώθηκε η παραπάνω συσχέτιση, πιθανώς λόγω της εφαρμοζόμενης θεραπείας²⁰. Άλλες αναφορές επιβε-

βαίωσαν ότι μόνο η ηλικία >60 έτη και προηγηθέν θρομβωτικό επεισόδιο αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και όχι η παρουσία λευκοκυττάρωσης²¹. Σε άλλη μελέτη σε 407 ασθενείς με ΑΠ και ΙΘ αναφέρθηκε ότι η παρουσία λευκοκυττάρωσης στη διάγνωση με τιμές ΑΜΠ $<1.000 \times 10^9/\text{L}$ δεν προαναγγέλλει αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση. Αντίθετα η μεγάλη ηλικία σχετιζόταν με αρτηριακή θρόμβωση σε ασθενείς με ΑΠ και η υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης με φλεβικές θρομβώσεις σε ασθενείς με ΙΘ²².

Έχει μελετηθεί και η πρόγνωση της *παρουσίας της μετάλλαξης JAK2V617F* στην ΑΠ και ΙΘ:

Το γεγονός ότι ασθενείς με ΙΘ θετικοί στη μετάλλαξη εμφανίζονται με υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης και λευκών, με μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων και με υπερ-

κυτταρικό μυελό με έντονη αιμοποίηση, έχει οδηγήσει κάποιους ερευνητές στην υπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς με ΙΘ θα μπορούσαν να πάσχουν από κάποια «άτυπη» μορφή ΑΠ²³. Οι Vannucchi και συν παρατήρησαν ότι οι ομοζυγώτες *JAK2V617F* ασθενείς με ΑΠ και ΙΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές αιματοκρίτη και λευκών και σημαντικότερη σπληνομεγαλία σε σχέση με τους ετεροζυγώτες. Ειδικότερα οι ασθενείς με ΑΠ εμφάνιζαν πιο συχνά κνησμό²⁴.

Έχει αναφερθεί επίσης ότι ασθενείς με ΙΘ θετικοί στη μετάλλαξη *JAK2V617F* παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά φλεβικών θρομβώσεων σε σχέση με τους ασθενείς με αμετάλλακτο το γονίδιο. Η τελευταία παρατήρηση επιβεβαιώθηκε σε αρκετές αναφορές^{25,26,27,29}, αλλά υπήρξαν και άλλες, που δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της *JAK2V617F* μετάλλαξης και του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια^{23,28,30}.

Εκτός από την παρουσία ή όχι της μετάλλαξης *JAK2V617F* έχει μελετηθεί και ο ρόλος του φορτίου της, όσον αφορά την πρόγνωση της ΑΠ και ΙΘ:

Μελέτη της GIMEMA μεταξύ 323 ασθενών με ΑΠ (67,8% ετερόζυγοι, 32,2% ομόζυγοι) και 639 ασθενών με ΙΘ (40,2% αμετάλλακτοι, 57,6% ετεροζυγώτες, 2,2% ομοζυγώτες) δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα και στο τύπο των θρομβώσεων μεταξύ ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών στη ΑΠ, ενώ οι ομοζυγώτες με ΙΘ εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό θρομβώσεων σε σχέση με αυτούς που ήταν αρνητικοί στη μετάλλαξη²⁴. Σε άλλη προοπτική μελέτη σε 173 ασθενείς με ΑΠ που μετρήθηκε το αλληλικό φορτίο *JAK2V617F* στη διάγνωση, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλά ποσοστά αλληλίου στα κοκκιοκύτταρα παρουσίασαν κατά 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο φορτίο αλληλίου³¹. Αντίθετα οι Tefferi και συν μελέτησαν το φορτίο *JAK2V617F* στο μυελό των οστών σε 77 ασθενείς με ΑΠ σε διάφορες στιγμές μετά τη διάγνωση και διαπίστωσαν ότι το φορτίο της μετάλλαξης δεν σχετιζόταν με σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάντα¹⁰. Αντικρουόμενες είναι και οι αναφορές για συσχέτιση μεταξύ φορτίου του αλληλίου και θρομβώσεων σε ασθενείς με ΙΘ^{29,30,32}.

Απομένει ερώτημα στο μέλλον, εάν και κατά πόσο και άλλοι παράγοντες, όπως π.χ. η λευκοκυττάρωση, η παρουσία της μετάλλαξης *JAK2V617F*, κ.ά. μπορεί να αποτελέσουν σε ΑΠ και ΙΘ ένα νέο πρόσθετο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο.

2.2.2. Λευχαιμική εκτροπή - Εξέλιξη σε δευτεροπαθή μυελοϊνώση- Επιβίωση

Η διάμεση επιβίωση στην ΑΠ και στην ΙΘ υπερβαίνει τη 15ετία και ο κίνδυνος να αναπτυχθεί στη 10ετία μυελοϊνώση (<4% και 10% αντίστοιχα) ή λευχαιμία (<2% και 6% αντίστοιχα) είναι σχετικά μικρός³³.

Στη μελέτη ECLAP, 22 από σύνολο 1638 ασθενών

με ΑΠ παρουσίασαν εκτροπή σε οξεία λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΟΛ/ΜΔΣ) μετά από 8,4 έτη από τη διάγνωση. Η μεγάλη ηλικία ήταν η σημαντικότερη ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετιζόταν με τον κίνδυνο εκτροπής της ΑΠ προς ΟΛ/ΜΔΣ³⁴. Επίσης είναι γνωστό ότι τα κυτταροστατικά αποτελούν τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εκτροπή της ΑΠ σε ΟΛ/ΜΔΣ. Και ενώ ο σχετικός κίνδυνος εκτροπής των ασθενών με ΑΠ μετά από θεραπεία με υδροξυουρία ήταν μικρός, αυτός των ασθενών που ελάμβαναν βουσουλφάνη, πιποβρομάνη ή ραδιενεργό φωσφόρο (μόνα ή σε συνδυασμό) ήταν πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΠ, που υποβάλλονταν σε αφαιμάξεις ή ελάμβαναν ιντερφερόνη³⁴. Σε άλλη μελέτη σε 459 ασθενείς με ΑΠ δείχθηκε ότι εκτός από την ηλικία (>60 έτη) και η λευκοκυττάρωση (>15x10⁹/L) και η αρτηριακή θρόμβωση στη διάγνωση αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για μειωμένη επιβίωση σε ΑΠ³⁵.

Τέλος η λευκοκυττάρωση (>15x10⁹/L) στη διάγνωση της ΑΠ θεωρήθηκε επίσης παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη σε μετα-πολυκυτταραιμική μυελοϊνώση³⁶.

Οι Gangat και συν (2007) μετά από παρακολούθηση 605 ασθενών με ΙΘ για 84 μήνες διαπίστωσαν λευχαιμική εκτροπή σε ποσοστό 3,3%. Δείχθηκε ότι η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για τη μειωμένη επιβίωση, όσο και για τη λευχαιμική εκτροπή³². Συμπληρωματικά άλλοι παράγοντες με σημαντικό ρόλο στην επιβίωση ήταν η μεγάλη ηλικία (>60 έτη), η λευκοκυττάρωση (>15x10⁹/L), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Για τη λευχαιμική εκτροπή σε ΙΘ ενοχοποιήθηκε επιπλέον και η θρομβοκυττάρωση (ΑΜΠ>1000x10⁹/L), αλλά όχι η κυτταροστατική αγωγή. Επίσης δεν δείχθηκε ότι η παρουσία της μετάλλαξης *JAK2V617F* επηρεάζει τη λευχαιμική εκτροπή ή την επιβίωση³².

Σε ανάλογη μελέτη 605 ασθενών με ΙΘ οι Passamonti και συν (2008) διαπίστωσαν εξέλιξη σε μυελοϊνώση σε ποσοστό 2,8% (κίνδυνος 3,9% στη 10ετία) και για την εξέλιξη αυτή δείχθηκε να σχετίζεται η αναιμία. Λευχαιμία διαπιστώθηκε σε 14 ασθενείς (2,3%) σε διάμεσο χρόνο 11 έτη μετά τη διάγνωση (κίνδυνος 2,6% στη 10ετία). Η μεγάλη ηλικία (>60 έτη) στη διάγνωση εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση της λευχαιμίας και όχι η προηγηθείσα κυτταροστατική αγωγή. Παρατηρήθηκε διάμεση επιβίωση 22,3 έτη, ενώ παράγοντες όπως η ηλικία >60 έτη στη διάγνωση και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης θεωρήθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την επιβίωση²¹.

2.3. Προγνωστικοί παράγοντες στην Πρωτοπαθή Μυελοϊνώση

Αντίθετα από την ΑΠ και την ΙΘ, όπου οι θεραπευτι-

κές στρατηγικές αποβλέπουν κυρίως στην ελάττωση του κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο, στην ΠΜΙ η θεραπεία αποσκοπεί στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης και εάν είναι δυνατόν στην ίαση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Εάν αυτοί οι δύο στόχοι δεν είναι εφικτοί, τότε η θεραπεία είναι απλά παρηγορητική και αποβλέπει στην ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα της νόσου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους⁹. Για τους παραπάνω λόγους τα προγνωστικά συστήματα για την ΠΜΙ έχουν σχεδιαστεί με στόχο τον προσδιορισμό της επιβίωσης και όχι την πιθανότητα θρομβωτικού επεισοδίου κατά την πορεία της νόσου.

Από ιστορικής άποψης, ευρήματα στο περιφερικό αίμα κατά τη διάγνωση, όπως αναιμία ($Hb < 10g/dl$) και λευκοπενία ($WBC < 4 \times 10^9/L$) ή λευκοκυττάρωση ($WBC > 30 \times 10^9/L$), ήταν οι πιο σημαντικές μεταβλητές αναφορικά με την πρόγνωση. Για το λόγο αυτό και οι μεταβλητές αυτές αποτέλεσαν τα κριτήρια του προγνωστικού συστήματος της Lille (Dupriez score, 1996)³⁷ (Πίνακας 3).

Το 2009 η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για την Έρευνα και Θεραπεία της Μυελοϊνώσεως (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment–IWG-MRT) ανέλυσε αναδρομικά περισσότερες από χίλιες περιπτώσεις ΠΜΙ κατά τη διάγνωση και ανέπτυξε ένα Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (International Prognostic Scoring System – IPSS), το οποίο περιελάμβανε 5 παράγοντες με ανεξάρτητη αρνητική προγνωστική αξία: ηλικία > 65 ετών, αναιμία ($Hb < 10g/dl$), συστηματικά συμπτώματα, λευκοκυττάρωση ($WBC > 25 \times 10^9/L$) και παρουσία βλαστών ($\geq 1\%$) στο περιφερικό αίμα³⁸. Βαθμολογώντας την παρουσία 0 (χαμηλού κινδύνου), 1 (ενδιάμεσου κινδύνου-1), 2 (ενδιάμεσου κινδύνου-2) ή περισσότερων παραγόντων (υψηλού κινδύνου) αναδείχθηκαν 4 ομάδες κινδύνου με σημαντικές διαφορές στη διάμεση επιβίωση με 135, 95, 48, και 27 μήνες αντίστοιχα³⁸ (Πίνακας 3).

Ακολούθως έγιναν προσπάθειες, ώστε να είναι δυνατό να εφαρμοστεί το IPSS σε όλη τη διάρκεια της νόσου, αλλά και σε άλλες ηλικίες, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να καταλήξουν σε ένα «δυναμικό» IPSS (dynamic IPSS–DIPSS)³⁹, σύμφωνα με το οποίο η εμφάνιση οποιουδήποτε από τους παραπάνω 5 παράγοντες κατά την πορεία της νόσου αποτελεί γεγονός επιβαρυντικό της πρόγνωσης. Από τους 5 αυτούς παράγοντες, η αναιμία ($Hb < 10g/dl$) είχε τη μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική αξία. Η αξιολόγηση προέβλεπε 2 βαθμούς για την αναιμία και 1 βαθμό για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Έτσι διαμορφώθηκαν 4 ομάδες κινδύνου: χαμηλού κινδύνου (0 βαθμοί), ενδιάμεσου-1 (1 ή 2 βαθμοί), ενδιάμεσου-2 (3 ή 4 βαθμοί) και υψηλού κινδύνου (5 ή 6 βαθμοί). Η διάμεση επιβίωση στις παραπάνω ομάδες αντιστοιχούν σε απροσδιόριστο χρόνο για την πρώτη ομάδα και 14,2, 4 και 1,5 έτη στις υπόλοιπες.

Το 2011 το DIPSS εξελίχθηκε ακόμη περισσότερο καθώς προστέθηκαν σε αυτό ακόμη 3 παράγοντες (καρυότυπος, αριθμός αιμοπεταλίων και εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθρών), που αποδείχτηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μειωμένης επιβίωσης, και μετονομάστηκε σε DIPSS Plus⁴⁰. Σε αυτό ο καρυότυπος θεωρείται δυσμενής, εάν περιέχει 1-2 κυτταρογενετικές ατυπίες με οποιαδήποτε από τις βλάβες +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 καθώς και ο σύνθετος καρυότυπος (≥ 3 κυτταρογενετικές ατυπίες). Η διάμεση επιβίωση στις 4 παραπάνω ομάδες αντιστοιχεί σε 185 μήνες στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και 78, 35 και 16 μήνες στις ομάδες ενδιάμεσου-1, ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου.

Άλλες νεότερες προσπάθειες πρόγνωσης της εξέλιξης σε ΠΜΙ στηρίχθηκαν σε ευρήματα από τον καρυότυπο: διακρίθηκαν 4 ομάδες κινδύνου με βάση τον καρυότυπο: ευνοϊκός καρυότυπος (+9, 20q-, 13q), φυσιολογικός, δυσμενής (σύνθετος καρυότυπος, +8) και καρυότυπος με άλλες ανωμαλίες. (International Prognostic Scoring system-independent cytogenetic risk categorization)⁴¹.

Όπως φαίνεται στα παραπάνω προγνωστικά συστήματα δεν έχει θέση η παρουσία της *JAK2V617F* μετάλλαξης καθώς η παρουσία της δεν σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών. Η έλλειψη προγνωστικής αξίας της παραπάνω μετάλλαξης αναδείχθηκε σε 2 μελέτες, που κατέδειξαν μειωμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ΠΜΙ με ελαττωμένο φορτίο *JAK2 V617F* σε σχέση με ασθενείς με αυξημένο φορτίο του μεταλλαγμένου γονιδίου^{42,43}.

Πρόσφατα μελετήθηκε και ο ρόλος του παράγοντα *TNF α* στην παθοφυσιολογία των Ph- MYN⁴⁴. Οι ερευνητές έδειξαν ότι ο *TNF α* , ένας κατεξοχήν αρνητικός ρυθμιστικός παράγοντας της αιμοποίησης, αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή της κλωνικής ανάπτυξης των MYN. Συγκεκριμένα, η έκφραση του μεταλλαγμένου γονιδίου *JAK2V617F* οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα *TNF α* , καταστέλλοντας έτσι τη φυσιολογική αιμοποίηση, ενώ παραδόξως παρατηρήθηκε βιολογική αντίσταση των *JAK2V617F*-θετικών προγονικών κυττάρων στη δράση του *TNF α* και αυξημένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των πιο ώριμων νεοπλασματικών κυττάρων μυελικής σειράς υπό την επίδραση του *TNF α* . Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αυξημένες συγκεντρώσεις *TNF α* παρατηρήθηκαν και στο πλάσμα ασθενών με MYN *JAK2V617F*-αρνητικά, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχουν γενετικές βλάβες, που οδηγούν σε ενεργοποίηση της οδού JAK-STAT και υπερπαραγωγή *TNF α* . Γνωρίζοντας ήδη ότι ο *TNF α* κατέχει σημαντικό ρόλο στην έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και στην εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων, πιθανώς ο παράγοντας αυτός να αποτελείσει μία ακόμη προγνωστική μεταβλητή και να συμβάλλει με τον τρόπο αυτό στην ορθότερη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου.

Πίνακας 3. Προγνωστικά συστήματα για την πρωτοπαθή μυελοϊνώση (ΠΜΙ)

Παράγοντες κινδύνου (ΠΚ)	<i>Lille</i> (1996) ³⁷ (στη διάγνωση της ΠΜΙ)	<i>IPSS</i> (2009) ³⁸ (στη διάγνωση της ΠΜΙ)	<i>DIPSS</i> (2011) ³⁹ (ισχύει σε όλη τη διάρκεια της ΠΜΙ)	<i>DIPSS Plus</i> (2011) ⁴⁰
Αναιμία (Hb<10g/dl)	X	X	X	X
Αριθμός Λευκών	X (<4 ή >30x10 ⁹ /L)	X (>25x10 ⁹ /L)	X	X
Βλάστες στο περιφερικό αίμα		X	X	X
Συστηματικά συμπτώματα*		X	X	X
Ηλικία >65 ετών		X	Και για ηλικίες <65 έτη	X
Δυσμενής καρυότυπος#				X
Αιμοπετάλια <100 x10 ⁹ /L				X
Εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθρών				X
Ομάδα Χαμηλού Κινδύνου	χωρίς ΠΚ Μέση επιβίωση 93m	χωρίς ΠΚ Μέση επιβίωση 135m	Λευκά >25x10 ⁹ /L Σχετικός κίνδυνος:1,7	0 βαθμοί Μέση επιβίωση 185m
Ομάδα Ενδιαμέσου Κινδύνου-1	1 ΠΚ Μέση επιβίωση 26m	1 ΠΚ Μέση επιβίωση 95m	Hb <10g/dl Σχετικός κίνδυνος:3,7	1 βαθμός Μέση επιβίωση 78m
Ομάδα Ενδιαμέσου Κινδύνου- 2		2 ΠΚ Μέση επιβίωση 48m	Βλάστες στο περιφερικό αίμα≥1% Σχετικός κίνδυνος:2,59	2-3 βαθμοί Μέση επιβίωση 35m
Ομάδα Υψηλού Κινδύνου	2 ΠΚ Μέση επιβίωση 13m	≥3 ΠΚ Μέση επιβίωση 27m	Συστηματικά συμπτώματα Σχετικός κίνδυνος: 3,04	4-6 βαθμοί Μέση επιβίωση 16m

* απώλεια βάρους >10%, νυκτερινοί ιδρώτες, πυρετός,

1-2 κυτταρογενετικές ατυπίες με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες βλάβες: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23, ή σύνθετος καρυότυπος (≥3 κυτταρογενετικές ατυπίες),

m: μήνες

3. ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΑ ΡΗΙΛΑΔΕΛΡΗΙΑ-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

3.1. Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία

Είναι σπάνιο νόσημα, καθώς μόνο περί τις 150 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί συνολικά. Απαντάται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα και χαρακτηρίζεται από λευκοκυττάρωση (λευκά >25x10⁹/L με περισσότερα από 80% ου-

δετερόφιλα και ραβδοπύρρηνα), ηπατοσπληνομεγαλία και απουσία του χιμαιρικού γονιδίου *BCR ABL*. Ο μυελός των οστών εμφανίζει υπερπλασία μόνο της κοκκιώδους σειράς χωρίς ίνωση ή δυσπλαστικές αλλοιώσεις. Για τη διάγνωση της νόσου, απαιτείται αποκλεισμός της αντιδραστικής λευκοκυττάρωσης, της παρουσίας *BCR ABL* και αναδιατάξεων των γονιδίων *PDGFRA*, *PDGFRB* και *FGFR1*.

Λόγω της σπανιότητας της νόσου, δεν έχει καταστεί δυνατή η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων. Η επιβίωση των ασθενών ποικίλλει από 6 μήνες έως και περισ-

σότερο από 20 έτη. Μόνο η εμφάνιση μυελοδυσπλαστικών χαρακτηριστικών κατά την πορεία της νόσου σηματοδοτεί πιθανά την εξέλιξη της σε ΟΜΛ⁴⁵.

3.2. Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία μη άλλως ταξινομούμενη

Αποτελεί ένα ΜΥΝ, στο οποίο ανευρίσκεται αυτόνομος, κλωνικός πολλαπλασιασμός ηωσινοφίλων στο μυελό, στο περιφερικό αίμα και στους ιστούς, με κύριο χαρακτηριστικό την ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (ηωσινόφιλα $>1,5 \times 10^9/L$). Για τη διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητη η απόδειξη της κλωνικότητας των ηωσινοφίλων (κυτταρογενετικός κλώνος ή HUMARA X-linked ανάλυση πολυμορφισμού), η απουσία *BCR ABL* και αναδιατάξεων των γονιδίων *PDGFRA*, *PDGFRB* και *FGFR1*, η απουσία *inv(16)(p13.1q22)* ή *t(16;16)(p13.1;q22)* και αριθμός βλαστών $>5\%$ στο μυελό ή $>2\%$ στο περιφερικό αίμα. Εάν δεν είναι δυνατή η κατάδειξη της κλωνικότητας, τίθεται η διάγνωση του ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου ή της ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλίας.

Ως δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί η παρουσία εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας, η παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα, ο αυξημένος αριθμός (αλλά $<20\%$) βλαστών στο μυελό, οι κυτταρογενετικές ατυπίες και οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις στις υπόλοιπες σειρές του μυελού⁴⁶.

3.3. Μαστοκυττάρωση

Η μαστοκυττάρωση αποτελεί ομάδα νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη συσσώρευση μαστοκυττάρων σε έναν ή περισσότερους ιστούς. Διακρίνεται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: τη δερματική και τη συστηματική. Πρόκειται για σπάνια νόσο με άγνωστη επίπτωση. Στα παιδιά, το 80% των περιπτώσεων εμφανίζεται στο πρώτο έτος της ζωής και συνήθως πρόκειται για δερματικές μορφές της νόσου, που βελτιώνονται ή υποχωρούν πλήρως στην εφηβεία. Αντίθετα, οι ενήλικες με μαστοκυττάρωση έχουν συνήθως τη συστηματική μορφή της νόσου. Στον Πίνακα 4 περιγράφονται τα κριτήρια διάγνωσης της συστηματικής μαστοκυττάρωσης.

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι η καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων, η απουσία δερματικής μαστοκυττάρωσης, η θρομβοπενία, η αυξημένη LDH, η αναιμία, η μεγάλη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, η παρουσία δυσπλαστικών στοιχείων στη γενική αίματος, η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και η ηπατοσπληνομεγαλία. Επίσης το ποσοστό και η μορφολογία των μαστοκυττάρων στο μυελό έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί επιπρόσθετοι και ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση έχει και η μορφή της νόσου, καθώς πρόκειται για μια ετερογενή

Πίνακας 4. Διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO 2008 για τη συστηματική μαστοκυττάρωση⁴⁷

Κριτήρια	
Μείζονα	1. Παρουσία στή βιοψία μυελού ή/και σε άλλο εξωλεμφαδενικό όργανο, πολυεστιακών πυκνών αθροίσεων μαστοκυττάρων, όπως αναγνωρίζονται με τη χρώση για τρυπτάση ή άλλες ειδικές χρώσεις
Ελάσσονα	1. Ατυπη μορφολογία σε $>25\%$ των μαστοκυττάρων σε τομές οστεομυελικής βιοψίας, μυελικά επιχρίσματα ή άλλους εξωμυελικούς ιστούς 2. Ανίχνευση της μετάλλαξης <i>KITD816V</i> στο μυελό, στο περιφερικό αίμα ή σε άλλο εξωλεμφαδενικό όργανο 3. Έκφραση των δεικτών CD2 ή/και CD25 στα μαστοκύτταρα του μυελού ή άλλων εξωδερματικών θέσεων 4. Επίπεδα τρυπτάσης ορού $>20\text{ng/ml}$
Διαγνωστικοί συνδυασμοί	1 μείζον + 1 ελάσσον ή τουλάχιστον 3 ελάσσονα

νοσολογική οντότητα, που περιλαμβάνει από απλές δερματικές βλάβες μέχρι νεοπλάσματα υψηλής κακοήθειας. Ασθενείς με επιθετική νόσο, όπως η μαστοκυτταρική λευχαιμία, έχουν πολύ μικρή επιβίωση, ενώ αυτοί με ήπια, συστηματική μαστοκυττάρωση έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Η μαστοκυττάρωση που εντοπίζεται αποκλειστικά στο μυελό των οστών έχει άριστη πρόγνωση, ενώ εάν συνδέεται με άλλη κλωνική αιματολογική κακοήθεια, η κλινική πορεία και η πρόγνωση συνήθως καθορίζονται από τη συνυπάρχουσα αιματολογική νόσο⁴⁷.

3.4. Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα, αταξινόμητα

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται νοσολογικές οντότητες με χαρακτηριστικά κλινικά, μορφολογικά και εργαστηριακά ΜΥΝ χωρίς όμως να εμφανίζουν τα κριτήρια των ΜΥΝ. Περιλαμβάνουν αρχικά στάδια ΑΠ, ΙΘ ή ΠΙΜΙ, που δεν έχουν παρουσιάσει ακόμη τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά στοιχεία, προχωρημένα στάδια ΜΥΝ, όπου η προέχουσα ίνωση επηρεάζει τα υπόλοιπα ή περιπτώσεις με σαφή ευρήματα ΜΥΝ, όπου συνυπάρχουσα νεοπλασία ή φλεγμονή επηρεάζει τα υπόλοιπα. Η πρόγνωση των παραπάνω ασθενών ακολουθεί αυτή της ανάλογης ομάδας που τα χαρακτηριστικά της ομοιάζουν περισσότερο⁴⁸.

Classification and current prognostication of Myeloproliferative Neoplasms

by Theodoros Marinakis, George Kanavos, Nikolaos I. Anagnostopoulos

Department of Clinical Hematology, General Hospital of Athens "G. Gennimatas"

ABSTRACT: In the revised World Health Organization classification system for Chronic Myeloid Neoplasms (2008) the diagnostic algorithms for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis have been substantially changed to include informations regarding *JAK2V617F* and similar activating mutations, as well as pertinent histologic features of the bone marrow biopsy as diagnostic criteria. The Philadelphia negative Myeloproliferative Neoplasms category includes the three classic MPN: Polycythemia Vera, (PV), Essential Thrombocythemia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF), as well as Chronic Neutrophilic Leukemia, Chronic Eosinophilic leukemia not otherwise specified, Mastocytosis and Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. Patients with PV and ET should be defined as high risk if age is greater than 60 years or there is a history of previous thrombosis. High risk patients with PV should be managed with phlebotomy, low dose aspirin and cytoreduction, while high risk patients with ET should be managed with cytoreduction. For PMF several prognostic scoring systems have been proposed based on some adverse prognostic factors for survival including advanced age, marked anemia, leukocytosis, constitutional symptoms and presence of circulating blasts. Risk stratification in PMF should start with the International Prognostic Scoring System- IPSS for newly diagnosed patients and dynamic IPSS for patients during the disease course with the addition of cytogenetics evaluation and transfusion status. This prognostic assessment of patients with PMF may be useful for treatment decision-making.

Βιβλιογραφία

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951; 6:372-375.
2. Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of Chronic Myeloproliferative Diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2001:17-44.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005; 434:1144-1148
4. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365:1054-61
5. Levine RL, Gilliland GD. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008; 112:2190-2198
6. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007; 110:1092-1097.
7. Vardiman JW, Brunning RD, Arber Da, LeBeau MM. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2008: 18-30.
8. Tefferi A and Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008; 22:14-22
9. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011; 29:761-770.
10. Vannucchi AM, Barbui T. Stratified management of essential thrombocythemia and polycythemia vera. In: *Hematology Education ; the Education Program for the Congress of the EHA 2008*; 2:201-208
11. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2224-32
12. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990; 8:556-562
13. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005; 130: 174-195.
14. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol*. 2005; 130:153-165
15. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelets counts. *Semin Thromb*

- Hemost. 1997; 23:425-431.
16. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Eng J Med.* 2004. 350:114-124.
 17. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007; 109:2446-2452.
 18. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:159-166.
 19. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and JAK2 mutation status. *Blood.* 2007; 109:2310-2313.
 20. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood.* 2007; 109:4105.
 21. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008; 93:1645-1651.
 22. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer.* 2009; 115:5740-5745.
 23. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366:1945-1953.
 24. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood.* 2007; 110:840-846.
 25. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica.* 2007; 92:135-136.
 26. Heller PG, Lev PR, Salim JP, et al. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur J Haematol.* 2006; 77:210-216.
 27. Cheung B, Radia D, Pantelidis P, et al. The presence of the JAK2V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythemia. *Br J Haematol.* 2006; 132:244-245.
 28. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK2V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia.* 2005; 19:1847-1849.
 29. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer.* 2007; 109:2279-2284.
 30. Pemmaraju N, Moliterno AR, Williams DM, et al. The quantitative JAK2V617F neutrophil allele burden does not correlate with thrombotic risk in essential thrombocytosis. *Leukemia.* 2007; 21:2210-2212.
 31. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007; 21:1952-1959
 32. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia.* 2007; 21:270-276.
 33. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis: current management and prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008; 83:491-497
 34. Finazzi G, Caruso V, Marchiali R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005; 105:2664-2670.
 35. Gangat N, Strand J, Li CY, et al. Leukocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol.* 2007; 138:354-358
 36. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood* 2008; 111:3383-3387.
 37. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996; 88:1013-1018.
 38. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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; 113:2895-2901.
 39. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment). *Blood.* 2010; 115:1703-1708.
 40. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, 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; 29:392-397.
 41. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010; 115:496-499.
 42. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood.* 2009; 114:1477-1483.
 43. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia.* 2008; 22:756-761.
 44. Fleischman AG, Aichberger KJ, Luty SB, et al. TNF α facilitates clonal expansion of JAK2V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011; 118:6392-6398.
 45. Bain BJ, Brunning RD, Vardiman JW, et al. Chronic neutro-

- philic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2008: 38-39.
46. Bain BJ, Gilliland DG, Vardiman JW, et al. Chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2008: 51-53.
47. Horny H-P, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2008:54-63.
48. Kvasnicka HM, Bain BJ, Thiele J, et al. Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2008:64-65.