

קריטריונים (מדדים) עדכניים לאבחון מחלות ממאירות מיאלופרוליפרטיביות - מה חשוב לדעת?

תקציר:

הבנת המנגנונים המולקולאריים שבבסיס הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות בשנים האחרונות, הביאה לעדכון הקריטריונים האבחוניים בסיווג העדכני של הממאירויות ההמטופואיטיות והלימפואידייות על ידי ארגון ה-WHO שפורסם בשנת 2017. השינויים העיקריים באבחנה של הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות כוללים הורדה בסף ההמוגלובין והכללת בדיקת לשד עצם כקריטריון עיקרי הכרחי לאבחנת פוליציטמיה ורה, והכללה של הפרעה מולקולארית נרכשת באחד מהגנים CALR או MPL בנוסף למוטציה השכיחה JAK2V617F כקריטריון לאבחנה של תרומבוציטמיה ראשונית או מיאלופיברוזיס.

במאמר זה, אנו סוקרים את החידושים בפתוגנזה של הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות, את הקריטריונים החדשים לאבחנה ואת ההשלכות הטיפוליות שלהם.

אריה אפל¹
עומרי כהן¹
מיה קורן-מיכוביץ^{2,1}

¹המכון להמטולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין, מסונף למקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב
²המקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

ממאירויות מיאלופרוליפרטיביות; פוליציטמיה ורה; תרומבוציטמיה ראשונית; מיאלופיברוזיס.
:KEY WORDS Myeloproliferative neoplasms; Polycythemia vera; Essential thrombocythemia; Myelofibrosis

מילות מפתח:
:KEY WORDS

הבסיס המולקולארי

סדרת תגליות בשנים האחרונות הביאה לאיתור הבסיס המולקולארי במרבית החולים עם הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות. בתאי הדם ולשד העצם המעורבים מודגמת הפעלת יתר של העברת סיגנל דרך המערכת JAK-STAT. הגורם השכיח ביותר להפעלה זו הוא שינוי נקודתי בחלבון JAK2 (Janus Kinase), טירוזין קינאזה שצמוד לחלק התוך תאי של קולטנים לגורמי גדילה במערכת הדם. השינוי JAK2V617F (שינוי חומצת גרעין אחת באקסון 14) מאותר ביותר מ-95% ממקרי פ"ו, וכ-50% ממקרי ת"ר ומ"ר. שינויים באתרים אחרים של החלבון JAK2 ניתן למצוא במקרי פ"ו ללא השינוי השכיח, באקסון 12 של הגן. ההפרעה השנייה בשכיחותה במקרי ת"ר ומ"ר מאותרת בחלבון CALR (Calreticulin). השינויים כוללים תוספות או חסרים קטנים של חומצות גרעין באתר הסופי של החלבון, ונחלקים ל-2 סוגים עיקריים - 1 (Type 1 like) ו-2 (Type 2 like). הפרעות ב-CALR מאותרות בכ-60%-70% ממקרי ת"ר ומ"ר שאינם מכילים שינוי ב-JAK2. באחוזים בודדים נוספים (4% ו-8%, בהתאמה) מהחולים השליליים לשינוי ב-JAK2 או CALR ניתן לאתר שינוי בקולטן לתרומבופויאטין - הורמון הגדילה של טסיות הדם, MPL (Myeloproliferative Leukemia virus oncogene).

סך הכל ניתן לאתר שינוי מולקולארי בקרוב ל-100% מחולי פ"ו, ובכ-90% מחולי ת"ר ומ"ר, ואלו הוכללו בסיווג המחלות הממאירות העדכני כקריטריון אבחוני עיקרי בכל אחת מהמחלות.

הקדמה

הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות מתאפיינות בשגשוג תאי דם מהשורה המיאלואידית ומתבטאות בעלייה במספר התאים הבשלים משורות אלו בדם ההיקפי. למרות שמחלות אלו מאופיינות במהלך קליני ממושך, חשוב להבין כי אלו הן מחלות ממאירות (ניאופלזיות, שבטיות) הנובעות מהתמרה של תא אב קדום המטופויאטי, וכרוכות בעלייה בסיכון ההתמרה למיאלופיברוזיס משני (secondary myelofibrosis) או לליקמיה מיאלואידית חדה (Acute Myeloid Leukemia - AML). הסיבוכים העיקריים בשלב הכרוני של הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות הם אירועי פקת, ולכן חשוב לבצע אבחנה מוקדמת ולטפל בהתאם למידת הסיכון בחולה הבודד. מאחר שהמחלה אי תסמינית ברוב החולים ומתבטאת בשינוי מתקדם בספירות הדם, חשיבות האיתור המוקדם לפני היארעות סיבוכים היא גבוהה.

בסיווג העדכני של הממאירויות ההמטופויאטיות והלימפואידייות לפי ה-WHO שפורסם בשנת 2017, עודכנו הקריטריונים האבחוניים של מחלות אלו. בסקירה זו נתמקד בשלוש מחלות קרובות: פוליציטמיה ורה (Polycythemia Vera), תרומבוציטמיה ראשונית (Essential Thrombocythemia), פ"ו¹, ומיאלופיברוזיס ראשוני (Primary Myelofibrosis, מ"ר²).

¹פ"ו - פוליציטמיה ורה.
²ת"ר - תרומבוציטמיה ראשונית.
³מ"ר - מיאלופיברוזיס ראשוני.

פוליציטמיה ורה

סבלה 1:

קריטריונים לקביעת אבחנה של פוליציטמיה ורה (Polycythemia Vera) על פי ה-WHO 2017

קריטריונים עיקריים (Major criteria)

1. המוגלובין < 16.5 g/dL בגברים
המוגלובין < 16 g/dL בנשים
או
המטוקריט < 49% בגברים
המטוקריט < 48% בנשים
או
עלייה במסת התאים האדומים (Red cell mass)*

2. ביופסיית לשד עצם המדגימה היפרצולולריות יחסית לגיל הנבדק/ת, עם שגשוג בשלוש השורות (Panmyelosis), כולל שגשוג אריתרואידי, גרנולוציטי ומגהקריוציטי עם מגהקריוציטים בוגרים ופליאומורפיים (שונים בגודלם)

3. נוכחות מוטציה JAK2 V617F או מוטציה באקסון 12

קריטריונים משניים

רמה נמוכה מהנורמה של אריתרופויאטין

< לאבחנת פ"ו נדרשים 3 הקריטריונים העיקריים או שני הקריטריונים העיקריים הראשונים והקריטריון המשני**

* יותר מ-25% מעל ה"Normal predictive value"

**קריטריון מס' 2 (ביופסיית מח-עצם) אינו נדרש במקרה של אריתרוציטוזיס משמעותית מתמשכת, עם Hb > 18.5 g/dL או Hct > 55.5% בגברים או Hb > 16.5 g/dL או Hct > 49.5% בנשים אם החולה עונה על קריטריון מס' 3 והקריטריון המשני. עם זאת, יש להדגיש כי שלבים ראשונים של מיאלופיברוזיס, הקיים בעד 20% מהחולים, ניתן לגילוי רק בביופסיית לשד עצם. ממצא זה עשוי לנבא התקדמות מהירה יותר למיאלופיברוזיס גלוי - post PV myelofibrosis

התקדמות למיאלופיברוזיס או לליקמיה מיאלואידית חדה גבוה יותר, והישרדות חצינית נמוכה יותר [10,5]. קריטריונים לאבחנת מיאלופיברוזיס קדם-לייפתי מובאים בטבלה 3.

במרבית החולים עם ממאירות

מיאלופרוליפרטיבית, ניתן

למצוא הפרעה מולקולארית

באחד מהגנים הבאים:

JAK2, CALR, MPL.

ההתקדמות בשנים האחרונות

בהבנת המנגנונים המולקולאריים

והפתוגנזה של הממאירויות

המיאלופרוליפרטיביות הביאו

בשנת 2017 לעדכון הקריטריונים

האבחוניים של מחלות אלו.

אבחנה מוקדמת של הממאירויות

המיאלופרוליפרטיביות תתרום

להקטנת הסיכון לסיבוכים.

מיאלופיברוזיס ראשוני

ממאירות מיאלופרוליפרטיבית זו היא בעלת הפרוגנוזה הפחות טובה, עם שיעור הישרדות חצינית של 5-7 שנים [12,13], בהשוואה לעשרים שנים בחולי ת"ר, וארבע-עשרה שנים בחולי פ"ו ושיעור גבוה יותר (כ-20%) של התמרה לליקמיה מיאלואידית חדה [11,12]. מהלך קליני דומה נצפה במטופלים עם מ"ר ובמטופלים עם מיאלופיברוזיס שהתפתח לאחר פ"ו או ת"ר.

הממאירות מתאפיינת בשגשוג של תאים מהשורה המיאלואידית בלשד העצם, ובהפרשה של ציטוקינים מתאי השאת ומתאי רקמת התמך בלשד העצם (סטרומה/stroma), הצטלקות משנית של לשד העצם ומעבר לייצור תאי דם באיברים חוץ ללשד העצם (extramedullary hematopoiesis).

תמונת הדם השכיחה באבחנה היא של אנמיה נורמוציטית. ממצאים אופייניים אחרים כוללים ליקוציטוזיס, תרומבוציטוזיס ועלייה ב-LDH. בניגוד לפ"ו ות"ר המסתמנות פעמים רבות עם תמונת דם פתולוגית וללא תסמינים, מ"ר כרוכה בעומס תסמינים גבוה, וחלק גדול מהחולים מתייצגים

פוליציטמיה ורה מתאפיינת בייצור יתר בולט של תאים משורת הדם האדומה, שכיחות יתר של אירועי פקקת עורקיים וורידיים, ונטיית יתר לדמם. מוטציה בחלבון JAK2 תימצא בקרוב ל-100% מחולי פ"ו. קריטריונים עדכניים לאבחנה מובאים בטבלה 1.

בקריטריונים העדכניים הורד סף ההמוגלובין לאבחון פ"ו מ-18.5 גרם/ד"ל בגברים ו-16.5 גרם/ד"ל בנשים ל-16.5 גרם/ד"ל ול-16 גרם/ד"ל עבור גברים ונשים, בהתאמה [1,2]. סף ההמטוקריט החדש לאבחנת פ"ו נקבע בשיעור של מעל 49% בגברים ומעל 48% בנשים.

הורדת סף ההמוגלובין נקבעה בעקבות תוצאות עבודות, שהראו שיעור סיבוכי פקקת דומה בחולים שאובחנו כלוקים בפ"ו לפי הקריטריונים הקודמים שנקבעו בשנת 2008, וקבוצת חולים עם רמת המוגלובין נמוכה יותר מסף האבחנה, מוטציה בגן JAK2 ותמונת לשד עצם אופיינית לפ"ו - הסתמנות קלינית שהוגדרה כ"פ"ו מוסווית" (masked polycythemia) [7]. קביעת קריטריון סף נמוך יותר לאבחנה פ"ו, מאפשרת טיפול להורדת ההמוגלובין בהתאם לרמת הסיכון לפקקת בקבוצת חולים נרחבת יותר, עם צפי להורדת שיעור סיבוכי הפקקת בהתאם [3,7].

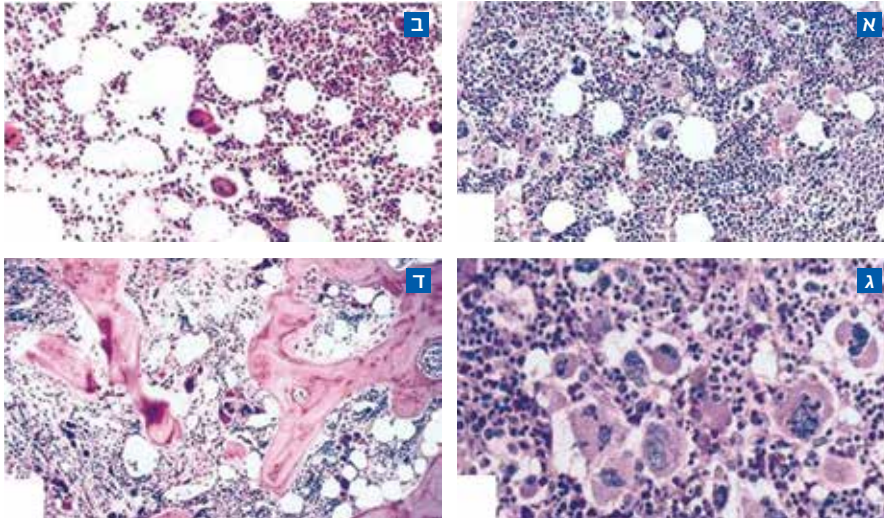
בדיקת לשד עצם המדגימה מראה טיפוס מורפולוגי בלשד העצם (תמונה 1) נוספה כקריטריון שני עיקרי לאבחנה. יחד עם זאת, ניתן לאבחן פ"ו גם ללא בדיקת לשד עצם אם מתמלאים כל הקריטריונים הבאים: גברים עם המוגלובין מעל 18.5 גרם/ד"ל או נשים עם המוגלובין מעל 16.5 גרם/ד"ל, הימצאות המוטציה JAK2V617 ורמת אריתרופויאטין (EPO) נמוכה בנסיוב (serum) [1].

למרות שאינה חיונית לצורך קביעת אבחנה, בדיקת לשד עצם מומלצת גם בחולים אלו לצורך הערכת מידת הלייפתי בלשד העצם [1]. בחולי פ"ו שהודגמה בהם לייפתי בלשד העצם במהלך האבחון, גם בדרגה נמוכה, נמצא קשר עם התקדמות מהירה יותר למיאלופיברוזיס, ולכן הוא מדד פרוגנוסטי [4].

תרומבוציטמיה ראשונית (ת"ר)

ת"ר מתאפיינת בעלייה ברמת הטסיות בדם ההיקפי, בשכיחות יתר של אירועי פקקת עורקיים וורידיים, ונטיית יתר לדמם. שיעור ההתקדמות למיאלופיברוזיס משנית או לליקמיה מיאלואידית חדה הוא הנמוך מבין שלוש הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות, ולכן היא נחשבת כבעלת הפרוגנוזה הטובה ביותר. קריטריונים עדכניים לאבחנה מובאים בטבלה 2. התוספת החשובה ביותר לקריטריונים לקביעת אבחנה היא הימצאות מוטציה בגן CALR [1]. באופן זה, ניתן היום לאפיין מולקולארית כמחלה חד שבטית כ-90% מהחולים עם ת"ר, ולהפריד באופן מדויק יותר חולים אלו מקבוצת חולים שניה ושכיחה יותר, עם תרומבוציטוזיס תגובתי [6].

בדיקת לשד עצם היא קריטריון הכרחי לאבחנת ת"ר [1]. זו הדרך היחידה להבדיל בין חולים עם ת"ר לחולים עם מיאלופיברוזיס בשלב הקדם-לייפתי (תמונה 1) [8,9]. למרות הסתמנות מחלה דומה בחולים עם 2 אבחנות אלו, הפרוגנוזה בקרב חולים עם מיאלופיברוזיס קדם-לייפתי בהשוואה לחולים עם ת"ר היא גרועה יותר, עם שיעור סיבוכי פקקת דומה, שיעור



תמונה 1:

תמונת לשד עצם אופיינית במחלות ממאירות מיאלופרוליפרטיביות:
 א. פ"ו - לשד עצם עם צלולריות יתר המדגים שגשוג של שלוש שורות הדם (פנמיאלוזיס);
 ב. ת"ר - צלולריות תקינה עם עלייה במספר המגהקריוציטים הבשלים, גדולים-ענקיים;
 ג. מיאלופיברוזיס קדם לייפתי - ריבוי מגהקריוציטים בעלי מראה פתולוגי וסידור קבוצתי שלהם;
 ד. מ"ר - לשד עצם עם ירידה בצלולריות, הרחבה של סינוסים, הצטלקות לשד העצם וטרשת של העצמות. כל התמונות בצביעת המתוקסילין ואאוזין

Thiele J, WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, revised fourth edition

טבלה 2:

קריטריונים לקביעת אבחנה של תרומבוציטמיה ראשונית - Essential thrombocythemia על פי ה-WHO 2017

קריטריונים עיקריים

1. ספירת טסיות $\leq 450 \times 10^9/L$
2. ביופסיית לשד עצם המראה שגשוג בעיקר של השורה המגהקריוציטית, עם ריבוי מגהקריוציטים בוגרים וגדולים, בעלי גרעין עם ריבוי אונות, וללא סטייה שמאלה בייצור שורה לבנה או ייצור שורת דם אדומה, ועלייה קלה בלבד (עד Grade 1) בסיבי הרטיקולין
3. אינה עונה להגדרות WHO לאבחנת CML, PV, PMF, MDS או BCR-ABL1+ או ממאירות מיאלואידית אחרת
4. נוכחות מוטציה ב-JAK2, CALR או MPL

קריטריונים משניים

נוכחות סמן חד שבטי או היעדר עדות לתרומבוציטוזיס משנית < לאבחנת ת"ר נחוצים ארבעת הקריטריונים העיקריים, או 3 הקריטריונים העיקריים הראשונים והקריטריון המשני

אינטרפרון שעבר פגילציה), מעכב הטירוזין קינאזה JAK1/ JAK2: רוקסוליטיניב, ובאנשים מבוגרים בוסולפן [18-24,29].

תרומבוציטמיה ראשונית:

ההפרעות המולקולאריות בת"ר נקשרו במאפייני המחלה ובשיעור שונה של סיבוכי פקת. הימצאות המוטציה JAK2V617F בהשוואה למוטציה ב-CALR קשורה בעלייה בסיכון לאירועי פקת, בעיקר עורקיים. המידע לגבי הסיכון לפקת בחולי ת"ר עם מוטציה ב-MPL הוא מועט, מאחר שהפרעה זו נדירה יחסית. בדומה לפ"ו, גורמי סיכון נוספים לאירועי פקת כוללים גיל מעל 60 שנים ואירוע פקת קודם. רבה על דעת מומחים ולא על מחקרים פרוספקטיביים, וכוללות את קבוצות הסיכון והטיפול הבאות [15,16,29]:

- **חולים בסיכון נמוך מאוד לפקת:** גיל נמוך מ-60 שנים, ללא אירוע פקת קודם וללא מוטציה ב-JAK2. בחולים ללא גורמי סיכון לטרשת עורקים ניתן לשקול מעקב בלבד, ללא טיפול. טיפול באספירין ניתן לחולים עם גורמי סיכון לטרשת עורקים.

עם תסמינים כלל מערכתיים כמו ירידה במשקל, הזעות לילה או עייפות, או עם תסמינים הקשורים לשריעות הטחול (splenomegaly).

התוספת החשובה ביותר לקריטריונים החדשים לאבחנה של מ"ר היא הימצאות מוטציה בגן CALR. הימצאות מוטציה באחד משלושת הגנים השכיחים, JAK2, CALR או MPL, מסייעת להגיע לאבחנה בכ-90% מחולי מ"ר [1,5]. קריטריונים עדכניים לאבחנה מובאים בטבלה 3, והסתמנות אופיינית של לשד עצם מובאת בתמונה 1.

השלכות טיפוליות

הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות כרוכות בשיעורים מוגברים של תחלואה ותמותה. בפ"ו ות"ר עיקר התחלואה קשורה לסיכון מוגבר לאירועי פקת, כולל אירוע איסכמי של הלב, אירוע מוח איסכמי/אירוע איסכמי חולף של המוח או פקת ורידים [14,15].

פוליציטמיה ורה:

בעבודות עדכניות בחולים הלוקים בפ"ו, הודגם שיעור סיבוכי פקת הנע בין 2.6% לשנת חולה (לפי מחקר CYTO-PV) לבין 5.5 אירועים עבור 100 חולים לשנה (לפי מחקר ECLAP) לאחר אבחנת פ"ו [16,17]. גורמי הסיכון המקובלים לסיבוכי פקת הם גיל מעל 60 שנים ואירוע פקת קודם. בחולים ללא גורמי סיכון (סיכון פקת נמוך), הטיפול כולל אספירין במינון נמוך והקזת דם. בחולים עם גורם סיכון אחד לפחות, הטיפול כולל אספירין במינון נמוך וטיפול תרופתי. יעד המטרה שהוכחה יעילותו בהקטנת הסיכון לפקת הוא המטוקריט קטן מ-45% [16]. לפי המלצות ה-European Leukeminet שפורסמו לאחרונה [29], הוריות נוספות לטיפול תרופתי בפ"ו כוללות עלייה בכדוריות הלבנות מעל $1 \times 10^9/L$ או בטסיות מעל $10^9 \times 1500$, שריעות טחול מתקדמת ותסמינית, תסמינים כלליים משמעותיים וחסר ברזל משמעותי תסמיני כתוצאה מטיפול בהקזות.

תרופת הבחירה בפ"ו בחולים הזקוקים לטיפול תרופתי היא הידרוקסיאוראה. טיפולים חלופיים בחולים שאינם יכולים לקבל הידרוקסיאוראה הם אלפא אינטרפרון (או תכשיר

טבלה 3:

קריטריונים לאבחנת מיאלופיברוזיס קדם לייפתית (Pre-PMF) (M) ומיאלופיברוזיס (Overt PMF) (B) על פי WHO 2017

A

קריטריונים לאבחנת מיאלופיברוזיס קדם לייפתית (pre-PMF)

קריטריונים עיקריים

1. גשגוש ואטיפיה של מוגהקריוציטים, ללא השקעת סיבי רטיקולין מעל דרגה 1, מלווה בעליה בצלולריות ובהתאמה לגילו, גשגוש גרנולוציטים ולרוב ירידה בייצור שורת הדם האדומה
2. אינה עונה להגדרות WHO לאבחנת BCR-ABL1+ CML, PV, ET, MDS או ממאירות מיאלואידית אחרת
3. נוכחות מוטציה ב-JAK2, CALR או MPL או בהיעדרם נוכחות סמן שבטי אחר* או היעדר השקעת סיבי רטיקולין תגובתית**

קריטריונים משניים

נוכחות אחד לפחות מהבאים, בשתי בדיקות שונות:

1. אנמיה שאינה בשל תחלואה-נלווית
2. ליוקוציטוזיס $\geq 11,000 \times 10^9/L$
3. טחול מוגדל ונמוש
4. עליית LDH מעל הגבול העליון של הנורמה (ובהתאם לערך הנהוג במעבדה המבצעת את הבדיקה)

< לאבחנת מ"ר קדם-פירוטי נחוצים שלושת הקריטריונים העיקריים ולפחות קריטריון משני אחד

B

קריטריונים עיקריים לאבחנת מיאלופיברוזיס (Overt PMF)

קריטריונים עיקריים

1. גשגוש ואטיפיה של מוגהקריוציטים, המלווה בהשקעת סיבי רטיקולין 1/או קולגן בדרגה 2 או 3
2. אינה עונה להגדרות WHO לאבחנת BCR-ABL1 CML, PV, ET, MDS או ממאירות מיאלואידית אחרת
3. נוכחות מוטציה ב-JAK2, CALR או MPL או בהיעדרם נוכחות סמן שבטי אחר* או היעדר שקיעת סיבי רטיקולין תגובתית**

קריטריונים משניים

נוכחות אחד לפחות מהבאים, בשתי בדיקות שונות:

1. אנמיה שאינה בשל תחלואה-נלווית
2. ליוקוציטוזיס $\geq 11,000 \times 10^9/L$
3. טחול מוגדל ונמוש
4. עליית LDH מעל הגבול העליון של הנורמה (ובהתאם לערך הנהוג במעבדה המבצעת את הבדיקה)
5. ליוקואריתרובלסטוזיס

< לאבחנת מיאלופיברוזיס נחוצים שלושת הקריטריונים העיקריים ולפחות קריטריון משני אחד

*בהיעדר אחת משלוש המוטציות השבטיות הנפוצות ב-MPN, חיפוש המוטציות הבאות: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 מסייע לאפיין את המחלה חד שבטית. **שקיעת סיבי רטיקולין בדרגה 1 משנית לזיהומים, מחלות אוטואימוניות ומצבי דלקת כרוניים אחרים, Hairy cell leukemia ומחלות לימפופרוליפרטיביות, פיזור משני של שאתות טומומות (solid tumors) ומצבי נזק מתרופות ורעלים (Toxic myelopathy).

מחלות אלו. קביעת אבחנה מוקדמת וטיפול בהתאם לסיכון הפרטני בחולה, עשויים להביא לירידה בשיעור הסיבוכים של מחלות אלו. ●

מחבר מכותב: אריה אפל

המכון להמטולוגיה, אסף הרופא, צריפין

פקס: 08-9779772

דוא"ל: ariea@asaf.health.gov.il

● **חולים בסיכון נמוך לפקת:** גיל נמוך מ-60 שנים, ללא אירוע פקת קודם ועם מוטציה ב-JAK2. חולים אלו זקוקים לטיפול באספירין.

● **חולים בסיכון בינוני לפקת:** גיל מעל 60 שנים, ללא אירוע פקת קודם וללא מוטציה ב-JAK2. חולים אלו זקוקים לטיפול באספירין וטיפול תרופתי להורדת מספר הטסיות. בהיעדר גורמי סיכון לטרשת עורקים, ניתן לשקול מתן אספירין בלבד לחולים אלה.

● **חולים בסיכון גבוה לפקת:** אירוע פקת קודם או גיל מעל 60 שנים בנוכחות מוטציה ב-JAK2. חולים שעברו אירוע פקת קודם זקוקים לטיפול תרופתי ואספירין. חולים שעברו אירוע פקת קודם זקוקים לטיפול תרופתי ולטיפול נוגד קרישה. בחולים עם פקת ורידים ניתן לשקול תוספת אספירין בנוכחות גורמי סיכון לטרשת עורקים או מוטציה ב-JAK2.

הוריות נוספות לטיפול תרופתי בת"ר כוללות עלייה בטסיות מעל $1 \times 10^9/1500$, שריעות טחול מתקדמת ותסמינית, ותסמינים כלליים משמעותיים [29].

הידרוקסיאוראה היא תרופת הבחירה בת"ר בחולים הזקוקים לטיפול תרופתי [27-29]. טיפולים חלופיים בחולים שאינם יכולים לקבל הידרוקסיאוראה הם אלפא אינטרפרון (או תכשיר אינטרפרון שעבר פגילציה), ובאנשים מבוגרים בוסולפן [19,20,23,24]. הטיפול באנגרליד, תרופה שהייתה בטיפול נרחב להורדת מספר הטרומבוציטים, פחות מקובל כיום עקב עבודות שהעלו חשד להצטלקות מהירה יותר של לשד העצם תחת טיפול זה. ניתן לשקול טיפול באנגרליד בחולים שאינם יכולים לסבול טיפול אחר.

תרומבוציטוזיס קיצוני (Extreme thrombocythemia), כלומר עליה במספר הטסיות לערכים גבוהים מ-1500-1000/10⁹X שכיח יותר עם מוטציה ב-CALR. ערכים אלו נקשרים באופן פרדוקסאלי לנטיית יתר לסיבוכי דם. בחולים אלו יש לשלול תסמונת וון וילברנד נרכשת (AVWS) לפני התחלת טיפול באספירין [29,2].

מיאלופיברוזיס

טיפול במעכב JAK1/JAK2: רוקסוליטיניב בחולים עם מ"ר או משני עם מדדי פרוגנוזה בינונית-גרועה, הדגים שיפור משמעותי בעומס התסמינים ובגודל הטחול בשתי עבודות גדולות (COMFORT 1, 2) והביא לאישור הטיפול על ידי רשויות הבריאות בארץ ובעולם בחולים אלו. שיפור תסמיני מתרחש בחולים עם וללא המוטציה JAK2V617F. למרות השיפור המשמעותי באיכות החולים של חולי מ"ר המטופלים ברוקסוליטיניב, והעלייה בתוחלת החיים של חולים מ"ר שהגיבו לטיפול ברוקסוליטיניב, השתלת לשד עצם מתורם היא עדיין הטיפול היחיד שעשוי להביא לריפוי בחולי מ"ר, והוא טיפול הבחירה בחולים צעירים עם מדדי פרוגנוזה גרועה [29,30].

לסיכום

ההתקדמות בשנים האחרונות בהבנת המנגנונים המולקולאריים והפתוגנזה של הממאירויות המיאלופרוליפרטיביות, הביאו בשנת 2017 לעדכון הסיווג והקריטריונים האבחוניים של

ביבליוגרפיה

1. 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 May;127(20):2391-2405.
2. Tefferi A *et al*, Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017 Jan;92(1):94-108.
3. Lussana F, Carobbio A, Randi ML *et al*, A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):541-6.
4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F *et al*, Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2239-41.
5. Spivak JL, Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J*. 2017;376:2168-2181.
6. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ *et al*, Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391-405.
7. Alvarez-Larrán A, Angona A, Ancochea A *et al*, Masked polycythemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes. *Eur J Haematol*. 2016 Jan;96(1):83-9.
8. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles M-P *et al*, Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology*. 2010 May;56(6):758-67.
9. Gisslinger H, Jeryczynski G, Gisslinger B *et al*, Clinical impact of bone marrow morphology for the diagnosis of essential thrombocythemia: comparison between the BCSH and the WHO criteria. *Leukemia*. 2016;30(5):1126-32.
10. Rumi E, Boveri E, Bellini M *et al*, Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis according to the revised WHO 2016 diagnostic criteria. *Oncotarget*. 2017 Nov 24;8(60):101735-44.
11. 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 15;129(24):3227-36.
12. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F *et al*, Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2981-7.
13. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR *et al*, Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2507-13; quiz 2615.
14. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F *et al*, Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011 Jun 2;117(22):5857-9.
15. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G *et al*, Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81.
16. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G *et al*, Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22-33.
17. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L *et al*, The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):249-59.
18. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME *et al*, From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997 Jan;34(1):17-23.
19. Kiladjian J-J, Chomienne C *et al*, Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008 Nov;22(11):1990-8.
20. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T *et al*, Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5418-24.
21. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M *et al*, Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-9.
22. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F *et al*, Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99.
23. Kuriakose ET, Gjoni S, Wang YL *et al*, JAK2V617F allele burden is reduced by busulfan therapy: a new observation using an old drug. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):e135-137.
24. D'Emilio A, Battista R *et al*, Treatment of primary proliferative polycythemia by venesection and busulfan. *Br J Haematol*. 1987 Jan;65(1):121-2.
25. Finazzi G *et al*, Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008 Aug;22(8):1494-502.
26. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A *et al*, Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012 Dec 20;120(26):5128-33; quiz 5252.
27. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M *et al*, Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995 Apr 27;332(17):1132-6.
28. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J *et al*, Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1720-8.
29. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM *et al*, Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-1069.
30. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA *et al*, Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*.