

REALIZĂRI
ȘI CONTROVERSE
ÎN DIAGNOSTICUL
ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR
ÎN ETATE CU NEOPLAZII
MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Rezumat

Neoplaziile mieloproliferative cronice (NMC) la persoanele în etate reprezintă cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne, cu afectarea primară a măduvei osoase, în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ. A fost realizat un studiu analitic, secundar – trecerea în revistă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Au fost identificate și selectate 50 de surse primare relevante, semnificative după factorul de impact. Conform datelor din sursele bibliografice mondiale, diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârstă, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și citogenetic al sângelui venos. Managementul pacienților în etate cu NMC Ph-negative clasice include: controlul mieloproliferației și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei, ameliorarea calității vieții pacienților și a indicilor supraviețuirii generale și fără recidive. Chimioterapia „de țintă” cu inhibitori ai tirozininkinazei rămâne o opțiune curativă de elecție pentru pacienții cu leucemie mieloidă cronică, indiferent de categoria de vârstă. Chimioterapia cu inhibitori de JAK kinaze constituie o opțiune eficientă de tratament al mielofibrozei primare și al policitemiei vera la pacienții vârstnici cu risc înalt și fără comorbidități severe. Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt afectează semnificativ supraviețuirea pacienților cu NMC, cu contrabalansarea impactului îmbătrânirii.

Cuvinte-cheie: neoplazii mieloproliferative cronice, leucemie mieloidă cronică, mielofibroză primară, policitemie vera, trombocitemie esențială, diagnostic, management, supraviețuire

Summary

Achievements and controversies in the diagnosis and management of elderly patients with chronic myeloproliferative neoplasms

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMN) are the most common chronic leukemias in the elderly within the structure of morbidity by hematological malignancies with primary bone marrow involvement, being characterized in the advanced stages by severe, recurrent evolution and negative socio-economic impact. An analytical, secondary study was performed - the narrative review of the literature in the form of a synthesis article. Fifty relevant primary sources are identified and selected, being significant according to the impact factor. According to the data from the world bibliographic sources, the contemporary diagnosis of CMN regardless of age is based on histopathological examination of the bone marrow, mutational screening and cytogenetics of the venous blood. Management of elderly patients with classic Ph-negative

CMN includes control of myeloproliferation and splenomegaly, prevention and treatment of vasculo-thrombotic and hemorrhagic complications, symptomatic therapeutic control of disease manifestations, improvement of the quality of life and of the overall and relapse-free survival. "Target" chemotherapy with tyrosine kinase inhibitors remains a curative option of choice for patients with CML regardless the age. Chemotherapy with JAK kinase inhibitors is an effective treatment option for primary myelofibrosis and polycythemia vera in the high risk elderly patients without severe comorbidities. The presence of mutations with high molecular risk affects significantly the survival of patients with CMN, counterbalancing the impact of aging.

Keywords: chronic myeloproliferative neoplasms, chronic myeloid leukemia, primary myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia, diagnosis, management, survival

Резюме

Достижения и противоречия в диагностике и лечении пожилых пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМН) являются наиболее распространенными хроническими лейкозами у пожилых людей в структуре заболеваемости злокачественными гемопатиями с первичным поражением костного мозга, характеризующиеся в поздних стадиях тяжелым, рецидивирующим течением и негативным социально-экономическим воздействием. Проведено аналитическое, вторичное исследование – обзор литературы в виде синтез-статьи. Определены и выбраны 50 релевантных первичных источников, значимые в соответствии с фактором воздействия. Согласно данным мировых библиографических источников, современная диагностика ХМН, независимо от возраста, основана на гистопатологическом исследовании костного мозга, мутационном и цитогенетическом скрининге венозной крови. Ведение пациентов пожилого возраста с классическими Ph-отрицательными ХМН включает: контроль миелопролиферации и спленомегалии, профилактику и лечение сосудисто-тромботических и геморрагических осложнений, симптоматический терапевтический контроль проявлений заболевания, улучшение качества жизни пациентов и показателей общей и безрецидивной выживаемости. Независимо от возраста «таргет» химиотерапия ингибиторами тирозинкиназы остается лечебной опцией выбора для пациентов с хроническим миелолейкозом. Химиотерапия ингибиторами JAK-киназы является эффективным методом лечения первичного миелофиброза и истинной полицитемии у пожилых пациентов с высоким риском и без тяжелых сопутствующих заболеваний. Наличие мутаций с высоким молекулярным риском значительно

снижает выживаемость пациентов с ХМН, уравновешивая влияние старения.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные новообразования, хронический миелоидный лейкоз, первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, диагностика, менеджмент, выживаемость

Introducere

În anul 1951, William Dameshek a propus termenul de "maladie mieloproliferativă" pentru a îngloba policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară (MFP) și leucemia mieloidă cronică (LMC) [24, 45, 46]. Concepția lui a fost bazată pe similaritatea particularităților clinice și a aspectelor de proliferare a măduvei osoase. Descoperirea, în anul 1960, a cromozomului Philadelphia (Ph) în LMC a contribuit la identificarea celorlalte patologii mieloproliferative ca maladii mieloproliferative Ph-negative clasice. În conformitate cu Sistemul contemporan de clasificare a hemopatiilor maligne (OMS), neoplaziile mieloproliferative cronice (NMC) includ: LMC, PV, TE, MFP, mastocitoza, leucemia eozinofilică cronică [45, 46]. La finele primului deceniu al secolului XXI, mutațiile noi descoperite JAK2 V617F și MPL au fost alinate de aberațiile genetice descrise anterior BCR-ABL și KIT ca markeri moleculari ai maladiilor mieloproliferative cronice.

Progresele esențiale în studierea patogeniei moleculare a maladiilor mieloproliferative cronice Ph-negative clasice, susținute de identificarea anomaliilor moleculare specifice pentru PV, TE și MFP, au contribuit la perfecționarea de către OMS a criteriilor de diagnostic și la aprobarea termenului de "neoplazii mieloproliferative cronice". NMC reprezintă, la persoanele în etate, cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne, cu afectarea primară a măduvei osoase [4, 16, 18, 21, 25, 36, 43], în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ. Diagnosticarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității și ai mortalității în categoriile de vârstă de peste 60 de ani [16] identifică NMC ca o problemă actuală a sănătății publice, a hematologiei clinice și a gerontologiei.

Scopul cercetării efectuate a fost sumarizarea și sistematizarea diferitor studii primare, dedicate managementului pacienților cu NMC.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu analitic, secundar – trecerea în revistă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Acumularea informației pentru cercetare a fost efectuată prin analiza datelor literaturii mon-

diale de specialitate și ale statisticii oficiale privind entitățile nosologice menționate. Au fost studiate peste 70 de surse bibliografice de referință, fiind identificate și selectate 50 de surse primare relevante, semnificative după factorul de impact, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Pentru a minimiza eroarea, inițial a fost elaborat un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează a fi extrase din studiile primare. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă apoi sinteza narativă a datelor.

Actualitățile și bilanțurile privind diagnosticul și managementul NMC la pacienții în etate au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte: incidența și prevalența NMC la persoanele în etate și în populația generală; criteriile contemporane de diagnostic al NMC; stratificarea pacienților cu NMC conform grupelor de risc; indicarea sau discontinuarea tratamentului specific al NMC la pacienții în etate.

Rezultate și discuții

Conform datelor din majoritatea surselor bibliografice, **leucemia mieloidă cronică** rezultă din transformarea malignă a celulei stem hematopoietice și se caracterizează prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloides, cu creșterea masei granulocitare circulante și a celei totale, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți. Incidența LMC variază în limitele de 1,0–2,0 cazuri la 100.000 populație. Morbiditatea crește odată cu vârstă, cu o incidență maximă între 35 și 65 de ani (media = 53 de ani), ceea ce denotă afectarea mai ales a persoanelor apte de muncă [7, 12, 18]. La nivel molecular, LMC este caracterizată prin identificarea genei himerice de fuziune BCR-ABL și a transcriptului p210 cu activitatea tirozinkinazică. Din cauza formării oncogenului de fuziune BCR-ABL1, activitatea tirozinkinazică a porțiunii ABL1 crește, stimulând autofosforilarea și servind ca factor declanșator (trigger) al malignizării fenotipului prin modificarea proteinelor care participă în reglarea ciclului celular.

În prezent, în LMC sunt identificate trei stadii clinico-evolutive: *cronică* (timpurie și tardivă), *de accelerare* și *acută* [3, 9, 11, 14, 18, 26, 27, 50]. Faza cronică timpurie este asimptomatică clinic și însoțită de leucocitoză, care nu depășește $30 \times 10^9/l$. Pacienții sunt somatic compensați. Splina nu se palpează. În hemoleucogramă se determină devierea în stânga până la metamielocite și mielocite, asocierea eozinofilo-bazofilică. În faza cronică tardivă, starea generală la majoritatea pacienților se afectează din cauza creșterii masei de celule leucemice. Bolnavii manifestă astenie, micșorarea capacității de muncă,

pierdere ponderală, senzație de greutate sau dureri la nivelul hipocondrului stâng relaționate cu splenomegalia. În hemoleucogramă se observă o leucocitoză marcantă, ce poate atinge valori de $300-500 \times 10^9/l$, devierea în stânga până la promielocite, mielocite, metamielocite și procentaj mic de celule blastice. Se depistează asocierea eozinofilo-bazofilică.

Faza de accelerare urmează după faza cronică și se caracterizează prin reducerea eficacității chimioterapiei anterioare, agravarea stării pacientului, creșterea splenomegaliei, apariția febrei nemotivate de infecție, a osalgiilor, dezvoltarea tumorilor extramedulare mieloblastice în țesuturile moi, oase și spațiul epidural. În hemoleucogramă crește procentajul de celule blastice, bazofilia. Aceste simptome apar cu 6-12 luni până la instalarea fazei acute – a crizei blastice. Tabloul clinico-hematologic în faza acută corespunde tabloului clinico-hematologic al leucemiei acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice: mieloid (80%) sau limfoid (20%). Se determină sindroamele: anemic, hemoragic, proliferativ și de complicații infecțioase. În criza mieloblastică, în celulele blastice se constată expresia fenotipului CD34. În aspiratul medular se vizualizează clustere de celulele blastice, care depășesc 20%. În sângele periferic se depistează fragmente de nuclee megacariocitare, eritrocariocite.

Mielofibroza primară reprezintă o NMC care derivă din proliferarea mieloidă clonală ca rezultat al transformării maligne a celulei stem hematopoietice. Conform datelor din majoritatea surselor bibliografice, morbiditatea prin MFP constituie 0,7–1 caz la 100.000 populație [4, 21, 25]. Media vârstei pacienților depășește indicatorul respectiv în LMC, cifrându-se la 65 de ani [8, 40]. În 67% de cazuri, MFP este diagnosticată la persoanele cu vârsta după 54 de ani. Maladia se caracterizează prin splenomegalie, fibroza măduvei osoase, anemie, hematopoieză extramedulară, tendință spre cașexie și transformare blastică [40]. Aproximativ 85–90% de pacienți cu MFP sunt purtători de mutații în JAK2, MPL (myeloproliferative leukemia) sau gene CALR (calreticulin), care sunt declanșatorii proliferării excesive [1, 38, 40]. Mutațiile respective nu sunt specifice pentru MFP și se determină la bolnavii cu PV și TE. Mecanismul patogenetic principal constituie dereglarea Janus kinazelor (traductorilor de semnale) și a activatorilor de transcripție (JAK/STAT) a cascadei de transmitere a semnalelor. Totodată, pacienții cu MFP triplu negativă pentru mutațiile JAK2, CALR și MPL prezintă o rată înaltă de transformare blastică, având un prognostic nefavorabil.

Tabloul clinic al MFP este variabil. Ca și în LMC, aproximativ 30% de bolnavi pot fi asimptomatici

sau oligosimptomatici la momentul diagnosticării, maladia fiind depistată ocazional în baza modificărilor din hemoleucogramă și a splenomegaliei. Majoritatea pacienților prezintă splenomegalie sau spleno- și hepatomegalie, anemie progresivă, simptome constituționale (febră, transpirații nocturne) sau hipercatabolice (pierdere ponderală, anorexie) [1, 38, 40]. Maladia evoluează treptat din faza prefibrotică în faza fibrotică, cu dezvoltarea progredientă a insuficienței medulare. Hemoleucograma denotă leucocitoză variabilă ($\geq 25 \times 10^9/l$ în 10% cazuri) sau leucopenie ($< 3 \times 10^9/l$ în 10% cazuri), trombocitopenie (40% cazuri) sau trombocitoză

În anul 2016, OMS a revizuit și a perfecționat criteriile majore de diagnostic al MFP [2]. Criteriile fazei prefibrotice a MFP sunt: proliferarea și atipia megacariocitelor, fără fibroză reticulică mai mare de gradul 1, asociată cu celularitate medulară crescută și ajustată la vârstă, proliferarea granulocitelor și adesea eritropoieză redusă; necorespunderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₊, PV, TE, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective – prezența altor markeri clonali sau absența fibrozei medulare reticulice reactive minore. Criteriile fazei fibrotice înglobează: proliferarea și atipia megacariocitelor, asociată cu fibroza reticulică sau/și colagenică de gradele 2-3; necorespunderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₊, PV, TE, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective – prezența altor markeri clonali sau absența fibrozei medulare reticulice reactive minore.

Sunt elaborate sisteme de calcul al scorului prognostic în MFI. Sistemul Internațional de Scor Prognostic (IPSS) aplică cinci factori de risc pentru a estima supraviețuirea: prezența simptomelor constituționale, vârsta peste 65 de ani, nivelul hemoglobinei sub 10 g/dL, numărul leucocitar peste $25 \times 10^9/l$, procentajul de celule blastice circulante $\geq 1\%$ [38]. În anul 2011 a fost elaborat sistemul DIPSS-plus, care a integrat datele despre necesitatea în transfuzii de concentrat eritrocitar, cariotipul nefavorabil și numărul trombocitelor sub $100 \times 10^9/l$. Pacienții au fost stratificați în patru grupe de risc: risc scăzut (nu sunt factori de risc), risc intermediar-1 (1 factor de risc), risc intermediar-2 (2-3 factori de risc) și risc înalt (≥ 4 factori de risc), mediana supraviețuirii fiind echivalată cu 185, 78, 36 și, respectiv, 16 luni.

Policitemia vera este o proliferare clonală trilineară a celulei stem hematopoietice malignizate, caracterizată prin hiperviscositatea sângelui și risc crescut de tromboze. Incidența estimativă a PV la 100.000 populație variază între 0,4 și 2,8 cazuri în Eu-

ropa și între 0,8 și 1,3 cazuri în SUA. Media raportată a vârstei este cuprinsă în limitele de 65-70 ani. În aproximativ 96% de cazuri, dezvoltarea PV este asociată cu mutația genei instituitoare a Janus kinazei (JAK2). JAK2 este implicată direct în semnalarea intracelulară dintre celulele progenitoare ale PV, constituind un proces de triggerizare a citokinelor [31, 45].

PV se manifestă prin splenomegalie, simptome microcirculatorii, complicații trombovasculare, prurit, eritrocitoză, iar în 40-60% cazuri – prin leuco- și trombocitoză în hemoleucogramă. Conform surselor bibliografice disponibile, splenomegalia apare în 30-50% cazuri de PV și adesea nu este masivă [22, 35]. În anul 2016, OMS a reînnoit criteriile majore de diagnosticare a PV, care au inclus valori crescute ale Hb ($>16,5$ g/dL la bărbați, $>16,0$ g/dL la femei), ale hematocritului ($>49\%$ la bărbați, $>48\%$ la femei), ale masei celulare eritrocitare (majorarea cu 25% în raport cu indicele normal mediu predictibil), criteriul morfologic (panmieloză și număr crescut de megacariocite în trepanobiopatul medular) și cel genetic (mutația JAK2 V617F sau JAK2 exon 12).

Trombocitemia esențială, ca și celelalte NMC, este o proliferare clonală a celulei stem, ori cu multiplicarea necontrolată a celulelor seriei megacariocitare. Incidența TE fluctuează între 1,2 și 2,0 cazuri la 100.000 populație [37, 42]. TE se diagnostichează mai ales în categoria de vârstă de circa 60 de ani [5, 29]. Mutațiile JAK2, CALR și MPL sunt determinate ca transmutări "driver" în patogenia TE, cu incidența de 55%, 25% și, respectiv, 3% [41]. Totodată, aproximativ 17% de cazuri cu TE sunt triplu negative pentru mutațiile enumerate.

Spre deosebire de celelalte NMC, splenomegalia în TE se întâlnește mai rar, constituind cel mult 17% cazuri [42, 43]. Printre manifestările TE se numără cefaleea, dereglările vasomotorii (vertij, migrenă etc.), cele vizuale. Semnul hematologic principal este trombocitoza. Criteriile majore de diagnostic al TE, aprobate de OMS, cuprind: trombocitoză în hemoleucogramă $>450.000 \times 10^9/l$; proliferare megacariocitară în trepanobiopatul medular, cu număr crescut de megacariocite hiperlobulate; necoresponderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₊, PV, MFP, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL. Conform datelor literaturii de specialitate, numărul de trombocite în hemoleucogramă variază între 451.000 și $3.460.000 \times 10^9/l$, cu valoarea medie de $876.000 \times 10^9/l$. Vârsta de 60 de ani este considerată un factor predispozant pentru tromboze, plasând majoritatea pacienților cu TE în grupa cu risc înalt. În momentul stabilirii diagnosticului de TE, tromboze în antecedente se depistează la 17% pacienți cu vârsta de 60–74 de ani

și la 24% pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani [29]. Totodată, complicații hemoragice anterioare se înregistrează la 4% și, corespunzător, 3% de bolnavi. Deși TE se consideră o patologie cu evoluție relativ benignă, cauzele de deces sunt relaționate cu complicațiile ei trombovasculare în 11% de cazuri. Trombocitoza determină un risc hemoragic înalt și are un impact negativ pentru supraviețuirea pacienților.

În pofida celor expuse, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului citoreductiv la pacienții în etate nu diferă semnificativ în raport cu categoriile populaționale mai tinere. Într-un studiu analitic monocentric, evoluarea TE în leucemia acută și în mielofibroză s-a constatat la 1,8% și, respectiv, 10,7% de pacienți sub 60 de ani și numai la 1,6% de pacienți în etate. Discontinuuarea chimioterapiei cu hidroxycarbamidă și busulfan din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 5,3% și, respectiv, 5% pacienți în etate și la 7% și, corespunzător, 5% pacienți mai tineri.

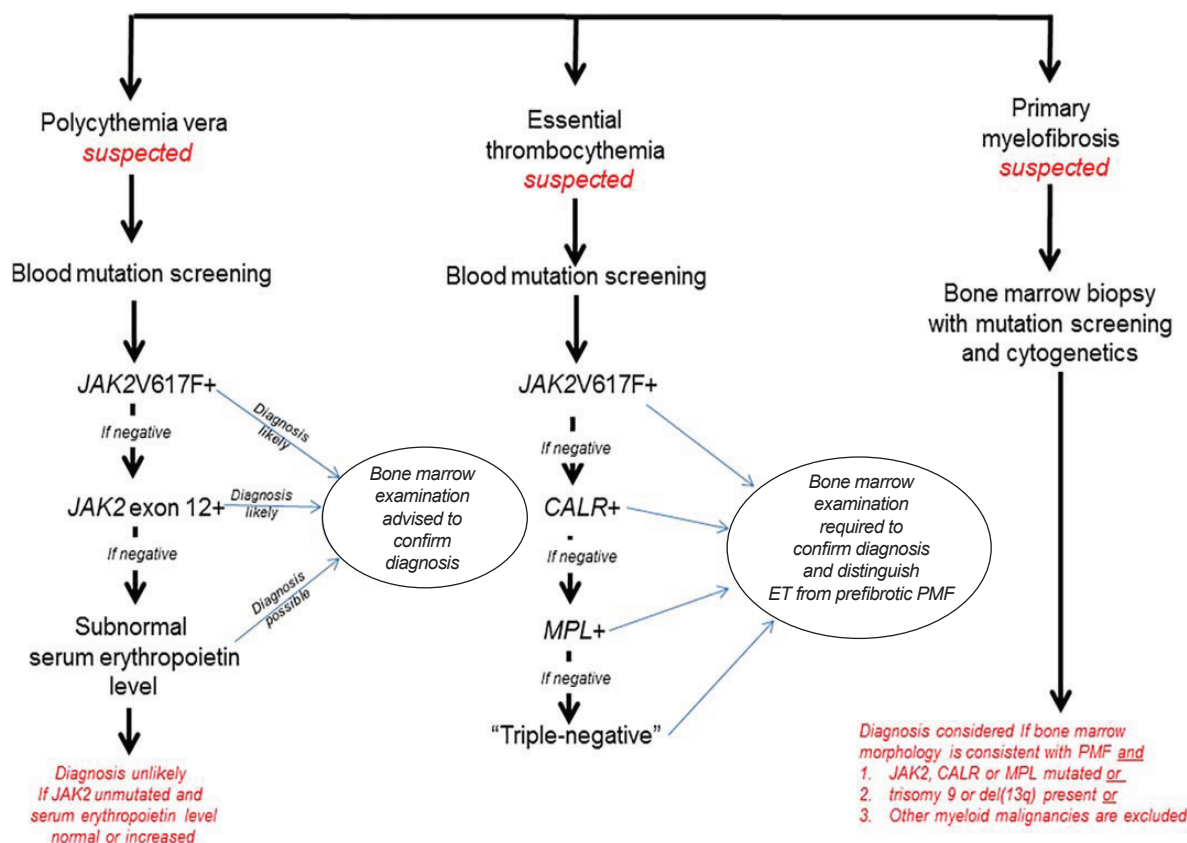
În anul 2016, A. Tefferi și T. Barbui [41] au propus un algoritm practic pentru diagnosticul neoplaziilor mieloproliferative cronice (vezi *schema*).

Din datele studiilor primare expuse anterior rezultă că diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârsta pacientului, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și cel citogenetic al sângelui venos.

În SUA, PV, TE și MFP se numesc "maladii orfane", deoarece afectează sub 200.000 de populație, indiferent de perioada de observație [49]. În anul 2003, cercetările markerologice au demonstrat că prevalența PV la 100.000 populație a fost de 22 cazuri, a TE – 24, a MFP – 19. Dezvoltarea și prevalența crescută a NMC la persoanele în etate se corelează cu procesul de îmbătrânire demografică atât în SUA, cât și în Uniunea Europeană [6]. Rata populației cu vârsta peste 80 de ani se aștepta să se tripleze în anii 2011–2060. Prognosticul demografic respectiv a impus Asociația Europeană de Hematologie (EHA) să definească îmbătrânirea ca subiect al anului 2013 și să creeze în premieră, în anul 2014, Grupul Științific de Lucru în Domeniul Îmbătrânirii și Hematologiei [10]. Datorită acestei dislocări demografice, 60% de pacienți cu hemopatii maligne depășesc vârstă de 65 de ani și proporția respectivă continuă să crească pe an ce trece. Conform surselor bibliografice contemporane, neoplaziile maligne, ca și maladiile cronice în general, cresc exponențial după vârsta de 50 de ani. Acest fenomen rezultă din combinarea factorilor intrinseci (senescență imunologică, alterații genetice și epigenetice) cu cei extrinseci (expunere îndelungată la cancerigeni, stimulare antigenică cronică). Procesul de îmbătrânire influențează asupra celulei stem hematopoietice prin deteriorarea ADN,

Algoritmul practic pentru diagnosticul neoplaziilor mieloproliferative cronice [41]

Practical algorithm for diagnosis of myeloproliferative neoplasm



reducerea telomerazelor, stresul oxidativ și scăderea eficacității homingului [20]. Deteriorarea genetică și cea epigenetică a celulelor stem hematopoietice determină dezvoltarea hemopatiilor maligne în populația cu vârsta medie de circa 65 de ani.

Vârsta înaintată și istoricul de tromboze se consideră în continuare factori de risc pentru dezvoltarea accidentelor trombovasculare la pacienții cu PV [43]. Factorii de risc de dezvoltare a accidentelor trombovasculare în TE sunt: vârsta peste 60 de ani, istoricul de tromboze anterioare, parametrii cardiovasculari de risc, leucocitoza, prezența mutației JAK2V617F și sexul masculin, ultimul fiind mai expus, în special, la apariția trombozelor venoase. Vârsta peste 60 de ani se consideră un factor predispozant pentru tromboze, ce plasează pacienții cu NMC în categoria cu un risc crescut [29]. La pacienții cu TE, riscul trombozelor este *foarte înalt* după 75 de ani (30% în 10 ani), *înalt* în categoria de vârstă 60-74 de ani (21,9%), depășind considerabil riscul respectiv în populația totală de pacienți (12,6%) și la persoanele tinere (7,5%).

Evoluția, rezultatele tratamentului și prognosticul LMC s-au ameliorat semnificativ după elaborarea, în anul 1996, a terapiei „de țintă” – a inhibitorilor tirozinkinazei, care blochează activitatea constantă a genei de fuziune BCR-ABL1 [13]. Transplantul alogen

de celule stem hematopoietice rămâne opțiunea curativă eficientă, cu potențial de vindecare, în special în cazurile de refractaritate la inhibitorii tirozinkinazei [34, 50], însă până în prezent nu este aplicabil la pacienții în vârstă. Interferonul recombinant α (IFN α -2b) poate fi considerat în continuare metoda validă de tratament, determinând obținerea răspunsului citogenetic major la 40% pacienți și a răspunsului citogenetic complet la 25%. În faza cronică a LMC, pe fundal de medicație cu IFN α -2b, răspunsul clinicohematologic complet poate fi obținut în 81% cazuri [7, 44].

Supraviețuirea peste cinci ani a bolnavilor tratați cu IFN α -2b constituie 57%, fiind superioară supraviețuirii celor supuși chimioterapiei (42%). Sub tratamentul chimioterapic convențional, longevitatea medie a pacienților cu LMC variază în limitele de 4–5 ani, la 30% din ei depășind 10 ani [3]. Sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15–20 de ani, în special pe fundal de medicație cu inhibitori ai tirozinkinazei. Chimioterapia „de țintă” cu inhibitorii tirozinkinazei rămâne o opțiune curativă de elecție pentru pacienții cu LMC, indiferent de categoria de vârstă.

Managementul contemporan al MFP include: tratamentul anemiei și al citopeniei, controlul mielo-

proliferării și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei, deciderea asupra terapiei paliative versus transplantul de celule stem hematopoietice [32]. Tratamentul contemporan al MFP este orientat spre creșterea supraviețuirii și a calității vieții pacienților. Ghidurile internaționale și studiile publicate denotă că transplantul medular alogen constituie opțiunea de elecție în tratament, cu potențial de vindecare, numai la bolnavii sub 60 de ani [38, 40]. Valoarea terapiei specifice la pacienții asimptomatici sau oligosimptomatici, cu risc scăzut sau intermediar-1, este considerată contestabilă. Tratamentul se indică la apariția anemiei, splenomegaliei masive, osalgiilor, hipertensiunii pulmonare, simptomelor constituționale, hiperleucocitozei și trombocitozei. La pacienții în etate cu splenomegalie și trombocitoză, ca tratament de primă linie se utilizează monochimioterapia cu hidroxycarbamidă (20-30 mg/kg/zi). În cazurile cu simptome marcante, în special cu anemie, se poate administra talidomidă în combinație cu prednisolonă sau lenalidomidă în combinație cu prednisolonă, hormoni androgeni, danazol, transfuzii de concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplasmătizat. Pacienții cu risc intermediar-2 sau înalt, în special cu mutații prognostice nefavorabile ASXL1 și SRSF2, trebuie să fie considerați pentru administrarea inhibitorilor de JAK kinaze (ruxolitinib, momelotinib).

Conform datelor literaturii de specialitate, supraviețuirea în MFP (mediana = 5,9 ani) rămâne inferioară indicatorului respectiv în celelalte NMC Ph-negative, precum PV (mediana = 13,5 ani) și TE (mediana = 19,8 ani) [17]. Inhibitorii de JAK kinaze pot reduce semnificativ volumul splinei, pot ameliora calitatea vieții și supraviețuirea generală (peste 144 săptămâni – 78% versus 31% în grupul de control) [38]. Sunt publicate rezultatele studiilor care certifică efectele pozitive ale utilizării ruxolitinibului și la pacienții în etate cu MFP [28]. Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt semnificativ afectează supraviețuirea, contrabalansând impactul îmbătrânirii. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani și risc molecular înalt < 2 au avut o supraviețuire medie (33,8 luni) comparabilă cu indicele respectiv la cei de 65–74 de ani și risc molecular înalt > 2 (21,1 luni). Totodată, supraviețuirea medie a pacienților cu vârsta ≥ 75 de ani și risc molecular înalt > 2 a fost inferioară (4,6 luni) în raport cu pacienții de aceeași vârstă cu risc molecular înalt < 2 (33,8 luni). La cei cu vârsta între 65 și 74 de ani și risc molecular înalt < 2 , supraviețuirea medie nu a fost atinsă.

Discontinuuarea ruxolitinibului s-a produs la 39,9% de bolnavi în etate cu MFP din cauza progre-

sării maladiei sau a reacțiilor adverse. Procentajul de discontinuuare a fost nesemnificativ mai înalt (47,3%) la persoanele cu vârsta ≥ 75 de ani versus cele de 65–74 de ani (35,2%). Totodată, incidența cumulativă de discontinuuare a ruxolitinibului a fost comparabilă în categoriile de vârstă studiate după ajustarea la riscul de deces ($P=0,77$). Vârsta înaintată nu trebuie să fie un factor delimitator pentru administrarea ruxolitinibului. Totodată, transplantul alogen de celule stem rămâne unica opțiune curativă cu potențial de vindecare la pacienții cu MFP, fiind inefficient la persoanele în etate din cauza comorbidităților și a mortalității înalte relaționate.

Pacienții cu hemopatii maligne, care urmează chimioterapie în doze standardizate, pot prezenta reacții adverse neprevăzute, legate de tratament, și amenințătoare vieții. Mortalitatea crescută la pacienții în etate se datorează toleranței scăzute la chimioterapie. Hematooncologii reduc dozele de agenți antineoplazici la acești pacienți în scopul evitării efectelor secundare fatale, diminuând astfel șansele succesului terapeutic. Riscul pierderii autonomiei pacienților cu hemopatii maligne de asemenea impune reducerea dozelor de chimioterapie. În scopul evitării toxicității și a pierderii independenței, hematooncologii colaborează cu medicii-geriatri pentru a identifica indicatorii de vulnerabilitate la pacienții în etate prin studierea diferitor parametri funcționali: fizici, fiziologici, cognitivi, sociali și psihologici. Evaluarea geriatrică completă a perfecționat tratamentul de suport al pacienților vulnerabili în etate prin ameliorarea managementului problemelor acestora.

Managementul pacientului în etate cu NMC cere o abordare multidisciplinară atunci când maladiile evoluează agresiv, fiind însoțite de complicații [32]. Din punct de vedere clinic, cea mai provocatoare considerare pentru hematooncolog ține de supraviețuirea generală a pacienților cu NMC, care în PV și TE este marginal afectată de oncopatologie, iar în MFP poate varia de la câteva luni până la un deceniu și chiar mai mult. Complicațiile principale ale PV și TE sunt de origine trombovasculară și constituie o cauză majoră a deceselor [45]. Maladiile respective pot necesita consultația specialiștilor din diferite domenii, inclusiv a cardiologilor, angiochirurgilor, gastroenterologilor (în caz de dezvoltare a trombozelor venoase intraabdominale), radiologilor și experților în terapia anticoagulantă [15]. Selectarea opțiunii curative în cazurile de NMC cu splenomegalie masivă și simptomatice poate implica în procesul decizional hematologul, chirurgul și radioterapeutul [23].

Transformarea leucemică este asociată cu rezultate sumbre ale chimioterapiei convenționale din cauza caracteristicilor intrinseci nefavorabile ale ma-

ladii și a prezenței cvasiconstante a comorbidităților la pacienții în etate. Decizia care vizează alegerea între chimioterapia intensivă, abordarea terapeutică lejeră, tratamentul de suport izolat și consultanța privind îngrijirea paliativă, trebuie luată în baza discuțiilor cu pacientul, rudele acestuia și colegii de diferite specialități medicale [39]. Elementele-cheie ale managementului contemporan al PV și TE sunt: prevenirea complicațiilor vasculare, tratamentul continuu al evenimentelor trombotice anterioare, controlul mieloproliferării și al splenomegaliei, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei [32]. Tratamentul mai agresiv este validat de studii clinice extinse și se aplică în NMC la pacienții cu risc înalt. În procesul de identificare a acestor pacienți a fost practică stratificarea după următorii factori: vârsta înaintată, istoricul de accidente vasculare anterioare, statutul mutațional JAK2V617F și leucocitoza. Deși NMC nu sunt maladii ereditare, formele lor familiale se descoperă mai frecvent în asocieri cu haplotipul predispozant JAK2 46/1-GGCC. În prezent, în etapa de diagnosticare a NMC familiale se constată un trend de a efectua consultul genetic.

Pacienții în etate cu PV sunt categorisiți ca grupă cu risc *înalt*. Pacienții în vârstă cu TE sunt divizați în două grupe de risc: *intermediar* (prezența trombocitozei fără antecedente trombovasculare și mutații JAK2/MPL) și *înalt* (prezența trombocitozei cu antecedente trombovasculare și a mutațiilor JAK2/MPL).

Managementul terapeutic al pacienților cu PV și TE cu risc înalt cuprinde: acid acetilsalicilic în doze scăzute (cu flebotomii în cazurile de PV) și monochimioterapie cu hidroxicarbamidă pentru a minimiza riscul trombozei (doza de start: 500 mg / 2 ori / 24 ore). Flebotomiile la pacienții în etate sunt efectuate în volum redus, până la 300 ml, și numai de 1-2 ori în săptămână, pentru a evita decompensarea patologiei cardiovasculare și complicațiile trombovasculare [19]. Este de subliniat că, la persoanele sub 60 de ani, flebotomiile se repetă de trei ori în săptămână, în volum de 450 ml sânge exfuzat. Pacienți cu intoleranță sau rezistență la hidroxicarbamidă pot fi tratați eficient cu IFN-α (sunt preferabile formele farmaceutice pegilate) sau busulan. Interferonul α pegilat în calitate de a 2-a linie de tratament este recomandabil la persoanele cu vârsta de 60-65 de ani, iar busulanul – la cei după 65 de ani. Conform datelor din sursele bibliografice contemporane, răspunsul hematologic la IFN-α se cifrează la 95% [33].

La pacienții în etate fără comorbidități severe, în calitate de a 2-a linie de tratament poate fi cu succes administrat JAK inhibitor ruxolitinib [30, 47, 48]. Rezultatele studiilor clinice randomizate *RESPONSE*

și *RESPONSE-2* au demonstrat normalizarea hematocritului în 60-62% cazuri de PV, reducerea splenomegaliei în 38%, a scorului simptomatic total în 49% și obținerea răspunsului hematologic complet în 24% cazuri după medicația cu ruxolitinib, indicatorii fiind superiori în comparație cu cei similari obținuți pe fundal de terapie standardizată (20%, 1%, 5% și, respectiv, 9%). Terapia citoreductivă nu se consideră îndreptățită la bolnavii de TE cu risc intermediar.

Conform surselor bibliografice, supraviețuirea medie a pacienților în etate cu PV sau TE constituie aproximativ 14 și, respectiv, 20 de ani, fiind mult inferioară valorilor la persoanele cu vârsta <60 de ani (24 și, respectiv, 33 ani). Speranța de viață în TE cedează indicelui corespunzător în populația de control. Mutațiile ASXL1, SRSF2 și IDH2, identificate recent la pacienții cu PV, sunt asociate cu scăderea supraviețuirii generale, a supraviețuirii fără transformare leucemică și a celei fără transformare fibrotică. În TE, supraviețuirea generală și cea fără transformare leucemică sunt influențate negativ de prezența mutațiilor SH2B3, SF3B1, U2AF1, TP53, IDH2 și EZH2 [41].

Concluzii

Neoplaziile mieloproliferative cronice sunt, la persoanele în etate, cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne cu afectarea primară a măduvei osoase, în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ, reprezentând o problemă actuală a sănătății publice, hematologiei clinice și gerontologiei.

Diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârsta pacientului, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și cel citogenetic al sângelui venos.

Managementul pacienților în etate cu NMC Ph-negative clasice include: controlul mieloproliferării și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei, ameliorarea calității vieții și a indicilor supraviețuirii generale și fără recidive. Managementul pacienților vârstnici cu NMC poate necesita o abordare multidisciplinară, în special atunci când maladiile evoluează agresiv, fiind însoțite de complicații.

Chimioterapia „de țintă” cu inhibitori ai tirozin-kinazei rămâne opțiunea curativă de elecție pentru pacienții cu LMC, indiferent de categoria de vârstă. Chimioterapia cu inhibitorii de JAK kinaze constituie o opțiune eficientă de tratament al MFP și PV la pacienții în etate cu risc înalt și fără comorbidități severe.

Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt semnificativ afectează supraviețuirea pacienților cu NMC, contrabalansând impactul îmbătrânirii.

Bibliografie

1. Alshemmari S.H., Rajan R., Emadi A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. In: *Med. Princ. Pract.* 2016, nr. 25, pp. 501–509.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In: *Blood*. 2016, nr. 127, pp. 2391–2405.
3. Baccarani M., Deininger M., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. In: *Blood*. 2013, nr. 122, pp. 872–884.
4. Barbui T., et al. Problems and pitfalls regarding WHO defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. In: *Leukemia*. 2013, nr. 27, pp. 1953–1958.
5. Barbui T., Barosi G., Birgegard G., et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2011, nr. 29, pp. 761–770.
6. Bron D., Ades L., Fulop T., et al. Aging and blood disorders: new perspectives, new challenges. In: *Haematologica*. 2015, vol. 100(4).
7. Buyukaski Y., C. Haznedaroglu I.C., Ilhan O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. In: *International Journal of Hematology and Oncology*. 2010, vol. 20(2), pp. 1–12.
8. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. In: *British Journal of Haematology*. 2004, nr. 128, pp. 583–592.
9. Cervera E., Godinez F., Sosa R., et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. In: *Journal of Cancer Therapy*. 2013, nr. 4, pp. 747–764.
10. Chomienne C., McCann S., Green T., et al. Age and aging in blood disorders: EHA theme of the year 2013–2014. In: *Haematologica*. 2013, vol. 98(6), pp. 831–832.
11. Cortes J.E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. In: *Blood*. 2012, vol. 120(7), pp. 1390–1397.
12. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T.M., et al. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. In: *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2018, vol. 54(2), pp. 83–91.
13. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. In: *Nat. Med.* 1996, vol. 2(5), pp. 561–566.
14. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology*. 2017, vol. 28(4), pp. 41–51.
15. Finazzi G., Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *Leukemia*. 2008, nr. 22, pp. 1494–1502.
16. Fitzmaurice C., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. In: *JAMA Oncol.* 2018, vol. 4(11), pp. 1553–1568.
17. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C., et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. In: *Blood*. 2014, nr. 123, pp. 3803–3810.
18. Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. In: *Springer International Publishing Switzerland*, 2016. 66 p.
19. Ibarra M.A. *National Consensus on Philadelphia (Ph) Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms at ISSSTE*. Jupiter Publishers, 2019. 27 p.
20. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging. In: *Cell*. 2013, vol. 153(6), pp. 1194–1217.
21. Mehta J., et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States. In: *Leuk. Lymphoma*. 2014, vol. 55(3), pp. 595–600.
22. Maffioli M., Mora B., Passamonti F. Polycythemia Vera: From New, Modified Diagnostic Criteria to New Therapeutic Approaches. In: *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2017, vol. 15(9), pp. 700–707.
23. Mesa R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. In: *Blood*. 2009, nr. 113, pp. 5394–5400.
24. Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F., et al. Primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). In: *Leuk Res*. 2007, nr. 31, pp. 737–740.
25. Moulard O., et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. In: *European Journal of Haematology*. 2014, nr. 92, pp. 289–297.
26. Musteata V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. In: *Journal of BUON*. 2010, nr. 15, pp. 188–189.
27. O'Brien S., Radich J.P., Deininger M., et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic myelogenous leukemia*. Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, pp. 1–96.
28. Palandri F., Catani L., Bonifacio M., et al. Ruxolitinib in elderly patients with myelofibrosis: Impact of age and genotype. A multicentre study on 291 elderly patients. In: *British Journal of Haematology*. 2018, vol. 183(1), pp. 35–46.
29. Palandri F., Polverelli N., Catani L., et al. Very elderly patients with essential thrombocythaemia: are they a separate category? A monocentric study on 118 patients older than 75 years. In: *British Journal of Haematology*. 2012, nr. 156, pp. 672–686.
30. Passamonti F., Griesshammer M., Palandri F., et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly

- (RESPONSE-2): a randomized, open-label, phase 3b study. In: *Lancet Oncol.* 2017, vol. 18(1), pp. 88–99.
31. Passamonti F., Maffioli M., Caramazza D., Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. In: *Oncotarget.* 2011, nr. 2, pp. 485–490.
 32. Pieri L., Guglielmelli P., Vannucchi A.M. Chronic Myeloproliferative Neoplasms: a Collaborative Approach. In: *Medit. J. Hemat. Infect. Dis.* 2010, vol. 2(2), pp. 1–5.
 33. Quintas-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshour T., et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. In: *Blood.* 2013, vol. 122(6), pp. 893–901.
 34. Quintas-Cardama A., Cortes J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. In: *Mayo Clin. Proc.* 2006, vol. 81(7), pp. 973–988.
 35. Raedler L.A. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera. Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. In: *Am. Health Drug Benefits.* 2014, vol. 7(7), pp. 36–47.
 36. Silver R.T., Chow W., Orazi A., et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis. In: *Blood.* 2013, vol. 122 (11), pp. 1881–1886.
 37. Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M., et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. In: *Mayo Clin. Proc.* 2019, nr. 94, pp. 599–610.
 38. Takenaka K., Shimoda K., Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. In: *Korean J. Intern. Med.* 2018, nr. 33, pp. 679–690.
 39. Tam C.S., Nussenzweig R.M., Popat U., et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCRABL negative myeloproliferative neoplasms. In: *Blood.* 2008, nr. 112, pp. 1628–1637.
 40. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *Am. J. Hematol.* 2016, vol. 91(12), pp. 1262–1271.
 41. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *Am. J. Hematol.* 2017, nr. 92, pp. 95–108.
 42. Tefferi A., Pardanani A. Essential Thrombocythemia. In: *N. Engl. J. Med.* 2019, nr. 381, pp. 2135–2144.
 43. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. In: *JAMA Oncology.* 2015, vol. 1(1), pp. 97–105.
 44. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. In: *Mayo Clinic Proceedings.* 2015, vol. 90(10), pp. 1440–1454.
 45. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Pieri L., et al. Treatment options for essential thrombocythemia and polycythemia vera. In: *Expert Reviews of Hematology.* 2009, nr. 2, pp. 41–55.
 46. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. In: *CA Cancer J. Clin.* 2009, nr. 59, pp. 171–191.
 47. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M., et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. In: *N. Engl. J. Med.* 2015, vol. 372(5), pp. 426–435.
 48. Verstovsek S., Vannucchi A.M., Griesshammer M., et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. In: *Haematologica.* 2016, vol. 101(7), pp. 821–829.
 49. Zimmerman M.P., Mehr S.R. Myeloproliferative Disorders and Myelofibrosis. In: *American Journal of Managed Care.* 2012, vol. 18(3), pp. 131–133.
 50. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. В: *Клиническая онкогематология.* 2017, № 10(3), с. 294–316.

Vasile Musteață, dr. șt. med.,
conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Institutul Oncologic,
tel.: +373 68595778,
e-mail: vasile.musteata@usmf.md