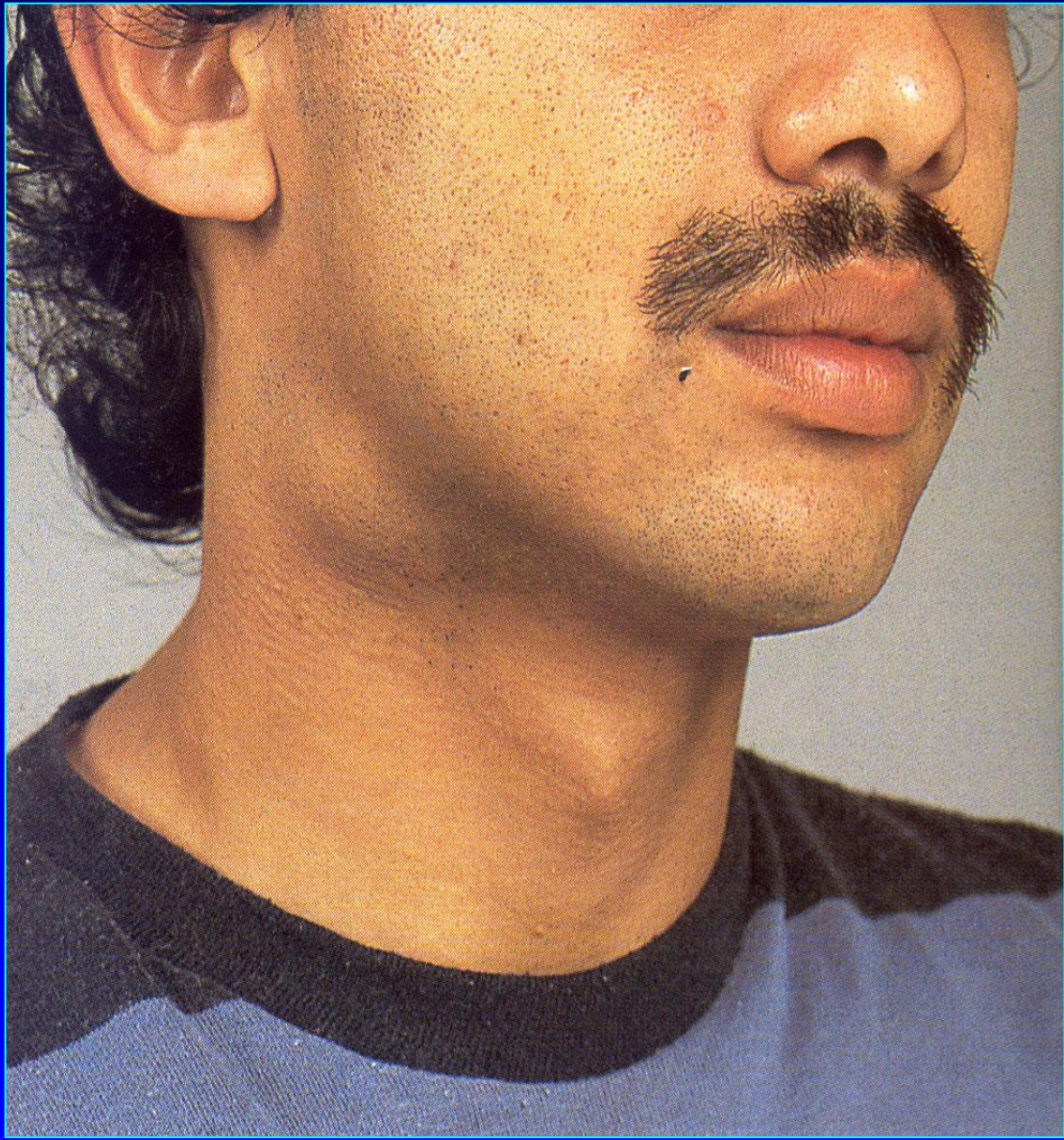


# Hematoonkológia a klinikus szemével



**Prof. Demeter Judit**

Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika



# Lymphadenomegaliával jelentkező beteg anamnézise

Infekció?

Háziállatok ? Macskakarmolás?

Gyógyszerszedés?

Utazás egzotikus külföldi országba?

Autoimmun betegség?

Szexuális irányultság?

Lymphomás beteg a családban?

**Fizikális vizsgálat:** nyirokcsomó status?  
hepatosplenomegalia?  
vena cava superior syndroma?

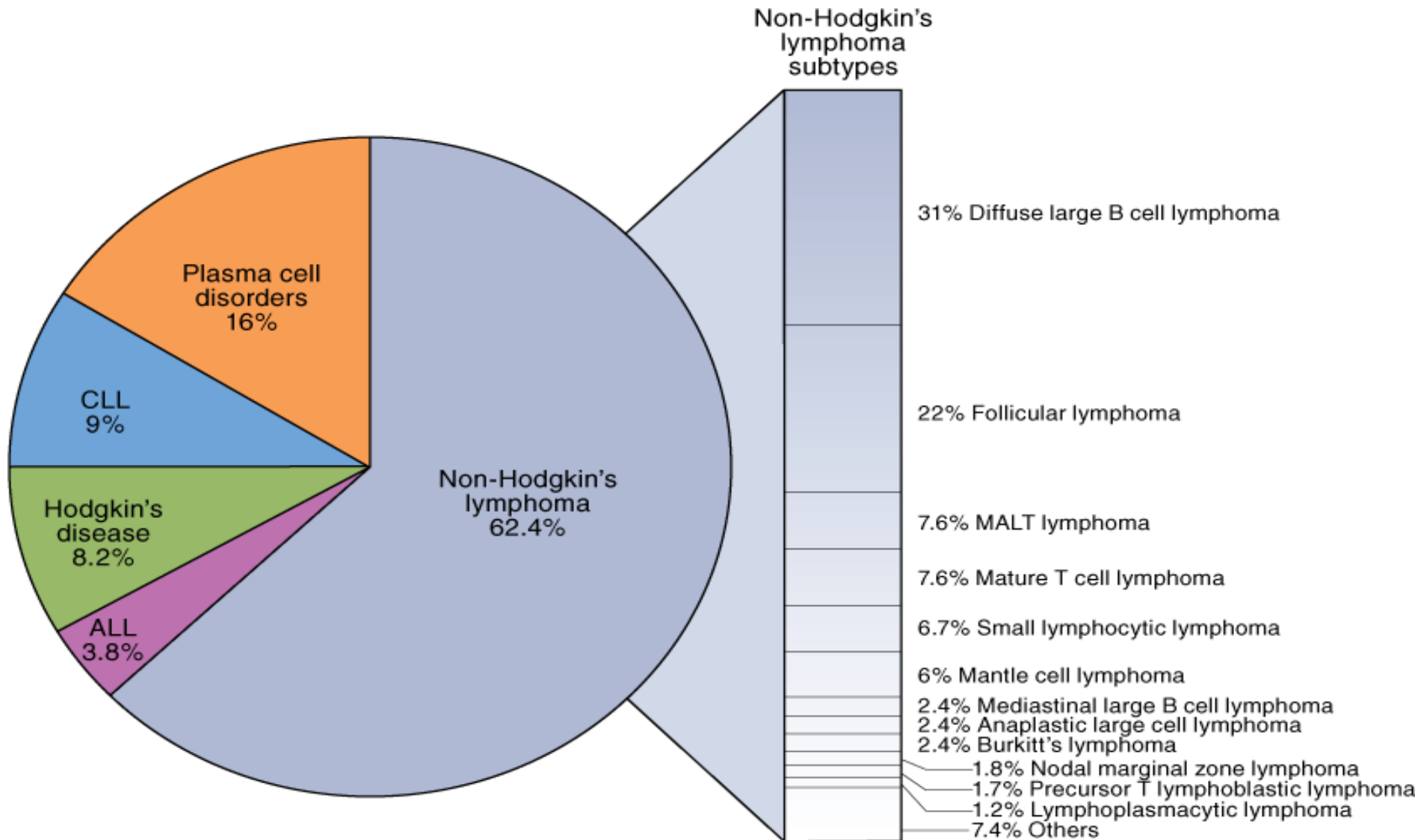








# Limfómák gyakorisága



# Lymphadenomegaliával jelentkező beteg vizsgálata

**B-tünetek keresése:** fogyás,  
lázás állapotok,  
nagyfokú éjszakai verejtékezés

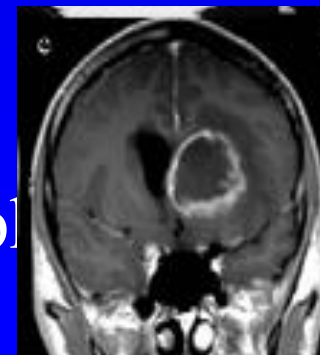
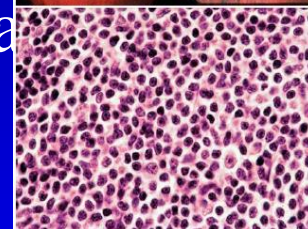
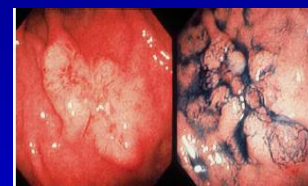
**Extranodális lokalizáció keresése:**

gastrointestina

cutan

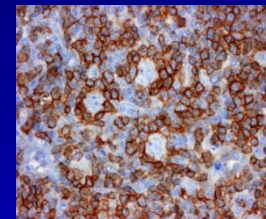
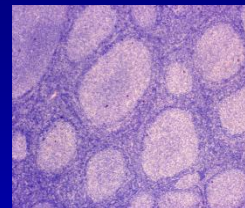
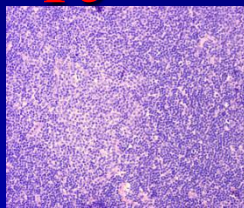
ocularis adnexa

központi idegrendszeri lymph

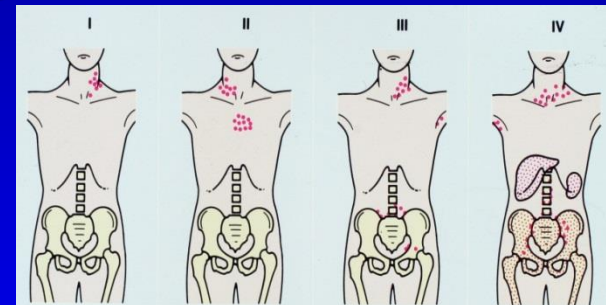


# A lymphomák prognosztikai csoportosításának alapja

Szövetteni vizsgálat

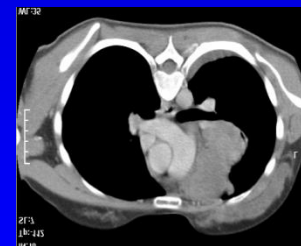


A betegség stádiumának meghatározása



Nyak—mellkas és has-kismedence CT

Csontvelőbiopszia



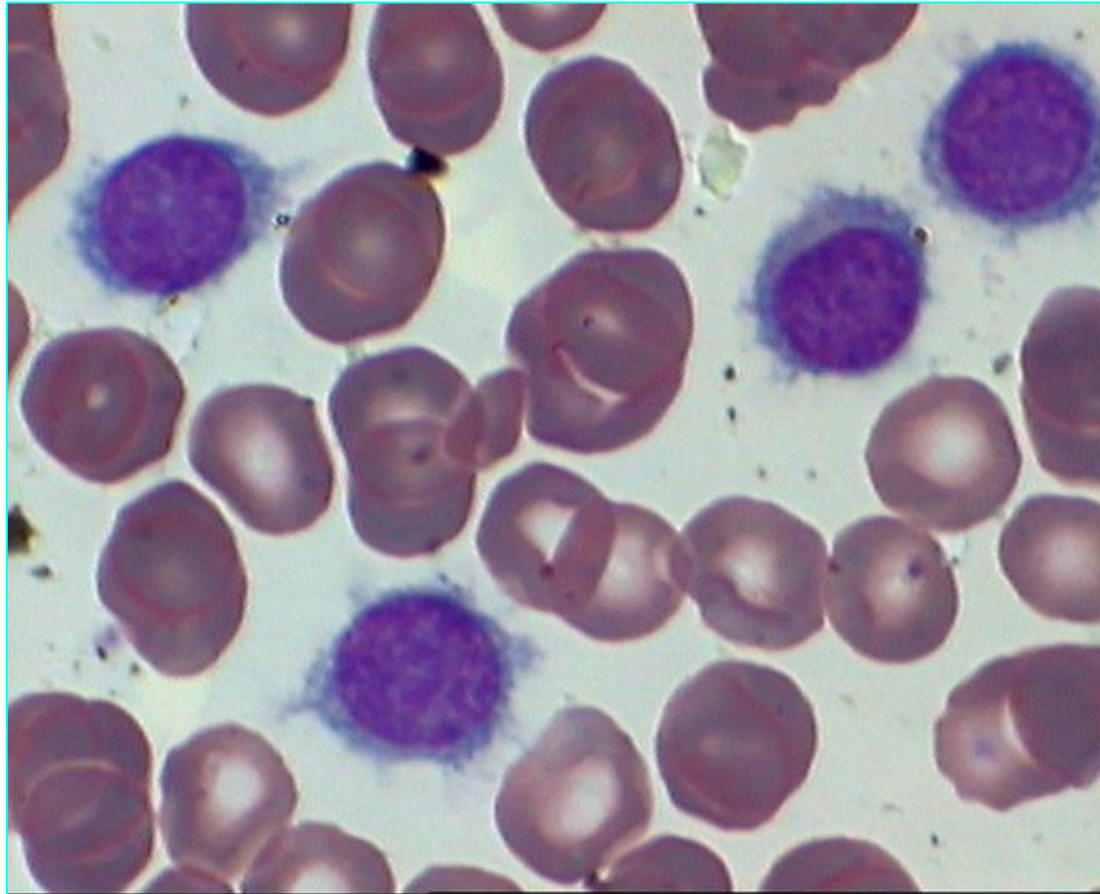
Nemzetközi prognosztikai index (IPI score) kiszámítása



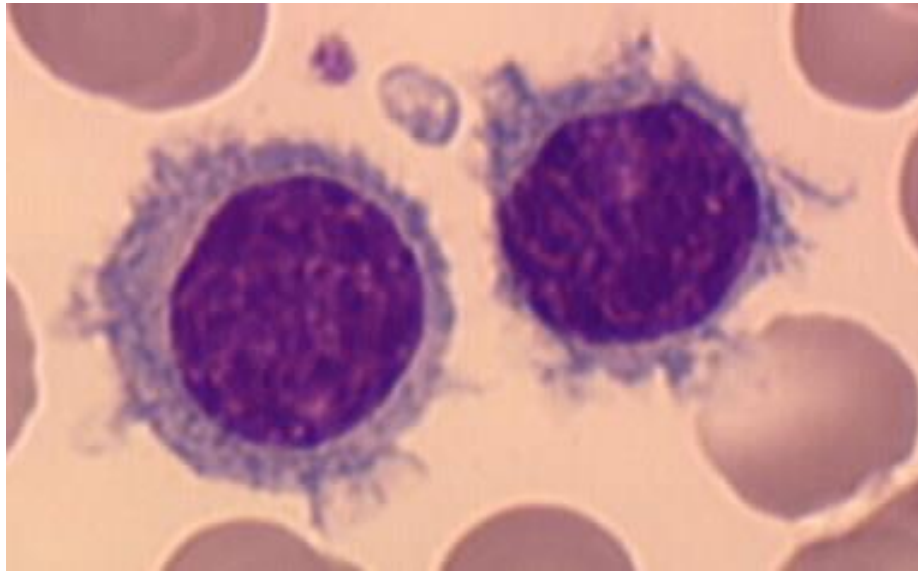
# Lymphoproliferatív betegségek – diagnóziskor javasolt laboratóriumi vizsgálatok

- Kvalitatív vérkép – csontvelőérintettség?
- Kézi perifériás kenet – aberráns sejtek?
- Kémiai vizsgálatok:
  - Se elektrolit, vesefunkció, májfunkció, húgysav (kezelés előtti funkcionális rezerv, tumorlysis?)
  - Albumin, összfehérje, immunoglobulinok, se ELFO (M-komponens)
  - Ca, P (hypercalcaemia? tumorlysis?)
  - LDH
  - B2MG – prognosztikai jelentőség
  - HIV, HCV, HBV szerológiák (etiológia, reaktiváció)

# Hajas sejtes leukémia – perifériás kenet



# Splenicus marginális zóna lymphoma – perifériás kenet





# Komplex diagnosztika malignus hematológiai megbetegedésekben

Klinikai dg.

morfológiai dg.

Immunológiai dg.

citogenetikai dg.

Molekuláris dg.



# Lymphoma klasszifikáció : WHO 2008

<b>B sejtes tumorok</b>	<b>85%</b>
precursor B-sejtes tumor	3-5 %
érett B-sejtes tumorok	80 %
<b>T-sejtes és NK-sejtes tumorok</b>	<b>10 %</b>
precursor T-sejtes tumorok	6-7%
érett T-sejtes és NK-sejtes tumorok	3-4%

## Hodgkin Limfóma

Klasszikus HL  
(NS, MC, LR,  
LD, NLPHL)

## Non Hodgkin Limfóma

**Indolens**

**Agresszív**

**Nagyon  
Agresszív**

B sejt

**FL**

**SLL/CLL**

**MZL**

**LP (WM)**

T/NK sejt

**Mycosis fungoides**

**Sézary sy**

**Primer cutan ALCL**

B sejt

**DLBCL**

**FLg3 and tFL**

**MCL**

**Primer effusió**

T/NK sejt

**ALCL**

**AITL**

**Subc. panniculitis-like**

**Blastic NK**

**Extranodal NK/T**

**nasal**

**Enteropatia-assz.**

**Hepatosplenikus**

**PTCL NOS**

B sejt

**Pre-B**

**limfoblasztos**

**Burkitt**

T/NK sejt

**Pre-T**

**limfoblasztos**

**Myeloma  
multiplex**



# Alapvető megfontolások NHL-ban

## DLBCL

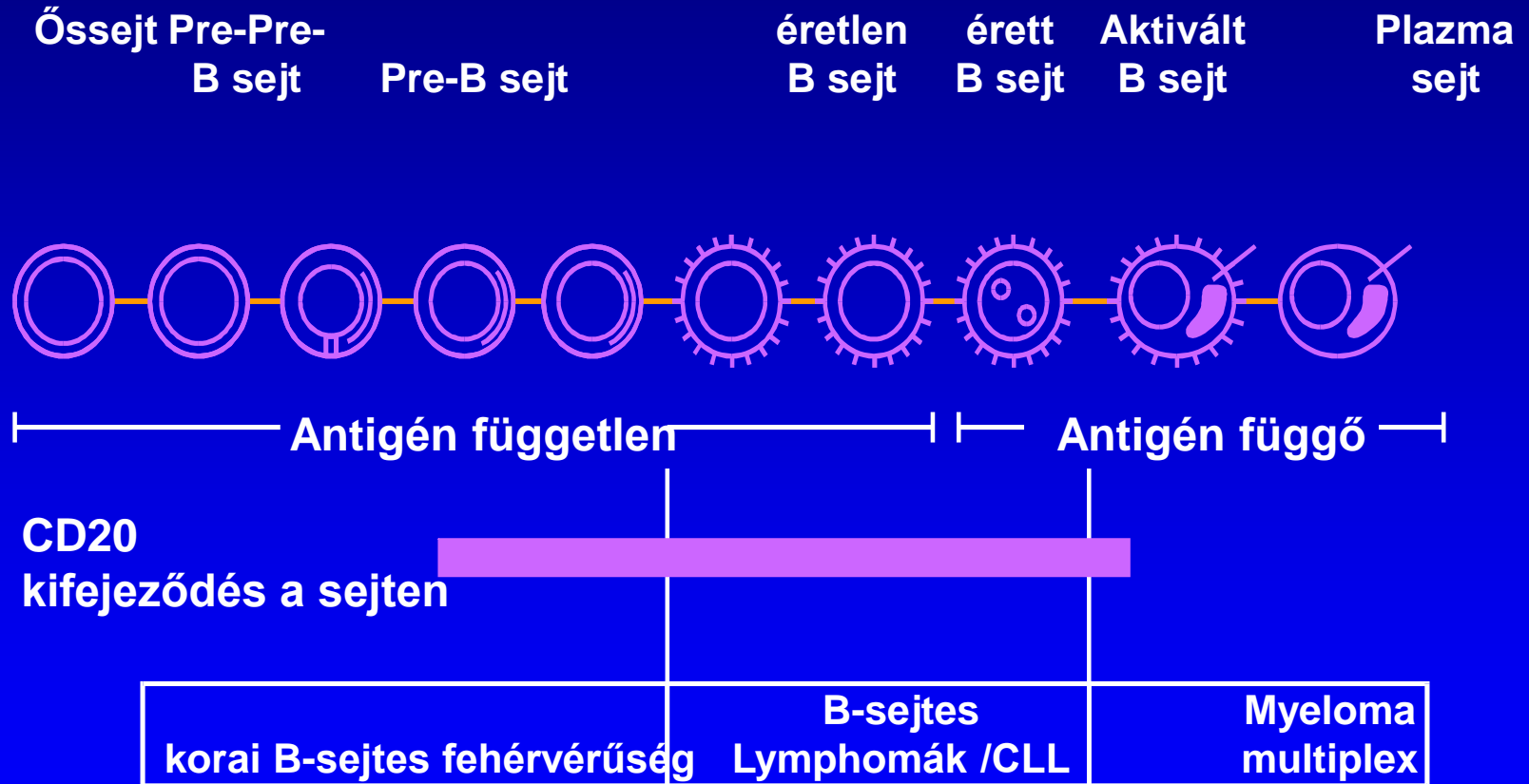
- **Agresszív** lymphoid betegség típuspéldája
- **Kuratív** célú kezelés **mihamarabb**
- PI. **R-CHOP**
  
- **Gyors progressziójú** betegség, jelentős korai mortalitás
  
- Az esetek egy részében tartós **gyógyulás** érhető el

## CLL/SLL

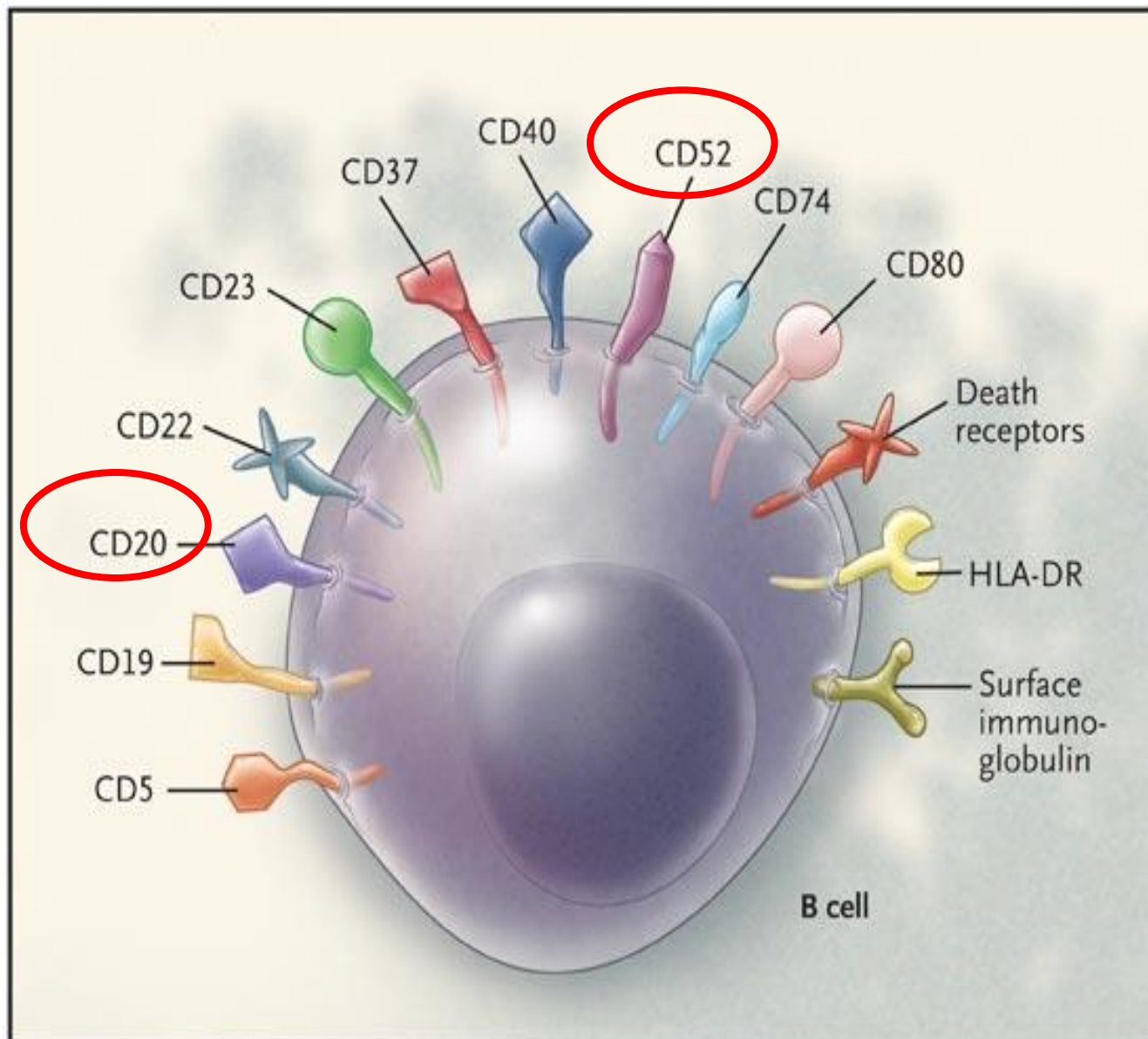
- **Indolens** NHL prototípusa
  
- Kezelés csak **megfelelő indikáció** fennállása mellett
- PI. **R-FC**
  
- **Indolens** lefutás, egyes esetekben >10 év
  
- Kezelés a túlélés megnyújtására, de **gyógyíthatatlan**
- **Kuratív kezelés – a jövő?**

a „rituximab-éra „

# A CD20 antigén, mint az immunterápia célpontja

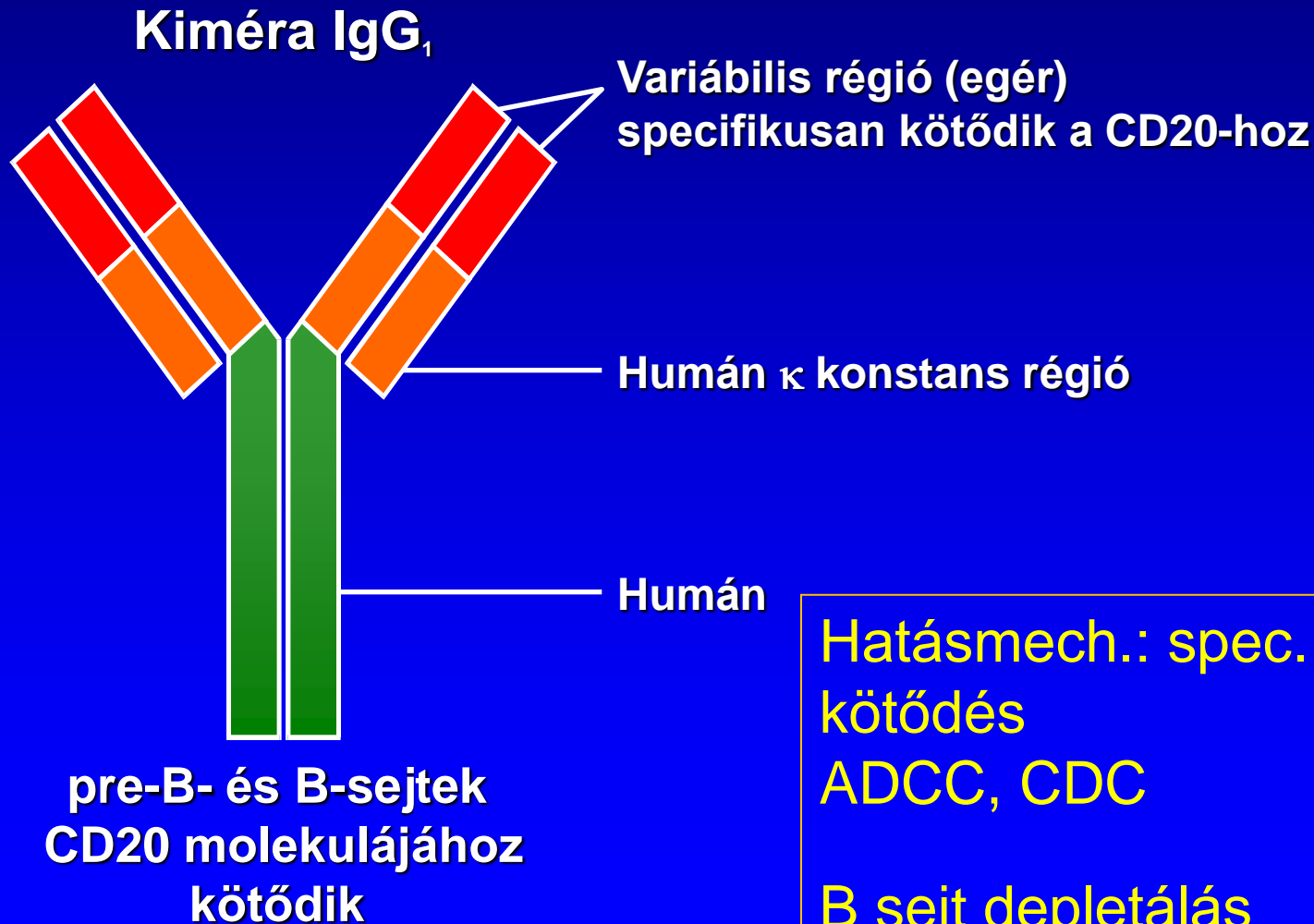




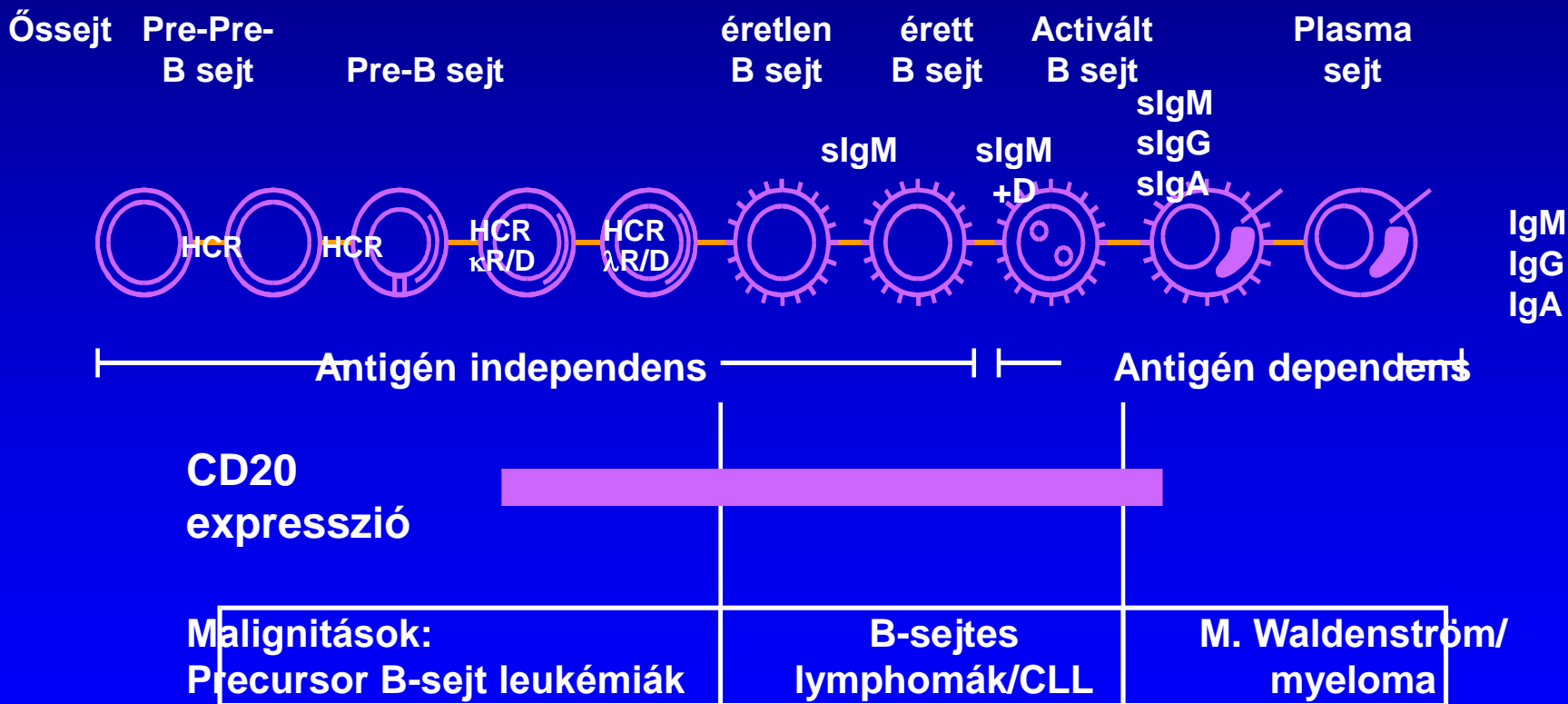


**Immunterápiás célpontok a B-limfocita felszínén**

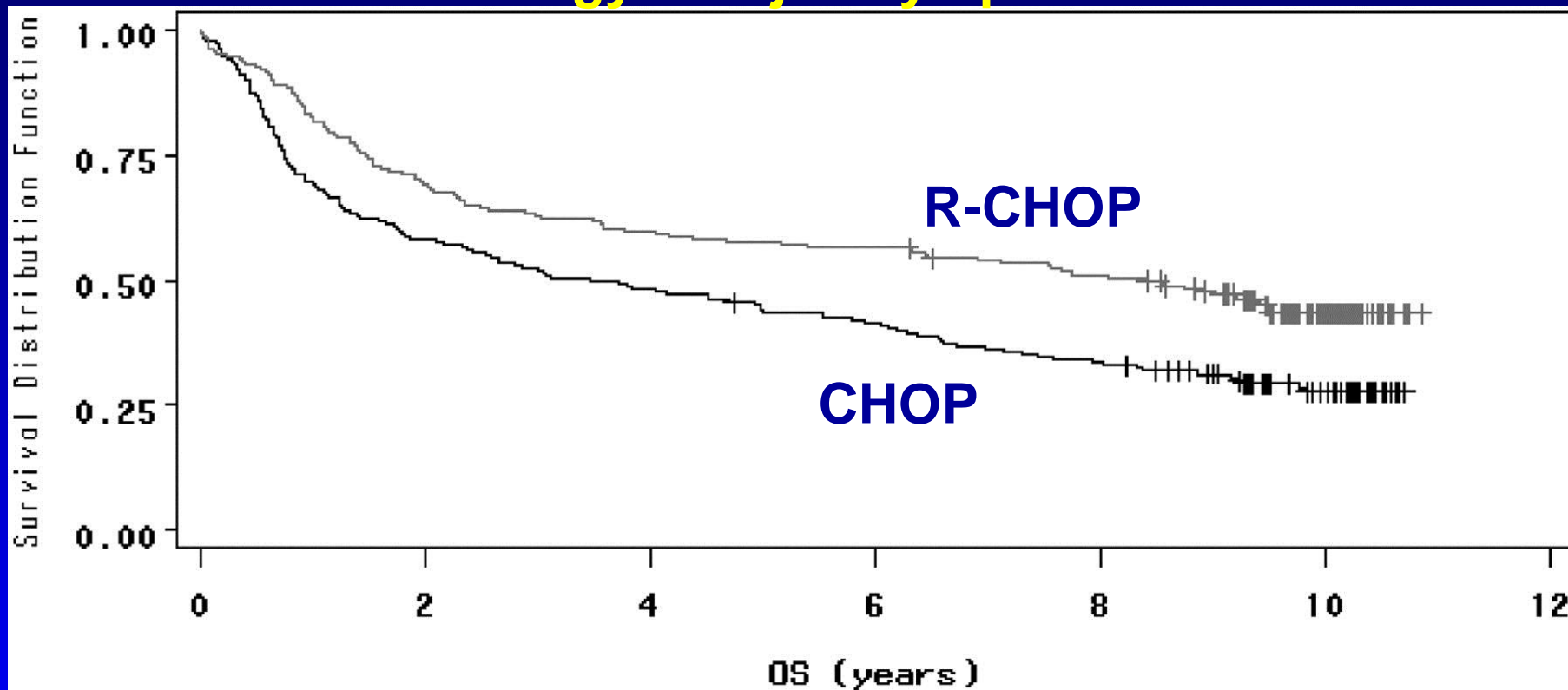
# MabThera (rituximab): Egér/humán kiméra monoklonális antitest



# A CD20 antigén, mint az immunterápia célpontja



# Az első randomizált R-CHOP vs. CHOP vizsgálat teljes túlélés eredményei 10 éves (medián) utánkövetéskor diffúz nagy B-sejtes lymphomában



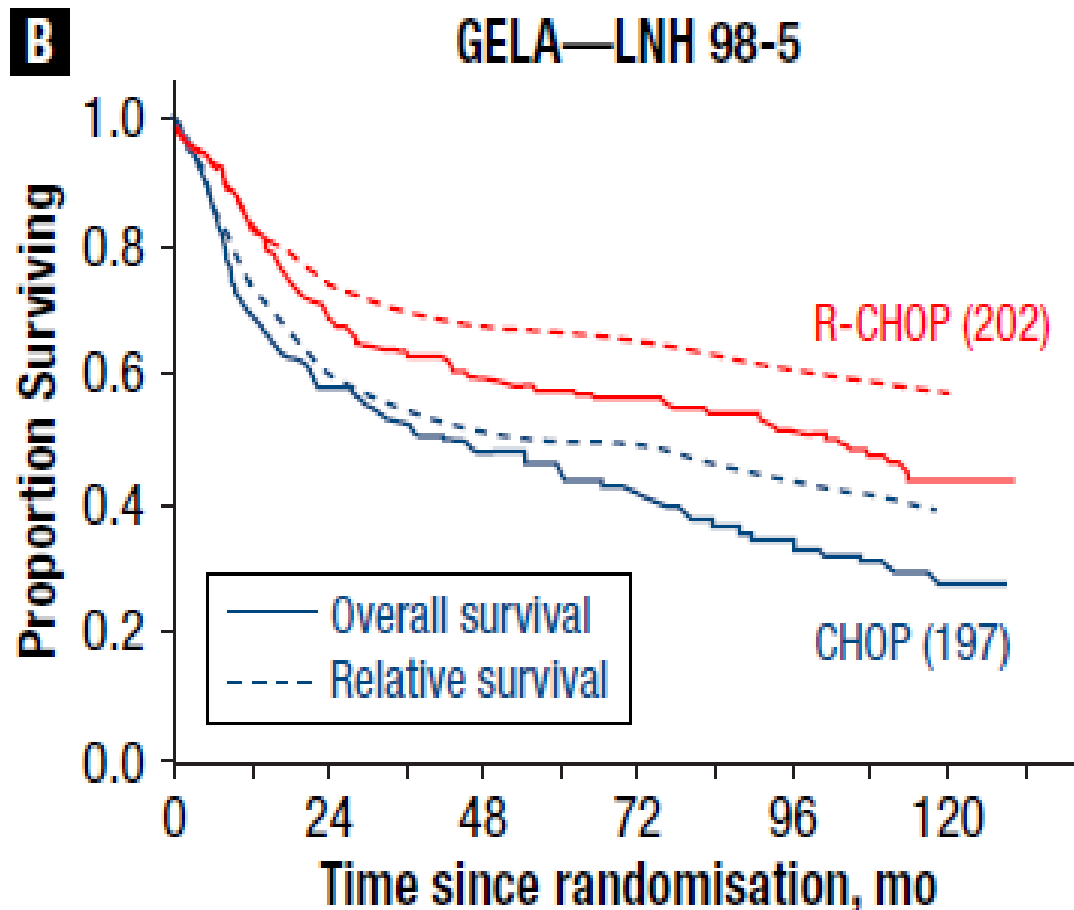
10 éves össztúlélés: 43 % vs. 28%

10 éves progresszómentes túlélés: 37% vs. 20%

Medián össztúlélés: 8,4 év vs. 3,5 év ( $P < 0,0001$ )



**Hosszútávú – 10 éves - túlélés IDŐS, diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) betegeken R(rituximab)-CHOP vs CHOP kezelteken (GELA vizsgálat)**



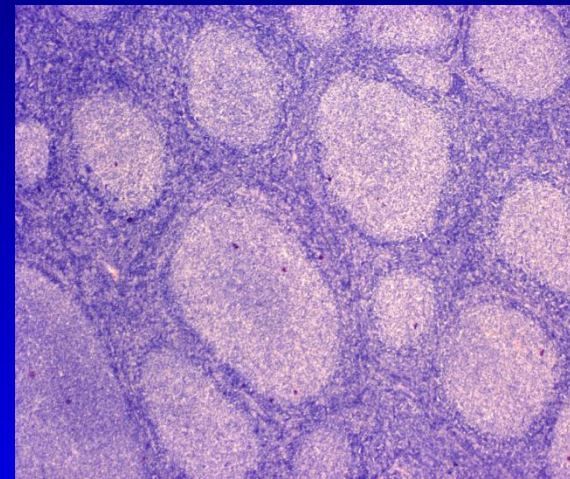
R-CHOP: átlagos  
5 éves túlélés 60-70%

Ötéves túlélés után a vezető halálokok már a második tumor és az érbetegségek voltak

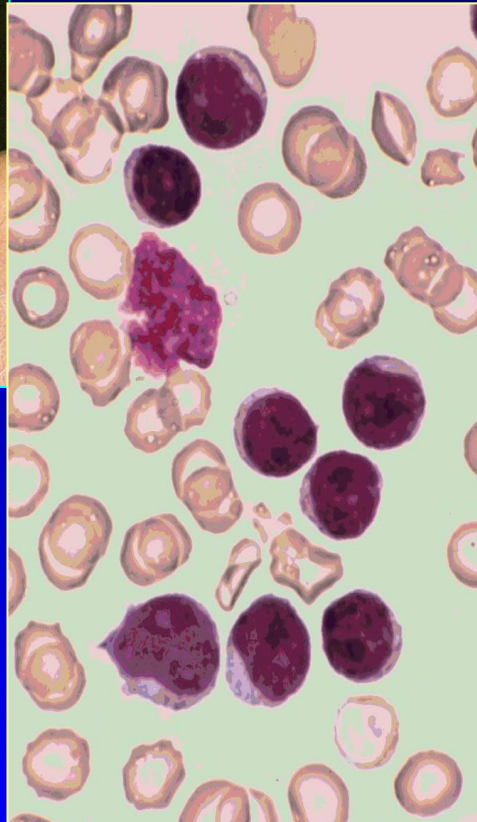
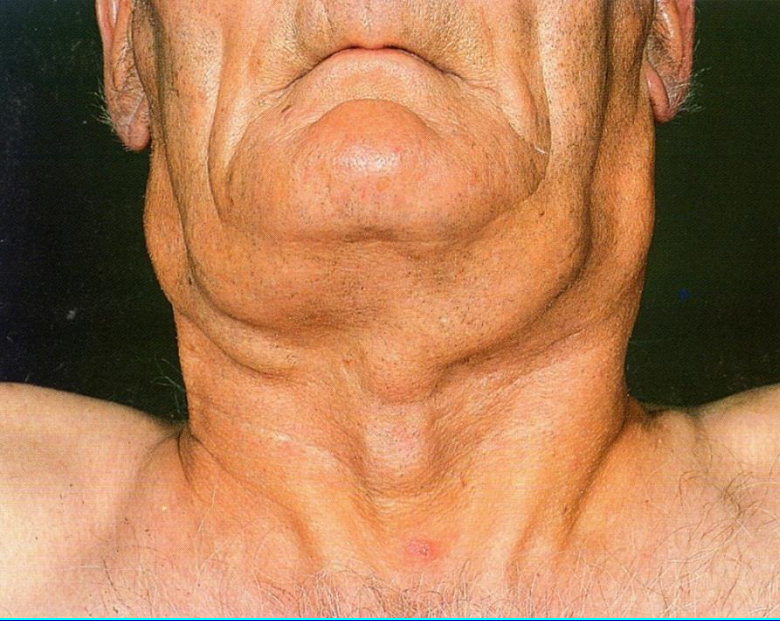
# Mérsékelt malignitású lymphomák

# Kezelési lehetőségek follicularis lymphomában

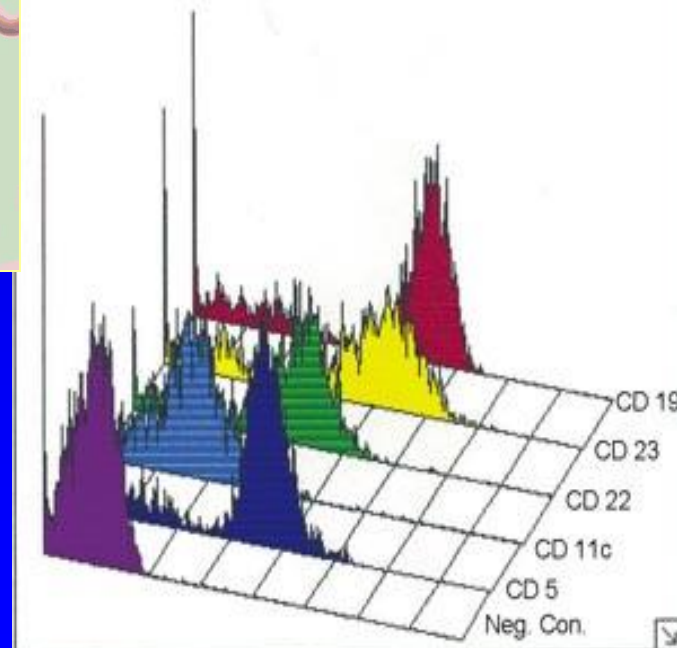
- Figyelő várakozás
- R-Chlorambucil (Leukeran)
- R-CVP/R-CHOP
- R-bendamustin
- Relapszus esetén
  - Zevalin
  - Össejtátültetés

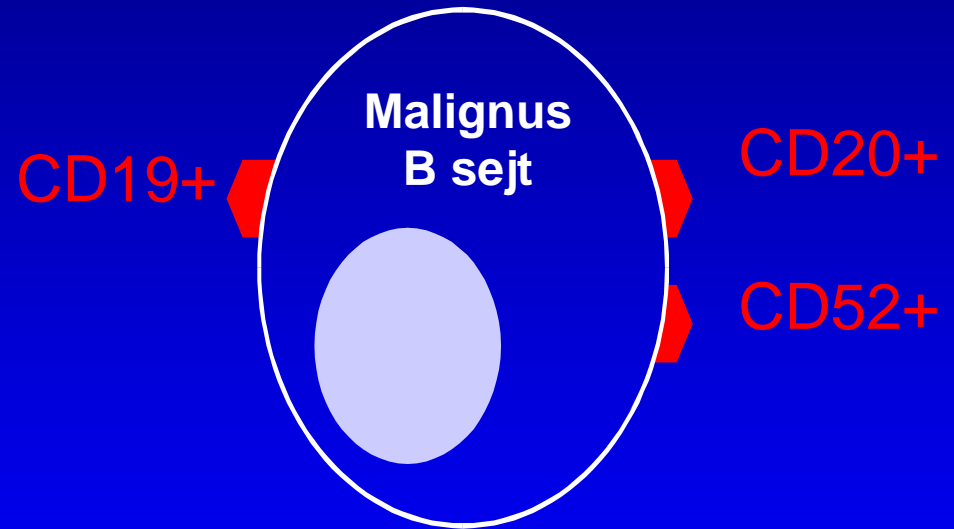
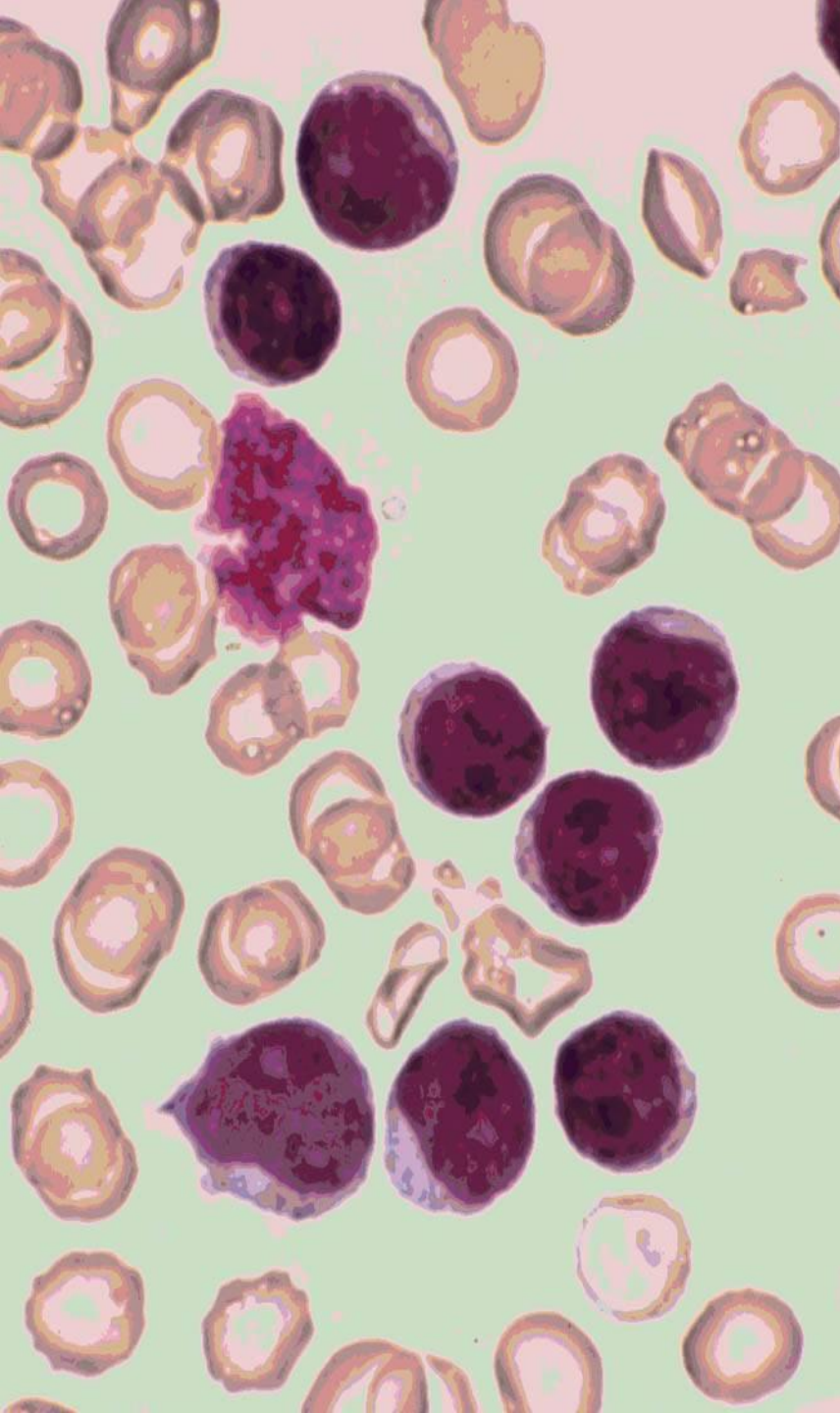


# B-CLL: mérsékelt malignitású NHL



#14: IHPER001\FL1\Fluorescence 1



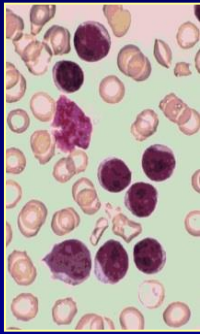




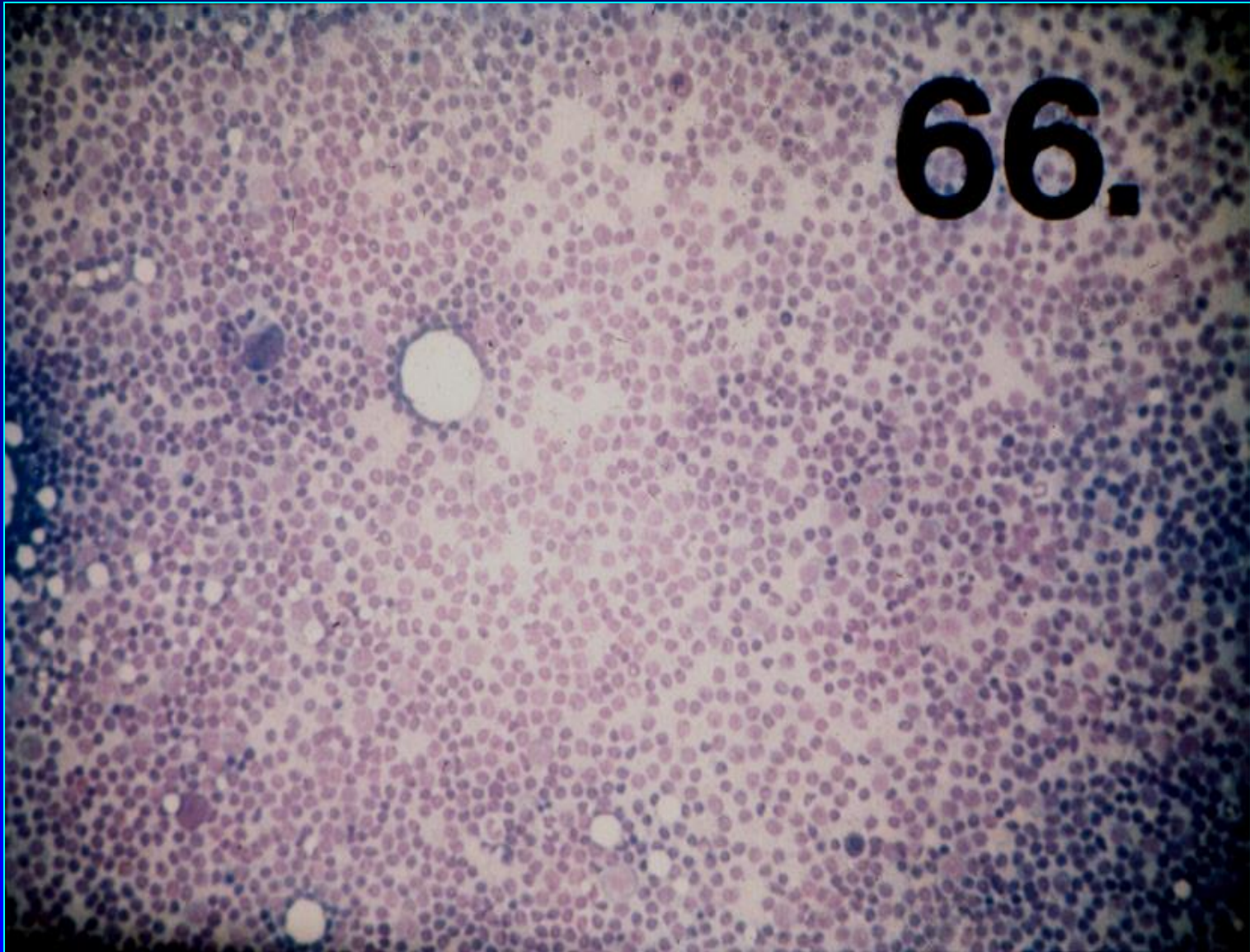


DR. KANTI R. RAI

# CLL: Rai féle stádiumok (fizikális vizsgálat + vérkép)



Stádiumok			Átlagos túlélés
<b>Kis rizikójú</b>	<b>0</b>	csak limfocita szaporulat ( >5 G/l)	> 15 év
<b>Közepes rizikójú</b>	<b>I</b>	limfocitaszaporulat + nyirokcsomónagyobbodás	9 év
	<b>II</b>	Fentiek + máj- és lépnagyobbodás	5 év
<b>Nagy rizikójú</b>	<b>III</b>	Fentiek + anaemia	2 év
	<b>IV</b>	fentiek + thrombopenia	2 év



Monomorph lymphoid csontvelőinfiltrátum CLL-ben

# A CLL-es beteget nem minden esetben kell kezelni, sőt.....

Előrehaladott klinikai stádium (Rai III és IV)

anaemia, thrombopenia

a csontvelőérintettség miatt

- anaemia, thrombopenia  
immunológiai okból
- Extrém nagy fehérvérsejtszám 400000/mikroliter felett
- Hypogammaglobulinaemia, ismételt fertőzések

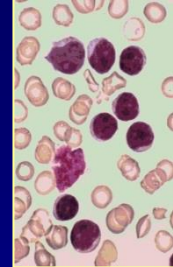
# CLL – döntő prognosztikai tényezők

- Immunológiai markerek:
  - CD38 pozitivitás
  - ZAP 70 pozitivitás

Citogenetikai eltérés	Várható median túlélés
Del(17p) – p53 fehérje mut.	32 hónap
Del(11q)	79 hónap
12q triszómia	114 hónap
Normál karyotípus	111 hónap
Del(13q)	133 hónap

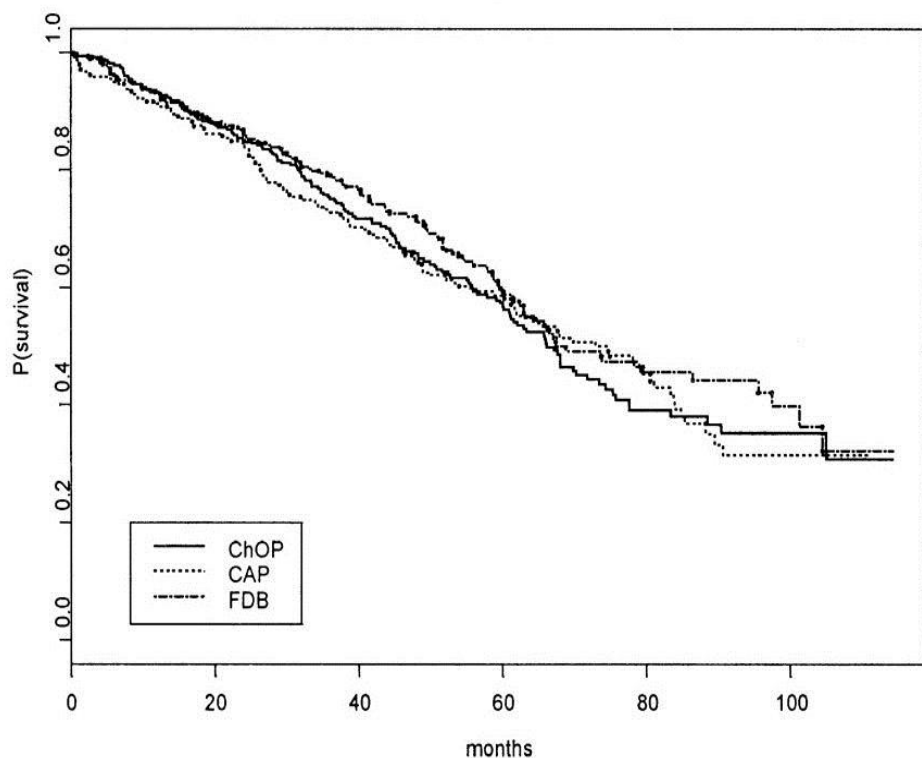
- Molekuláris markerek:
  - IGVH mutációs státusz

# Túlélés CLL-ben

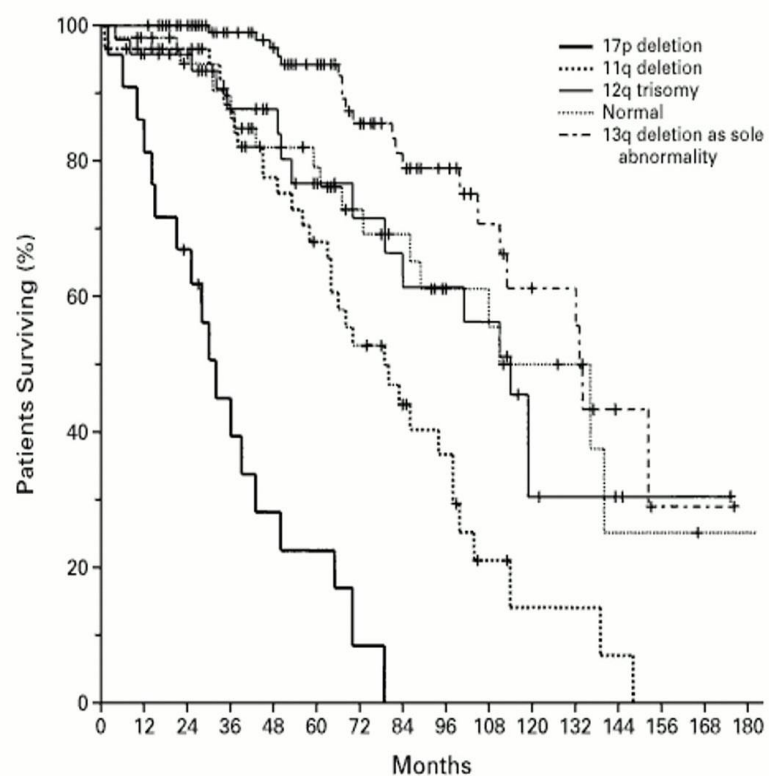


B és C stádiumú CLL-ben a kezelés nem befolyásolta a túlélést

A túlélés valószínűsége a diagnózistól 5 genetikai kategóriában



*Blood 1998-2001*



*N Engl J Med 2000*



# A múlt

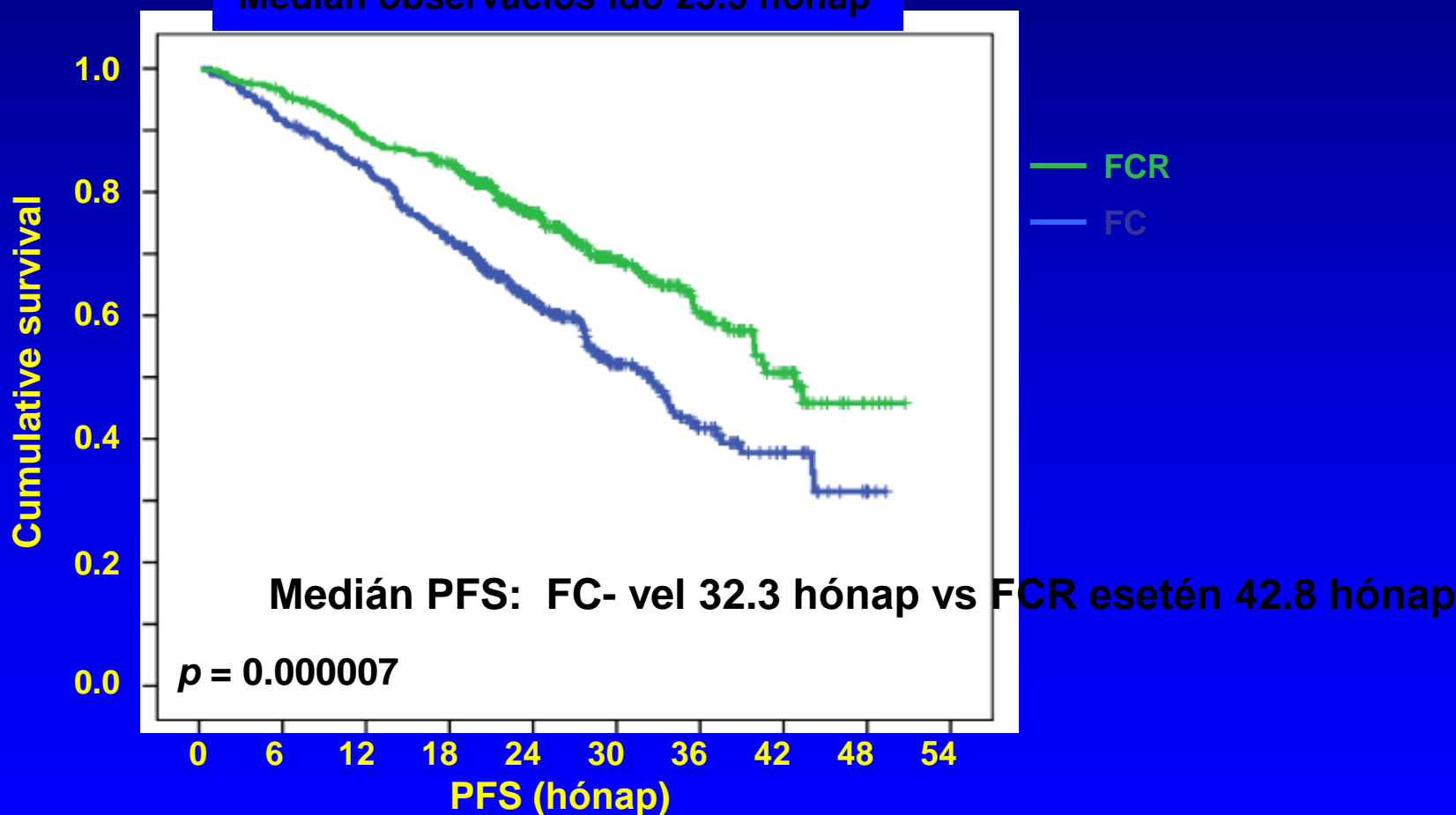
- ❖ CLL a felnőttek **leggyakoribb leukémiája (25%)**,
- ❖
  - > 70 évesekben 3/100.000 évente
- ❖ Idősek **gyógyíthatatlan betegsége**
- ❖ A kemoterápia célja **tisztán palliatív volt**
- ❖ **Kizárólag alkiláló szereket használtak**

# A jelen

- ❖ A betegség incidenciája jelentősen nőtt
- ❖ a B-CLL betegek 1/3-a 55 évnél fiatalabb.
- ❖ Abetegek zöme a CLL-el kapcsolatos szövődmények miatt hal meg.
- ❖ DE: Jelentős patog. eredmények, Új kezelési lehetőségek: immunoterápia, tirozin-kináz inhibitorok

# Progressziómentes túlélés: FCR versus FC (CLL8 vizsgálat)

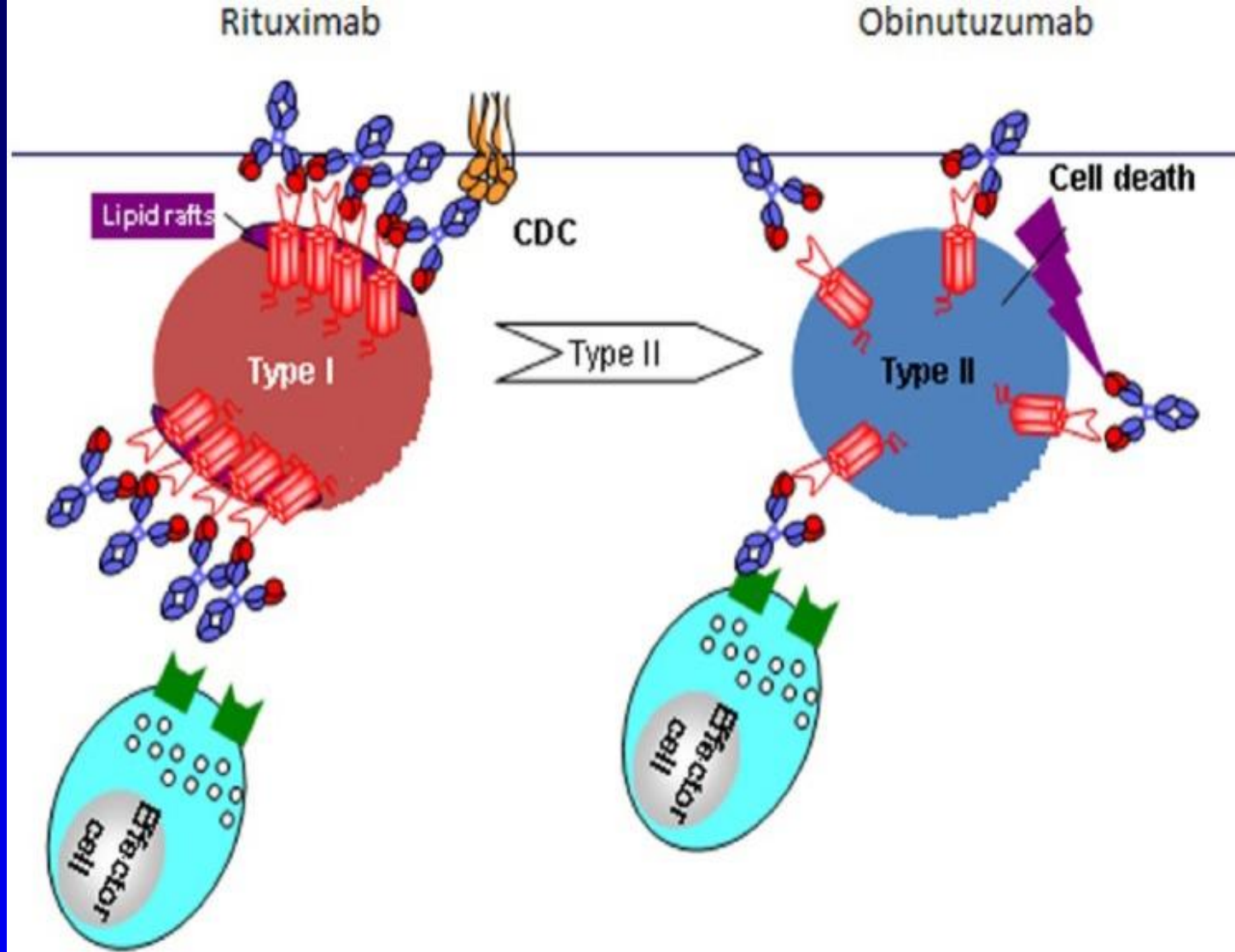
Median observációs idő 25.5 hónap



Rituximab: kiméra anti-CD20

monoklon antitest

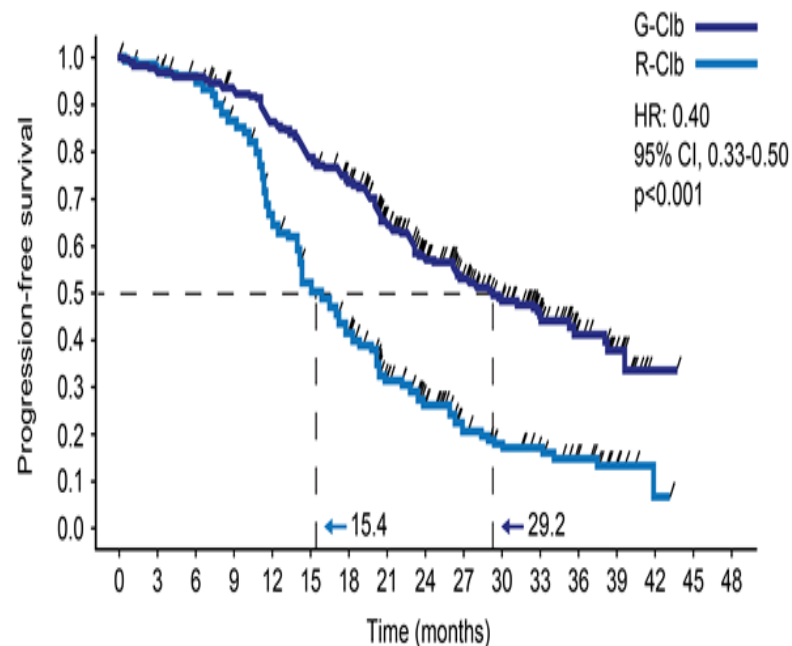
Hallek M, Fingelle-Kowson G, Fink AM et al. Blood 2008; 112; abstract 325.



type I (rituximab)  
Erős in vitro CDC

és II tip (obinutuzumab) antitestek.  
gyengébb in vitro CDC, erősebb ADCC és direkt sejthalál  
Obinutuzumab : „glycoengineered” Fc portio  
erősebb antigénkötés

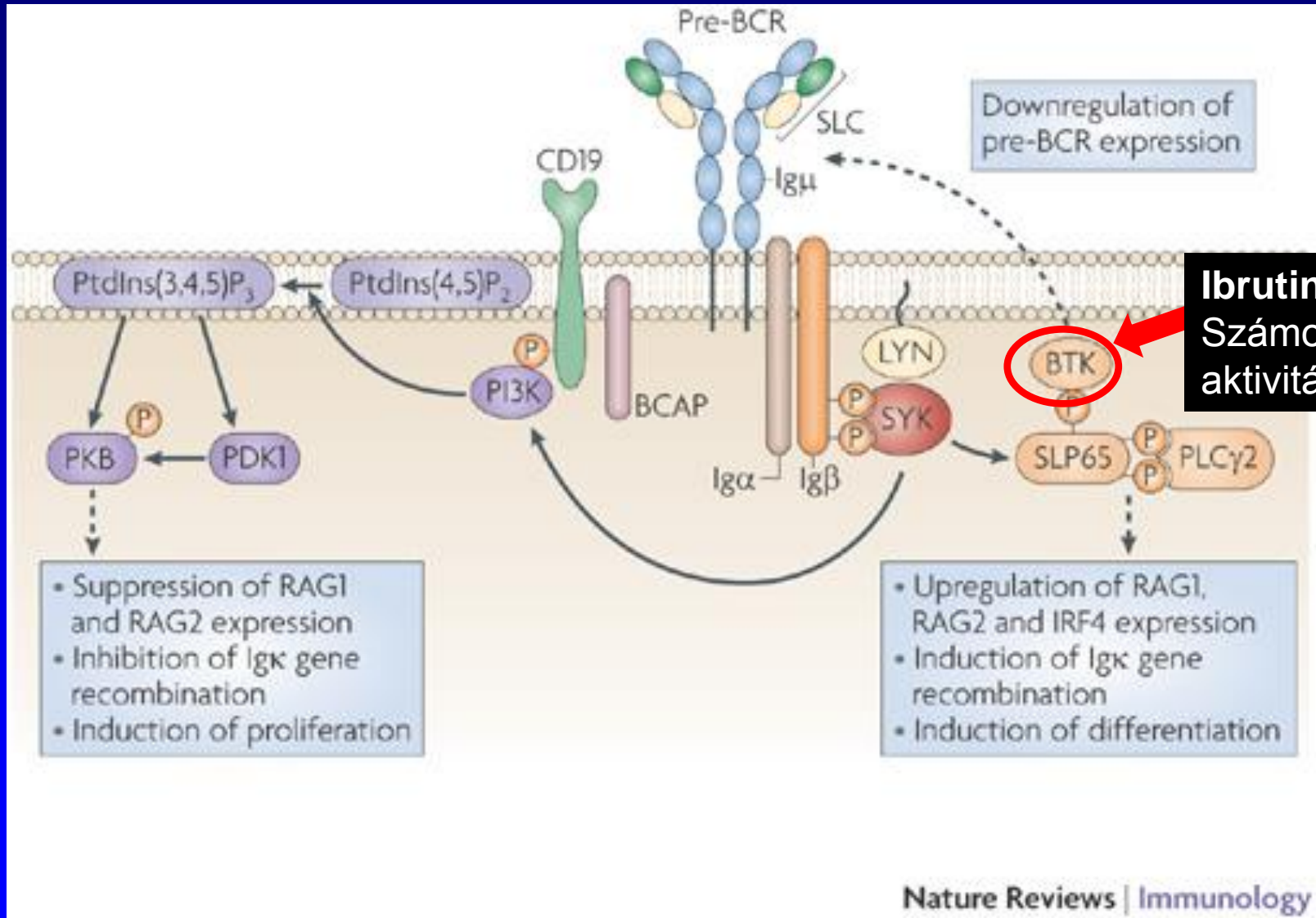
# Obinutuzumab versus rituximab a chlorambucil kezelés mellett idős, fragilis CLL-ben



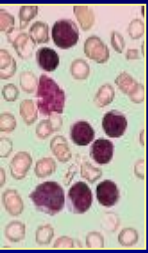
**A PFS megkétszereződött**

A Gazyvaro (obinutuzumab) chlorambucillal kombinálva korábban nem kezelt (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél társbetegségeik miatt a fludarabin-alapú terápia nem alkalmazható.

# B-sejt receptor útvonal a Bruton-féle Tyrozin Kináz gátlása







# CLL - első vonalbeli kezelés idősebb, vagy rossz állapotú betegekben

- Redukált dózisú RFC
- Alemtuzumab
- R-Chlorambucil
- G-CLB
- **Ibrutinib**

- Bruton-féle tirozin kináz gátlása a B-sejt receptor jelátviteli úton.
  - E kináz mutációja áll az X-hez kötött agammaglobulinaemia hátterében
- Főként gasztrointesztinális, de tolerálható mellékhatások
- Lymphocytá adhesio gátlásán keresztül tranziens leukocytosist okoz, ám ennek ellenére a betegség remissziója is kialakulhat
- **ORR: 71%**
- **CR: 13%**



# CLL – refrakter / relabált betegség kezelési lehetőségei

- **Ibrutinib**

- Idelalisib

- Lenalidomid

- R-Lenalidomid

- Ofatumumab

- R-Bendamustin

- Bruton-féle tirozin kináz gátlása a B-sejt receptor jelátviteli úton.
- Lymphocyta adhesio gátlásán keresztül tranziens leukocytosist okoz, ám ennek ellenére a betegség remissziója is kialakulhat – maximális a 7. napon, kb. a 28. napra normalizálódik
- 26 hónap után:
  - OS: 83%
  - PFS 75%
- A válasz független a 17p mutációs státusztól, a betegség stádiumától és a korábbi kezelések számától!

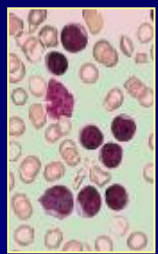


# CLL – refrakter / relabált betegség kezelési lehetőségei

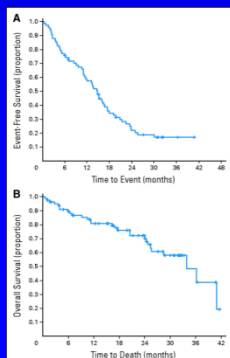
- Ibrutinib
- **Idelalisib**
- Lenalidomid
- R-Lenalidomid
- Ofatumumab
- R-Bendamustin

- **A foszfatidilinozitol-3-kináz gátlószere**
- **Erősen előkezelt (átlagosan 5 kezelés) igen magas rizikójú betegcsoportban vizsgálják**
- **11 hónapnál medián progressziómentes túlélést még nem érték el**

# CLL – refrakter / relabált betegség kezelési lehetőségei



- Ibrutinib
- Idelalisib
- Lenalidomid
- R-Lenalidomid
- Ofatumumab
- **R-Bendamustin**



- Hasonló eredmények, mint R-FC-vel:
  - Direkt összehasonlítás nem történt – non-inferioritási vizsgálat folyamatban
  - Jobb toxicitási profil
- Több rossz prognosztikai marker nem befolyásolta kezelést (citogen., ZAP70)
- Jobb eredmények, mint:
  - Alemtuzumab monoterápia
  - Bendamustin önmagában
- Eredmények:
  - **ORR = 59%**
  - **CR= 9,0 %**
  - **Eseménymentes túlélés: 14,7 hónap**

# CLL kezelés

- célja 2015-ben
- a maximális betegségkontroll
- MRD (minimális reziduális betegség) elérése

# Új szerek az indolens NHL, MCL kezelésében

- **Az indolens NHL-k és a köpenysejtes limfóma kezelése egyelőre nem megoldott**
- **Az 1. vonalbeli kezelésre adott válasz sokszor csak átmeneti**
- **A relabált/refrakter esetek kezelésében jelenleg nem a citosztatikus kezelés, hanem az új szerek, a célzott terápiák kezdenek előterbe kerülni**
- **Számos vizsgálat már kombinálja ezen szereket, a megfelelő kombinációk eléréséhez azonban további vizsgálatok szükségesek**

# Ibrutinib

- 2013 június óta része az FDA által engedélyezett szereknek (az idelalisib 2014 június óta)

November 13, 2013

**U.S. Food and Drug Administration Approves IMBRUVICA™ (ibrutinib) as a Single Agent for Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy**

**Corporate Conference Call Scheduled Today at 10:00 AM PT, November 13, 2013**

- Az Európai Gyógyszerügyi Hivatal emberi felhasználásra szánt orvosi termékekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) pozitív véleményt alkotott az ibrutinib (és az idelalisib) forgalomba hozatali engedélyezéséről
- Az EMA mindkét szert 2013-ban törzskönyvezte





Ibrutinib kezelés előtt



Ibrutinib kezelés után  
10 nappal!!!!



2014.11.05. – 20 nappal az ibrutinib kezelés megkezdését követően



# Myeloma multiplex módosított diagnosztikai kritériumai – International Myeloma Working Group (IMWG):

- **10 százalékot meghaladó csontvelői klonális plazmasejt érintettség, vagy szövettanilag igazolt plasmocytoma, ÉS myelomát meghatározó célszervkárosodás (CRAB)**
- **A módosított kritériumok alapján bizonyos biomarkerek fennállása is MM fennállását jelenti CRAB nélkül**

# Myeloma multiplex módosított diagnosztikai kritériumai – International Myeloma Working Group (IMWG):

## Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma

### Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells  $\geq 10\%$  or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma\* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Myeloma defining events:
  - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
    - Hypercalcaemia: serum calcium  $>0.25$  mmol/L ( $>1$  mg/dL) higher than the upper limit of normal or  $>2.75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL)
    - Renal insufficiency: creatinine clearance  $<40$  mL per min<sup>†</sup> or serum creatinine  $>177$   $\mu$ mol/L ( $>2$  mg/dL)
    - Anaemia: haemoglobin value of  $>20$  g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value  $<100$  g/L
    - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT<sup>‡</sup>
  - Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
    - Clonal bone marrow plasma cell percentage\*  $\geq 60\%$
    - Involved:uninvolved serum free light chain ratio<sup>§</sup>  $\geq 100$
    - $>1$  focal lesions on MRI studies<sup>¶</sup>

### Definition of smouldering multiple myeloma

Both criteria must be met:

- Serum monoclonal protein (IgG or IgA)  $\geq 30$  g/L or urinary monoclonal protein  $\geq 500$  mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%
- Absence of myeloma defining events or amyloidosis

# Myeloma multiplex módosított diagnosztikai kritériumai – International Myeloma Working Group (IMWG):

- **Csontvelővizsgálattal >10% klonális plazmasejt, vagy szövettanilag igazolt csont-, vagy extramedulláris plasmocytoma és az alábbiak közül bármely fennállása:**
  - **A plazmasejt diszkrázia következményének betudható célszervkárosodás (CRAB kritériumok):**
    - **Hypercalcaemia:** se Ca >0,25 mM-al meghaladja a normál felső határát,, vagy >2,75 mM.
    - **Veseelégtelenség:** creatinin clearance <40 mL/min, VAGY szérum kreatinin >177 uM.
    - **Anaemia:** Hb >20 g/L-el a normál alsó határa alatt, VAGY <100 g/L.
    - **Csontlaesiók:** egy, vagy több osteolyticus laesio egésztest csont radiographia, CT, vagy PET-CT vizsgálat alapján.
  - **Az alábbi biomarkerek bármelyike fennáll:**
    - klonális csontvelői plazmasejtek aránya: **≥60%**.
    - Érintett:érintetlen szérum könnyűlánc arány **>100**
    - **>1 fokális eltérés** MRI vizsgálatokkal

# Smouldering myeloma

CRAB érintettséggel nem járó, azonban jelentős monoklonális proteinnel és csontvelői plazmasejtes infiltrációval járó MGUS és MM közötti entitás

**IMWG diagnosztikus kritériumok – mindkét kritérium fennállása szükséges:**

- szérum monoklonális protein (IgG vagy IgA)  $\geq 30$  g/L, VAGY vizelet monoklonális protein  $> 500$  mg/24h, ÉS/VAGY csontvelői klonális restrikciót mutató plazmasejt arány = 10-60%.
- myeloma meghatározó feltételek, vagy amyloidosis fennállásának hiánya



# Smouldering myeloma II.

- Diagnózistól számított 5 éven belüli progresszió overt myelomába kb. 10%.
- CÉL: magas rizikójú alcsoportok identifikálása, akik esetében a progresszió magas valószínűsége miatt előny származik az azonnali kezelés megkezdéséből

# Prognosztikai osztályozások a diagnóziskor észlelt paraméterek alapján

Stage	Durie-Salmon Criteria <sup>1</sup>	ISS Criteria <sup>2</sup>
I	<p>All of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin value &gt;10 g/dL</li> <li>• Serum calcium value normal or <math>\leq 12</math> mg/dL</li> <li>• Bone x-ray, normal bone structure, or solitary bone plasmacytoma only</li> <li>• Low M-component production rate               <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ IgG value &lt;5 g/dL;</li> <li>‣ IgA value &lt;3 g/dL</li> <li>‣ Bence Jones protein &lt;4 g/24 h</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum beta-2 microglobulin &lt;3.5 mg/L Serum albumin <math>\geq 3.5</math> g/dL</p>
II	Neither stage I nor stage III	Neither stage I nor stage III
III	<p>One or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin value &lt;8.5 g/dL</li> <li>• Serum calcium value &gt;12 mg/dL</li> <li>• Advanced lytic bone lesions</li> <li>• High M-component production rate               <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ IgG value &gt;7 g/dL;</li> <li>‣ IgA value &gt;5 g/dL</li> <li>‣ Bence Jones protein &gt;12 g/24 h</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum beta-2 microglobulin <math>\geq 5.5</math> mg/L</p>
<p><b>Subclassification Criteria</b></p> <p><b>A</b> Normal renal function (serum creatinine level &lt;2.0 mg/dL)</p> <p><b>B</b> Abnormal renal function (serum creatinine level <math>\geq 2.0</math> mg/dL)</p>		<p>kreatinin: 2 mg/dL = 177 <math>\mu</math>mol/L</p>

1. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36(3):842-854.

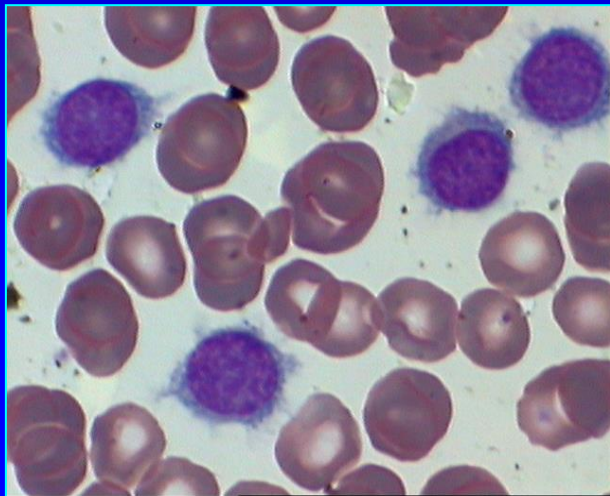
2. Greipp P, San Miquel J, Durie BGM et al.: International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

# Hajas sejtes leukémia (HSL)

**Klinikum:** splenomegalia  
nincs

tapintható lymphadenomegalia  
infekciók

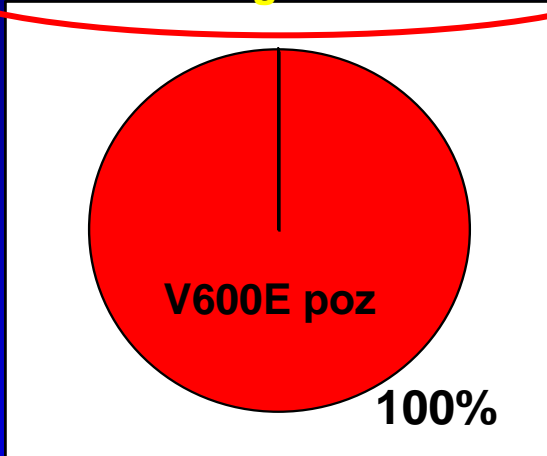
**vérkép:**



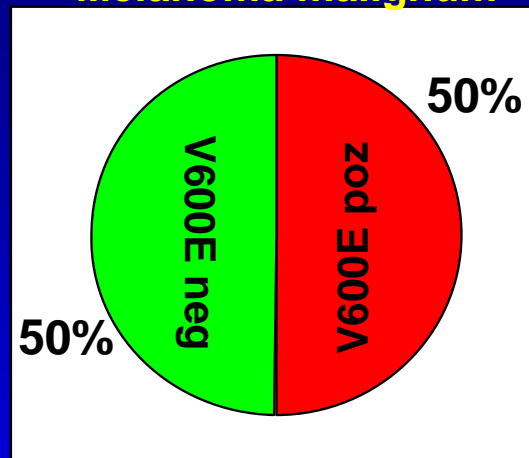
pancytopenia,  
monocytopenia  
ritkán leukémiás

# BRAF V600E mutáció gyakorisága malignus betegségekben

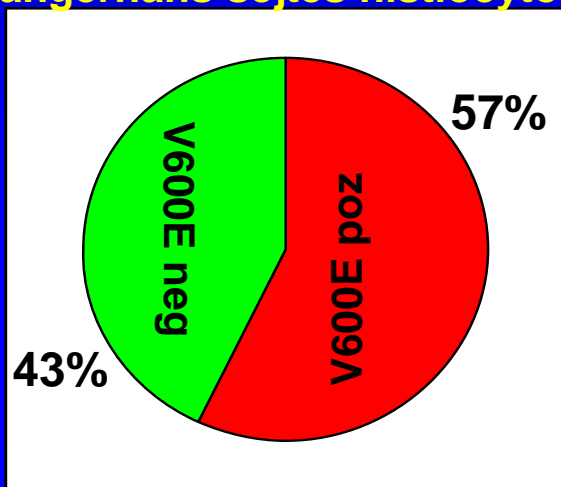
HSL – eddigi adatok szerint



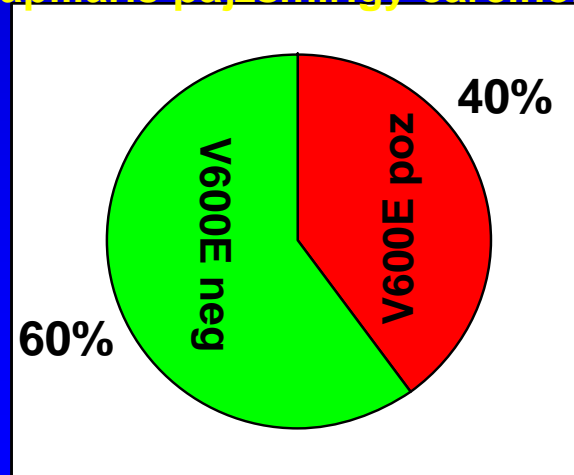
Melanoma malignum



Langerhans sejtés histiocytosis



Papilláris pajzsmirigy carcinoma



# Mérföldkövek a HSL kezelésében

1953 A HSL leírása

1979 A splenectomia hatásos kezelés

1984 IFN $\alpha$  kezelés eredményes

1986 Pentostatin kezelés hatásosabb

1990 Cladribin th. komplett remisszió

---

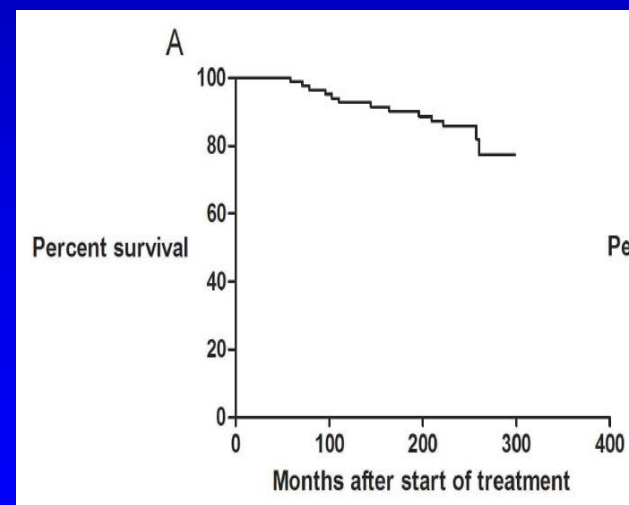
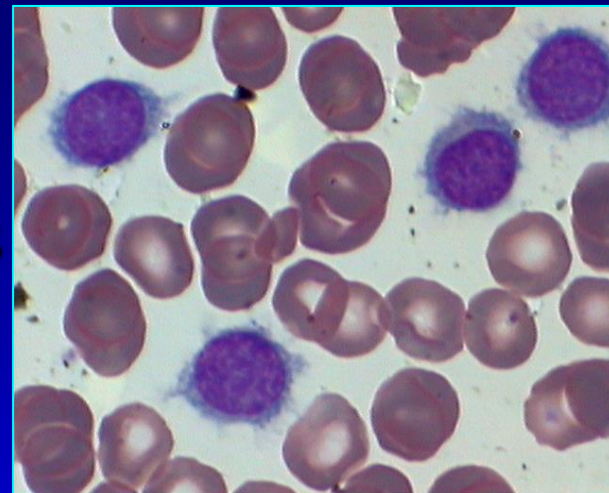
2011 BRAF V600E mutáció felism

40 é alatti betegek

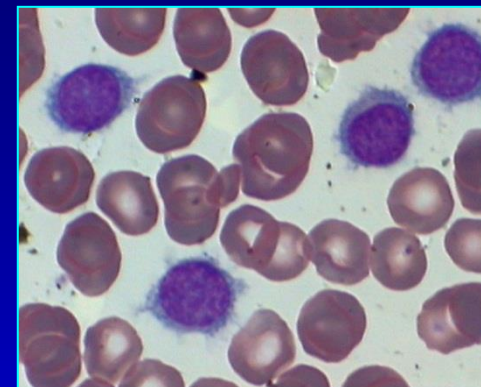
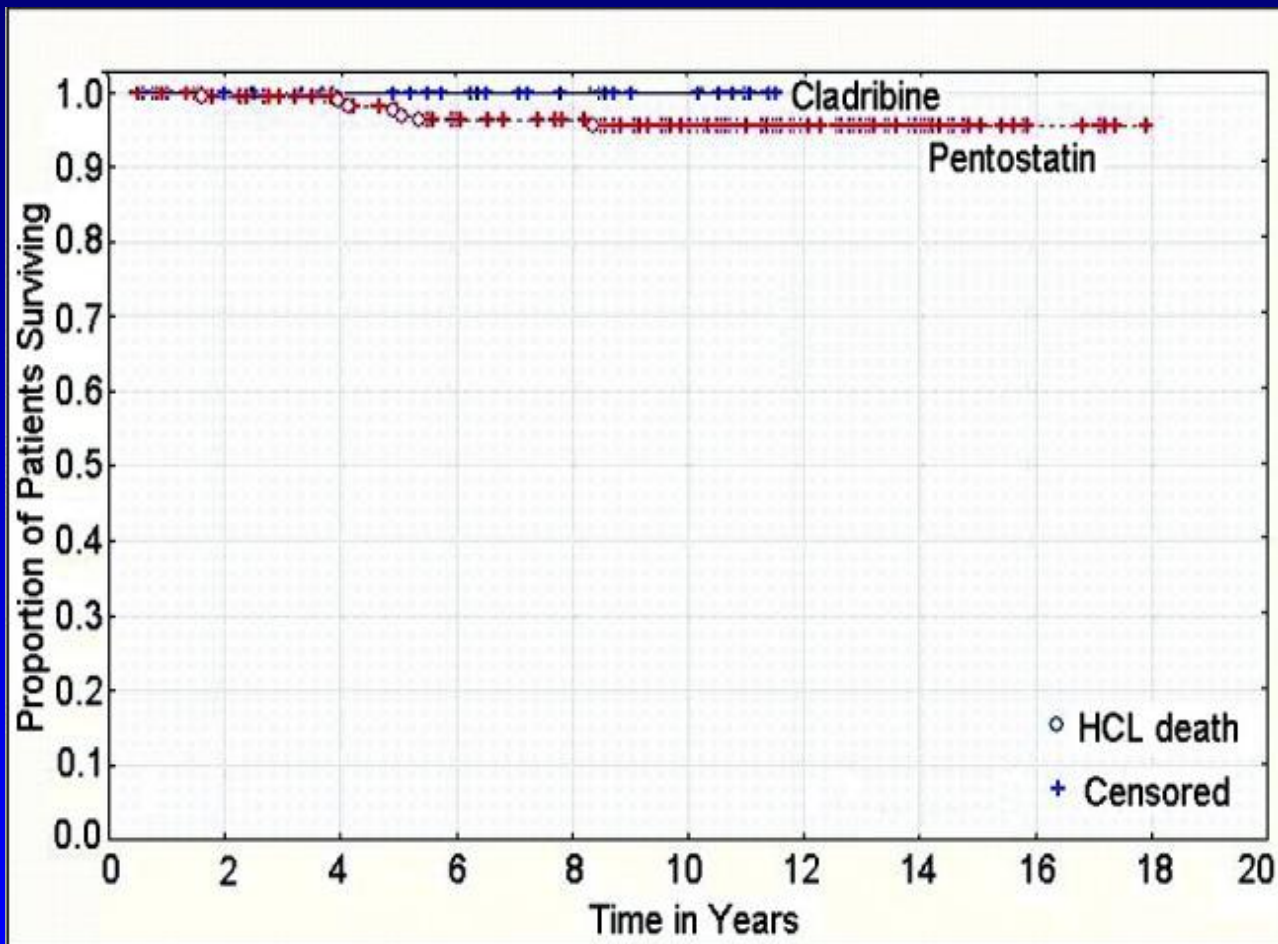
CR: 88%

Medián CR: 57 hónap

2012 BRAF gátló kezelés per os eredményes



# HSL: ösztűléés elsővonalbeli cladribinkezelés



**Cladribin** 7,2 évnél: 100%  
**Pentostatin** 10,8 évnél: 96%



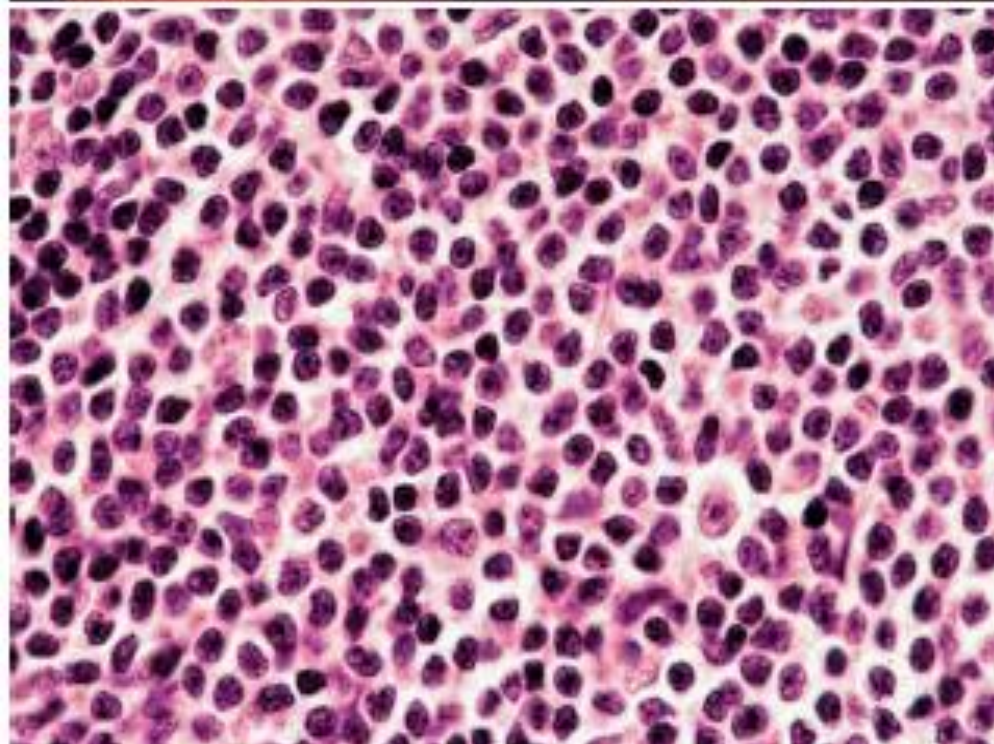
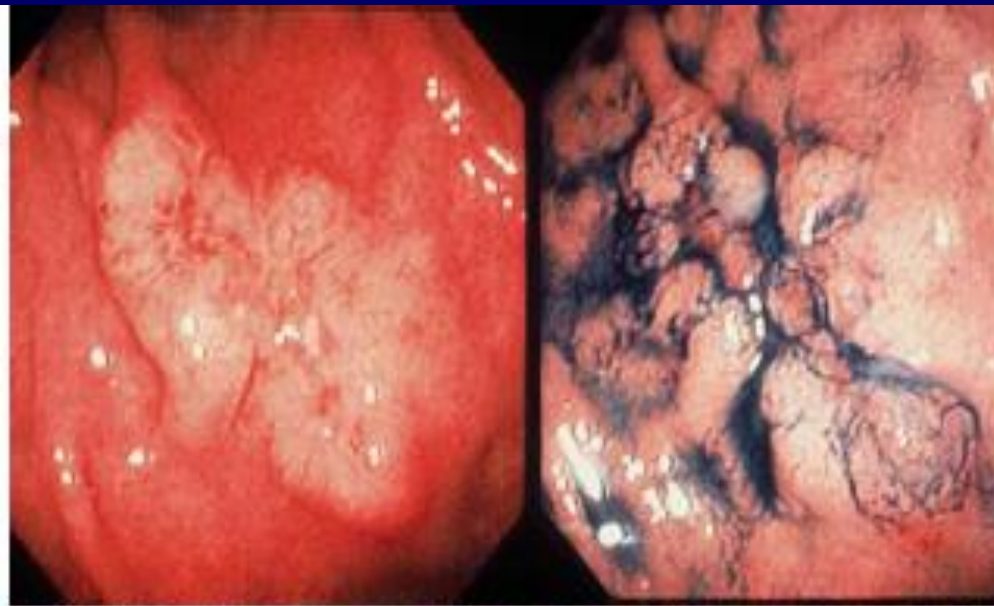
# Gyomor MALT lymphoma

(API2-MALT1 kiméra gén +)

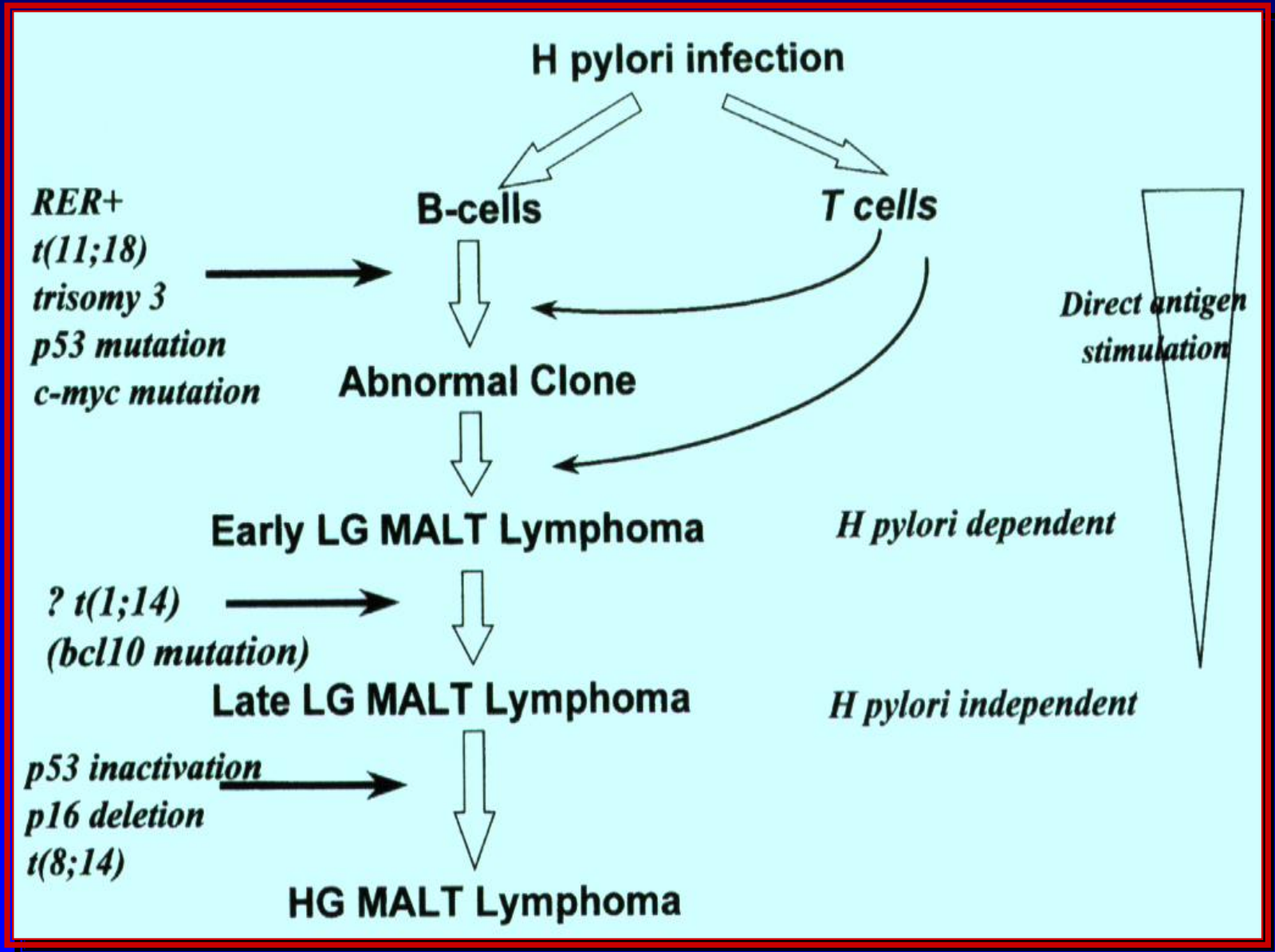
Endoscopia: utcakőszerű rajzolat  
(indigocarminnal még  
kifejezettebb)

Hisztológia: monoton infiltráció

Mérsékelt malignitású folyamat



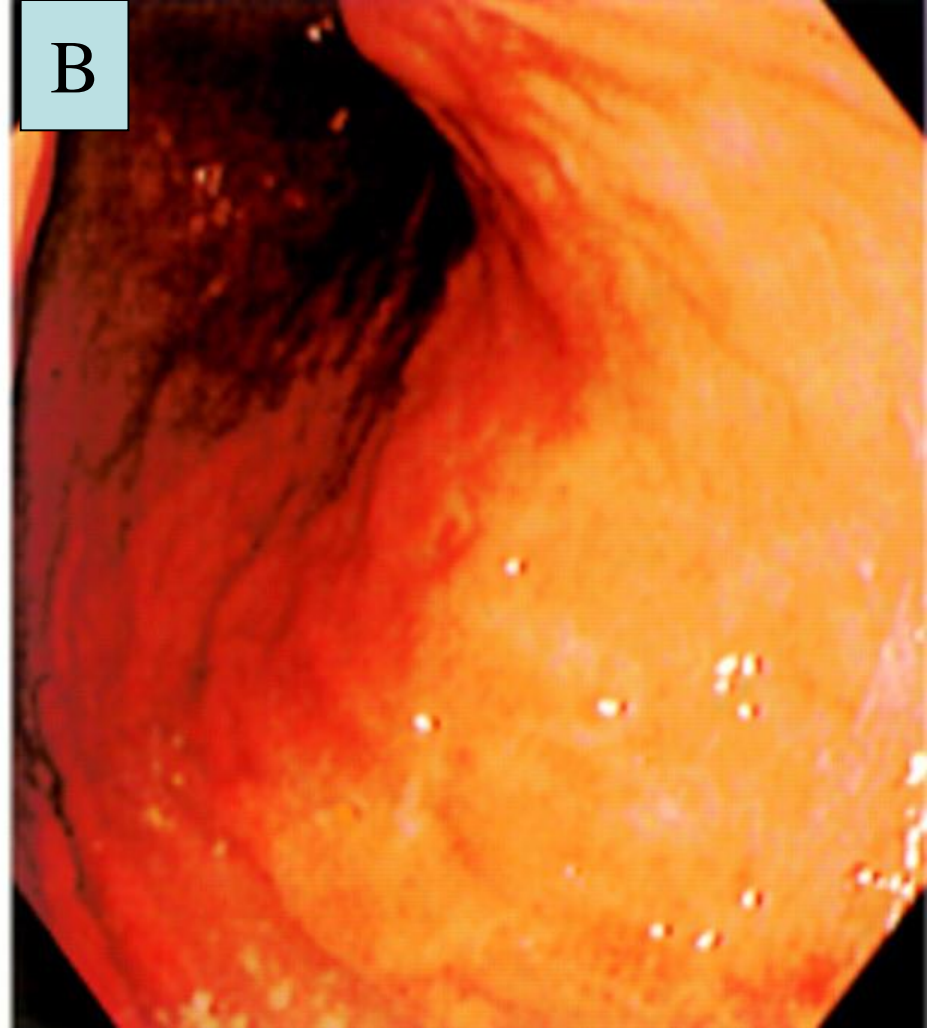
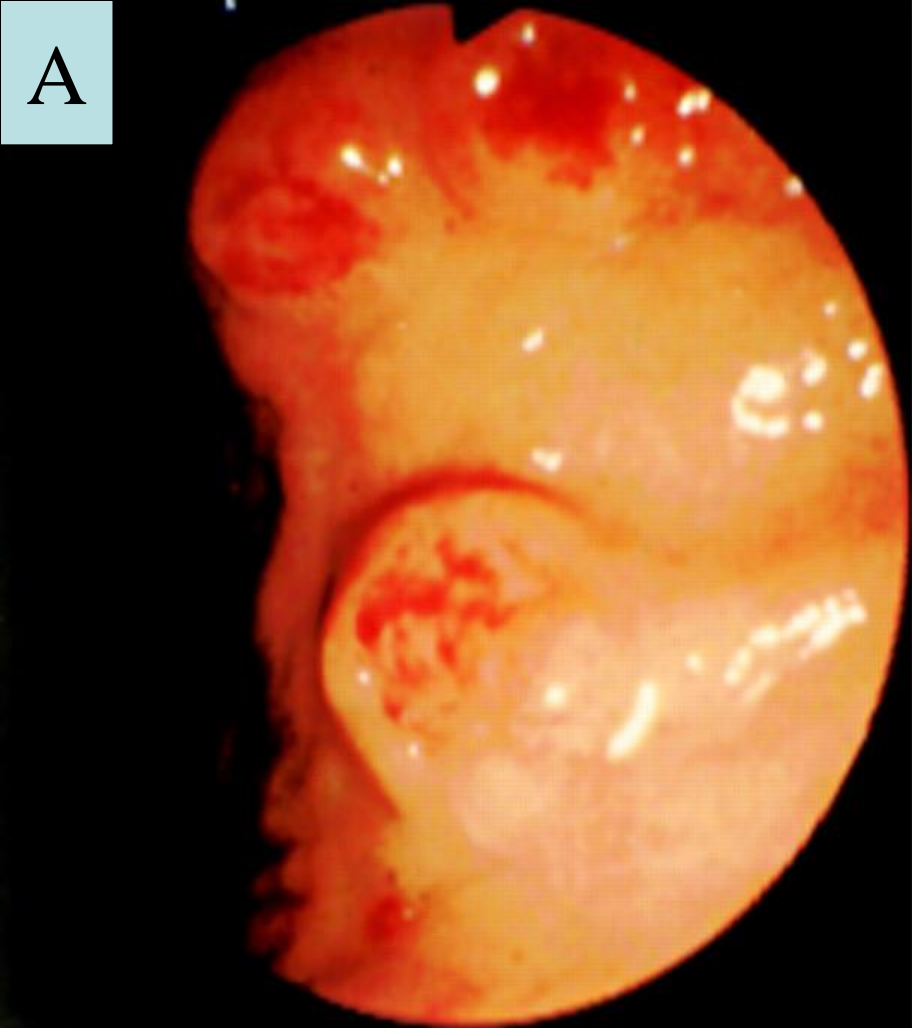
# A gyomor MALT-lymphoma molekuláris patogenezeise



# Antibiotikus kezelés non-Hodgkin lymphomákban

NHL típus	A megelőző gyulladás etiológiai tényezői	antibiotikum
Gyomor indolens MALT lymphoma	Helicobacter pylori	amoxicillin+chlarythromycin (+PPI) egy hétig
Mediterrán lymphoma (IPSID, immunoproliferative small intestinal disease)	Campylobacter jejuni	Tetracyclin 1g /d 6 hónapig Amoxicillin+chlarythromycin+metronidazol 5 hónapig
Cutan MALT NHL	Borrelia burgdorferi	doxycyclin (cefotaxim)
Conjunctivalis MALT lymphoma	Chlamydia psittaci	Doxycyclin 3 hétig





**A** Kezelés előtti endoscopia: multiplex polypoid léziók centralis erythematosus benyomattal a corpusban és a funduson

**B** 4 hónappal az eradikációs kezelés után a corpus és fundus lymphomás masszái jelentősen regrediáltak

Conjunctivalis lymphoma regressziója  
Chlamydia psittaci eradikációs kezelés  
hatására

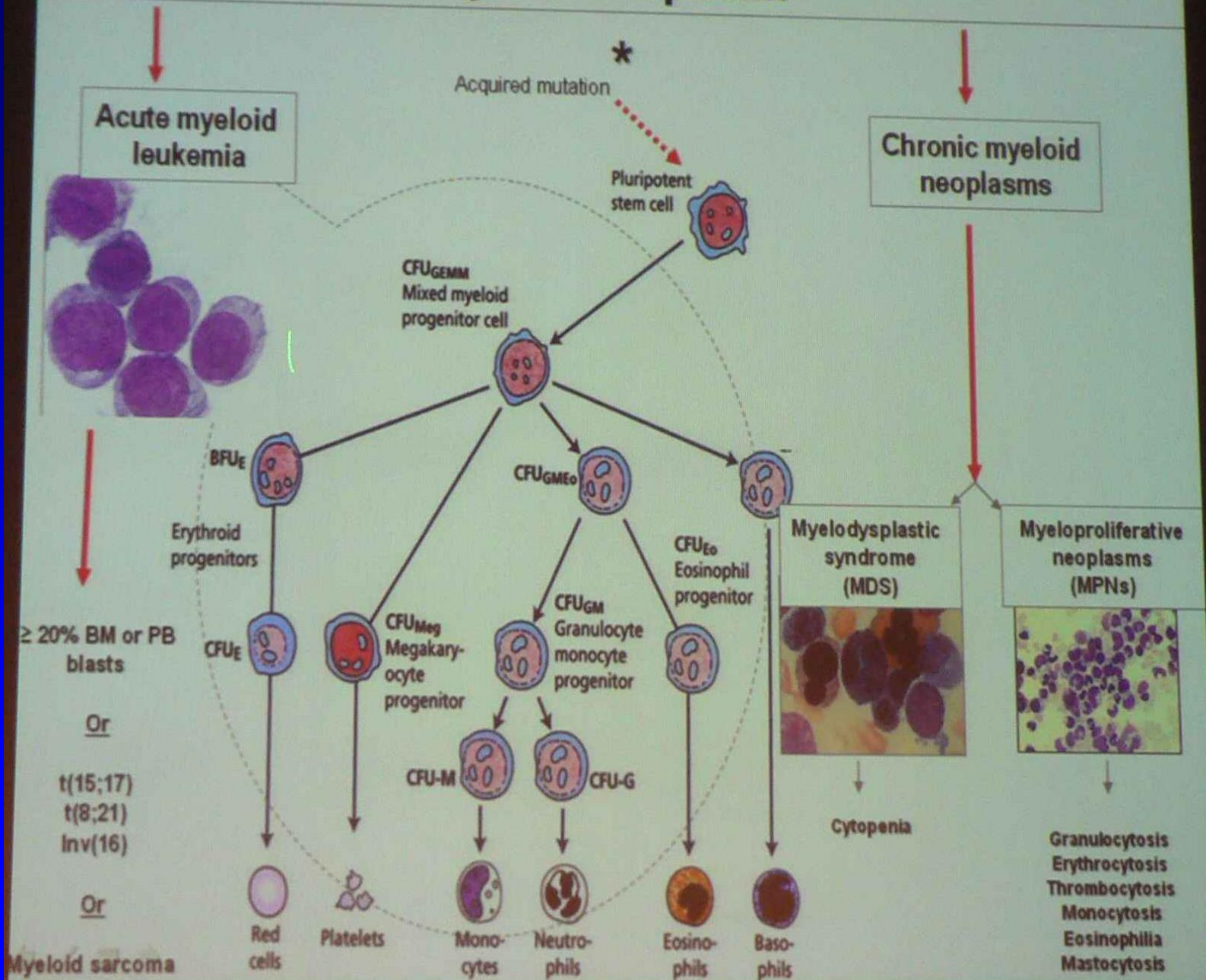
Conjunctivalis  
lymphoma Chlamydia  
psittaci eradikációs  
kezelés előtt

és 7 évvel később...





# Myeloid Neoplasms

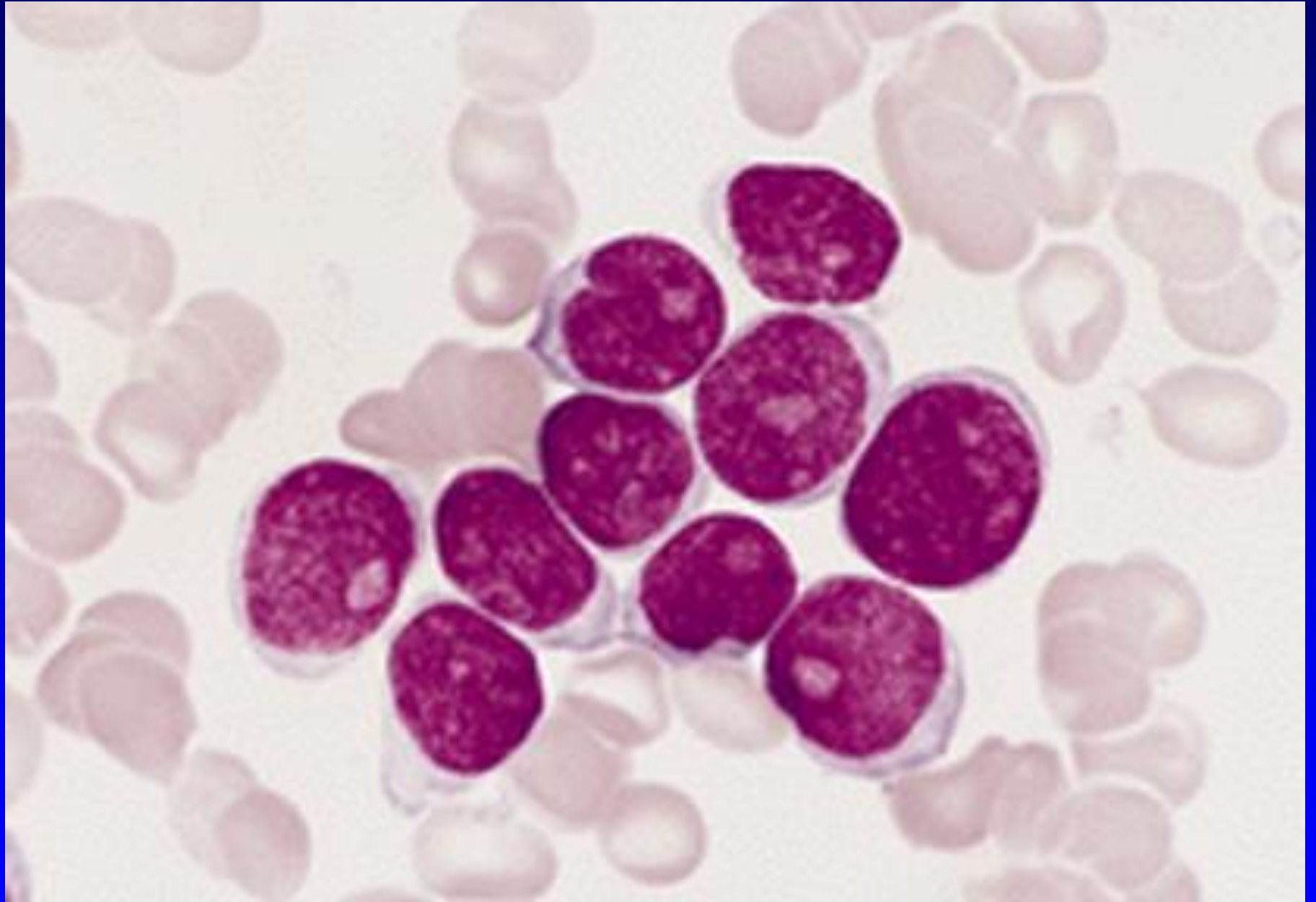


# Myeloid neoplasmák

## WHO klasszifikáció 2008

1. Akut myeloid leukemia
2. Myelodysplasia szindróma
3. Myeloproliferatív **neoplasmák**  
CML, PV, ET, PMF, CNL, CEL, HES,  
Szisztémás Mastocytosis (SM), MPN-U
4. Myelodysplasia/ Myeloproliferatív neopl.  
CMML, JMML, aCML, MDS/ MPN-U
5. PDGFR/ FGFR1 eltéréssel járó myeloid  
neoplasmák

## Akut myeloid leukémia, perifériás kenet



# AML tünetei

- Csontvelő elégtelenség
- Coagulopathia
- Leukocytosisal összefüggő tünetek
- Extramedulláris manifesztációk (granulocytás sarcoma)
- Metabolikus zavarok





# Csontvelőbiopsziás előkészítés: biopszia Yamshidi tűvel a spina iliaca post. sup területéről

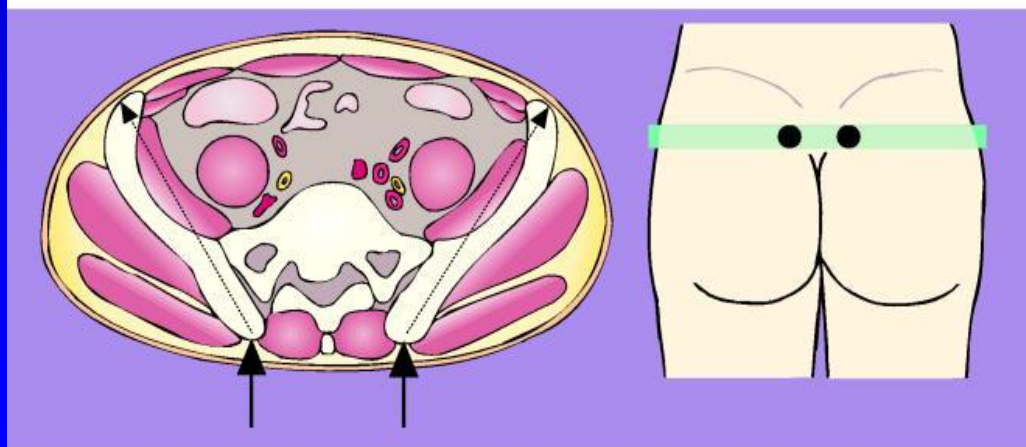
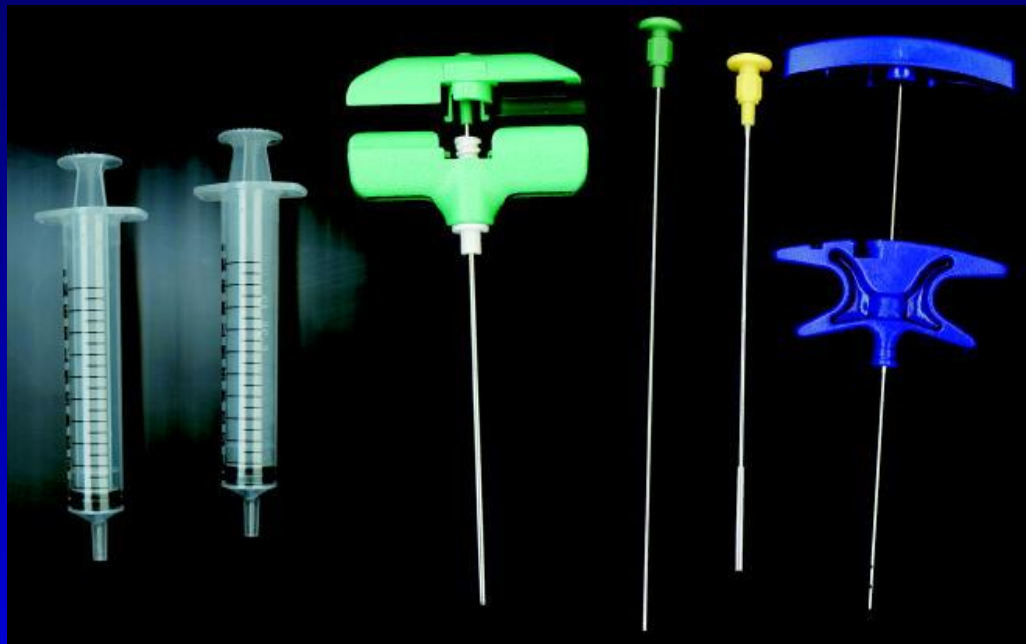


Fig. 1. Øverst: Fra venstre er vist aspirationssprøjter, TrapSystem™-knoglemarvsbiopsinål med en stilet delvist indsat, obturator til frigørelse af biopsien fra nålen (grøn) og sløde til frigørelse af biopsien fra knoglen (gul). Helt til højre ses Biomid-knoglemarvsbiopsinål, med distal perforation, som gør den velegnet til større aspirater. Nederst: Til højre er spinae iliacae posteriores superiores markeret. Til venstre ses et tværsnit caudalt fra. Stikretning fra spina iliaca posterior superior (solid pil) mod spina iliaca anterior superior (stiplet pil) sikrer korrekt adgang flere centimeter ind i spongiøst knoglevæv i crista iliaca. Tegning: L. Clevin.

## A csontvelő aspiratio és biopszia menete



## A csontvelő aspiratio és biopszia menete





## A csontvelő aspiratio és biopszia menete



# Lymphoproliferatív betegségek – diagnóziskor javasolt laboratóriumi vizsgálatok

- Kvalitatív vérkép – haemoszupuportáció igénye? neutropenia?
- Kézi perifériás kenet – blast / promyeloc. %?
- Kémiai vizsgálatok:
  - Se elektrolit, vesefunkció, májfunkció, húgysav (kezelés előtti funkcionális rezerv, tumorlysis?)
  - Albumin, összfehérje, Ca, P
  - LDH
  - Koagulációs paraméterek (APL, AML M5 – coagulopathia?)

# Az AML klinikai felosztása

- De novo

- Főleg fiatalok
- Derült égből
- Kromoszóma transzlokációk
- Kemokurabilis lehet

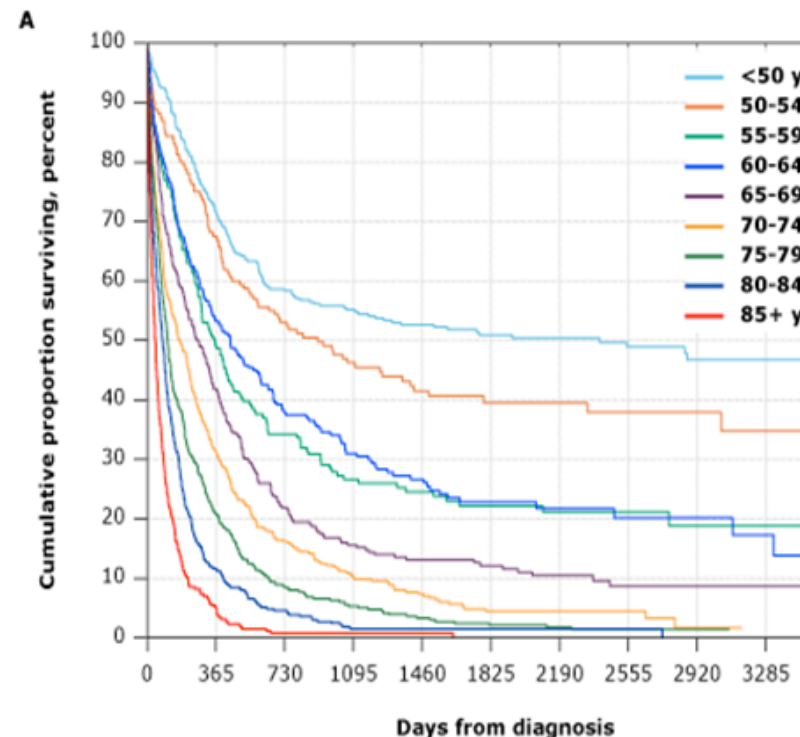
- Secunder

- Idősek betegsége
- Anamnézis !  
MDS,MPD,  
gyógyszer
- Numerikus és komplex aberrációk
- Legtöbbször fatális

# Akut myeloid leukémia

- A túlélés fő tényezői
- Életkor
- Citogenetika
- Molekuláris genetika

Overall survival according to age irrespective of management (Panel A, n = 2767), and patients with *novo* AML, fit for intensive treatment, and with WHO/ECOG performance status 0 to II (Panel B, n = 1229)



# Akut myeloid leukémia

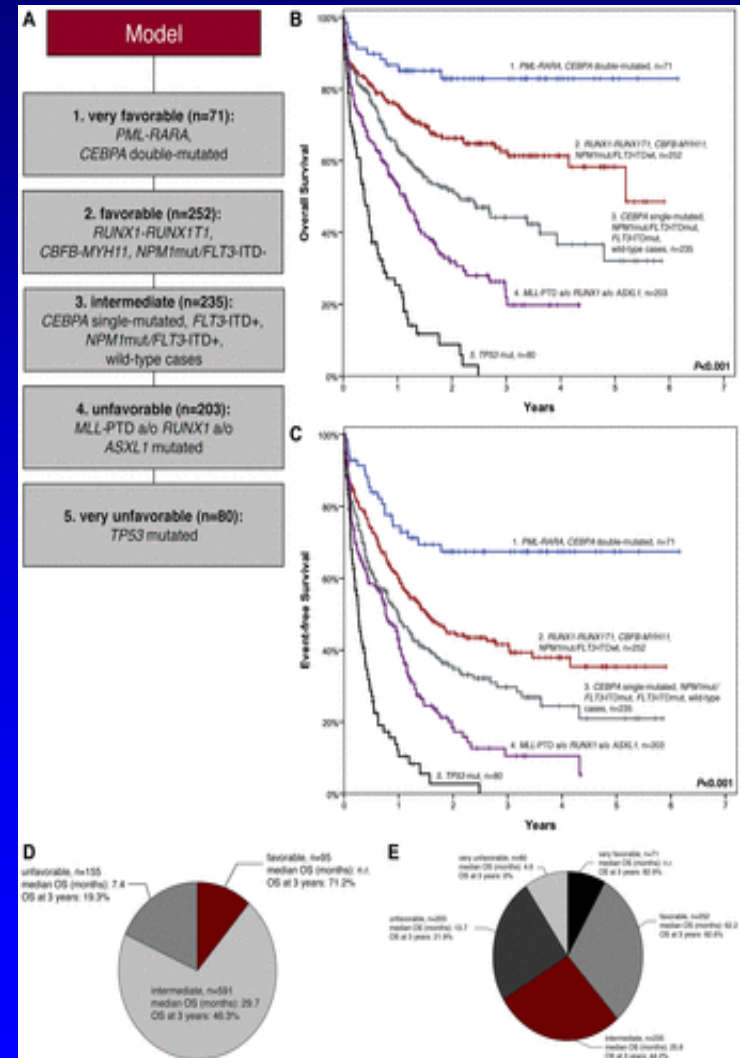
- A túlélés fő tényezői

- Életkor
- Citogenetika
- Molekuláris genetikai

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
	Mutated CEBPA (normal karyotype)
Intermediate-I•	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype)
	Wild type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype)
	Wild type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse $\Delta$
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
	t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	t(v;11)(v;q23); MLL rearranged
	-5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotype $\diamond$

# Akut myeloid leukémia

- A túlélés fő tényezői
- Életkor
- Citogenetika
- Molekuláris genetika



# AML kuratív célú kemoterápiás kezelése (60 alatti, 65, 70 ? éves kor alatt)

1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	<b>Cytarabin</b> <b>100-200 mg/m<sup>2</sup>/d</b> folyamatos iv. inf.
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--

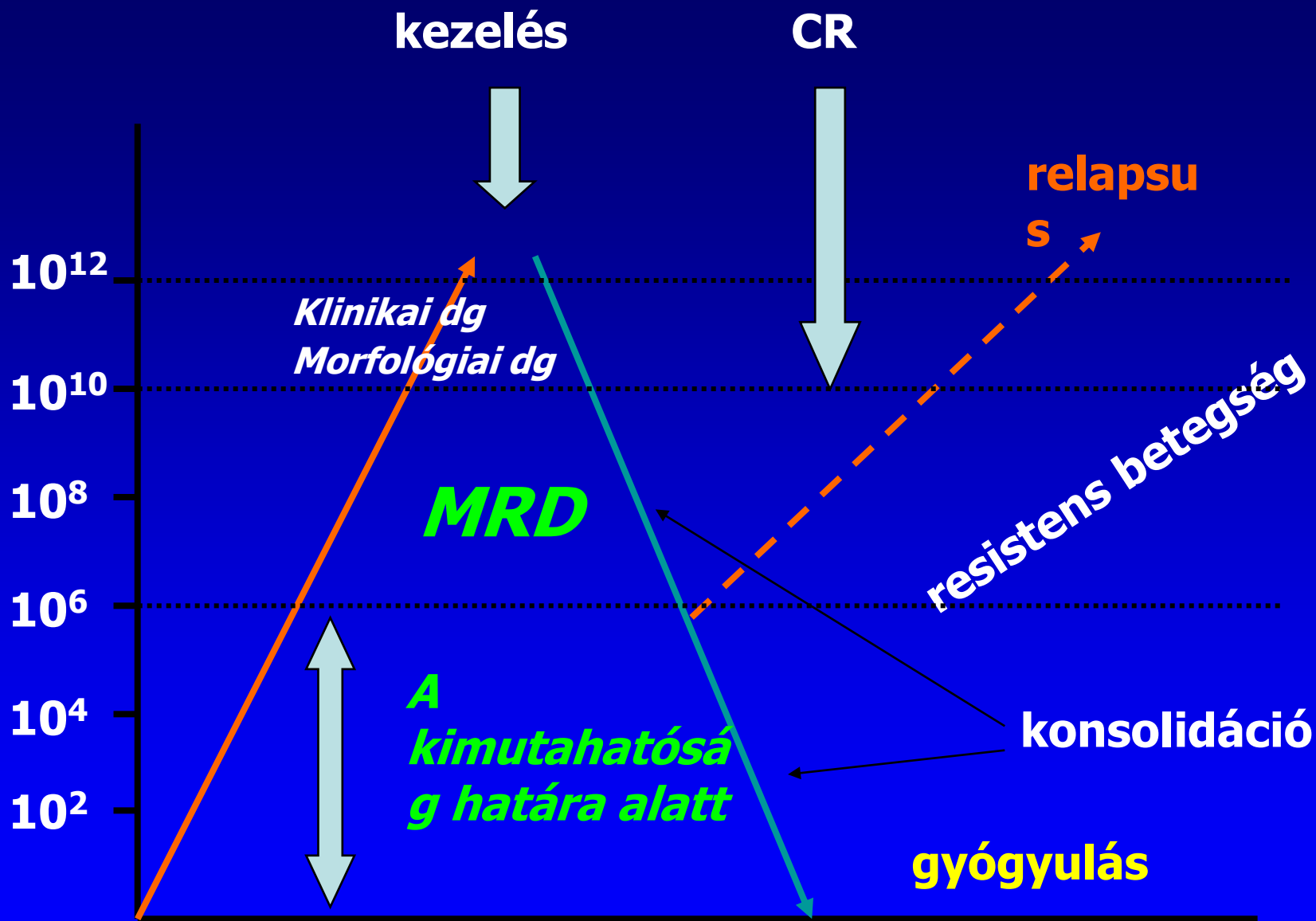
1. nap	2. nap	3. nap	<b>Anthracyclin: daunorubicin 60- (90)</b> <b>mg/m<sup>2</sup>/die</b>
--------	--------	--------	---

vagy idarubicin 10-12mg/m<sup>2</sup>/d,

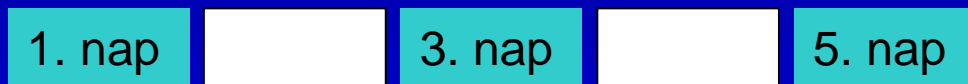
vagy mitoxantron 10-12mg/m<sup>2</sup>/d

- Indukciós kezelés: „7+3” kezelési séma





# AML kuratív célú kemoterápiás kezelésével elért eredmény konszolidálása



**3 g/m<sup>2</sup>/d Cytarabin**  
12 óra alatt bejutattva

- **Konszolidációs kezelés: 4 ciklus nagy dózisú cytarabin terápia (HiDAC)**

# Belgyógyászati szempontok érvényesítése az akut leukémia kezelésében

## Eastern cooperative oncology group (ECOG, Zubrod) performance scale

Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work
2	Capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about >50 percent of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair >50 percent of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry out any selfcare; totally confined to bed or chair

Excerpted from Oken, MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.



## Modified Charlson comorbidity index

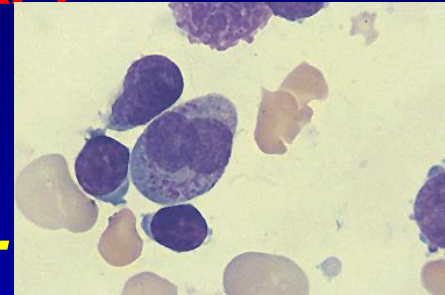
Comorbid condition	Point
Myocardial infarction	1
Heart failure	1
Cerebrovascular disease	1
Ulcer	1
Hepatic disease (mild)	1
Diabetes (mild or moderate)	1
Pulmonary disease (moderate or severe)	1
Connective tissue disease	1
Diabetes (severe with end-organ damage)	2
Renal disease (moderate or severe)	2
Solid tumor (without metastases)	2
Hepatic disease (moderate or severe)	3
Solid tumor (with metastases)	6
<b>Total score</b>	

Etienne, A, Esterni, B, Charbonnier, A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109:1376. Copyright © 2007 American Cancer Society. This material is reproduced with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

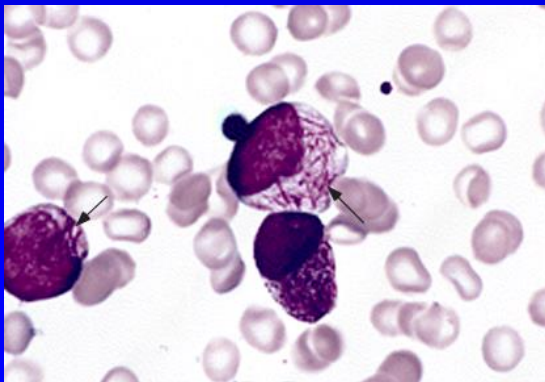


- APL: t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

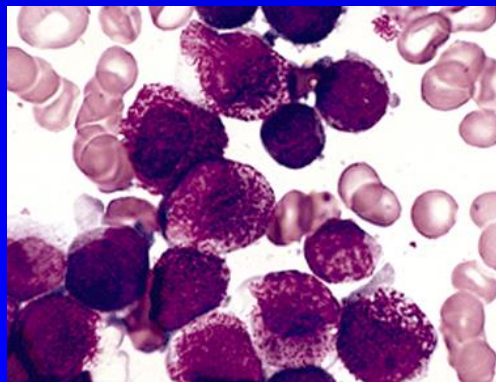
*Akut promyelocytás leukémia (APL).*



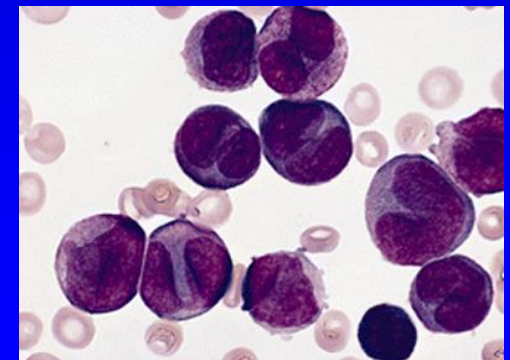
*külön entitásként kezeljük, mivel mind prognózisát (időben felfedezett betegség esetén kiváló), mind kezelését tekintve erősen eltér a többi AML-től.*



M3 fagottsejtekkel



Hypergranuláris M3



Hypogranuláris M3

**Leukoerythroblastos vérkép  
MDS/PMF talaján kialakult akut  
myeloid leukémiás betegben**

Interaktív megközelítés

# Kórelőzmény

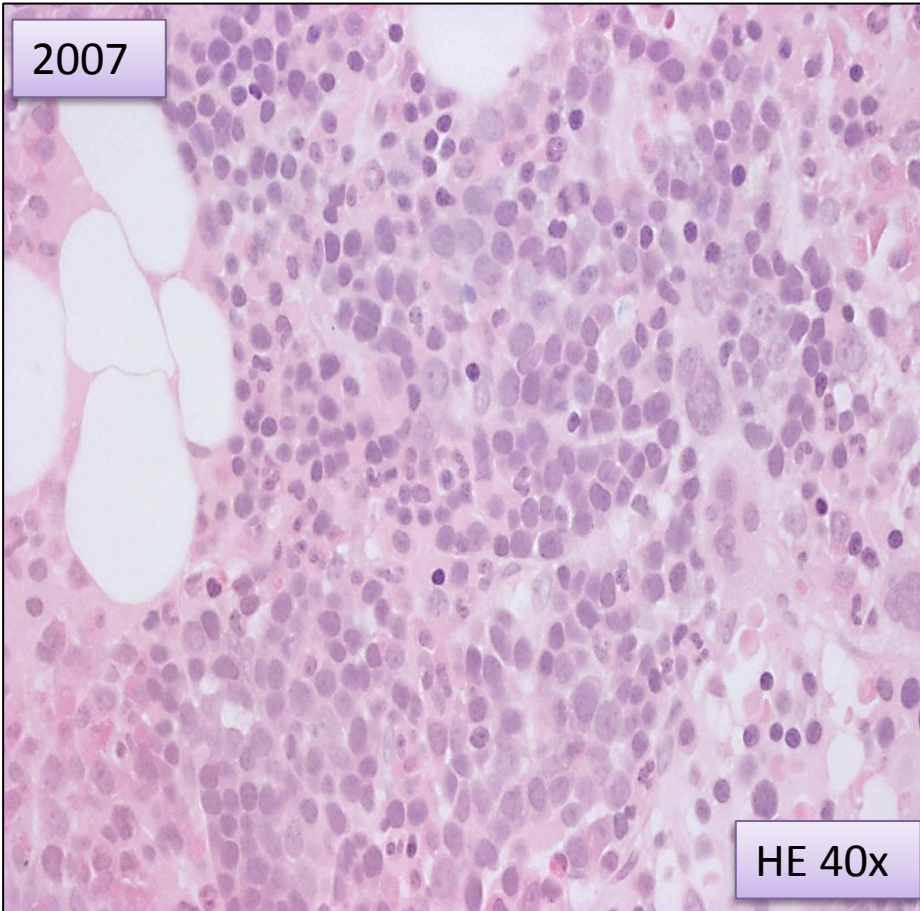
- **Nőbeteg, 54 éves (diagnóziskor)**
- Gyermekkorában recurrens pharyngitis
- 1959-ben tonsillectomia
- 1983-ban mumpsz (fiától)
- 1985-ben ovariectomia jobb oldali ovarium cysta miatt
- 1985-ben appendectomia
- 1991-ben varicella

# Diagnózis

- 2007 őszén bizonytalan hasi fájdalmak
  - Hasi ultrahangon extrém splenomegalia
- 2007.10.31. crista biopszia:
  - Mindhárom sejtvonalat érintő dysplasia
  - Megaloblastoid erythropoiesis (normál szérum folsav- és B12-szint)
  - Jelentős fokú, csontvelőt beszűrő fibrosis
  - 10-15% körüli csontvelői blaszt szaporulat

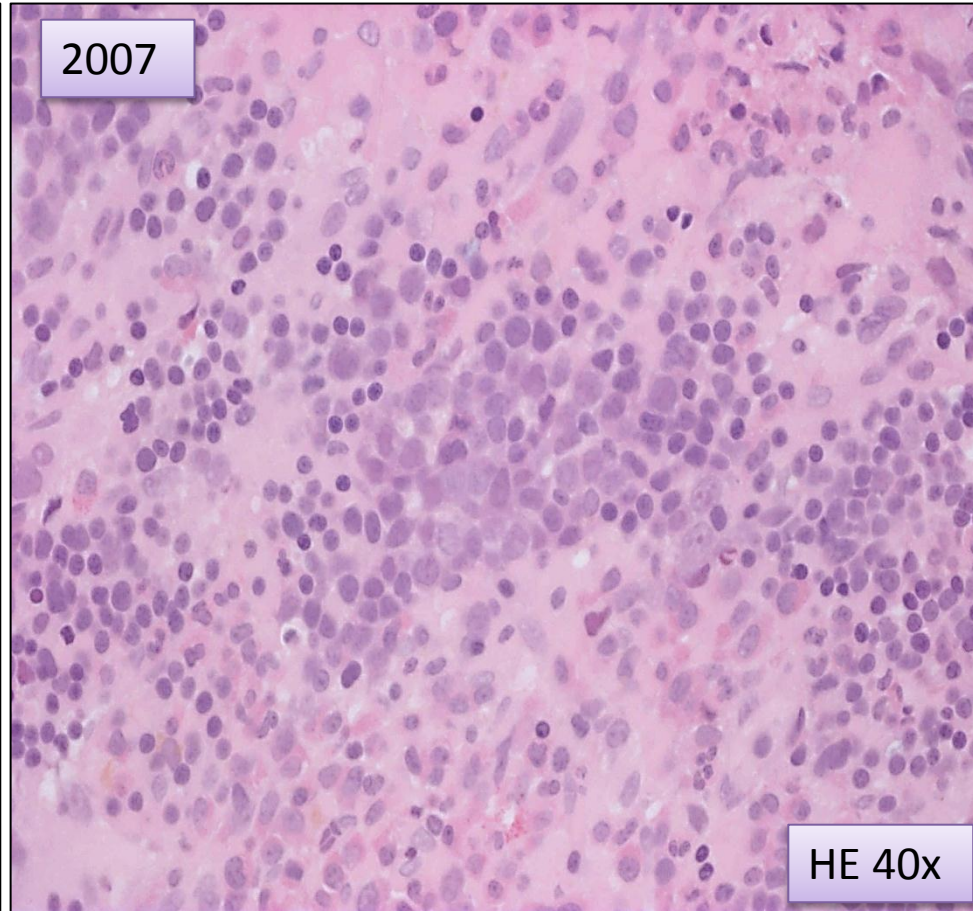


2007



HE 40x

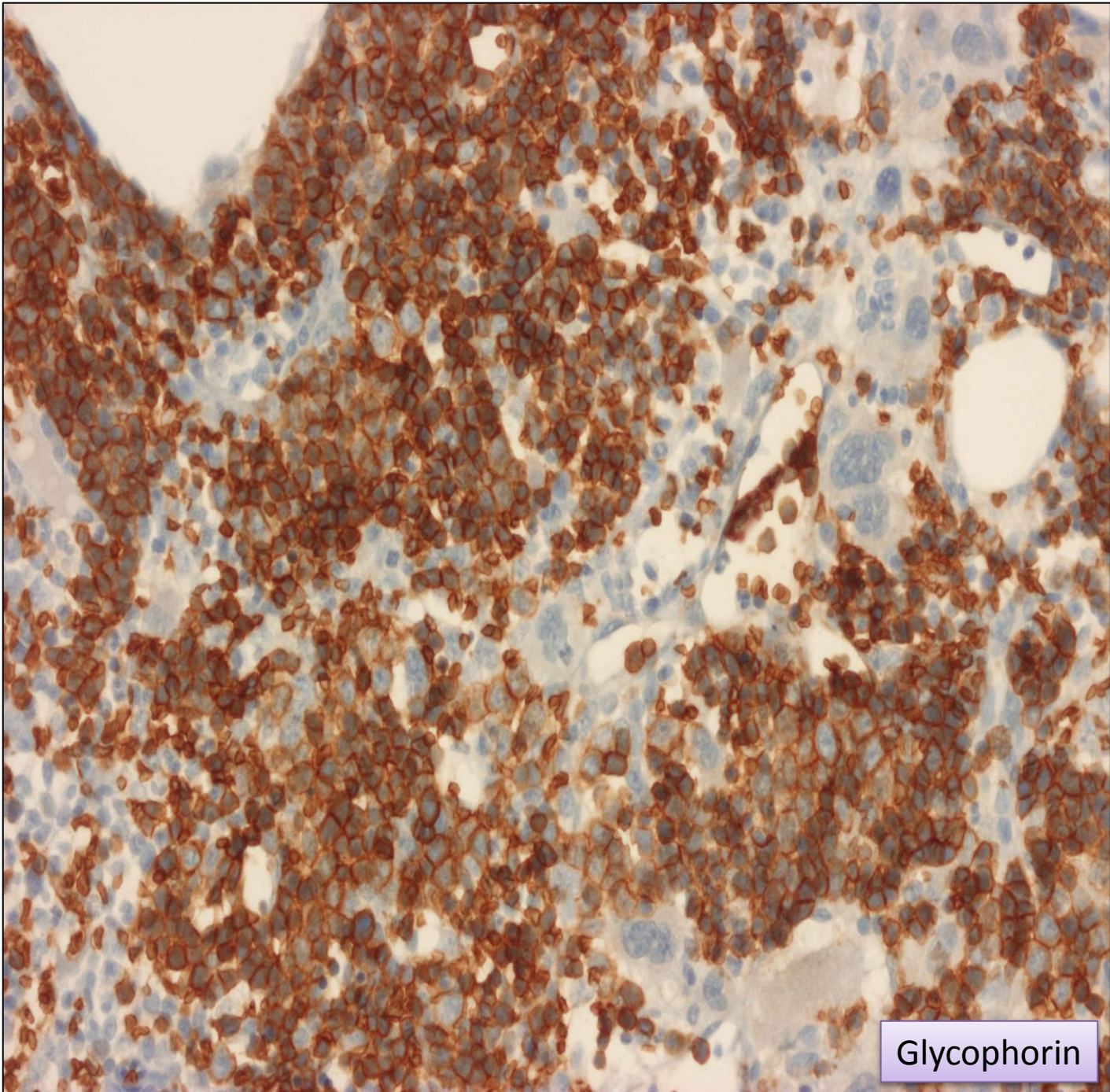
2007



HE 40x

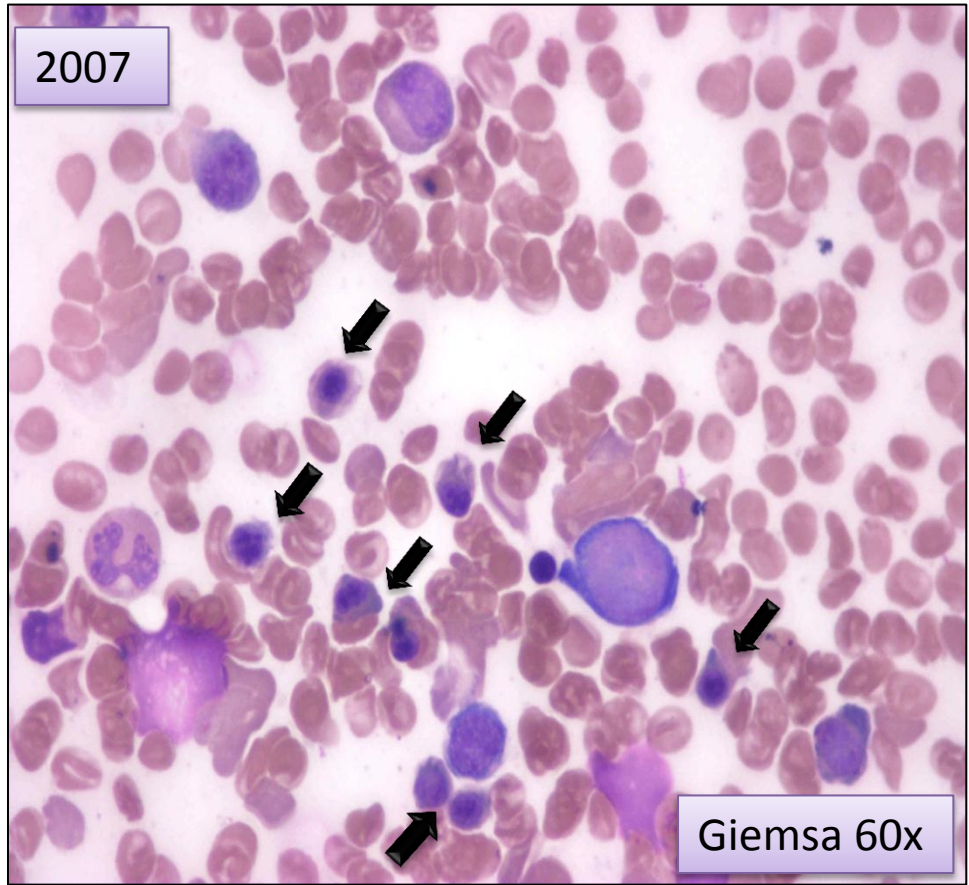
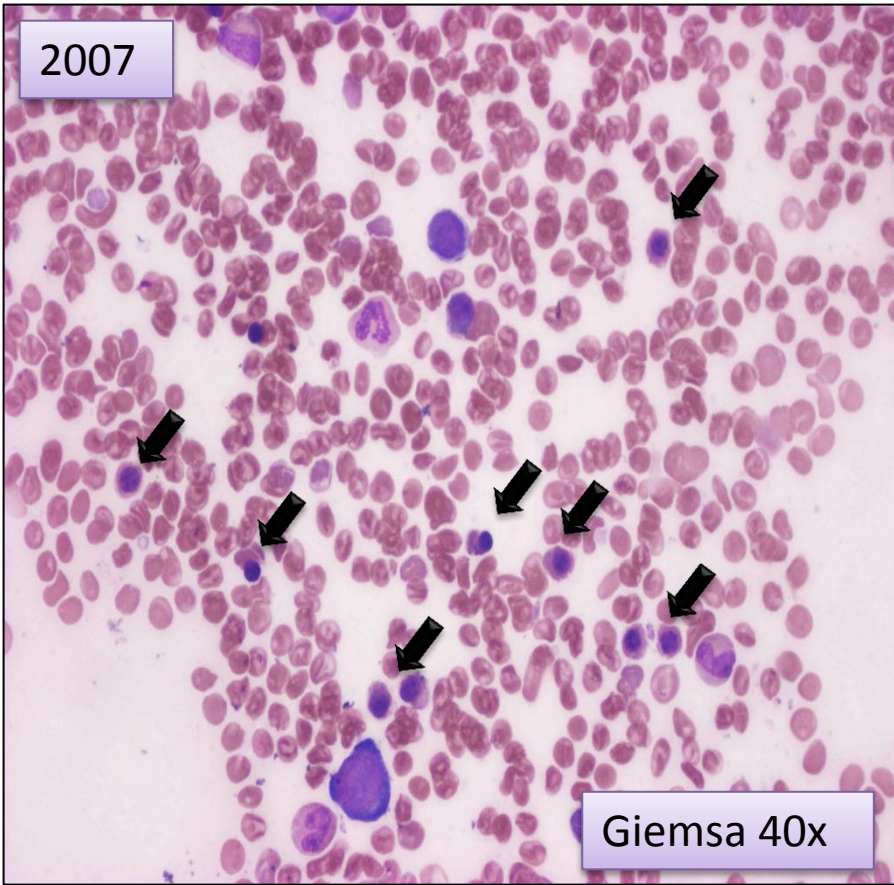
Myelodysplastic/myeloproliferatív megbetegedés, nem osztályozható, blastszaporulattal (10-15%). Megaloblastos -normoblastos erythroid hyperplasia.





Glycophorin





Normoblastos erythroid hiperplasia.

↙ Normoblast

# Kezelés

- 2008 januárjában végzett crista biopszián **blasztarány már >20%**.
- PDGFR $\beta$  receptor átrendeződés jött szóba
  - 5q31-33 régió FISH vizsgálattal negatív, ezért **imatinib kezelés nem végzendő**.
- **4 hónapig csak palliatív kemoterápia**, mivel a beteg nem egyezett bele a kuratív célú kezelés megkezdésébe .

# Kezelés II.

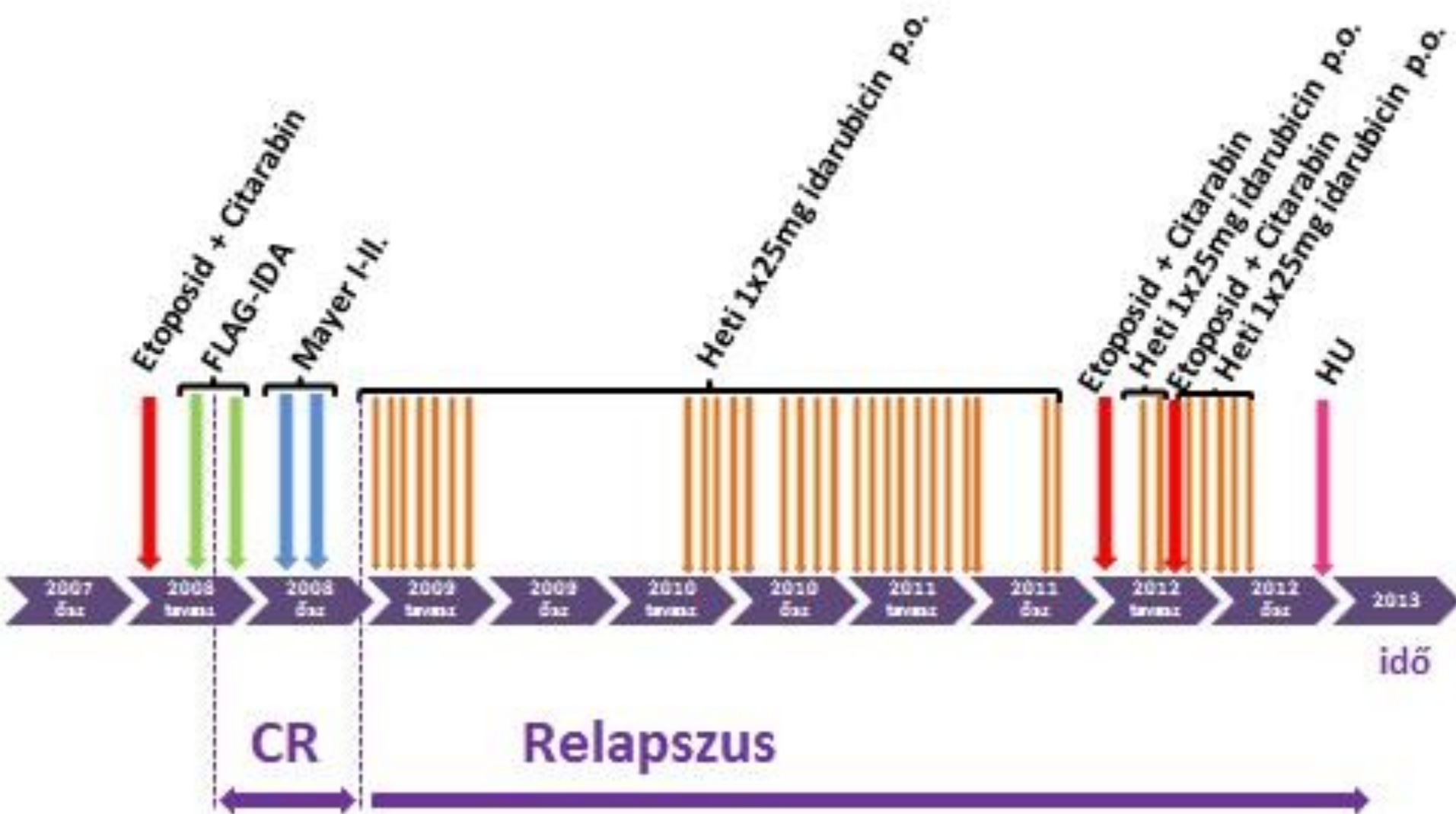
- 2008. májusában **indukciós kezelés FLAG-IDA** protokoll szerint – apláziát követően **20-30% blaszt**
- 2008. júliusában **újabb FLAG-IDA indukció – CR** eredménnyel
- **Két ciklus** konszolidációs kezelés magas **dózisú citarabinnal** – továbbra is **CR áll fenn**
- 2009. januárjában a Semmelweis Egyetem I. Számú Sebészeti Klinikáján **splenectomia**

# A betegség további lefutása

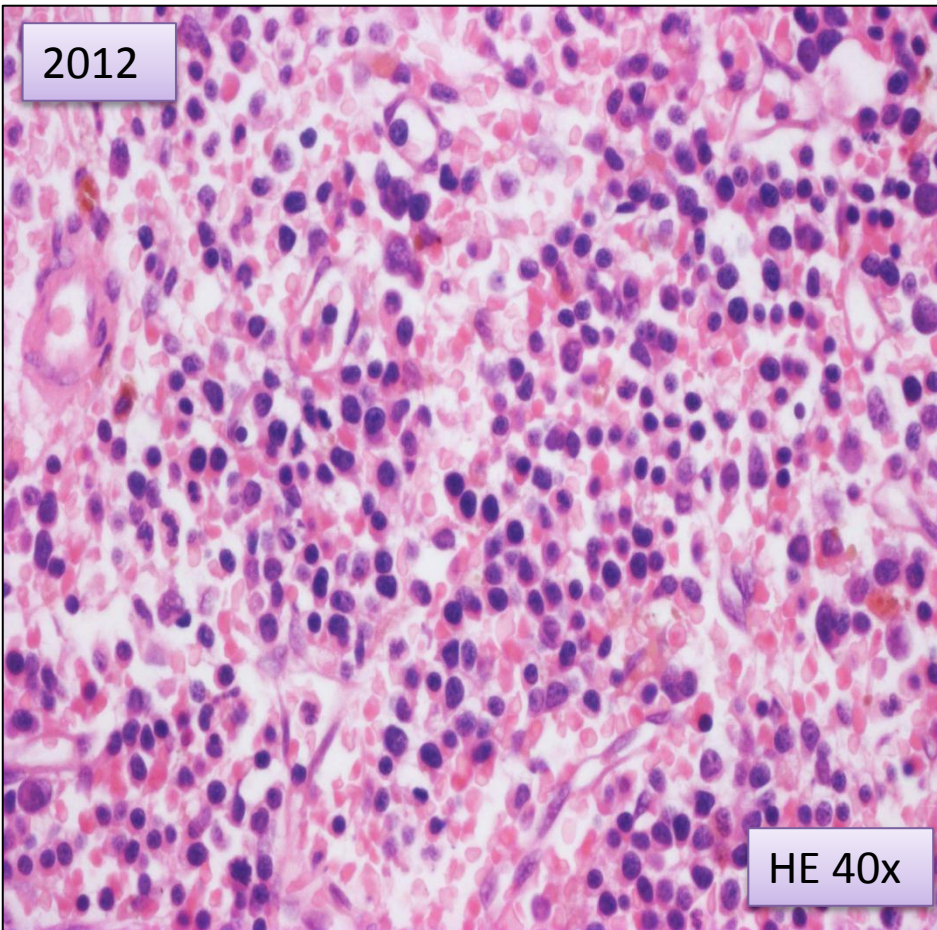
- **2009. februárjában remisszió**
- A beteget **hematopoietikus őssejtátültetési** listára terjesztettük fel:
  - A beteg fivére nem alkalmas donornak
  - **Nem találtak megfelelő idegen donort a kezelés alatt**
- A betegség korábbi **myeloproliferatív/ myelodiszplastikus** jellege továbbra is fennáll
- A betegség továbbra is „**smouldering AML**” viselkedését mutat
- Rendszeres **szupportív kezelés** (transzfúziók)
- **Palliatív terápia mellett a relapszust követően 47 hónapos túlélés**



# A beteg kemoterápiás kezelése

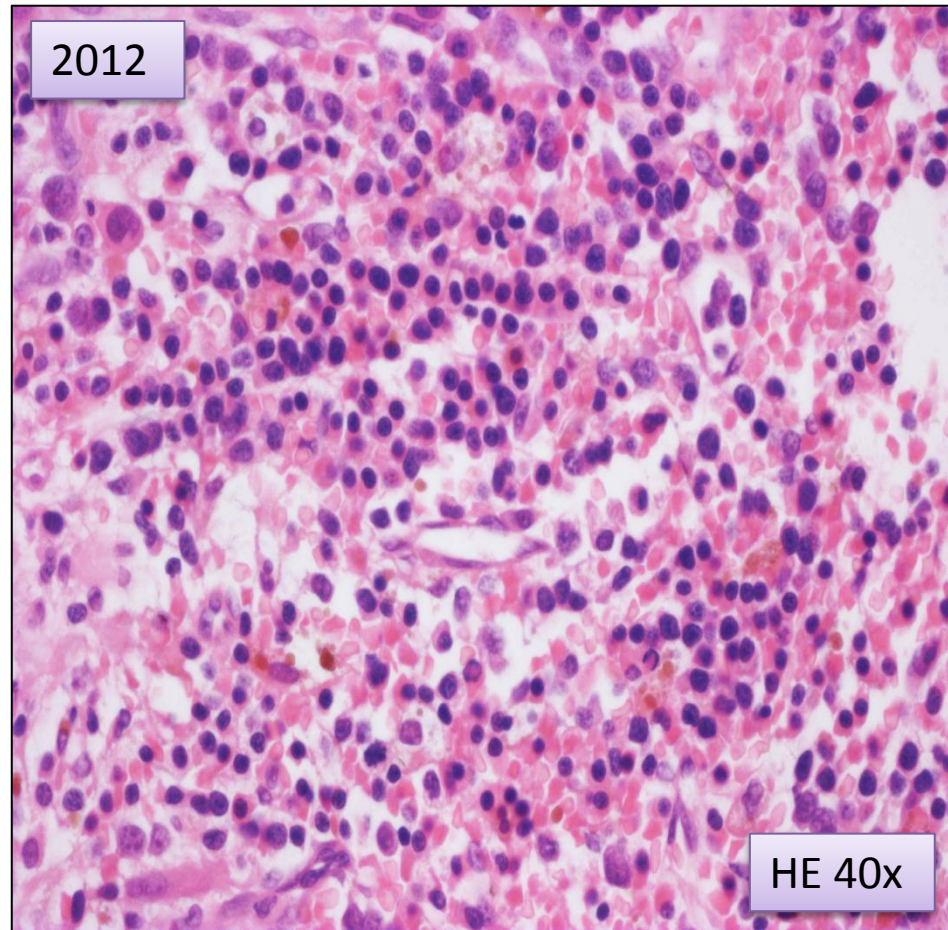


2012



HE 40x

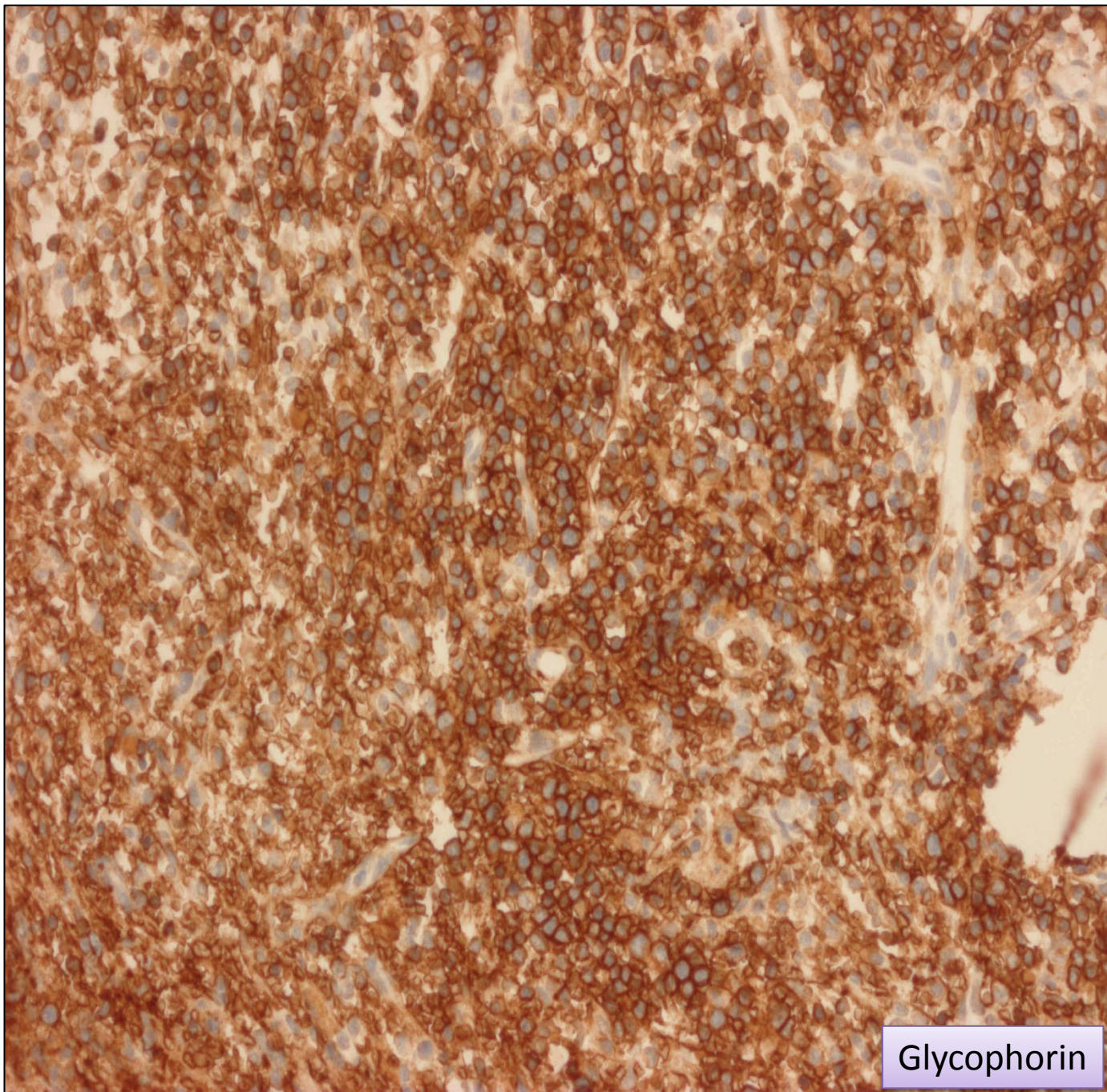
2012



HE 40x

Myelodysplasias szindróma, három vonalas dysplasiával, extrém mértékű normoblastos erythroid hyperplasiával, blastszaporulat nélkül.

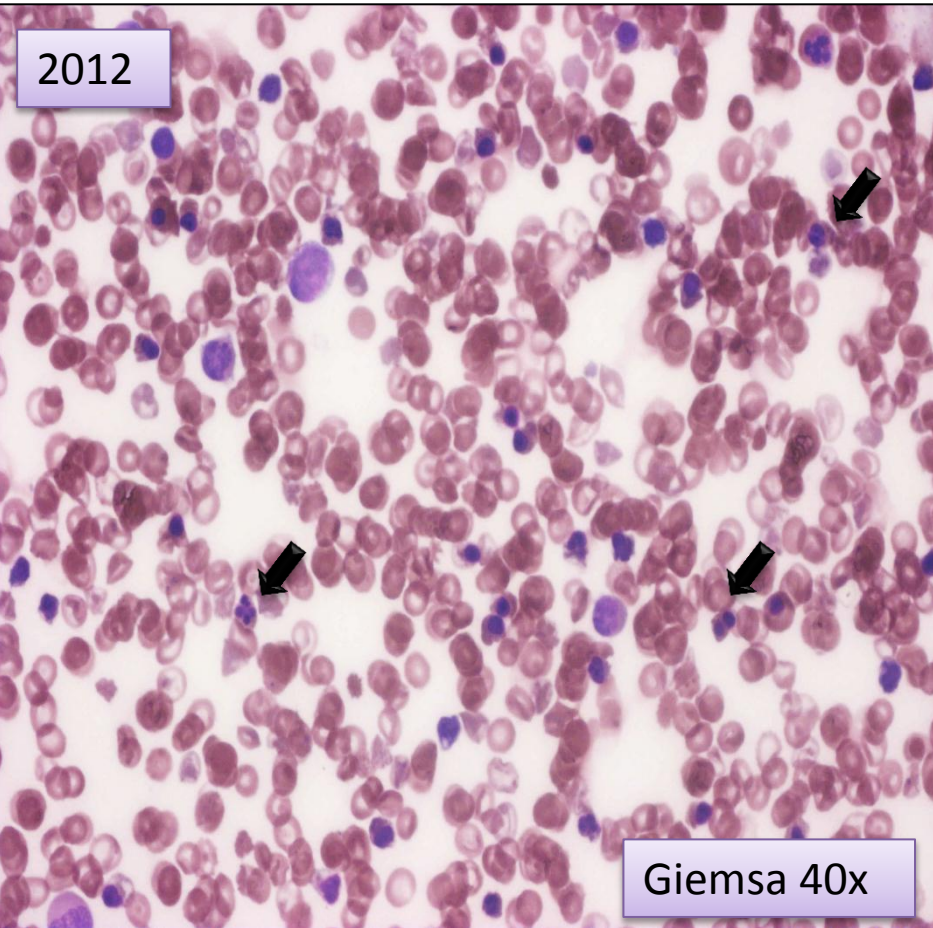




Glycophorin

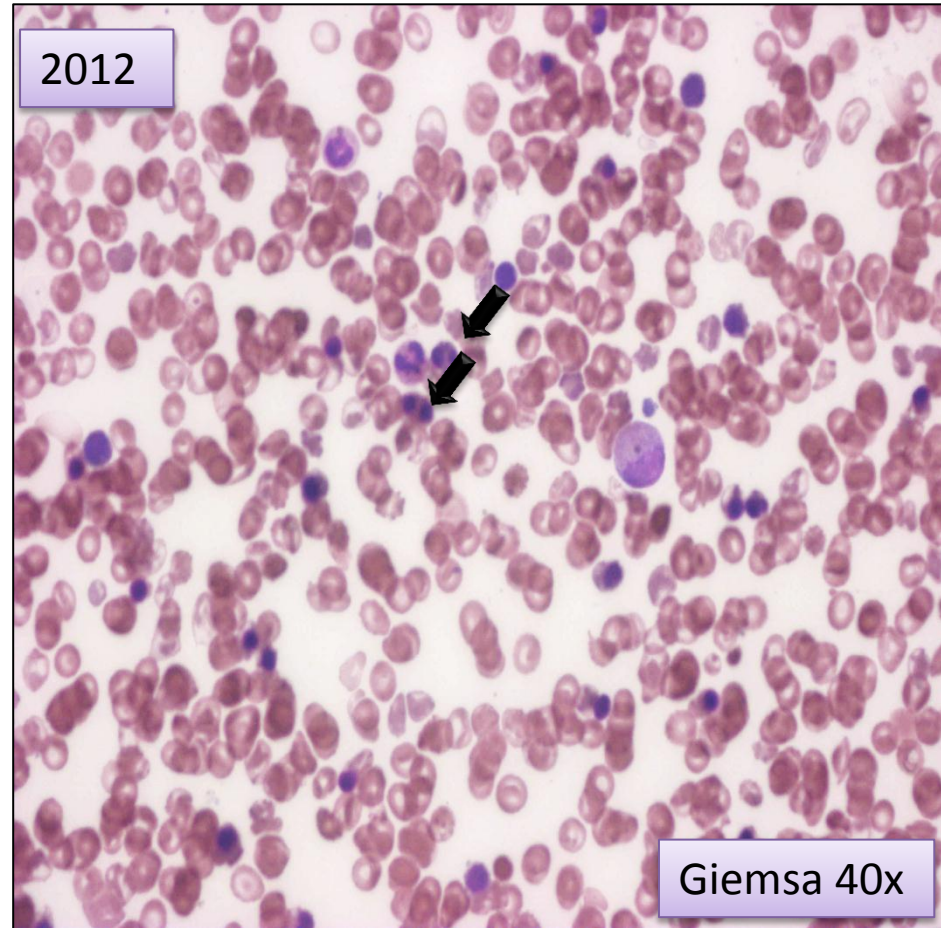


2012



Giemsa 40x

2012



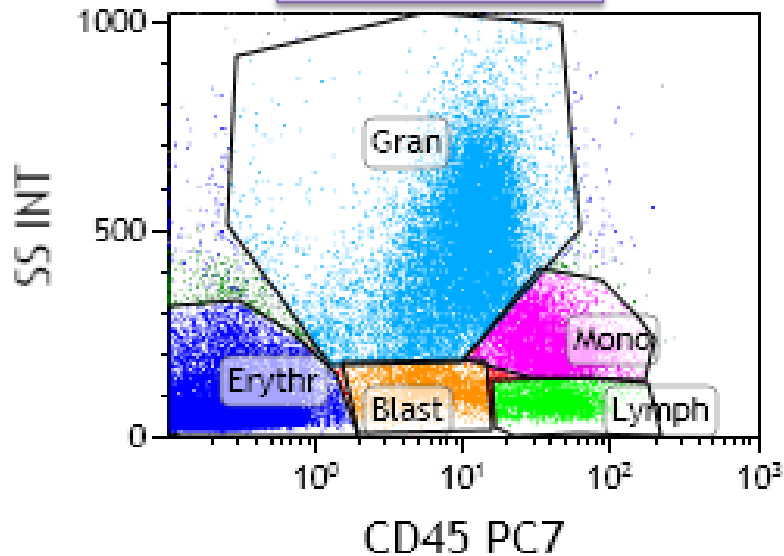
Giemsa 40x

Normoblastos erythroid hyperplasia, súlyos dysplasiás vonásokkal.

↙ Dysplasticus, kétmagvú, hasadt magvú erythroidok

2012

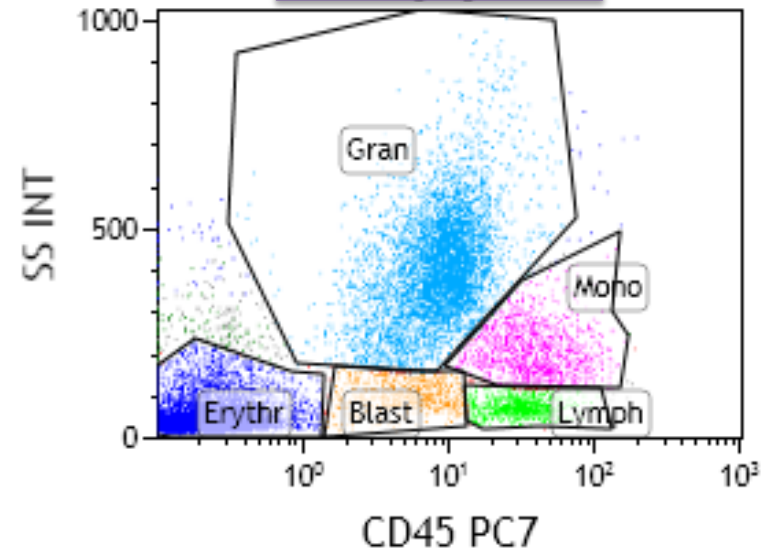
Perifériás vér



Gate	Number	%Total	%Gated
All	100 000	100,00	100,00
Blast	2 404	2,40	2,40
Erythr	67 943	67,94	67,94
Gran	19 772	19,77	19,77
Lymph	3 370	3,37	3,37
Mono	5 630	5,63	5,63

Magvas erythroid: 68%

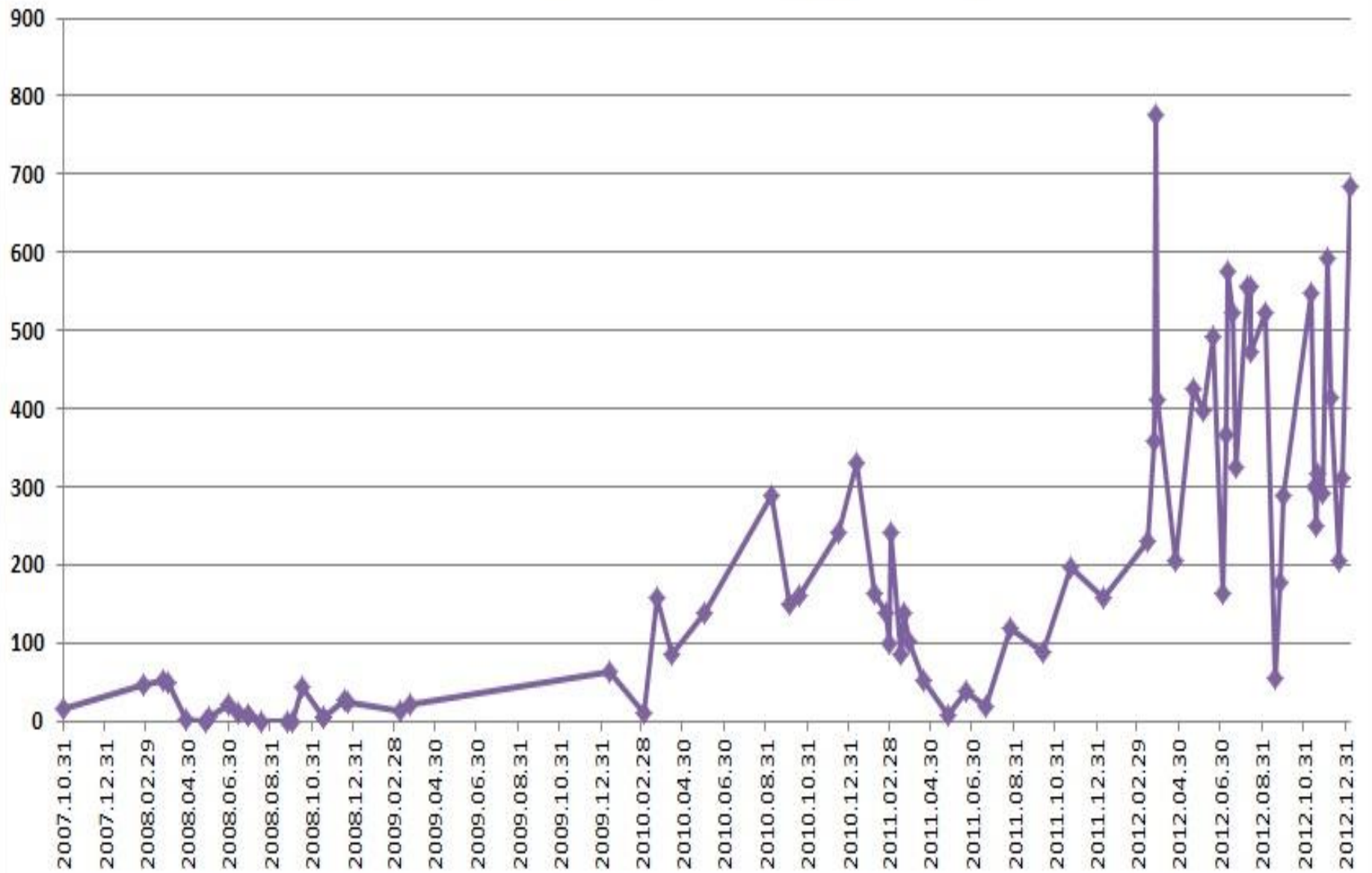
Csontvelő



Gate	Number	%Total	%Gated
All	19 977	99,89	100,00
Blast	569	2,85	2,85
Erythr	11 872	59,36	59,43
Gran	5 376	26,88	26,91
Lymph	760	3,80	3,80
Mono	1 010	5,05	5,06

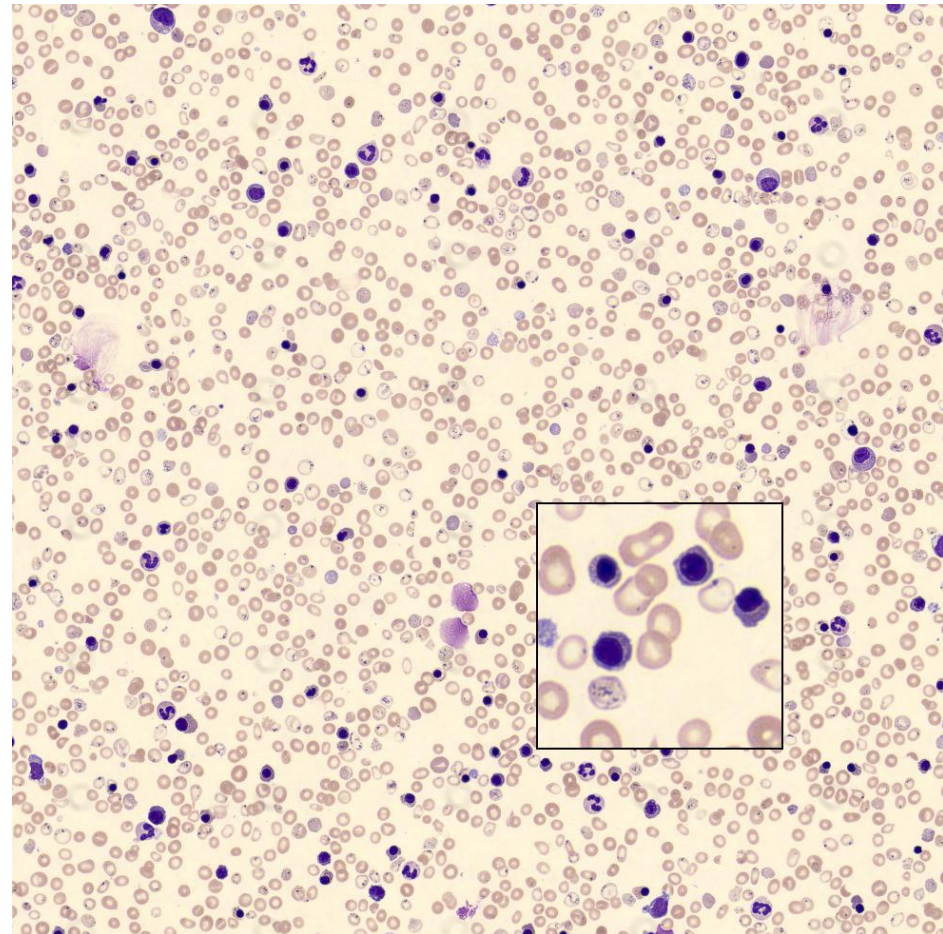
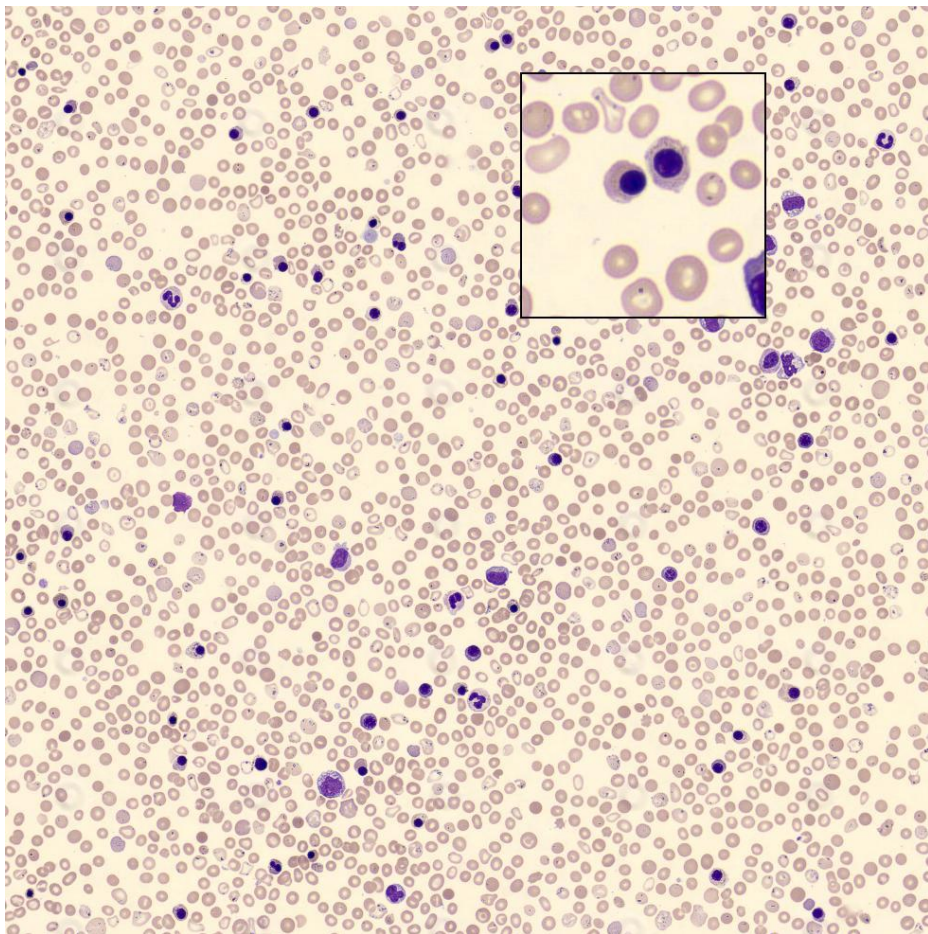
Magvas erythroid: 59%

## Perifériás normoblast szám (/100 fvs)



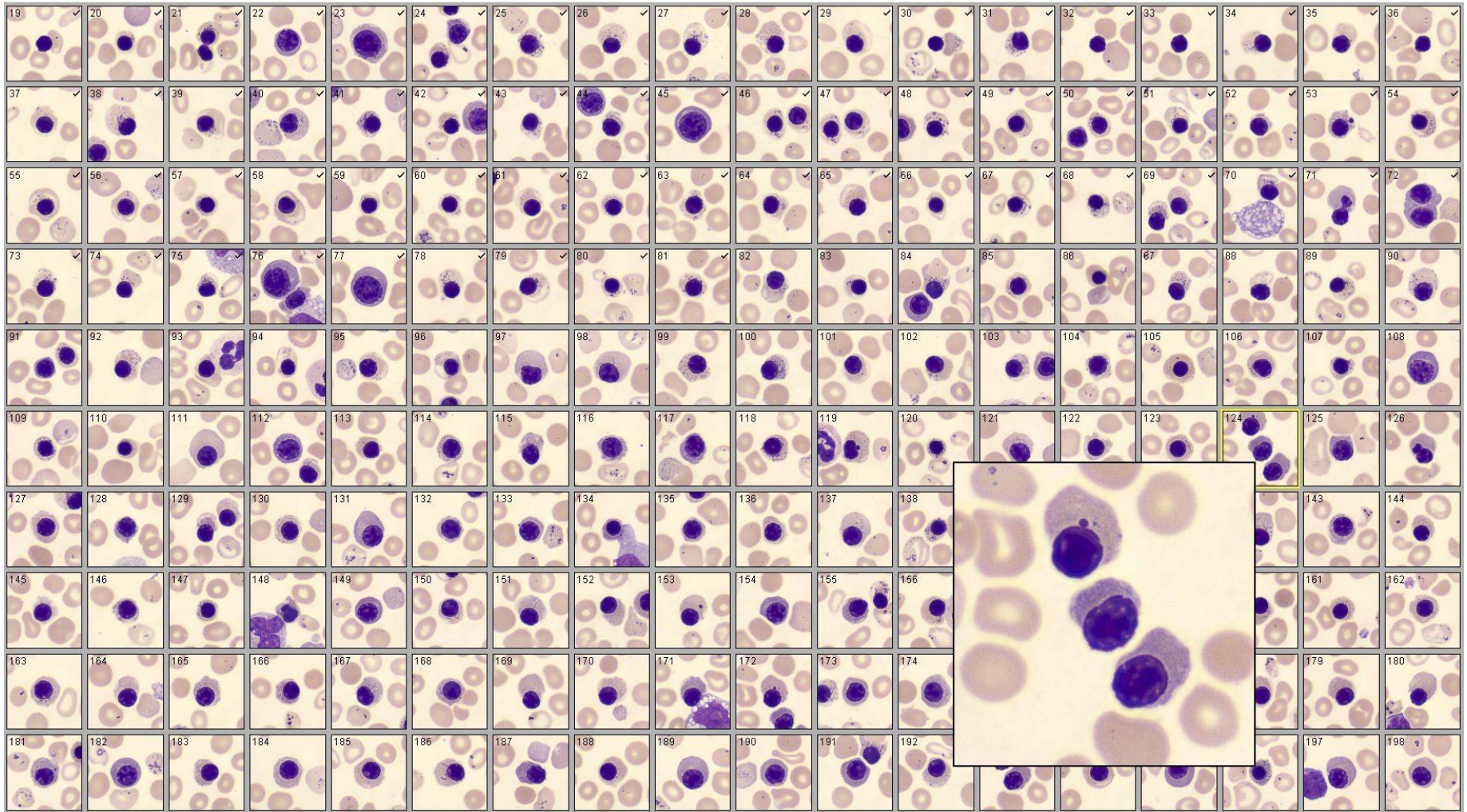


# Leukoerythroblastosis a perifériás vérképpen



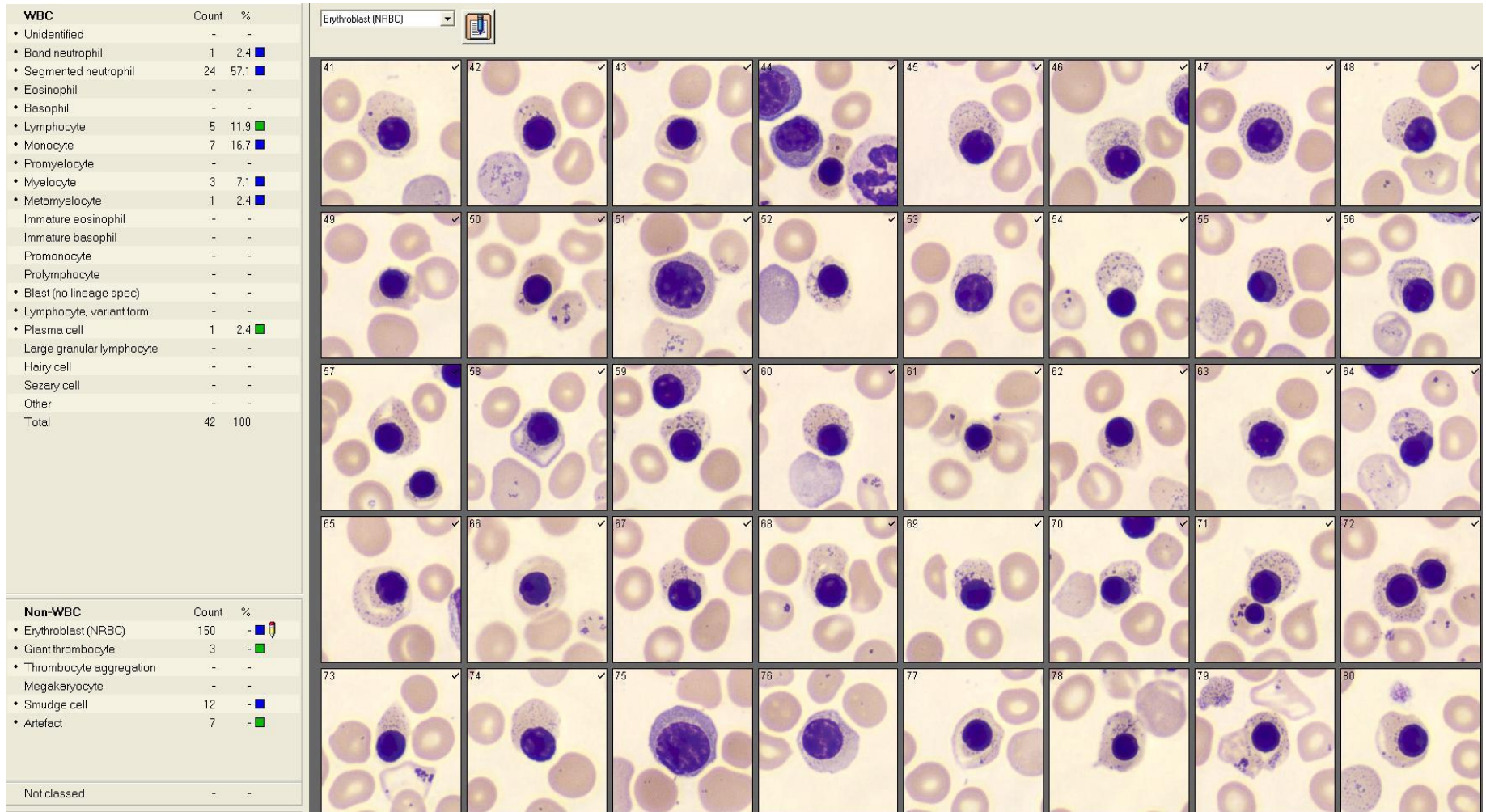


# A CellaVision™ program által kiválogatott erythroblastok



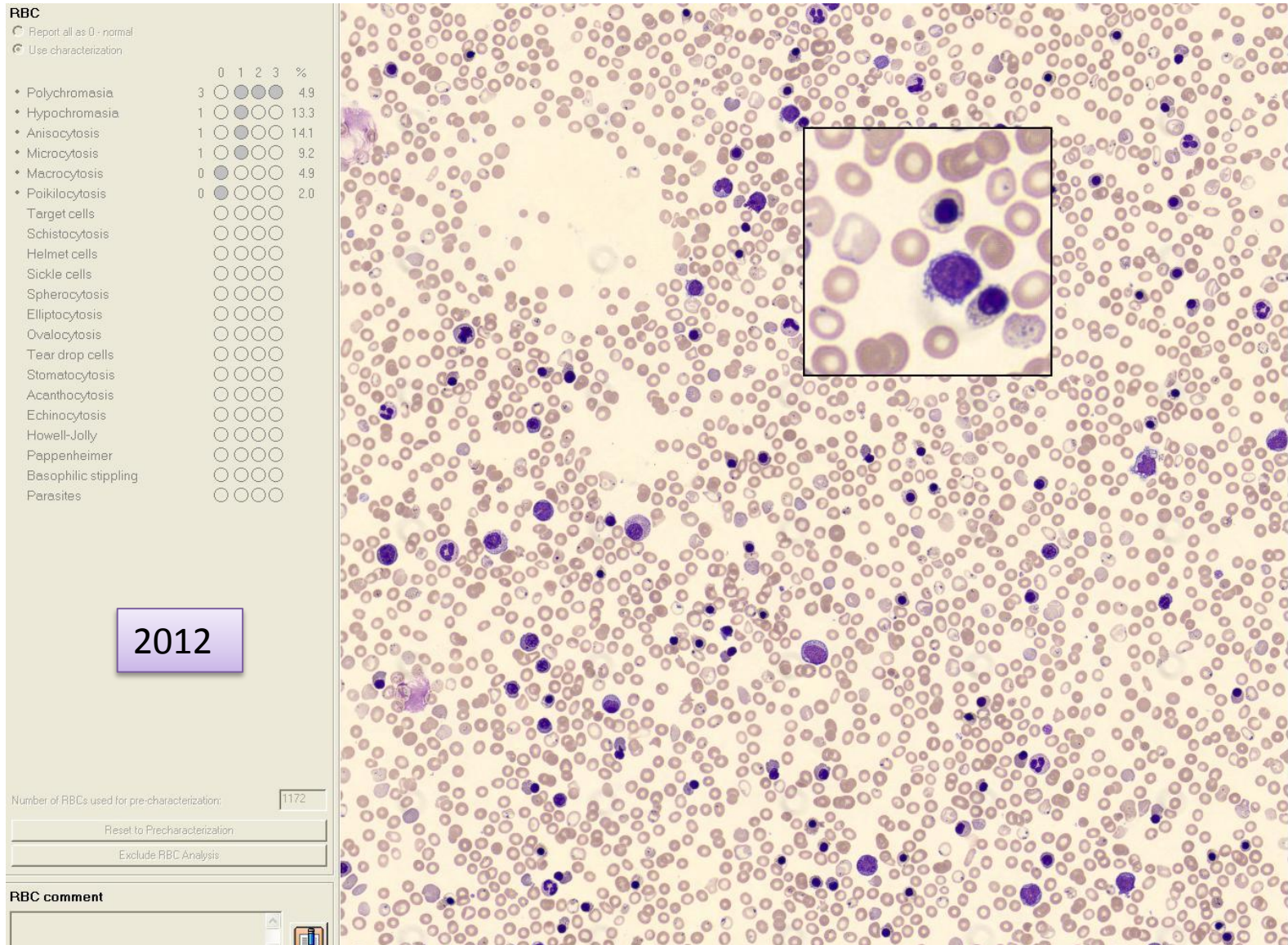


# A cellavision program által kiválogatott erythroblastok és magvas vörösvértestek

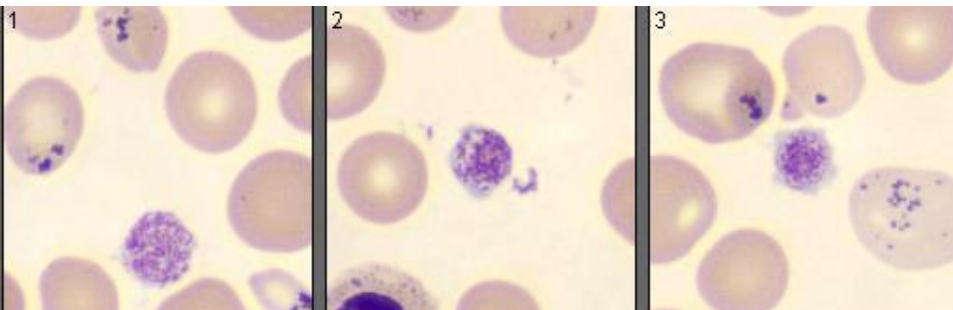




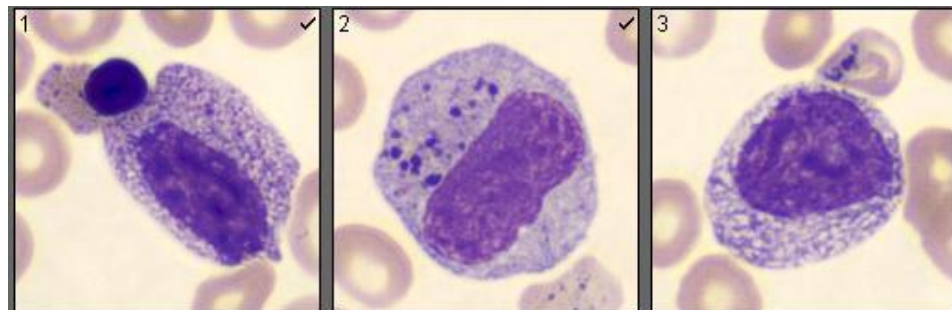
# A legutóbbi vérkép – erythroblastok és nagyszámú myeloblast



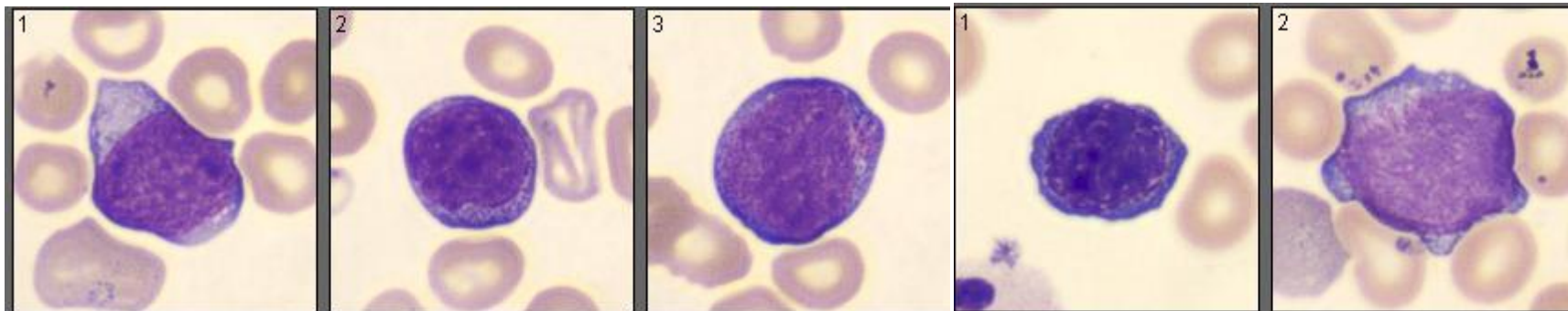
# A cellavision program által kvalitatív vérképéből kiválogatott patológiás sejtek



**Óriás thrombocyták**



**Promyelocyták**



**Myeloblastok**



# Myeloproliferatív neoplasmák

(PV, ET, primer MF, vagy post PV vagy ET MF)

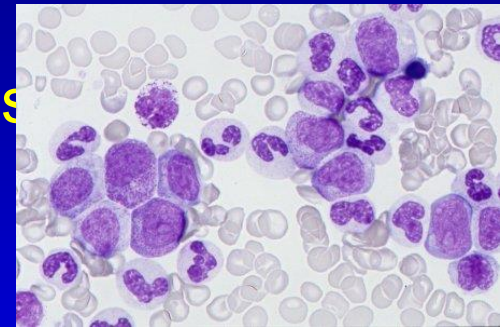
- hemopoet. őssejt eredetű klonális megbetegedés

leukocytosis  
thrombocytosis

+ hepatosplenomegalia

- csontvelőben egy- vagy több sejtvonal  
VÁLTOZÓ MÉRTÉKŰ proliferációja

- hajlam transzformációra (MF, MDS, AML)





# Idült myeloproliferatív neoplazmák

Miért idült ?

Akut és krónikus myeloproliferatív betegség megkülönböztetése

---

akut myeloid leukémiát definiáló sajátság alapján:

20 %-os vagy afeletti blast-arány a csontvelőben és/vagy a perif.  
és ennek következményei

# Myeloproliferative Neoplasms

BCR-ABL1

CML

"Classical"

CNL  
CEL-NOS  
Mastocytosis  
MPN-u

JAK2 ex12

Polycythemia Vera

>95%

Essential  
Thrombocythemia

≈70%

JAK2<sup>V617F</sup>

MPL<sup>W515L/K</sup>

≈3-8%

Primary  
Myelofibrosis

≈60%

# Komplex diagnosztika a myeloproliferatív megbetegedésekben

Klinikai dg.

morfológiai dg. (citológia+hisztológia)

Flow citometriás dg.

citogenetikai dg.

Molekuláris dg.

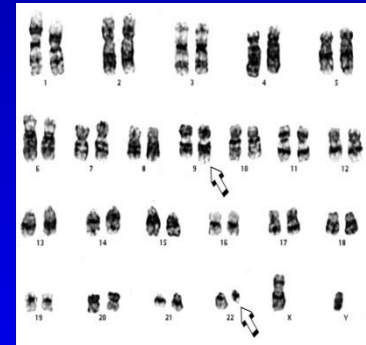


# A CML krónikus fázisának jellemzői

Az esetek 25-35%-a tünetmentes, de akcel. és blastos fázis !!!!!

**Vérsejtszámok:** granulocytosis (gyakran 10-50 G/l)  
kvalitatív vérképben balratolódás  
Eosinophila, basophilia  
Thrombocytosis

**Fizikálisan:** splenomegalia



**Citogenetika:** t(9;22) Philadelphia kromoszóma poz  
(BCR/ABL poz: breakpoint cluster régió és az ABL protoonkogén fúziójából)

Ferezissel eltávolított leukémiás massa ( 10 l feletti)  
CML blasztos fázisban diagnosztizált  
34 éves beteg esetében





# Az integrált megközelítés CML-ben

Klinikai adatok: leukocytosis, basophilia, thrombocytosis.

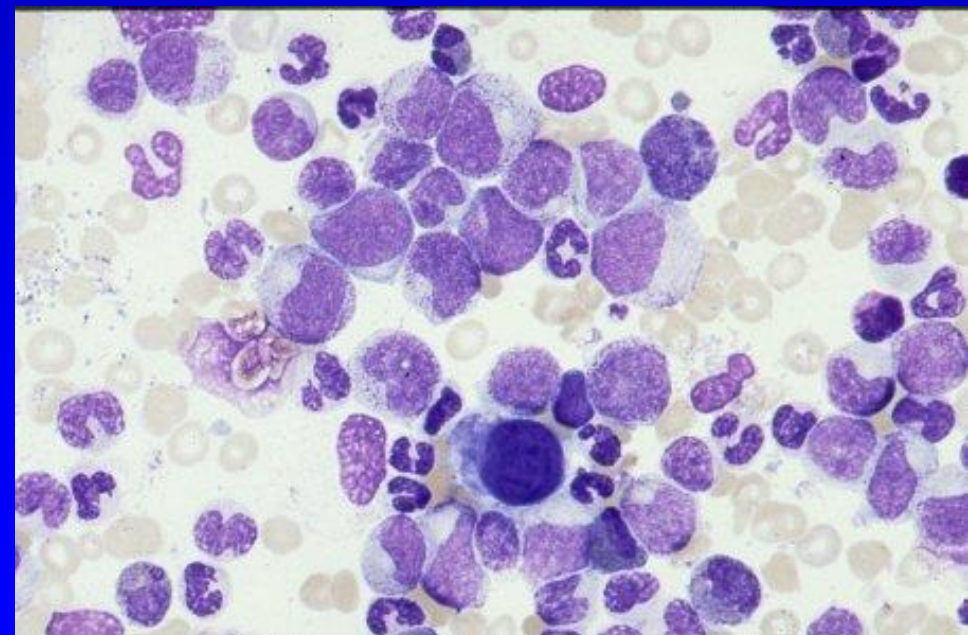
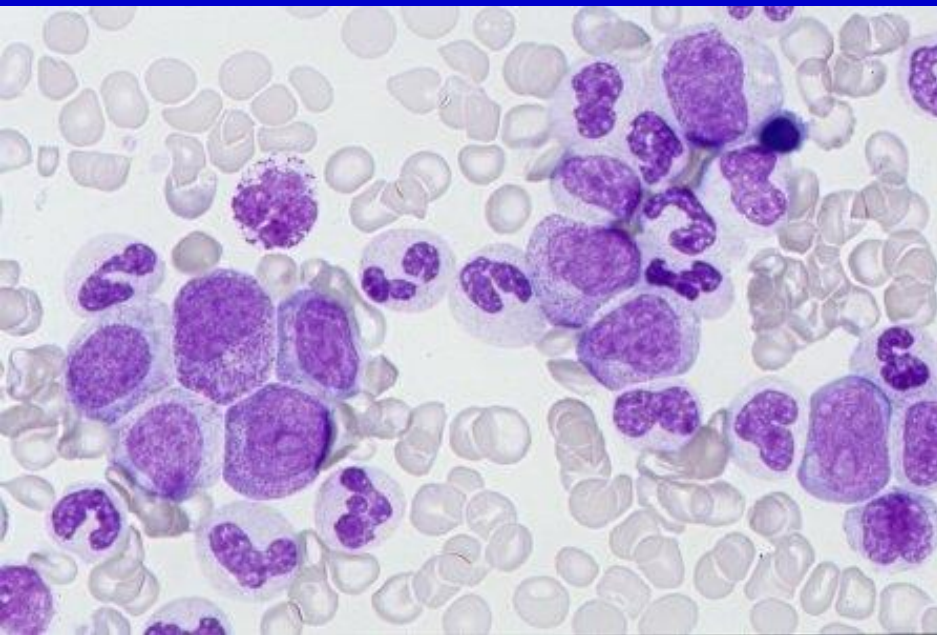
splenomegalia

Morfológia:

perifériás vér

és

csontvelőkenet





# Az integrált megközelítés CML-ben

Klinikai adatok: leukocytosis, **basophilia**, thrombocytosis.

splenomegalia

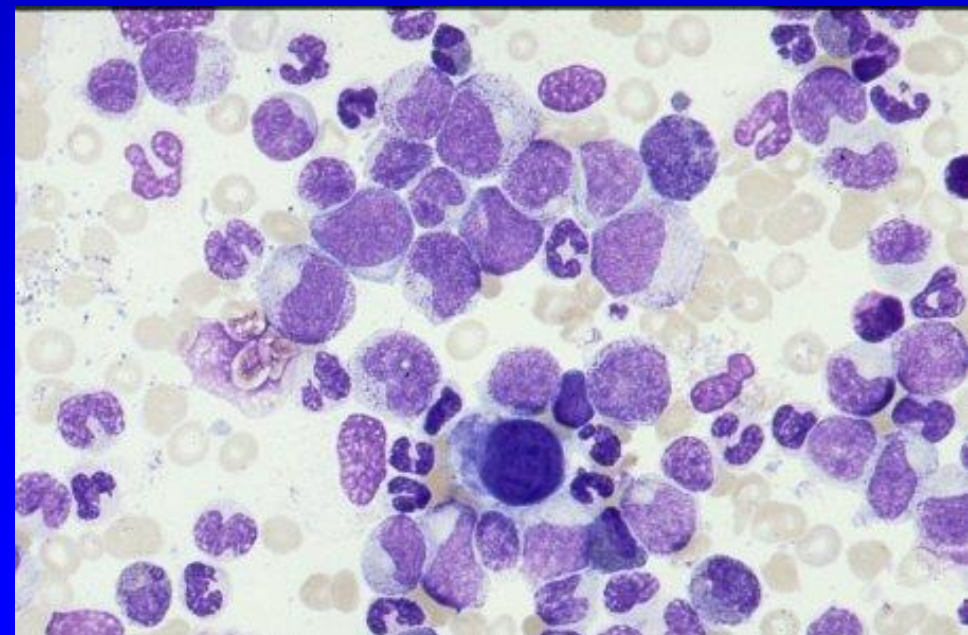
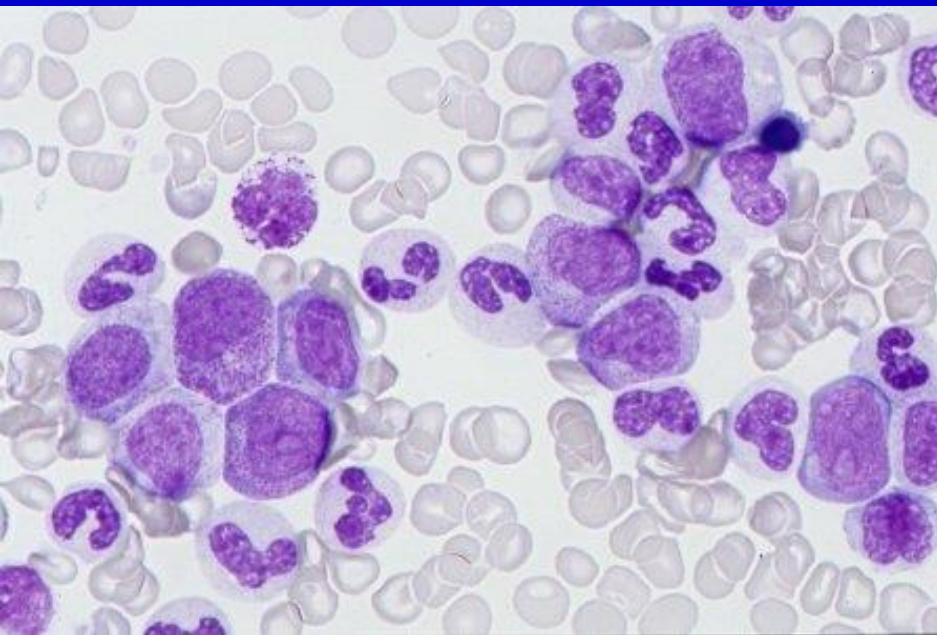
**AP!**

Morfológia:

perifériás vér

és

csontvelőkenet



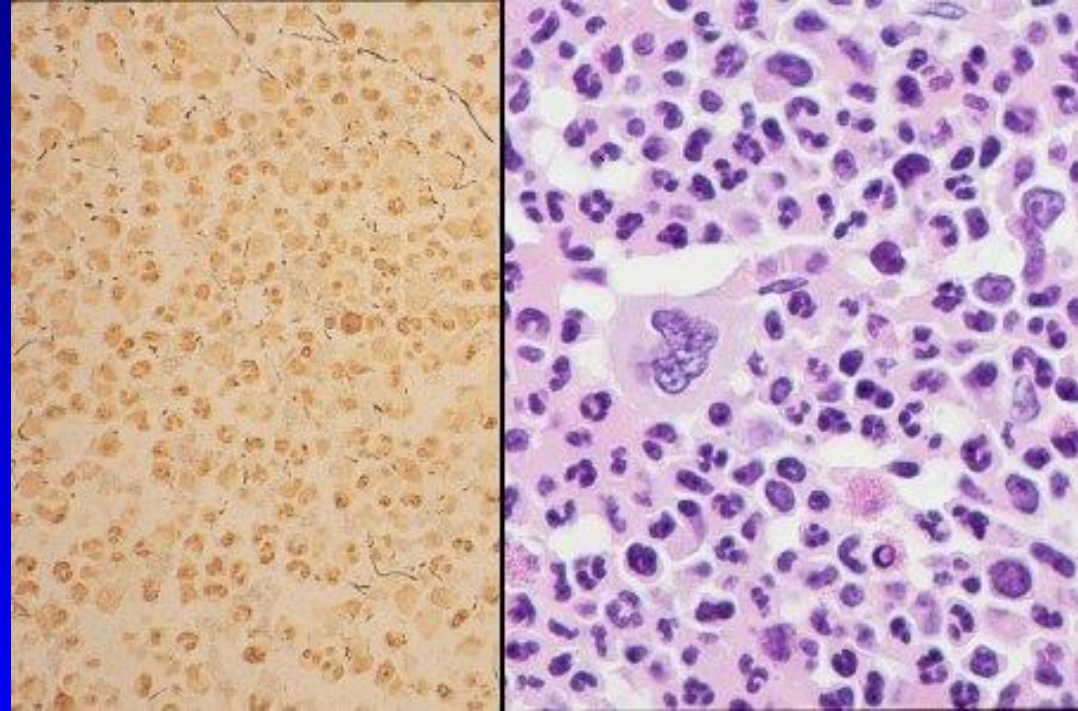
# Diagnosztikai komplexitás CML-ben

Szövetteni szubtípus meghatározás

Kariotípus

t (9;22) FISH

BCR/ABL transzkript mennyiségi meghatározás



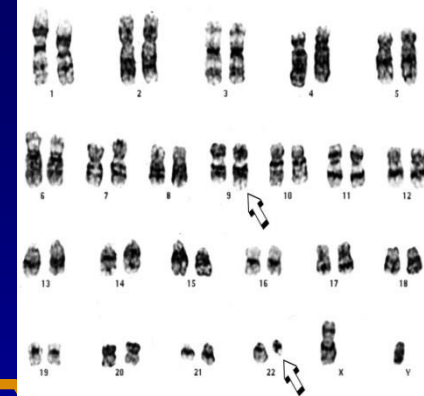
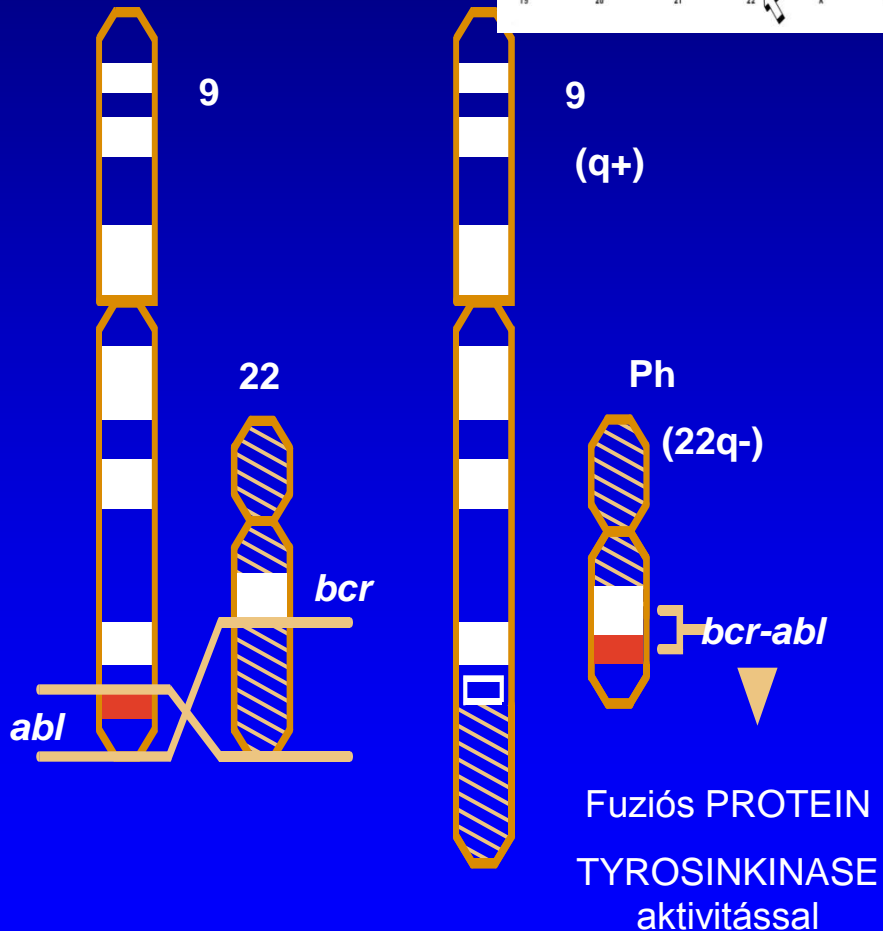
# Diagnosztika krónikus myeloid leukémiában

Szövetteni szubtypus meghatározás

Kariotípus

t (9;22) FISH

BCR/ABL transzkript mennyiségi meghatározás





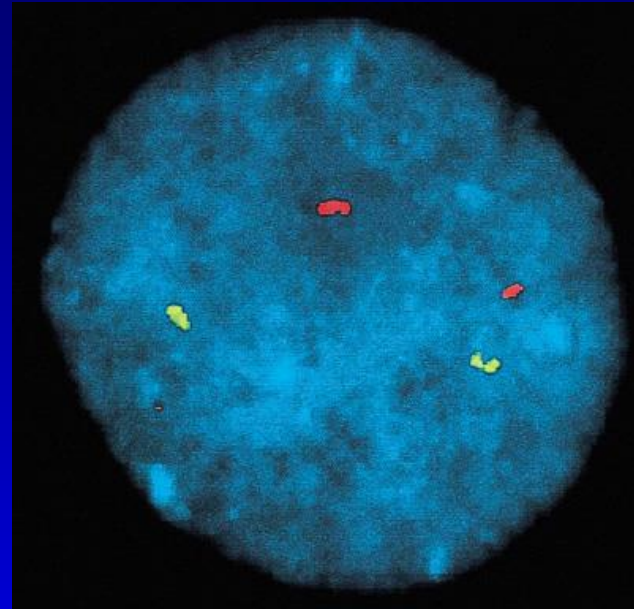
# Diagnosztika CML-ben

Szövetteni szubtypus meghatározás

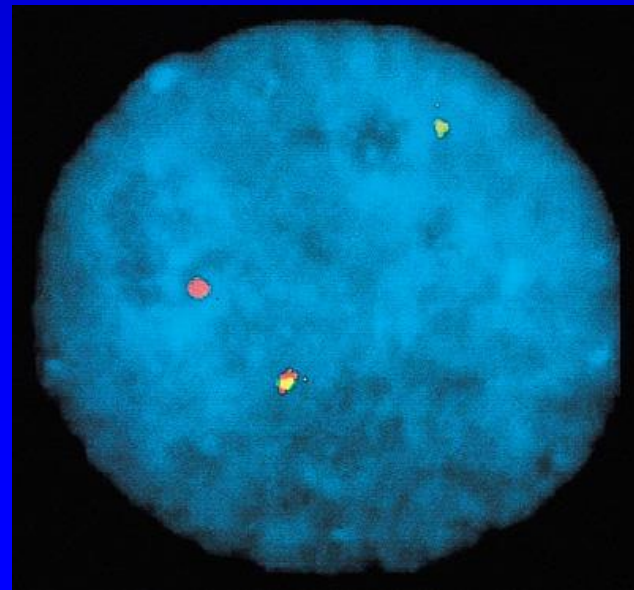
Kariotípus

**t (9;22) FISH**  
(Fluoreszcens in situ hibridizáció)

BCR/ABL transzkript mennyiségi meghatározás



normális



t (9;22)

# Diagnosztika krónikus myeloid leukémiában

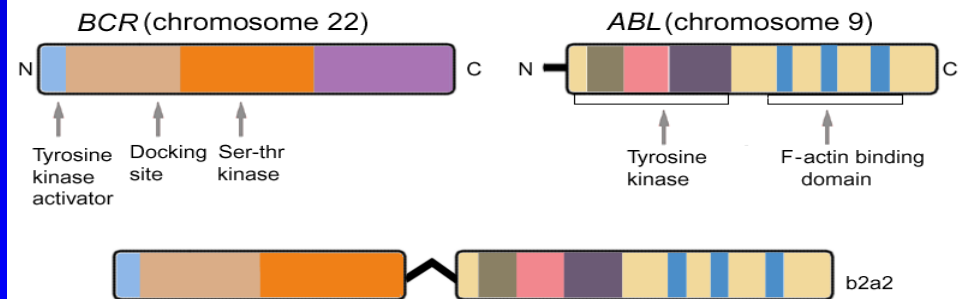
Szöveti szubtypus meghatározás

Kariotípus

t (9;22) FISH

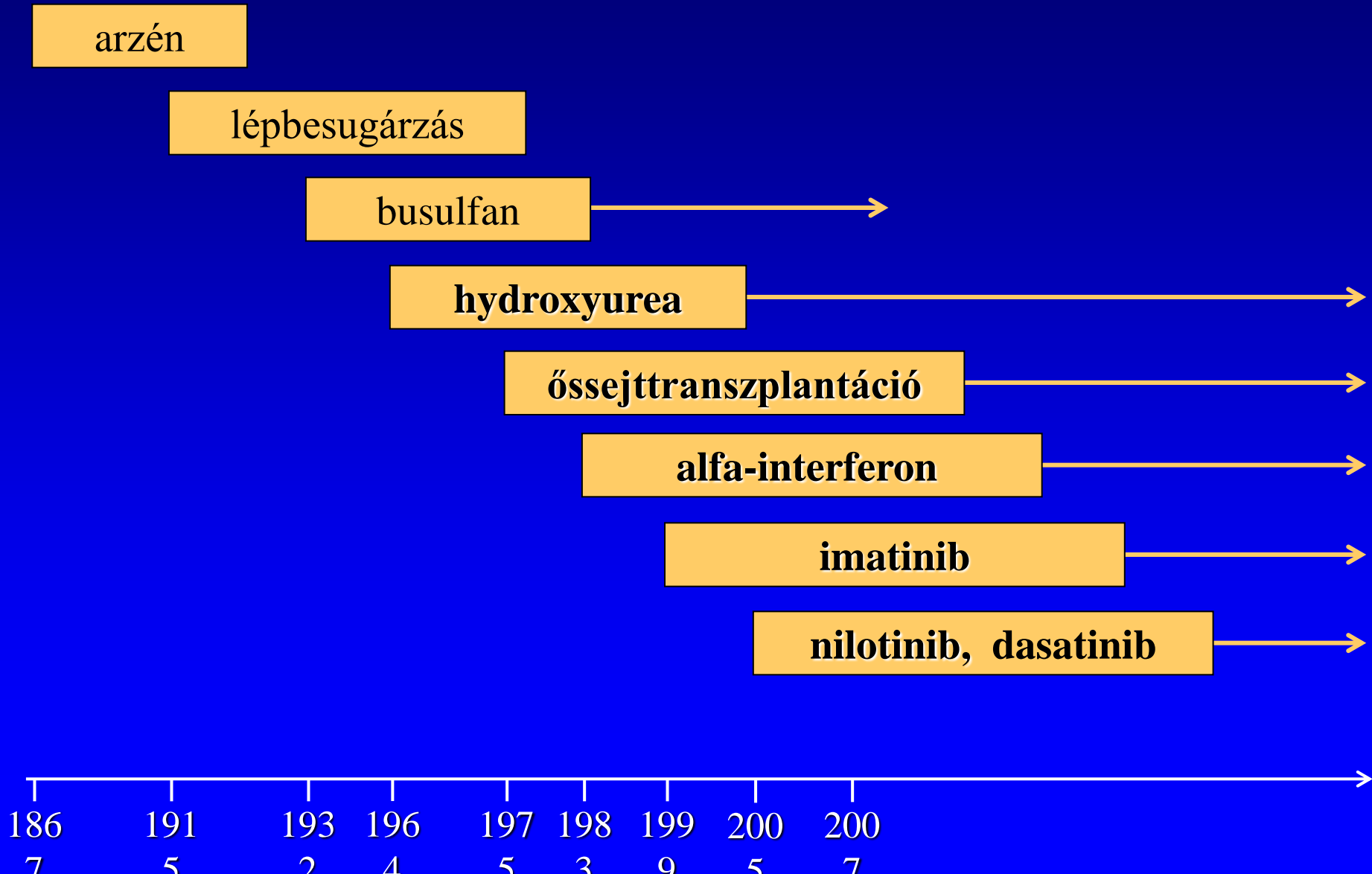
**BCR/ABL transzkript mennyiségi meghatározás**

## BCR-ABL fúziós gén képződése





# 140 év a CML kezelésében



# Betegségtartam és túlélés CML-ben

2000 előtt



2000 után (a betegek többségében)

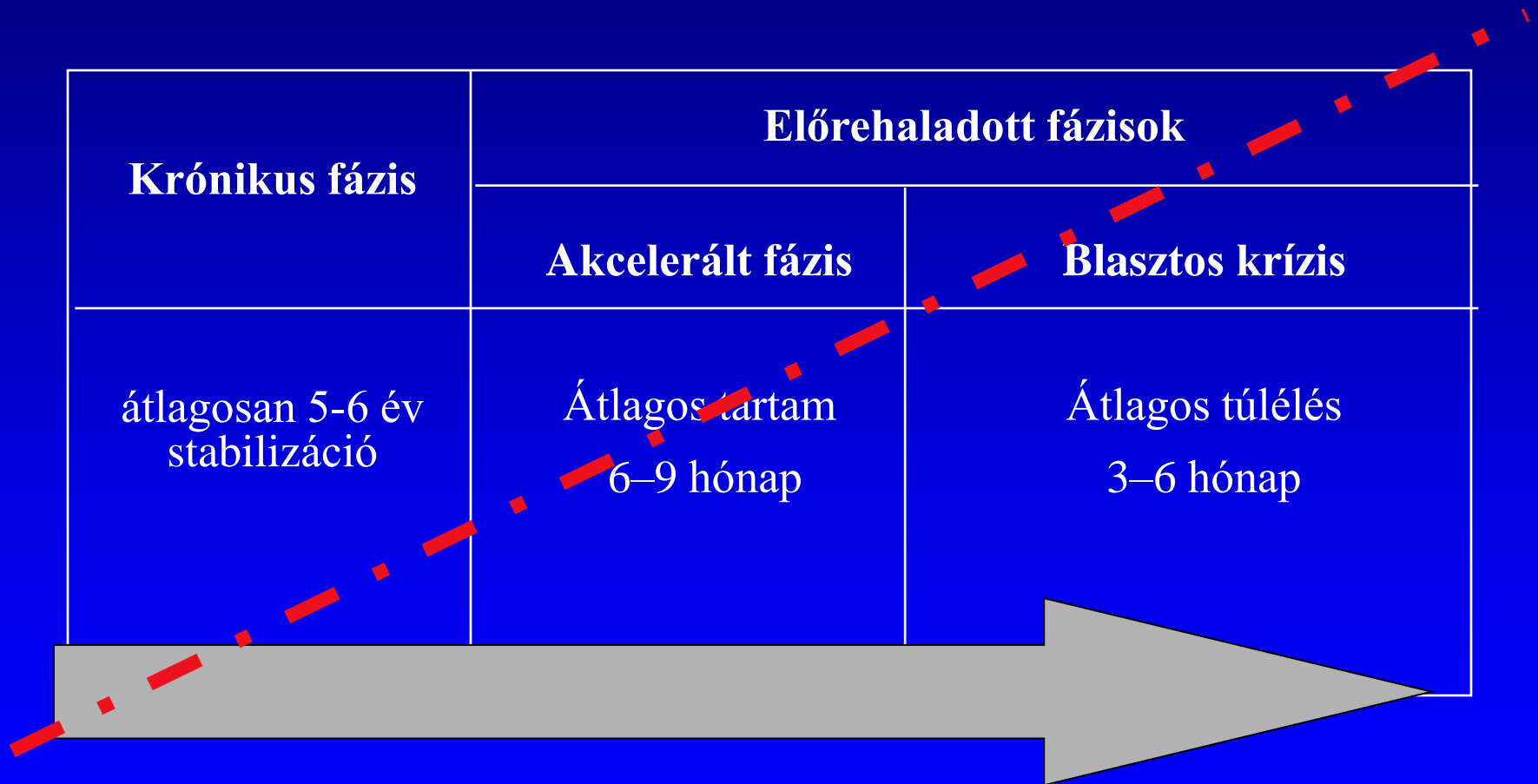


Több mint 20 év?

Gyógyulás (allogén őssejt átültetés nélkül is)?

Ma Magyarországon kb 1200 beteg (prevalencia)

# A molekulárisan célzott kezelés során a CML klasszikus 3 fázisú kórelfolyás megváltozott



# Krónikus myeloid leukémia

## Kezelés első vonalban

- **Támogatott, első vonalban adható készítmények:**
  - Imatinib (Glivec) 1x400 mg
  - Nilotinib (Tasigna) 2x300 mg
  - Dasatinib 100 mg/die

## Donorkeresés és HLA-tipizálás szükséges:

### – Rokon donor:

- **Figyelmeztető** jelek diagnóziskor
- **TKI intolerancia**
- Első vonalban adott TKI kezelés **kudarca**

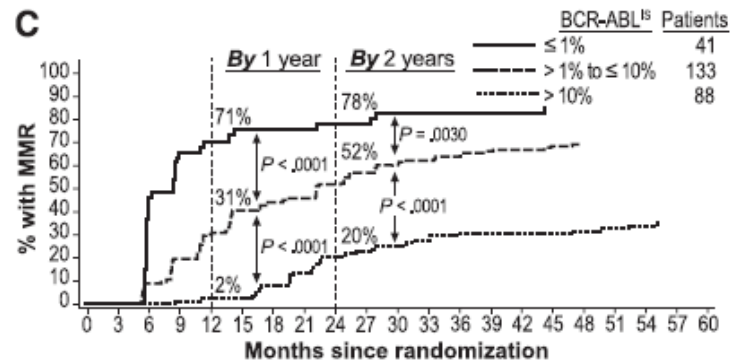
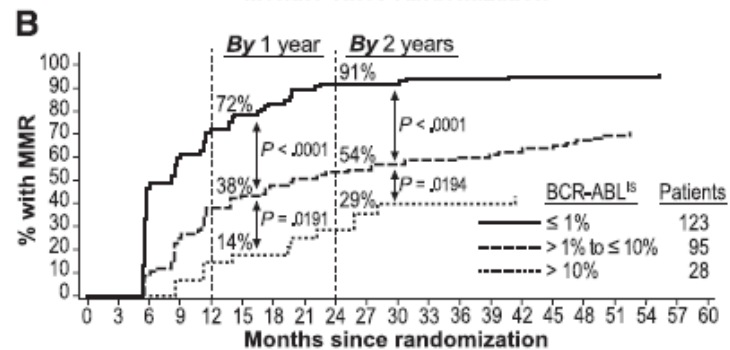
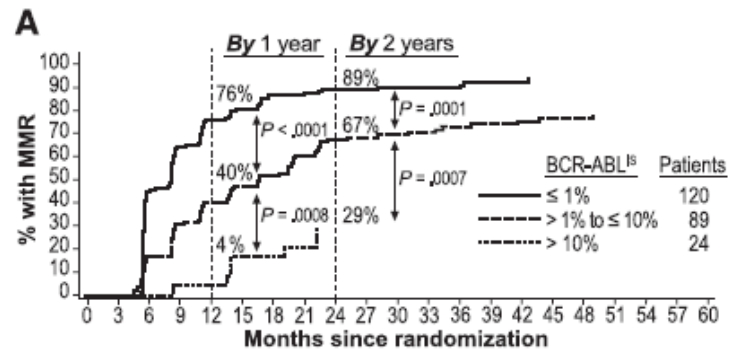
### – **MUD keresés, ha nincs rokon donor:**

- **Terápiás kudarc 2. gen. TKI adásával 1. vonalban**
- **T315I mutáció jelenléte**
- **Akcelerált, vagy blasztos fázis.**

# Krónikus myeloid leukémia

## A korai molekuláris válasz jelentősége

BCR/ABL1 <sup>S</sup>	Nilotinib 2x300 mg	Nilotinib 2x400 mg	Imatinib 1x400 mg
<b>Becsült PFS(%)</b>			
≤10%	95,2	96,9	97,7
>10%	82,9	89,0	82,6
<b>Becsült ösztúlélés (%)</b>			
≤10%	96,7	96,9	98,9
>10%	86,7	92,7	83,6



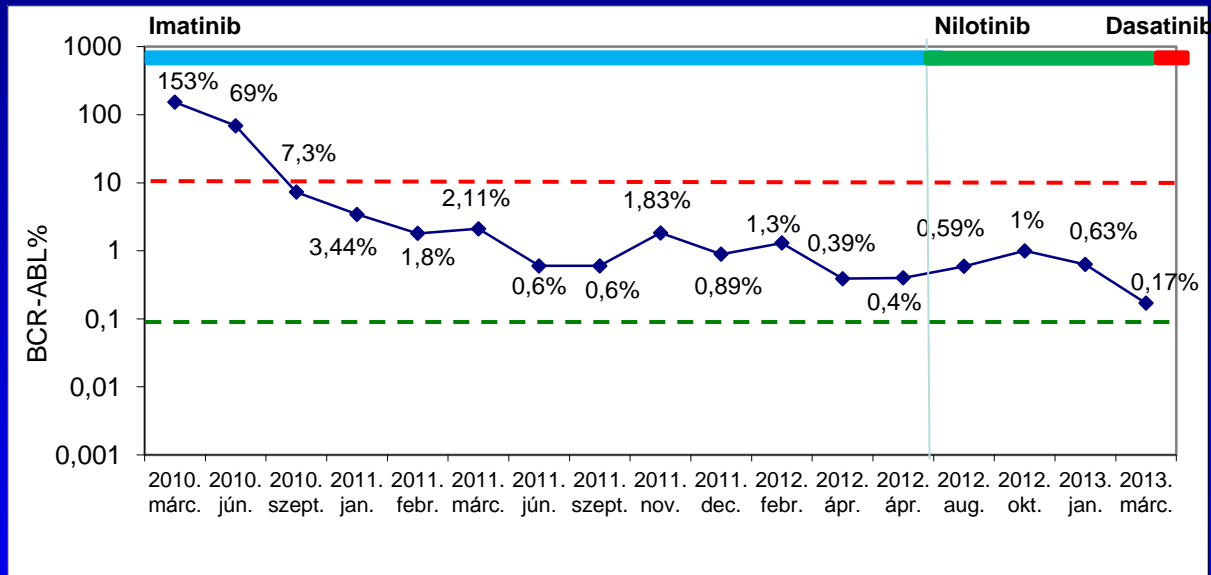


	<b>Imatinib</b>	<b>Nilotinib</b>	<b>Dasatinib</b>	<b>Bosutinib</b>
<b>Nem hematológiai mellékhatások (összes fokozat)</b>				
<b>Fáradtság</b>	+	+	+	
<b>Hányinger</b>	+++	++	+	+++
<b>Hányás</b>	+	+	+	+++
<b>Hasmenés</b>	++	+	++	++++
<b>Bőrkiütés</b>	++	+++	++	++
<b>Izomgörcsök</b>	+++	+	+/-	+/-
<b>Perifériás oedema</b>	++	+	+	+
<b>Periorbitális oedema</b>	++	+/-	+/-	
<b>Pleurális folyadék</b>	-	-	++	
<b>QTC&gt;500 ms</b>	+/-	+/-	+/-	
<b>Laboratóriumi mellékhatások (grade 3 és 4)</b>				
<b>Neutropenia</b>	++	++	+++	+
<b>Anemia</b>	+	++	+	
<b>Thrombocytopenia</b>	+	++	+++	++
<b>Hyperglycemia</b>	-	+	-	
<b>Hypophosphatemia</b>	++	+	+	+
<b>Transzamináz emelkedés</b>	+/-	+	+/-	+++
<b>Hyperbilirubinaemia</b>	+/-	+	+/-	

# Második generációs TK gátlók mellékhatása

	Nilotinib	Dasatinib
Pleuralis folyadék	0 %	Össz: 27 % Grade 3/4: 6 %
Vércukor emelkedés	+	–
Plazma lipid eltérések	+	?
Lipase emelkedés	10 %	–
Pancreatitis	< 1 %	–
Bilirubin emelkedés	6-16 %	0
Vérzés	+/-	+ (thr. funkció zavar)
QTc megnyúlás	+	+
Pulmonalis hypertensio	?	+ (reverzibilis)

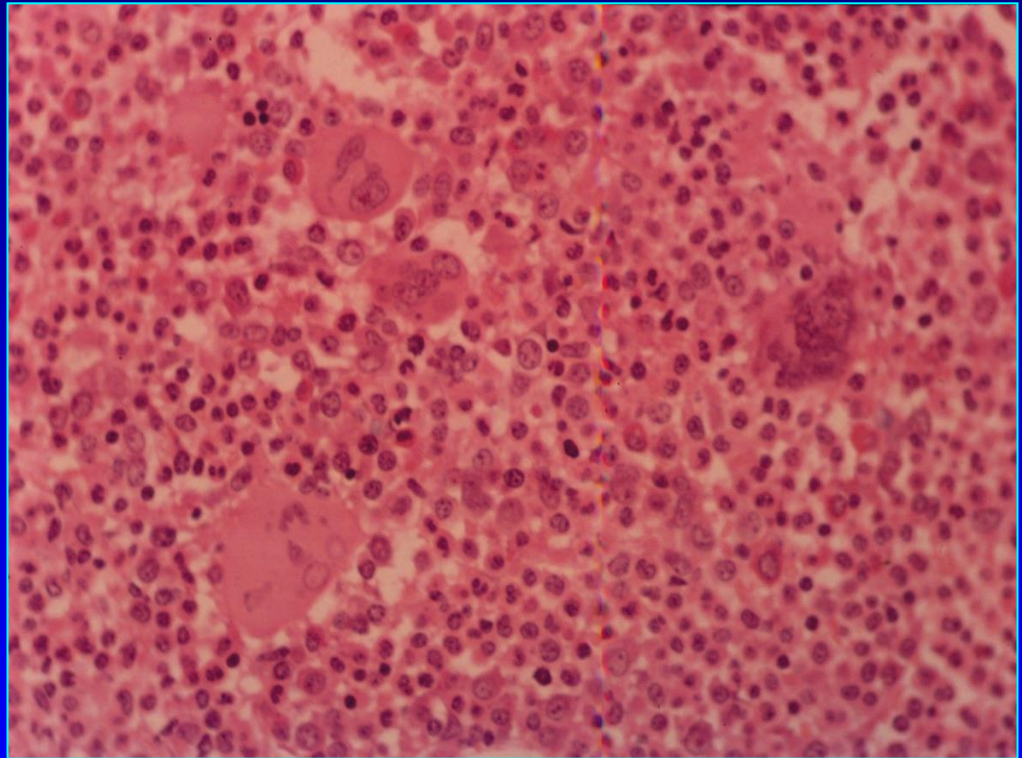
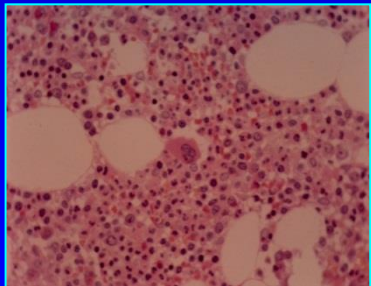
## A 39 éves férfibetegen nem alakult ki a MMR, ezért az elsővonalbeli imatinibkezelés után második generációs TK-gátló kezelést alkalmaztunk



# **Polycythaemia vera**

# POLYCYTHAEMIA RUBRA VERA (PRV)

Pancytosisal járó krónikus myeloproliferatív megbetegedés.



PV: Mindhárom csontvelői

afüggés után krónizáció lehetséges!  
autonóm proliferáció!

Norm. cellularitású csv.  
sejtrendszer





# Polycythaemia vera – WHO diagnosztikus kritériumok (2008)

**Két major, vagy az első major és két minor kritérium megléte szükséges.**

## Major kritériumok:

1. Hb > 185 g/L (ffi), vagy Hb > 165 g/L (nő)
2. JAK v617f, vagy JAK exon 12 mutáció jelenléte

## Minor kritériumok:

1. Trilineáris proliferáció a csontvelőben
2. Normális alatti szérum EPO szint
3. Endogén erythroid kolóniaképző képesség

Incidencia: kb. 2/100 ezer lakos/év

Várható túlélés megfelelő kezelés mellett: kb. 15 év diagnózistól

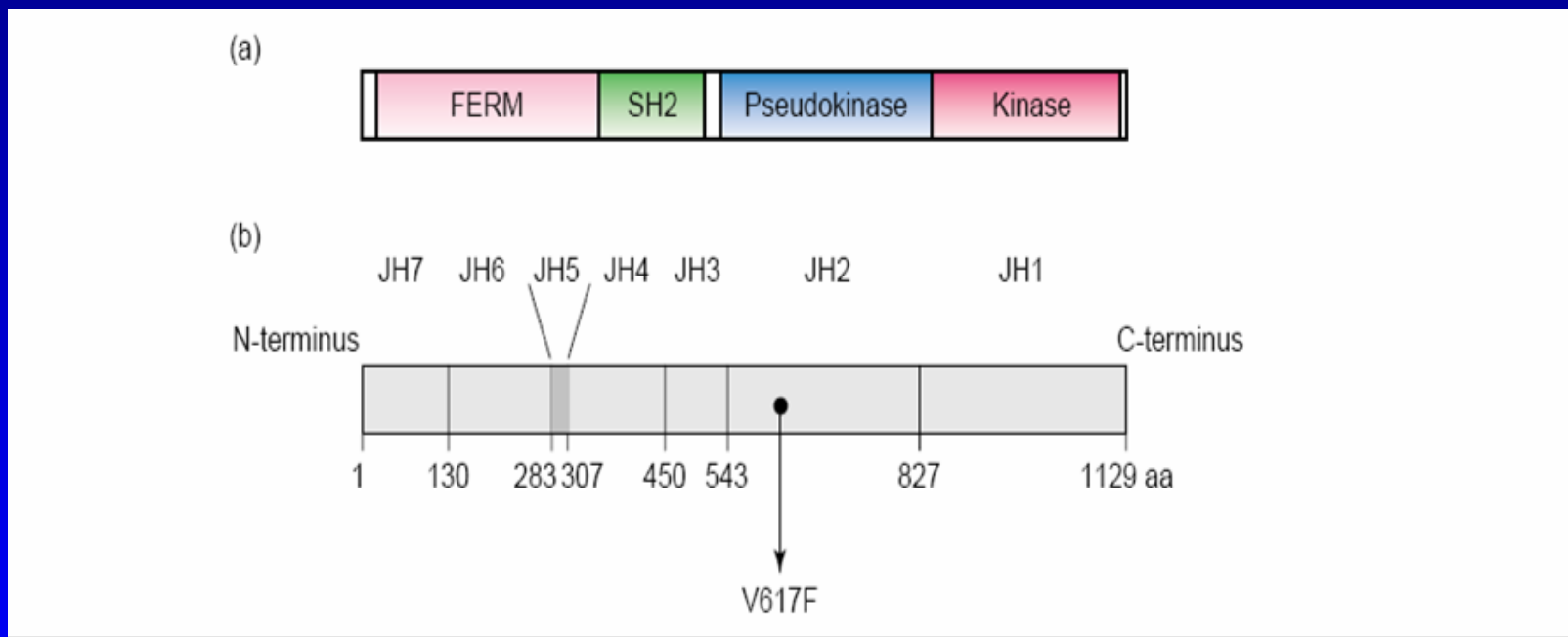
# Polycythaemia vera – klinikai tünetek

## Fokozott vörösvértest-termelés tünetei:

- **Plethora**
  - **Microvasculáris tünetek:**
    - Aquagén pruritus
    - Erythromelalgia: égető fájdalom, vagy bizsergés forró víznek kitett területeken (pl. zuhanyzás)
  - **Rekurrens thrombotikus események**, melyek gyakran **atípusos lokalizációban** jelentkeznek – viscerális thrombosis:
    - V. hepatica thrombosis (Budd-Chiari szindróma)
    - Portális thrombosis (Pyle-thrombus)
    - V. lienalis thrombosis
    - Egyéb
- Ismert PV betegeknél hirtelen jelentkező fájdalom esetén akutan kontrasztos hasi CT-vizsgálat végzendő visceralis thrombosis kizárására

# Szerzett JAK2 mutáció felfedezése:2005

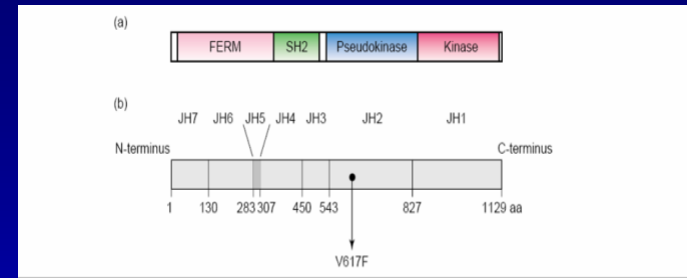
Pontmutáció a JAK2 gén JH2  
pseudokináz doménjében (V617F)



**A tirozinkináz fehérje 617-es pozíciójában a Valin helyett Phenylalanin van, ami a tirozin folyamatos foszforilációjához vezet és erythrocytosist idéz elő**



# JAK2 V 617 F mutáció gyakorisága



**Polycythaemia  
vera**

**95-98%**

**Essentialis  
thrombocythaemia**

**35%**

**Idiopathiás  
myelofibrózis**

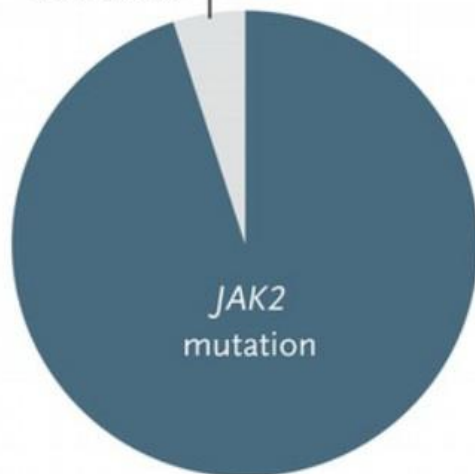
**50 %**

**Erősebb pozitív, mint negatív prediktív érték**

# Pathogenetikus mutációk myeloproliferatív betegségekben

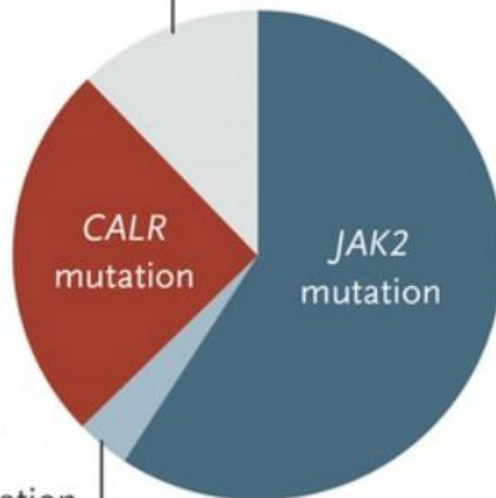
Polycythemia Vera  
(N=382)

Nonmutated  
JAK2, MPL,  
and CALR



Primer Myelofibrosis  
(N=311)

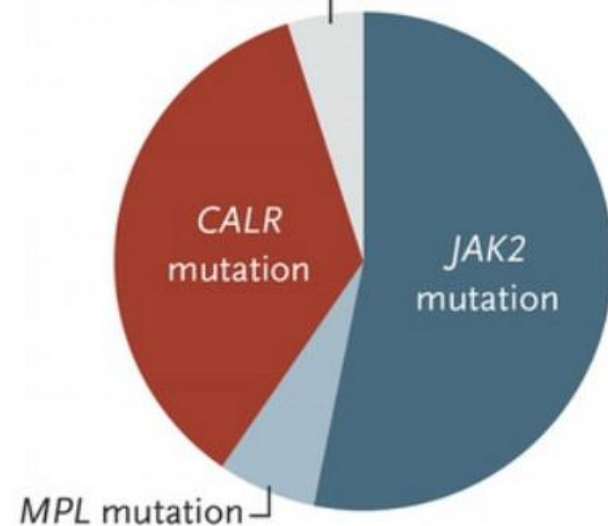
Nonmutated  
JAK2, MPL,  
and CALR



MPL mutation

Esszenciális thrombocythaemia  
(N=203)

Nonmutated  
JAK2, MPL,  
and CALR



MPL mutation

Klampfl T et al.: Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Eng J Med* 2013; 369:2379-2390.

Nangalia J et al.: Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Eng J Med* 2013; 369:2391-2405.



# Polycythaemia vera: KEZELÉS = GONDOZÁS

- a vérkép normalizálása
- a szövődmények megelőzése



Cél: a Ht 0.45 alatti szinten tartása

- **Standard kemoterápia :** hydroxyurea (Litalir)
- **Thrombocyta aggregatiót gátlás: acetylsalicylsav**

# PV kezelés monitorizálása

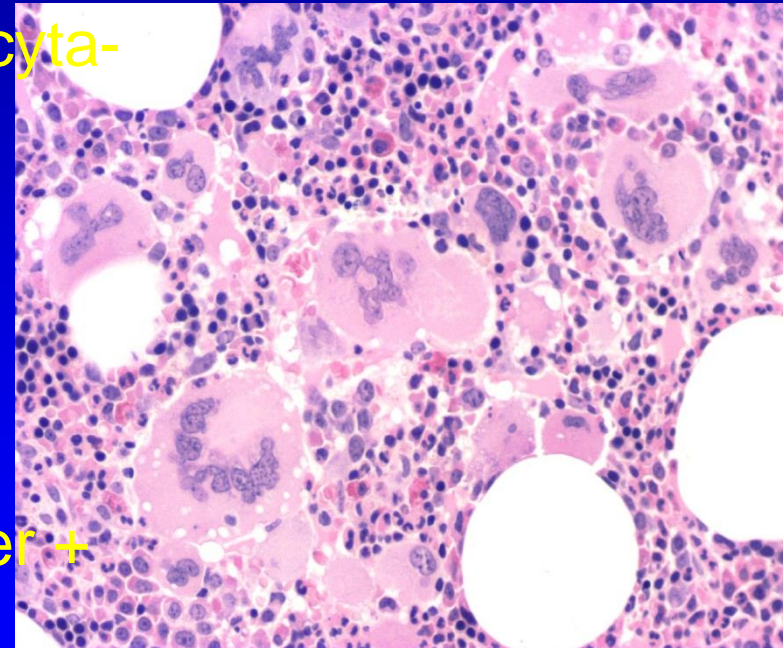
- **A klinikohematológiai válasz** kritériumainak követése
- **Molekuláris válasz** (JAK2 V617F allélterhelés) követése **nem indikált**, kivéve ha a kezeléstől molekuláris válasz várható (**IFN  $\alpha$** )
- **Aspirin kezelés visszavonása:**
  - Jelentős vérzés (GI)
  - Intolerancia/allergia
  - 1500 G/L feletti vérlemezke szám

# **Essentialis thrombocythaemia**

# Essentialis thrombocythaemia: ET

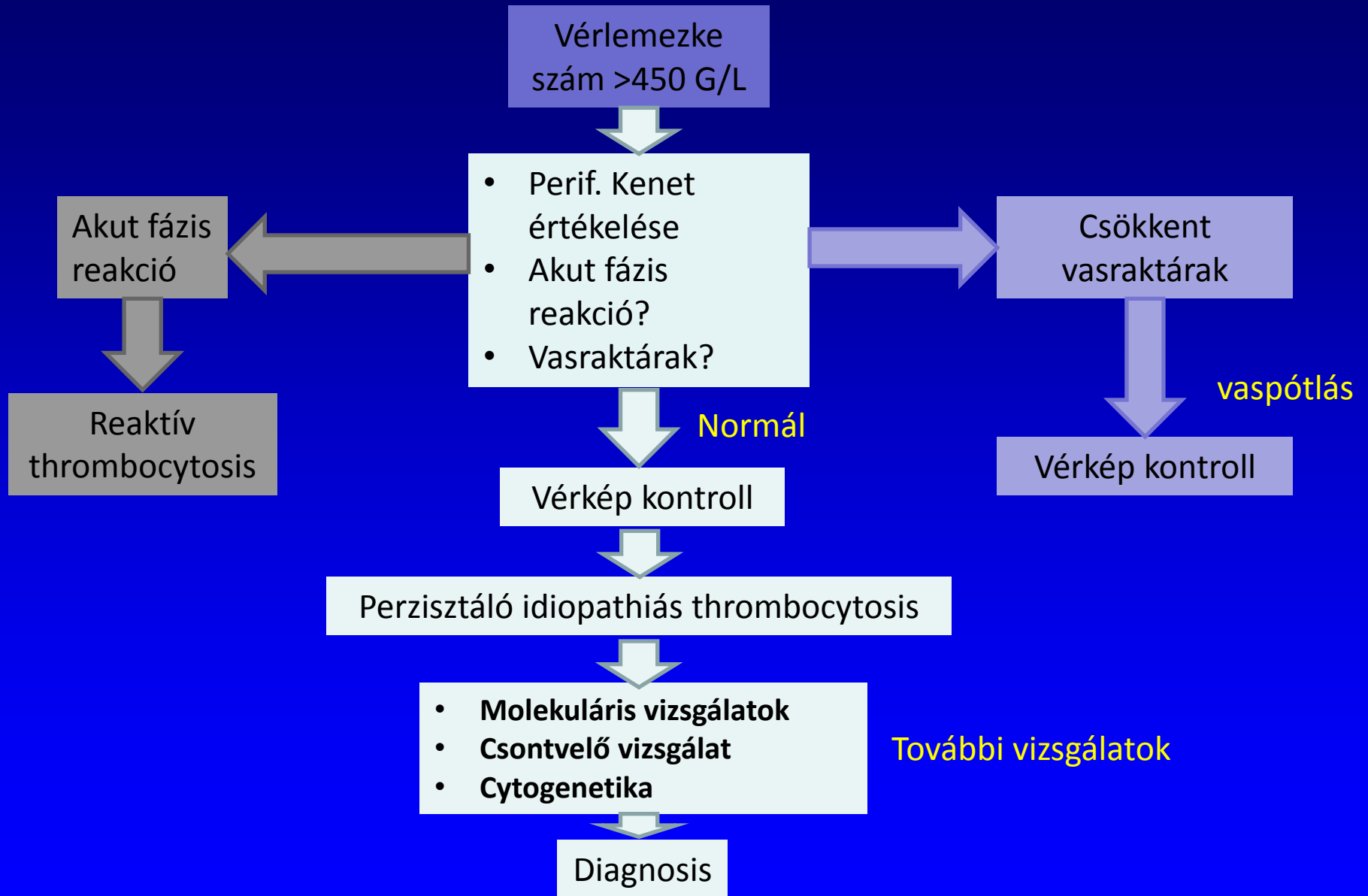
mind a 4 kritérium

1. Tartós thrombocytosis ( $\geq 450$  G/l )
2. Csontvelőbiopszia: főleg megakaryocytaproliferáció, érett, nagy megakar.
3. Többi myeloprolif. betegség kizárása
4. JAK2V617F vagy más klonális marker + reaktív thrombocytosisok kizárása



Matolcsy, Udvardy, Kopper  
Hematológiai betegségek atlasza  
Medicina, 2006

# Diagnózishoz vezető út ET-ban





# Rizikócsoportba sorolás feltételei esszenciális thrombocythaemiában

## Magas rizikó:

- Beteg életkora > 60, vagy
- ET-hoz kapcsolódó **thrombotikus**, vagy **vérzéses** esemény, vagy
- **Vérlemezke szám** > 1500 G/L → szerzett von Willebrandt-kór miatti vérzésveszély

## Közepes rizikó: /egyes források kétségbe vonják létjogosultságát/

- **Nincs magas rizikót** jelentő tényező, és a beteg **életkora** 40-60 év

## Alacsony rizikó:

**Nincs magas rizikót** jelentő tényező, és a beteg **életkora** <40 év

# Thrombocyta aggregáció gátlás

Előbb vérlemezkeszám csökkentése javasolt

Kontraindikált jelentős anamnesztikus vérzés esetén

**prophylaxis:** 75-100 mg/die acetylsalicilsav, ha a vérlemezkeszám 400-1000 G/l

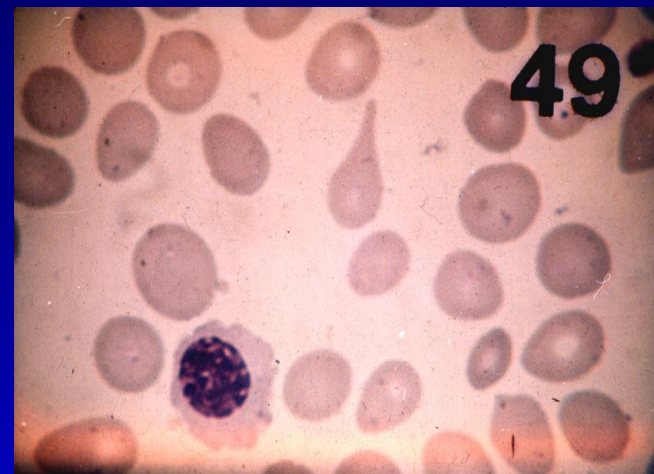
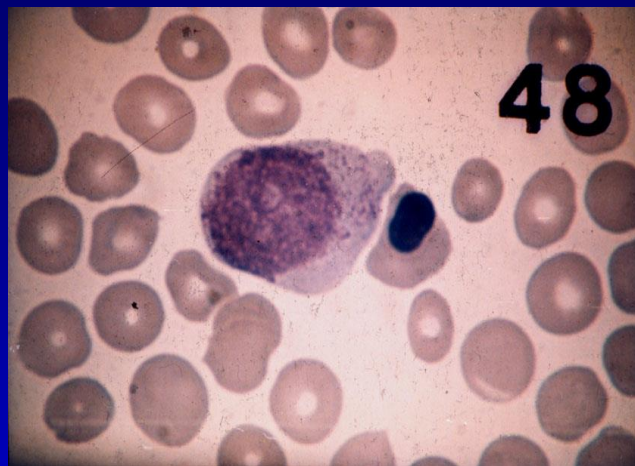
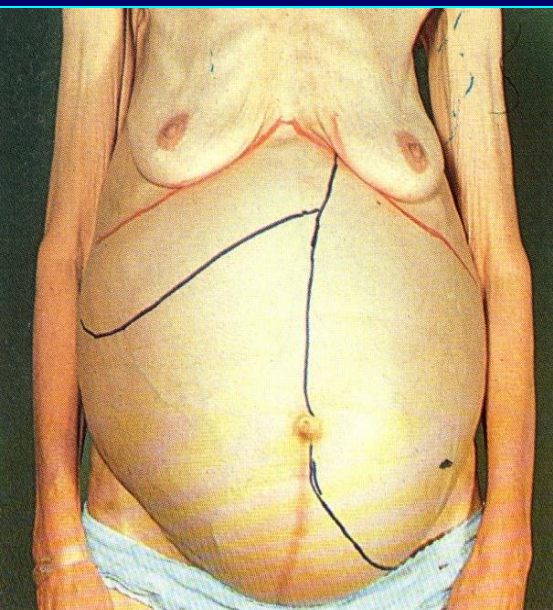
**kezelés:** 100 mg acetilsalicilsav microcirculációs zavar (erythromelalgia, cerebrovaszkuláris ischaemia) vagy arteriás thromboembolisatio esetén

1500 G/L feletti vérlemezke szám esetén TAG készítmény adása TILOS ! (vérzésveszély szekunder von Willebrand betegség miatt)

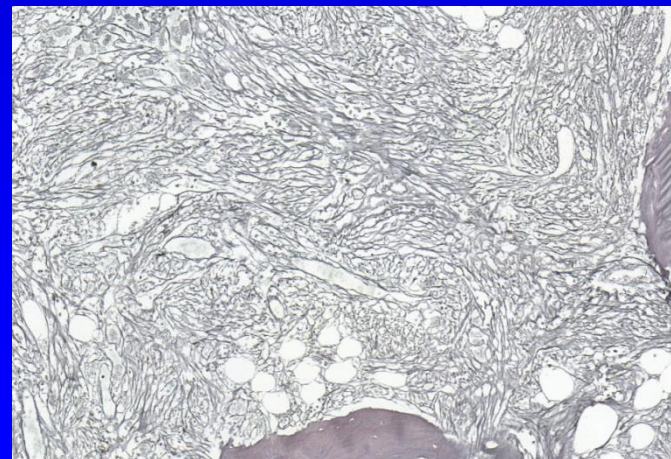
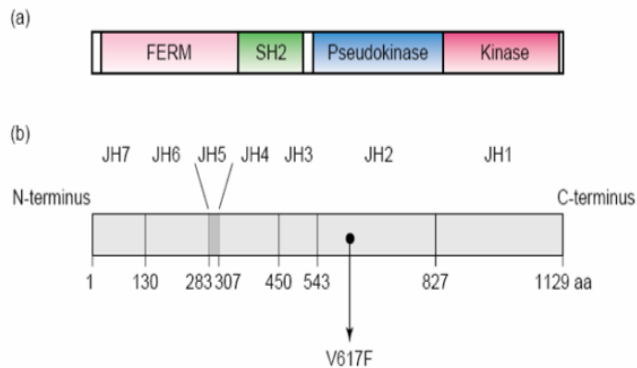


# Napjainkban alkalmazott kezelések ET-ban

Hatóanyag	Hatásmód	Mellékhatások	Hatás AML-re, vagy poszt-ET MF-ra	Hatás a malignus klónra
Acetylszalicilsav	COX-gátló	Vérzés, GI fekély	Nincs	Nincs
Hydroxyurea	Ribonukleotid reductáz gátló	GI tünetek, cytopenia, mucokután ulceráció, pigmentáció	Potenciálisan leukemogén Poszt-ET MF előfordulását csökkentheti	Valószínűleg nincs
Anagrelide	Imidazo-quinazolinon	Fejfájás, palpitáció, folyadékretenció	HU-val összehasonlítva gyakoribb poszt-ET MF	Nincs
Interferon $\alpha$	citokin	GI tünetek, influenza-szerű tünetek, depresszió, pajzsm. betegség	Nem ismert	Csökkentheti



# Primer myelofibrosis



# A pontos morfológiai diagnosztika jelentősége esszenciális thrombocytaemiában

## DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROBLÉMA

### Esszenciális thrombocythaemia

- 10 éves túlélés: 89%
- 10 éves transzformációs arány akut leukémiába: 0,7%
- 10 éves transzformáció kifejezett myleofibrosisba: 0,8%

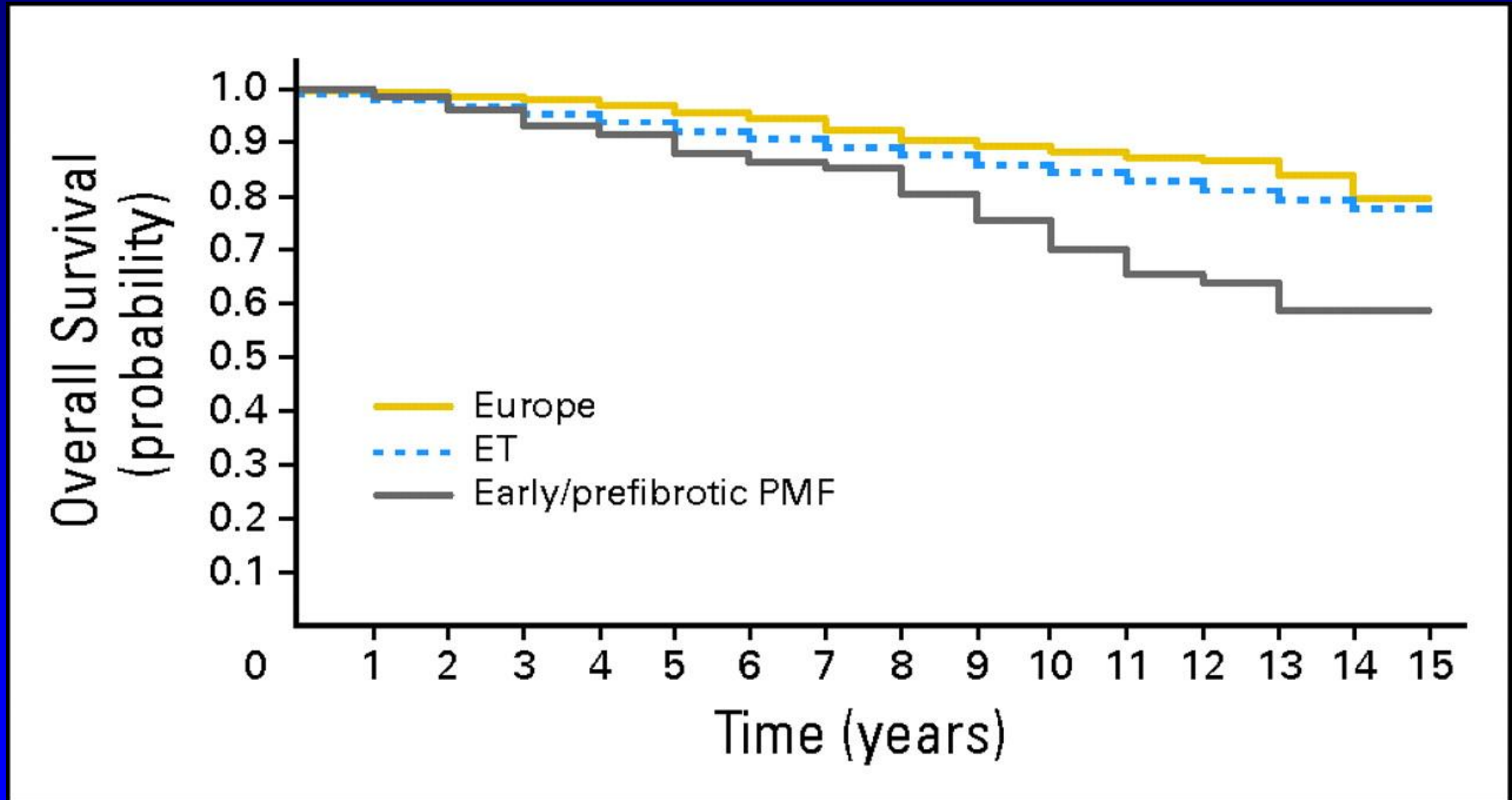


### Korai/prefibrotikus primer myelofibrosis:

- 10 éves túlélés: 76%
- 10 éves transzformációs arány akut leukémiába: 5,8%
- 10 éves transzformáció kifejezett myleofibrosisba: 12,3%



# A pontos morfológiai diagnosztika jelentősége esszenciális thrombocytaemiában



# Myelofibrosis prognosztikai pontszámok

IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
Életkor >65 év	1 pont	Életkor >65 év	1 pont	Pontszámítás DIPSS alapján: alacsony riz.: 0 pont intermedier-1 riz.: 1 pont intermedier-2 riz.: 2 pont magas riz.: 3 pont	
Konstitucionális tünetek*: >10% testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz (>37,5°C)	1 pont	Konstitucionális tünetek*: >10% testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz (>37,5°C)	1 pont		
Haemoglobin <100 g/L	1 pont	Haemoglobin <100 g/L	2 pont		
Leukocyta szám >25 g/L	1 pont	Leukocyta szám >25 g/L	1 pont	vörösvértest transzfúzió igény	+1 pont
Keringő blasztok >1%	1 pont	Keringő blasztok >1%	1 pont	kedvezőtlen cytogenetika <sup>+</sup>	+1 pont

Rizikócsoport	Pontszám	Medián túlélés (év)	Pontszám	Medián túlélés (év)	Pontszám	Medián túlélés (év)
<b>Alacsony-</b>	0	11.3	0	NÉ	0	15.4
<b>Intermedier-1</b>	1	7.9	1-2	14.2	1	6.5
<b>Intermedier-2</b>	2	4.0	3-4	4	2-3	2.9
<b>Magas-</b>	≥3	2.3	5-6	1.5	≥4	1.3

Cervantes Francisco, Dupriez Brigitte, Pereira Arturo, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 113:2895-901, 2009

Passamonti Francesco, Cervantes Francisco, Vannucchi Alessandro Maria, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 115:1703-8, 2010

Gangat Naseema, Caramazza Domenica, Vaidya Rakhee, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 29:392-7, 2011

# Myelofibrosis tünetek II.

- **Csontvelői eltérések:**

- Anaemia, perif. keneten dacryocytosis, leukoerythroblastos vérkép
- Thrombocytosis / **thrombocytopenia**
- Leukocytosis

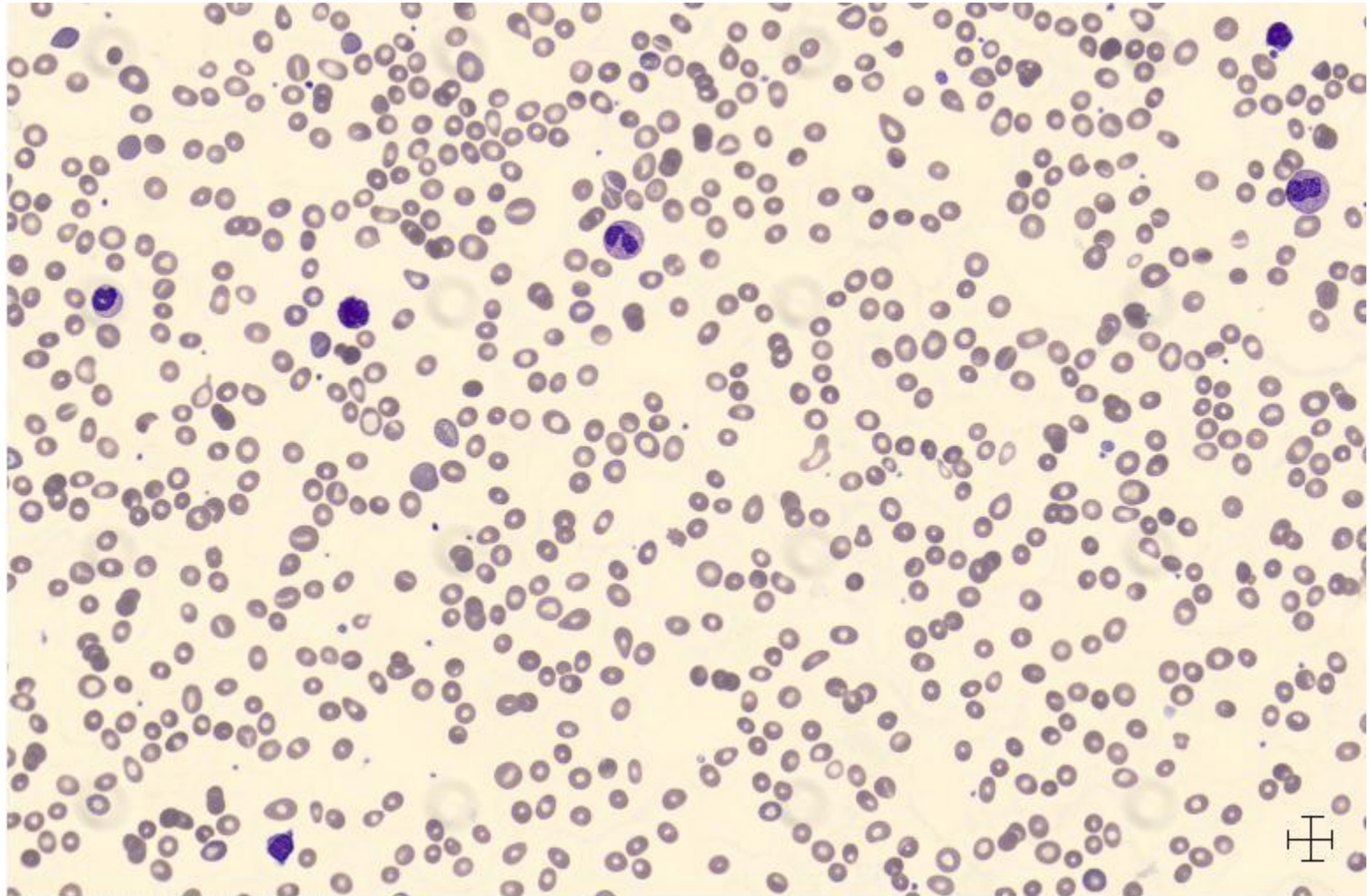
- **Extramedulláris haemopoiesis:**

- Progresszív, akár extrém fokú hepato-splenomegalia
- Egyéb lokalizációjú extramedulláris haemopoiesis

- **Csontokon radiológiai eltérés - myelosclerosis**

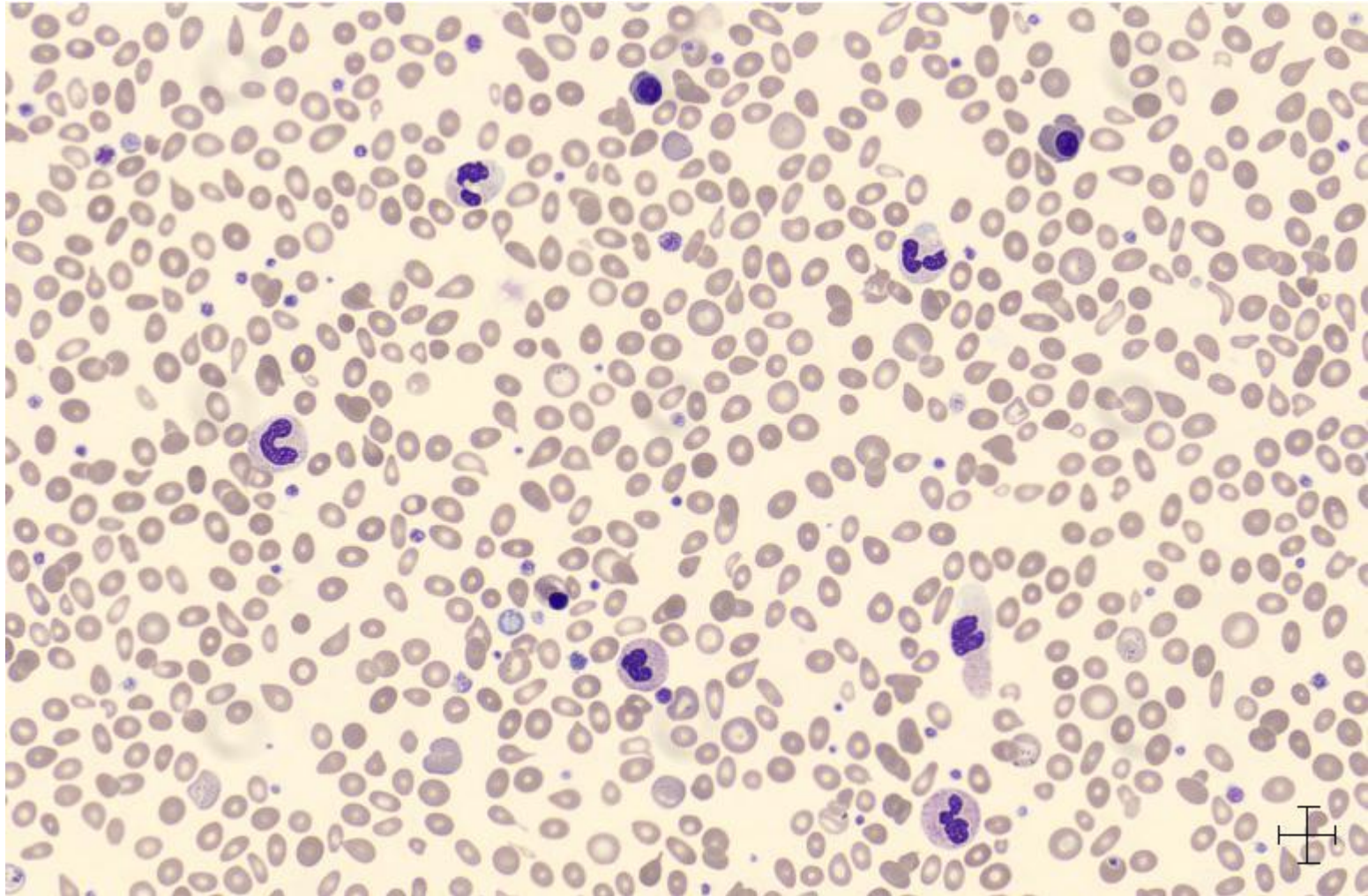
# Leukoerythroblastos perifériás vérkép

## C. Fné. 70 éves nőbeteg





# Dacryocytosis – Sz. Pné. 68 éves nőbeteg





# T. J. – thrombocyta funkció vizsgálata

## Eredmény

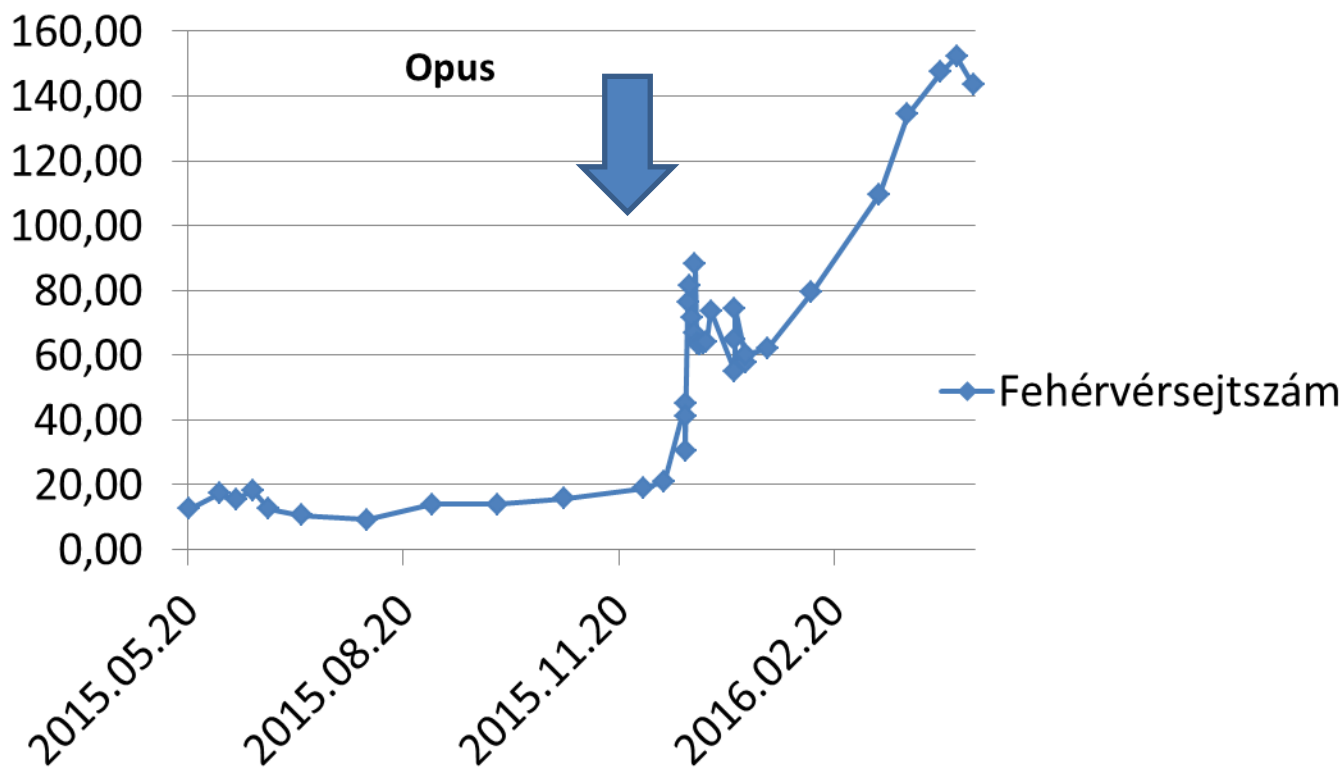
	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
Trombocita aggregáció	22.0	%			F
ADP 5 uM					
Trombocita aggregáció	32.0	%	L	62.0-91.0	F
ADP 10 uM					
Trombocita aggregáció	18.0	%	L	64.0-92.0	F
Adrenalin 10 uM					
Trombocita aggregáció	47.0	%	L	60.0-88.0	F
Collagen 2 ug/ml					
Globális thrombocyta funk (PFA)	202	sec	H	84-160	F
PFA Coll/ADP		sec		68-121	F
	>300				

Rendelő megjegyzése

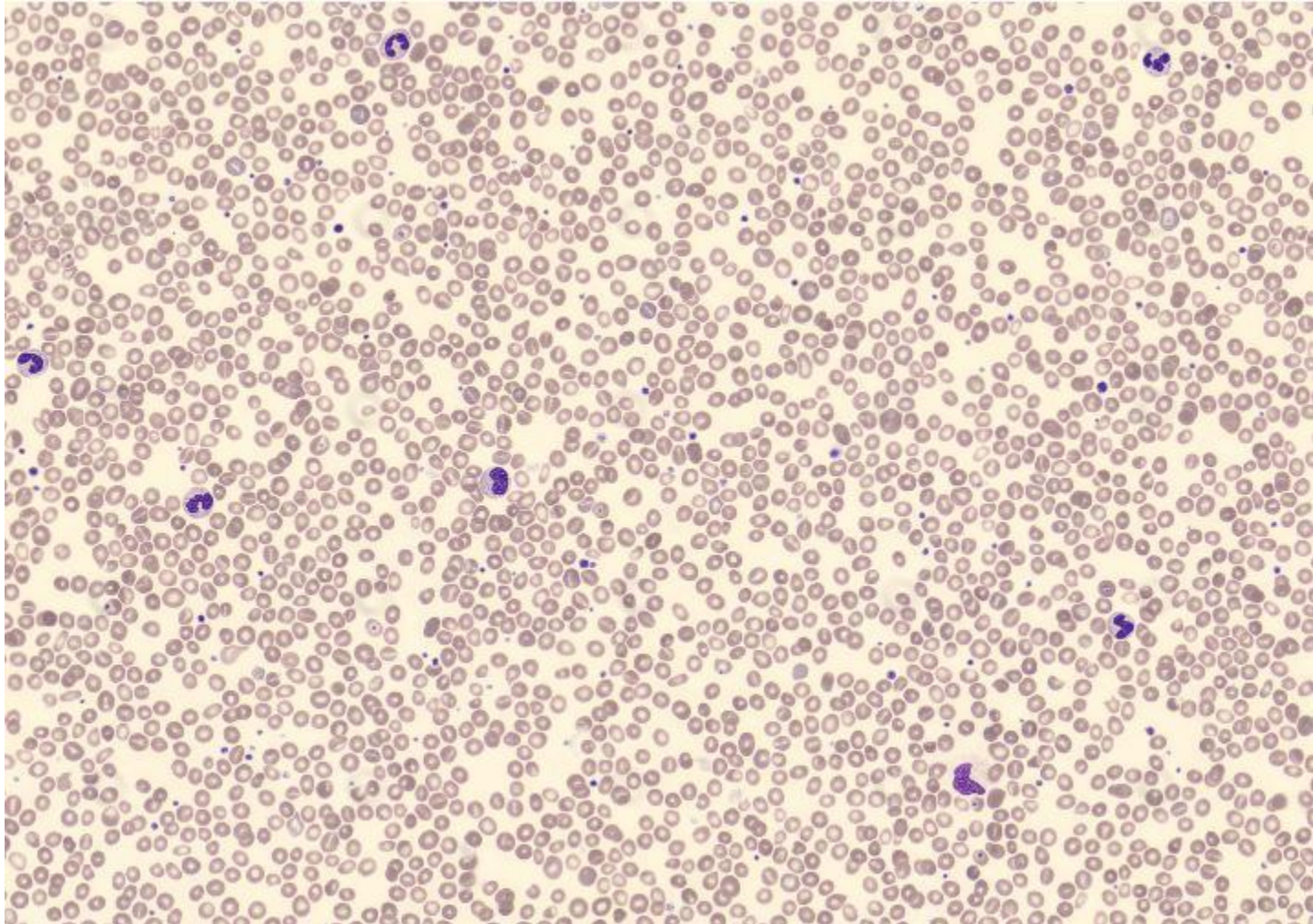
este 0,4 mL nadropain s.c., 36 órája kihagyva

# T. J. – fehérvérsejtszámok

WBC (G/L) - T. J. 58 éves férfibeteg

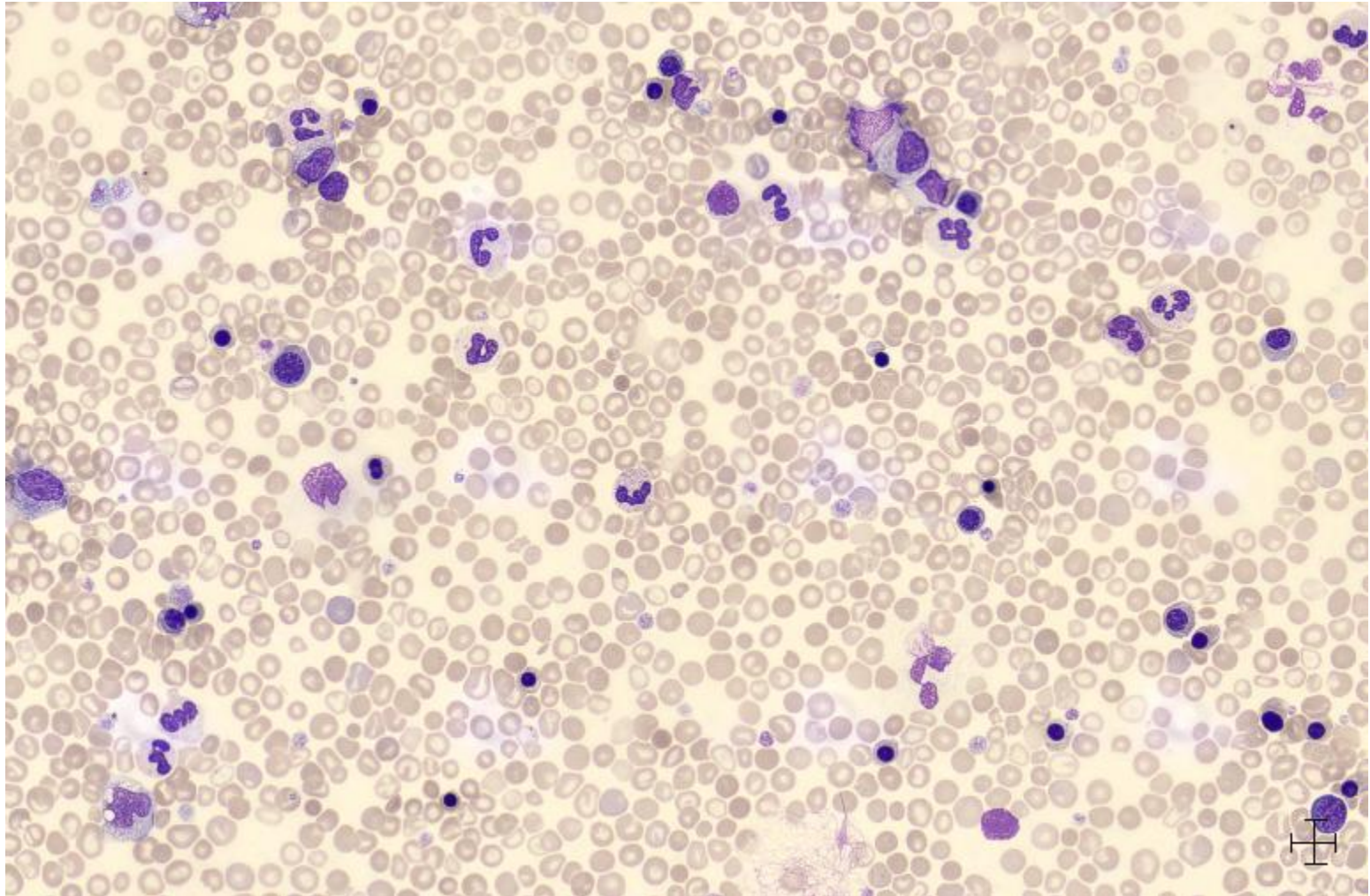


# T. J. – perifériás kenet 2015.05.28.

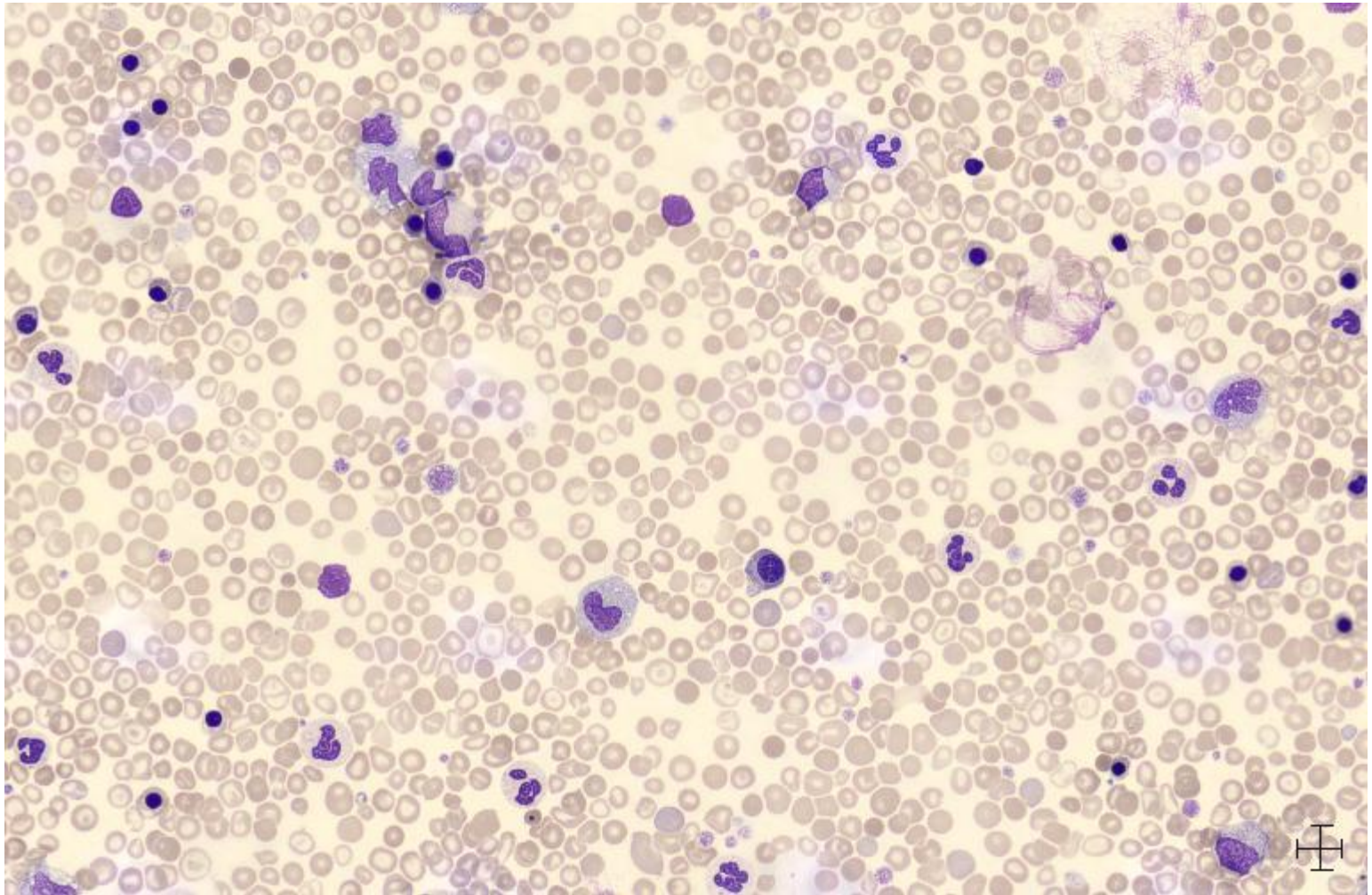




# T. J. – perifériás kenet 2016.04.20.



# T. J. – perifériás kenet 2015.04.20.





# MYELOFIBROSIS : kezelés

Nincs kialakult kezelési algoritmus

## Kezelési lehetőségek

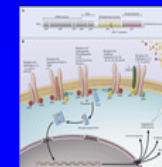
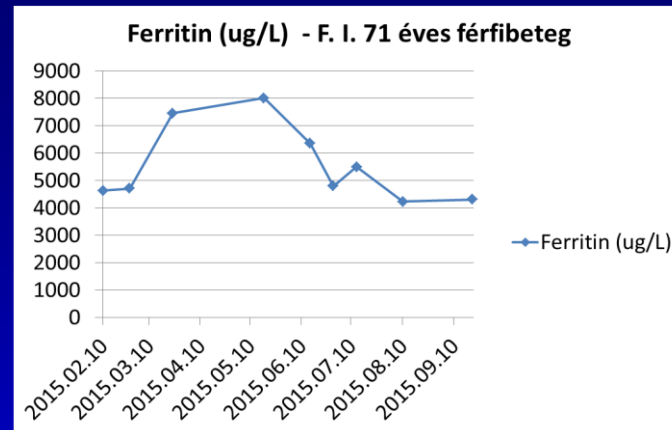
hydroxyurea (Litalir)

szteroid (immunhemolízis+hypersplenia esetén)

vvt-szupportáció (mindig választott vvt)

a vastűlterhelés csökkentése

Fiatal (pl. < 55 éves a beteg) betegen allogén őssejt-transzplantáció mérlegelendő!



2011 : ruxolitinib (JAKAFI) FDA eng.

Prognózis - legrosszabb a klasszikus MPN-k között

# JAK2 kináz gátlók –gyakorlati megfontolások

- PMF, poszt polycythaemia-MF, poszt ET-MF
- Nem csak JAK2 mutációval bíró esetekben jelentős hatás
- **Myelofibrosis – átlagos túlélés 2-5 év**
  - A költséges kináz-gátló kezelések túlélésre kifejtett hatása költséghatékony lehet

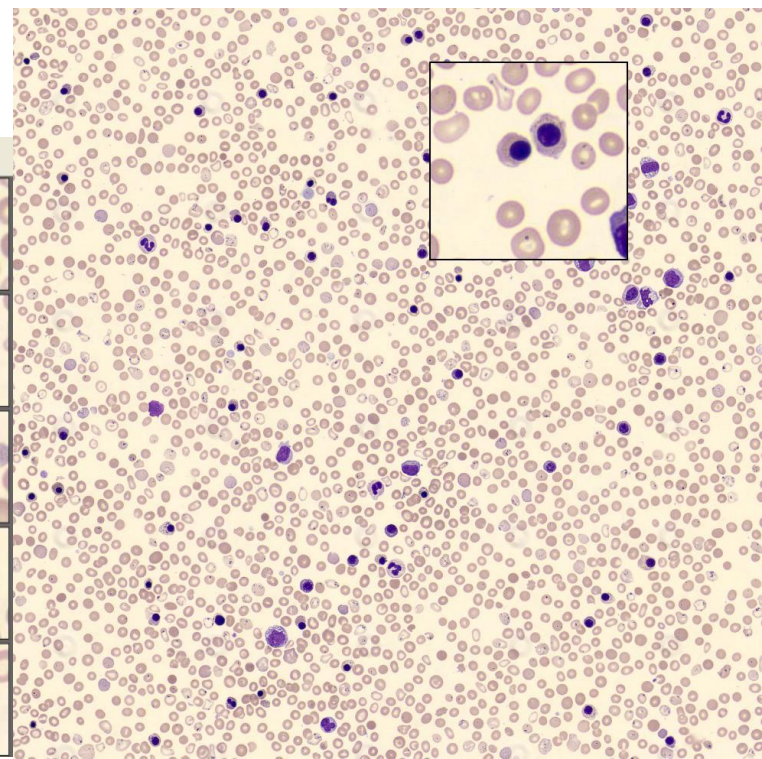
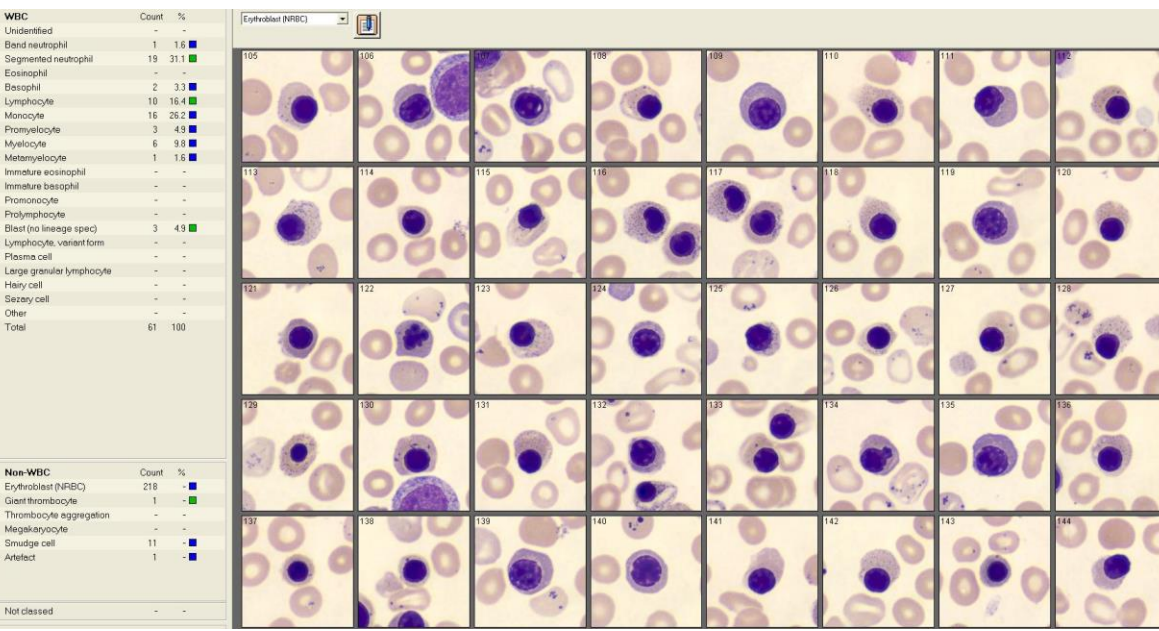
Az FDA törzskönyvvvel rendelkező **ruxolitinibnél** jelentős arányban **anaemia/thrombocytopenia**

# CellaVision™ DM1200

- **DM** = digitális morfológia
- Egy **automata**, sejtek kenetben való lokalizálására és felismerésére létrehozott rendszer
- **May-Grünwald/Wright Giemsa** módszerrel megfestett perifériás vérkenet magvas sejtjeiről készít felvételeket
- A kenetből több jellemzőnek talált látóteret is rögzíthet a **vörösvértetek megítélésére**

# Alkalmazás a gyakorlatban

- A magas fehérvérsejtek előcsoportosítása, melyet később a személyzet felülvizsgálhat.
- Lehetséges területek megjelölése, illetve megjegyzések hozzáadása esetleges későbbi konzultáció céljából.



# Fehérvérsejtek elkülönítése 12 kategóriára

## Neutrophil érési sor:

- Segmentált neutrophil
- Stab neutrophil
- Metamyelocyta
- Myelocyta
- Promyelocyta
- Blast sejtek

## Egyéb:

- Lymphocyta
- Plazmasejt
- Eosinophil
- Basophil
- Monocyta
- Atípusos lymphocyta



# Vörösvérsejt morfológia jellemzése

- Akár 35 áttekintő kép alapján a kenet optimálisnak ítélt részéből
- Vizsgált vörösvértest jellemzők:
  - Polychromasia
  - Hypochromasia
  - Anisocytosis
  - Macrocytosis
  - Microcytosis
  - Poikilocytosis

