

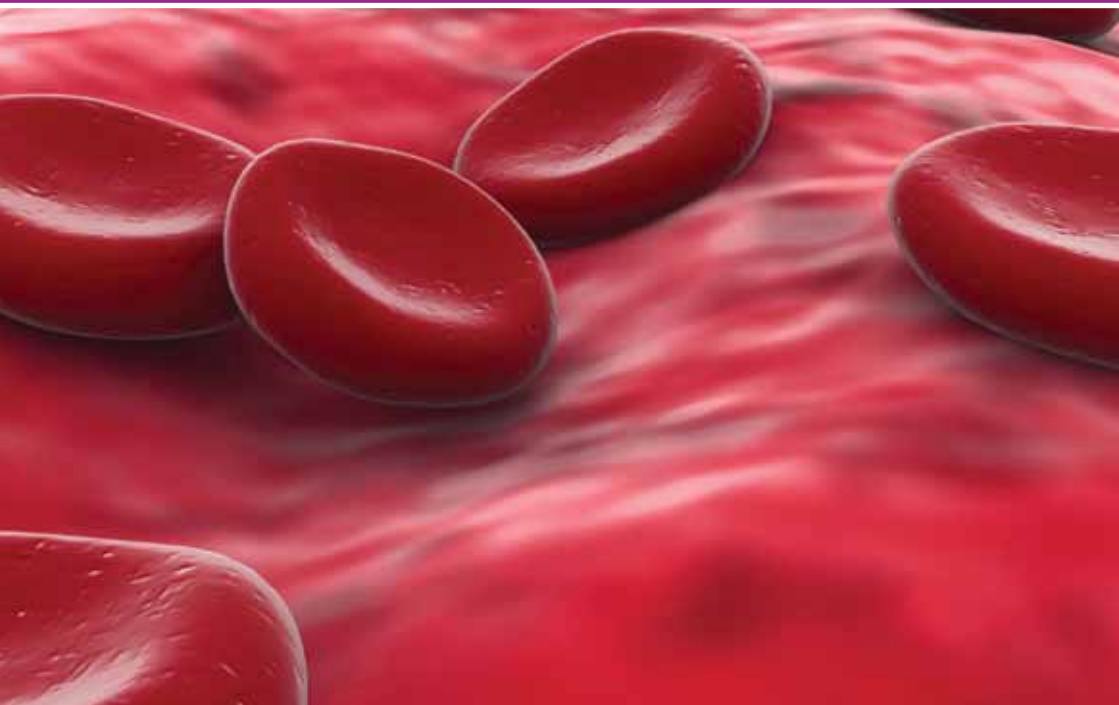
Діагностичні критерії ХМПЗ відповідно до класифікації класифікації пухлин
кровотворної і лімфоїдної тканин ВООЗ 2008[3]*

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини»
Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини

ДІАГНОСТИКА СПРАВЖНЬОЇ ПОЛІЦИТЕМІЇ, ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ТРОМБОЦИТЕМІЇ ТА ІДІОПАТИЧНОГО МІЄЛОФІБРОЗУ

Збірка довідкових матеріалів

Укладачі: **Клименко С. В., Костюкевич О. М. Шолойко В. В.**



Київ
2013

Критерії діагнозу	Нозологічна одиниця ХМПЗ [3]*		
	Справжня поліцитемія*	Есенціальна тромбоцитемія**	Ідіопатичний мієлофіброз***
Великі	<p>1. Гемоглобін >185 г/л для чоловіків та >165 г/л для жінок, або рівень гемоглобіну або гематокриту >99% референтного значення за віком, статтю та місцевістю проживання, або збільшення маси еритроцитів понад 25% від середнього значення, або гемоглобін >170 г/л для чоловіків та 150 г/л для жінок, який зумовлений зростанням його рівня >20 г/л від вихідного значення при відсутності проведення корекції дефіциту заліза.</p> <p>2. Наявність мутації JAK2 V617F або мутації 12 екзону гену JAK2.</p>	<p>1. Кількість тромбоцитів > 450 × 10⁹/л.</p> <p>2. Проліферація мегакаріоцитарного паростка з переважанням великих зрілих мегакаріоцитів.</p> <p>3. Відсутність критеріїв ВООЗ, необхідних для встановлення діагнозу СП, ІМФ, ХМЛ, МДС та інших мієлоїдних новоутворень.</p> <p>4. Наявність мутації JAK2V617F, або інших клональних маркерів або відсутність ознак реактивного тромбоцитозу.</p>	<p>1. Проліферація та атипія[§] мегакаріоцитів, що супроводжується ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом, або, у випадку відсутності ретикулінового фіброзу, зміни мегакаріоцитів повинні поєднуватись зі збільшенням клітинності кісткового мозку, гіперплазією гранулоцитарного паростка та, зазвичай, редукцією еритропоезу.</p> <p>2. Відсутність критеріїв ВООЗ, необхідних для встановлення діагнозу СП, ЕТ, ХМЛ, МДС та інших мієлоїдних новоутворень.</p> <p>3. Наявність мутації JAK2 V617F, або інших клональних маркерів, або відсутність ознак вторинного мієлофіброзу.</p>
Малі	<p>1. Трьохпаросткова гіперплазія кісткового мозку.</p> <p>2. Субпороговий рівень сироваткового еритропоетину.</p> <p>3. Формування ендогенних еритроїдних колоній invitro.</p>		<p>1. Лейкоеритробластоз.</p> <p>2. Збільшення рівня сироваткової ЛДГ.</p> <p>3. Анемія.</p> <p>4. Спленомегалія, яка визначається пальпаторно.</p>

* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008

[§] малі та великі мегакаріоцити з аберантним ядерно/цитоплазматичним співвідношенням, гіперхромним, нерегулярно складчастим ядром та щільними кластерами.

* Верифікація СП потребує наявності обох великих критеріїв та одного малого, або об'єднується наявністю першого великого та двох малих критеріїв.

** Встановлення діагнозу ЕТ потребує виявлення усіх чотирьох критеріїв захворювання.

*** Діагноз ІМФ ґрунтується на наявності усіх трьох великих та двох малих критеріїв.

Алгоритм діагностики справжньої поліцитемії [3]

Гемоглобін >185 г/л для чоловіків та >165 г/л для жінок, або рівень гемоглобіну, або гематокриту >99% референтного значення за віком, статтю та місцевістю проживання, або збільшення маси еритроцитів понад 25%, або гемоглобін >170 г/л для чоловіків та >150 г/л для жінок, за зростанням його рівня >20 г/л від вихідного значення при відсутності корекції дефіциту заліза

Визначення:

- тютюнопаління?
- добового об'єму вживання рідини
- сатурації газів крові
- сироваткового еритропоєтину
- скринінг на наявність мутацій гена JAK2V617F

JAK2 V617F позитивний статус та знижений рівень еритропоєтину

СП

Проведення трепанобіопсії не обов'язкове

JAK2 V617F позитивний статус, але нормальний або збільшений рівень еритропоєтину

СП з високою ймовірністю

Проведення трепанобіопсії рекомендоване

JAK2 V617F негативний статус та знижений рівень еритропоєтину

СП можлива

Скринінг на наявність мутації 12 екзону JAK2 + рекомендоване проведення трепанобіопсії

JAK2 V617F негативний статус та нормальний або підвищений рівень еритропоєтину

СП мало ймовірна

Скринінг на наявність мутації 12 екзону JAK2 + рекомендоване проведення трепанобіопсії

Скринінг на наявність мутації гена VHL, яка асоціюється зі сімейною поліцитемією/ визначення причин вторинної поліцитемії:

- проведення рентгенографії органів грудної порожнини (кардіомегалія, емфізема легень);
- проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (кісти нирок, пухлини нирок та наднирників);
- доплерівське дослідження ниркових артерій (стеноз);
- комп'ютерна томографія головного мозку (атріо-венозна мальформація гемангіобластома мозочка);
- проведення дослідження функцій легень (хронічне обструктивне захворювання легень, обструктивне нічне апное);
- ехокардіографія (інтракардіальні шунти).

Скринінг на наявність BCR-ABL транскрипту.

Скринінг на наявність мутації MPL515.

Диференційна діагностика еритроцитозів / Класифікація еритроцитозів ^[1]

Вроджені еритроцитози

1. Асоційовані зі зниженням P50 (парціальний тиск кисню, при якому кисень сатурує 50% гемоглобіну):

- гемоглобінопатія з високою спорідненістю до кисню;
- недостатність 2,3-біфосфогліцерата;
- метгемоглобінемія.

2. Асоційовані з нормальним P50:

- VHL мутація, зокрема Чуваська поліцитемія;
- PHD2 мутація;
- HIF2a мутація;
- EPOR мутація.

Надбані еритроцитози

1. Клональні (справжня поліцитемія).

2. Вторинні

а. Зумовлені гіпоксією:

- хронічне захворювання легенів;
- наявність право-лівого серцевого шунта;
- проживання у високогірній місцевості;
- тютюнопаління / отруєння чадним газом;
- синдром нічного апное / синдром гіповентиляції;
- стеноз ниркової артерії.

б. Незалежні від гіпоксії

- використання андрогенних препаратів / ін'єкції еритропоетину;
- період після трансплантації нирки;
- гемангіобластома / менінгіоми;
- феохромоцитома / лейоміоми матки / кісти нирок / аденома околицтотівідної залози;
- гепатоцелюлярні карциноми / кацінома нирки.

Алгоритм діагностики ессенціальної тромбоцитемії [2]

Стійке зростання кількості тромбоцитів >450000/мл

Перелік необхідних лабораторних досліджень:

- визначення маркерів інфекції
- визначення сироваткового еритропоєтину та лужної фосфатази лейкоцитів
- скринінг на наявність JAK2 V617F мутації
- скринінг на наявність мутації MPL515

Перелік необхідних інструментальних досліджень:

- проведення рентгенографії органів грудної порожнини
- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Гістологічне дослідження трепанобіоптату та цитогенетичне дослідження аспірату кісткового мозку

Гістоморфологічна картина відповідає ET + наявні молекулярні маркери ET, а саме мутації JAK2 V617F або MPL 515

ET

Гістоморфологічна картина відповідає ET + наявні ознаки інфекційного процесу

ET ймовірна, але рекомендоване проведення додаткових досліджень для верифікації діагнозу

Гістоморфологічна картина не відповідає ET або іншому ХМПЗ + відсутні молекулярні маркери ET

ET або інше ХМПЗ мало ймовірні, необхідне проведення досліджень для визначення причини тромбоцитозу

Виключення/підтвердження інфекційного захворювання, аутоімунних захворювань, солідного новоутворення:

- проведення комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (дрібноклітинна та не дрібноклітинна карцинома легень);
- проведення гастроскопії та колоноскопії (хронічні запальні захворювання кишківника/ інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту/ новоутворення шлунково-кишкового тракту);
- проведення гінекологічного огляду та мамографії;
- проведення рентгенографії нижньої щелепи та огляд зубів;
- дослідження маркерів аутоімунних захворювань.

Скринінг на наявність BCR-ABL транскрипту.

Диференційна діагностика ессенціальної тромбоцитемії [2]

Вторинні

Короткочасний реактивний тромбоцитоз

1. Фізичне навантаження.
2. Гострі інфекційні захворювання.
3. Терапія вітаміном В₁₂.
4. Алергічні реакції.
5. Пошкодження тканин, яке зумовлено хірургічним втручанням або травмою.
6. Інфаркт міокарда.
7. Гострий панкреатит.
8. Гостра кровотеча або гемоліз.
9. Відновлення після терапії імунної тромбоцитопенічної пурпури, міє лосупресивної терапії, або етанол індукованої тромбоцитопенії.
10. Медикаментозно обумовлені тромбоцитози (кортикостероїди, адреналін, вінкристин, епінефрин, інтерлейкін 1 β , трансретіноїва кислота).
11. Змішана кріоглобулінемія (лейкоцитоз та тромбоцитоз, який очевидно асоційований зі зміною температури, преципітацією кріоглобулінів).
12. Псевдотромбоцитоз:
 - EDTA артефакт;
 - мікросфероцитоз;
 - фрагментація еритроцитів (тільця Папенгейма).

Довготривалий реактивний тромбоцитоз

1. Залізодефіцит.
2. Хірургічна або функціональна аспленія.
3. Хронічні інфекції.
4. Ревматологічні захворювання.
5. Системний амілоїдоз.
6. Хронічні запальні захворювання.
7. Целиакія.
8. POEMS синдром (Polyneuropathy – полінейропатія, Organomegaly – органомегалія, poly-Endocrinopathy - поліендокринопатія, Myeloma proteins – моноклональнягамапатія, Skinlesions – ураження шкіри).
9. Злоякісні новоутворення.
10. Хронічні захворювання нирок.

Первинні

1. Ідіопатичний мієлофіброз із тромбоцитемією.
2. Справжня поліцитемія з тромбоцитемією.
3. Хронічна мієлоїдна лейкемія.
4. Мієлодиспластичний синдром із делецією 5q.
5. Рефрактерна анемія з кільцевидними сидеробластами та тромбоцитозом.
6. Хронічна мієломоноцитарна лейкемія.
7. Атипічна хронічна мієлоїдна лейкемія.

Алгоритм діагностики ідіопатичного мієлофіброзу [2]

Присутність мієлобластів та еритробластів у периферійній крові, або спелномегалія, згідно з результатами інструментальних методів дослідження

Гістологічне дослідження трепанобіоптату та цитогенетичне дослідження гемопоетичних клітин з аспірату кісткового мозку

Наявність ретикулінового фіброзу у випадку відсутності інфільтративних або грануломатозних процесів, які асоціюються з розвитком мієлофіброзу

Забір крові для проведення молекулярного дослідження на наявність мутацій V617F гена JAK2, MPL515 та транслокації BCR-ABL

Наявність транслокації BCR-ABL

ХМЛ

JAK2 V617F або MPL515 позитивний статус, або делеція довгого плеча 13, або трисомія 9 хромосоми

Гістоморфологічна картина кісткового мозку відповідає ІМФ

ІМФ

Наявність інших цитогенетичних аномалій, а саме: делеція довгого плеча 5,7 та короткого плеча 12 та ін.

ІМФ ймовірний, але потрібне виключення МДС, інших ХМПЗ

JAK2 V617F негативний статус та нормальний цитогенетичний профіль

ІМФ можливий

Верифікація діагнозу згідно гістоморфологічної картини кісткового мозку та визначення причин вторинного мієлофіброзу

Диференційна діагностика ідопатичного мієлофіброзу [2]

Мієлоїдного походження

1. Транзиторний мієлоїдний синдром.
2. Мієлодиспластичний синдром із мієлофіброзом (дизеритропоез, відсутність спленомегаалії).
3. Хронічна мієломоноцитарна лейкемія з мієлофіброзом.
4. Атипічна хронічна мієлоїдна лейкемія.
5. Хронічна мієлоїдна лейкемія.
6. Мастоцитоз із мієлофіброзом.
7. Пухлинні гістоцитози з мієлофіброзом.
8. Есенціальнатромбоцемія (менший рівень мієлофіброзу та спленомегаалії, а також відсутність лейкоерітробластозу).
9. Справжня поліцитемія (збільшений рівень гемоглобіну та еритроцитів).
10. Гострий панмієлоз та мієлофіброз (лихоманка, панцитопенія, бластоз 20%, відсутність спленомегаалії, значний фіброз, відсутність кластерів мегакаріоцитів та гіперхроматизованості їх ядер).

Лімфоїдного походження

1. Лімфоми.
2. Волосатоклітинна лейкемія.
3. Множинна мієлома.

Не гематологічного походження

1. Інфекційні гранульоми.
2. Хвороби накопичення ліпідів.
3. Остеогенні / остеобластні метастази.
4. Аутоімунні захворювання:
 - системний червоний вовчак;
 - системна склеродермія;
 - синдром Шегрена;
 - тиреоїдитХашимото;
 - змішані сполучнотканинні аутоімунні захворювання;
 - вузликовий періартеріт;
 - поліміозити.
5. Первинна легенева гіпертензія.
6. Вторинний гіперпаратиреоїдизм із недостатністю вітаміну D або нирковою остеодистрофією.

Первинний аутоімунниймієлофіброз

Критерії постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу Міжнародної робочої групи з вивчення та терапії мієлопроліферативних неоплазм (IWG-MRT) [4]*

Великі критерії

- Підтвердження СП/ЕТ, яка раніше діагностована відповідно до критеріїв ВООЗ 2008 р. (для СП та ЕТ).
- Фіброз кісткового мозку 2-3 ступеню (за шкалою 0-3) або 3-4 ступеню (за шкалою 0-4)* (для СП та ЕТ).

Малі критерії

- Лейкобластоз у периферійні крові (для СП та ЕТ).
- Збільшення спленоменгалії понад 5 см (визначається відстань від нижнього краю селезінки до лівої реберної дуги) або поява спленоменгалії, у випадку відсутності її раніше, яка визначається пальпаторно (для СП та ЕТ).
- Поява ≥ 1 з 3 конституціональних симптомів: втрата ваги 10% протягом 6 місяців, нічні поти, незрозуміла лихоманка (37.5°C) (для СП та ЕТ).
- Анемії або стійке зниження потреби в проведенні флеботомії за відсутності циторедуктивної терапії (для СП).
- Анемія або зниження рівня гемоглобіну $\geq 20\text{г/л}$ від вихідного (для ЕТ).
- Збільшення рівню ЛДГ (для ЕТ).

Для верифікації потрібна наявність обох великих критеріїв та ≥ 2 малих критеріїв.

* Ступінь 2-3 відповідно до європейської класифікації: дифузна, часто грубоволокниста, мережа без ознак колагенізації (негативний трихромовий барвник) або дифузна грубоволокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивний трихромовий барвник). Ступінь 3-4 відповідно стандартної класифікації: дифузне та щільне збільшення ретикулінових волокон із поширеним пересіченням, іноді виключно з фокальними пучками колагенових волокон та/або фокусним остеосклерозом, або дифузета щільне збільшення ретикулінових волокон із їх поширеним пересіченням з грубими пучками колагенових волокон, часто сполучене зі значним остеосклерозом.

* International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)

Робоча підкласифікація мієлопроліферативних неоплазм [5,6]

СП	ЕТ	ІМФ
<ul style="list-style-type: none">• хронічна фаза СП• пост-СП мієлофіброз• бластна фаза СП	<ul style="list-style-type: none">• хронічна фаза ЕТ• пост-ЕТ мієлофіброз• бластна фаза ЕТ	<ul style="list-style-type: none">• хронічна фаза• бластна фаза ІМФ

Стадії мієлофіброзу відповідно до класифікації пухлин кровотворної і лімфоїдної тканин ВООЗ 2008 [7]

Стадія	ЕТ
Мієлофіброз-0	Невелика кількість ретикулінових волокон, які не перетинаються – гістологічна картина відповідає нормі.
Мієлофіброз-1	Вільна мережа ретикулінових волокон, які часто перетинаються, особливо в паравазальних ділянках.
Мієлофіброз-2	Дифузна та щільна мережа ретикулінових волокон з великою кількістю їх перетинів між собою, інколи з колагеновими волокнами, яка розташована фокально та поодинокими ділянками остеосклерозу.
Мієлофіброз-3	Дифузна та щільна мережа ретикулінових та грубих колагенових волокон із великою кількістю їх перетинів між собою, зазвичай з остеосклерозом.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008

Форма для оцінки симптомів мієлопроліферативних неоплазм – загальна шкала симптомів [8]*

Симптоми захворювання

1. Збільшена втомлюваність.
2. Раннє насичення їжею.
3. Дискомфорт в ділянці черевної порожнини.
4. Знижена активність.
5. Порушення концентрації.
6. Нічна пітливість.
7. Сверблячка.
8. Біль у кістках.
9. Лихоманка.
10. Втрата ваги.
11. Загальне навантаження симптомами.

Тяжкість симптомів оцінюється за шкалою від 0 (відсутній / настільки добре, як тільки це може бути) до 10 (найгірше відчуття / так погано, як тільки це може бути).

Низька інтенсивність симптому 4 з 10 (за шкалою від 0 до 10).

Помірна інтенсивність симптому ≥ 4 але ≤ 6 (за шкалою від 0 до 10).

Значна інтенсивність симптому ≥ 7 з 10 (за шкалою від 0 до 10).

* Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form total symptom score (MPN-SAF TSS)

Моделі прогнозу перебігу есенціальної тромбоцитемії

Критерії	IPSET (для загального виживання) ^[10]	IPSET-thrombosis (для ризику тромбозу) ^[11]
Вік ≥ 60 років	2 бали	1 бал
Лейкоцити $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$	1 бал	не враховується
Тромбоз в анамнезі	1 бал	2 бали
Фактори кардіоваскулярного ризику***	не враховується	1 бал
JAK2 V617F позитивність	не враховується	2 бали

IPSET (International Prognostic Score for ET): низький ризик – 0 балів (медіана виживання «не досягнуто»); проміжний ризик – 1-2 бали (медіана виживання 25 років); високий ризик – 3 і більше балів (медіана виживання 14 років).

IPSET-thrombosis: низький ризик (1.03% випадки тромбозу на рік) – 0-1 бал; проміжний ризик – 2 бали (2.35% на рік); високий ризик (3.56% на рік) – 3 і більше балів.

*** гіпертензія, діабет, активне тютюнопаління.

Моделі прогнозу перебігу ідіопатичного мієлофіброзу

Критерії	IPSS ^[9]	DIPSS ^[10]	DIPSS-Plus ^[12]
Вік 65 років	1 бал	1 бал	1 бал
Конституціональні симптоми	1 бал	1 бал	1 бал
Гемоглобін 100 г/л	1 бал	2 бали	1 бал
Лейкоцити $> 25 \times 10^9/\text{л}$	1 бал	1 бал	1 бал
Бласти в периферійній крові 10%	1 бал	1 бал	1 бал
Тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{л}$	не враховується	не враховується	1 бал
Потреба в трансфузії еритроцитарної маси	не враховується	не враховується	1 бал
Несприятливий каріотип +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, 11q23	не враховується	не враховується	1 бал

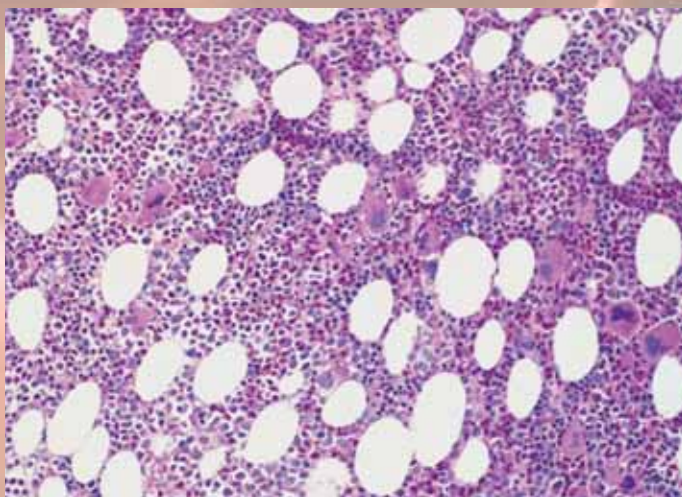
IPSS (International Prognostic Scoring System): низький ризик – 0 балів; проміжний-1 ризик – 1 бал; проміжний-2 ризик – 2 бали; високий ризик – 3 бали.

DIPSS (Dynamic IPSS): низький ризик – 0 балів; проміжний-1 ризик – 1-2 бали; проміжний-2 ризик 3-4 бали; високий ризик – 5-6 балів.

DIPSS-plus: низький ризик – 0 балів; проміжний-1 бал – 1 бал; проміжний-2 – 2-3 бали; високий – 4-6 балів.

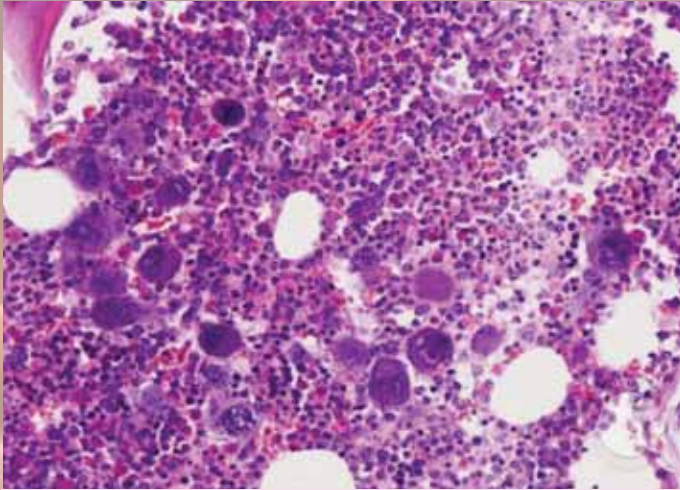
Вимоги до трепанобіоптату кісткового мозку для гістологічного дослідження

- Типове місце проведення біопсії:
задня гребеня клубової кістки
- Інструмент: голка Jamshidi
- Розмір біоптату: довжиною не менше 15 мм
(бажано 20-30 мм)
- Середа для транспортування до лабораторії:
нейтральний забуферений формалін



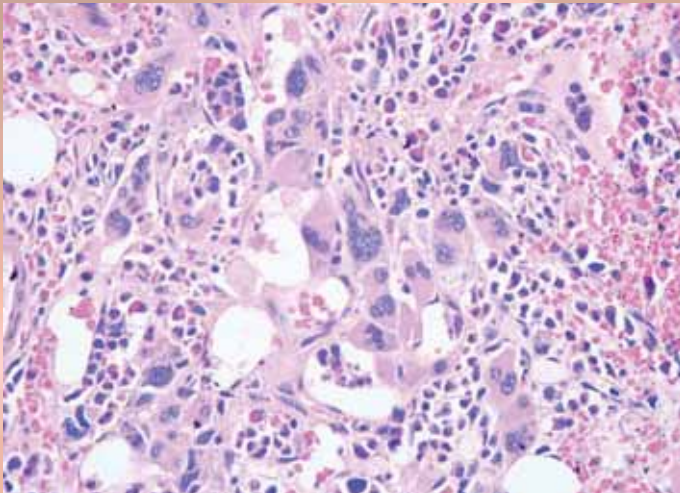
Мікропрепарат. 1.

Гістологічна картина при справжній поліциємії
Кістковий мозок, фарбування гематоксиліном та еозином
(<http://www.pubcan.org/>)



Мікропрепарат 2.

Гістологічна картина при есенціальній тромбоцитемії
Кістковий мозок, фарбування гематоксиліном та еозином
(<http://imagebank.hematology.org/>)



Мікропрепарат 3.

Гістологічна картина при ідіопатичному мієлофіброзі
Кістковий мозок, фарбування гематоксиліном та еозином
(<http://imagebank.hematology.org/>)

Список використаних джерел

1. Patnaik M. and Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia* 2009; 23: 834–844.
2. Greil R., Pleyer L., Faber V. *Chronic Myeloid Neoplasias and Clonal Overlap Syndromes: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment Options*. Springer Wien New York. 2010
3. Tefferi A. and Vardiman J. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14–22.
4. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis. *Research and Treatment*. *Leukemia* 2008; 22: 437–438.
5. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011; 117(13): 3494–3504.
6. Vardiman J., Thiele J., Arber D., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951.
7. Swerdlow S., Campo E., Harris N., Jaffe E., et al. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008.
8. Emanuel R., Dueck A., Geyer H., et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J. Clin. Oncol* 2012; 30 (33): 4098–4103.
9. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13): 2895–2901.
10. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115(9): 1703–1708.
11. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(4): 392–397.

