

## **Kurs Hematologii w ramach Onkologii klinicznej**

Witamy Państwa serdecznie w imieniu Pana Profesora Aleksandra Skotnickiego i pozostałych pracowników Katedry Hematologii. **W ramach Onkologii Klinicznej przez 4 dni zajęcia będą prowadzone w Katedrze Hematologii UJCM, przy ulicy Kopernika 17.** Każdego dnia rozpoczną się one od Seminarium (8.30 – 10.15), których tematy podano poniżej. Szczegółowy rozkład zajęć i materiały dydaktyczne znajdą Państwo w zakładkach „Harmonogram” i „Materiały dydaktyczne”. Seminarium będą miały charakter dyskusji stąd wymagamy wcześniejszego zapoznania się z udostępnionymi na naszej stronie internetowej dydaktycznymi. W godzinach 10.45-12.45 będą Państwo uczestniczyli w ćwiczeniach. Zajęcia zalicza asystent prowadzący ćwiczenia. Państwa wiedza będzie dodatkowo sprawdzona w czasie egzaminu testowego z Onkologii klinicznej, organizowanego przez Profesora Piotra Wysockiego, gdzie każdego roku przesyłamy 20 pytań z zakresu Hematologii.

### **Seminarium 1 – Przewlekłe nowotwory limfoproliferacyjne i szpiczak mnogi**

Prof. Dr hab. Wojciech Jurczak, Dr hab. Artur Jurczyszyn, Dr med. Agnieszka Giza

### **Seminarium 2 – Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne**

Dr hab. Tomasz Sacha

### **Seminarium 3 – Przeszczepianie szpiku kostnego – wskazania, rodzaje, powikłania wczesne i późne**

Dr hab. Beata Piąkowska Jakubas

### **Seminarium 4 – Stany ostre w hematologii - w tym ostre białaczki - objawy, rozpoznanie, diagnostyka, leczenie, różnicowanie, klasyfikacja WHO. Leczenie cytostatyczne i wspomagające, powikłania leczenia**

Dr med. Patrycja Mensah

## Sylabus zajęć z Hematologii w ramach Onkologii klinicznej

### Seminarium 1 – Przewlekłe nowotwory limfoproliferacyjne i szpiczak mnogi

Prof. Dr hab. Wojciech Jurczak, Dr hab. Artur Jurczyszyn, Dr med. Agnieszka Giza

- chłoniaki nieziarnicze (NHL ang. Non-Hodgkin lymphoma)
- chłoniak Hodgkina (HL ang. Hodgkin lymphoma)
- przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang: Chronic lymphocytic leukemia)
- szpiczak plamocytowy (MM, ang. Multiple myeloma)

#### 1. Chłoniaki nieziarnicze

- klasyfikacja WHO 2016
- epidemiologia
- patogeneza
- objawy podmiotowe i przedmiotowe
- rozpoznanie ( badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub zmiany pozawałowej)
- badania laboratoryjne i obrazowe
- różnicowanie
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby ( klasyfikacja Ann Arbor)
- ocena czynników rokowniczych (wskaźniki IPI, FLIPI, MIPI)
- leczenie ( I linii , leczenie podtrzymujące, II linii, wskazania do HDT i auto lub all SCT, zastosowanie chemioterapii, chemoimmunoterapii , miejsce leków ukierunkowanych molekularnie )
- ocena odpowiedzi na leczenie ( badanie CT , badanie PET CT, kryteria odpowiedzi Cheson)
- rokowanie
- obserwacja po leczeniu

#### 2. Chłoniak Hodgina

- podział wg klasyfikacji WHO 2016 ( podtyp NS, MC, LD,LR, NLPHL)
- epidemiologia
- patogeneza
- objawy podmiotowe i przedmiotowe
- rozpoznanie ( badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub zmiany pozawałowej)
- badania laboratoryjne i obrazowe
- różnicowanie
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby ( klasyfikacja Ann Arbor)
- ocena czynników rokowniczych (wskaźniki wg GHLSG , EORTC)
- stratyfikacja chorych do grup ryzyka

- leczenie ( I linii , II linii, wskazania do HDT i auto lub all SCT, zastosowanie chemioterapii, immunoterapii , miejsce leków ukierunkowanych molekularnie, miejsce radioterapii )
- ocena odpowiedzi na leczenie ( badanie CT , badanie PET CT, kryteria odpowiedzi Cheson)
- rokowanie
- obserwacja po leczeniu

### 3. Przewlekła białaczka limfocytowa

- badania laboratoryjne - kryteria rozpoznania ( w morfologii krwi obwodowej, cytometria przepływowa)
- diagnostyka różnicowa
- czynniki rokownicze i grupy rokownicze ( cytometria przepływowa, badania cytogenetyczne)
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego ( klasyfikacja Rai i Binet )
- leczenie ( wskazania do rozpoczęcia leczenia , stratyfikacja do grup leczenia, obserwacja , wskazania do chemioimmunoterapii, wskazania do przeszczepienia szpiku kostnego , leki ukierunkowane molekularnie )
- ocena odpowiedzi na leczenie (definicja całkowitej remisji , częściowej remisji choroby , choroby stabilnej i progresji choroby)

### 4 Szpiczak plazmocytowy

- badania laboratoryjne
- kryteria rozpoznania (wg klasyfikacji IMWG)
- diagnostyka różnicowa ( MGUS)
- czynniki rokownicze i grupy rokownicze ( badania cytogenetyczne)
- ocena czynników rokowniczych (wskaźnik ISS)
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego ( klasyfikacja wg Duriego i Salmona)
- leczenie ( wskazania do rozpoczęcia leczenia , stratyfikacja do grup leczenia, obserwacja wskazania do chemioimmunoterapii, wskazania do przeszczepienia szpiku kostnego , leki ukierunkowane molekularnie )
- ocena odpowiedzi na leczenie –obserwacja po leczeniu

## Seminarium 2 – Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

Dr hab. Tomasz Sacha

- przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) (CML, ang: Chronic myeloid leukemia)
- czerwienica prawdziwa (CzP) (PV, ang: Polycythemia Rubra Vera)
- samoistna nadpłytkowość (NS)(ET, ang: Essential Thrombocythemia)
- samoistne włóknienie szpiku mielofibroza (MF)(PMF, ang: Primary Myelofibrosis, post-PV, post ET Myelofibrosis))

Patogeneza MPNs

- BCR/ ABL
- mutacja JAK 2-V617F
- inne mutacje

Diagnostyka RÓŻNICOWA- kliniczna i laboratoryjna u chorych z granulocytarną leukocytozą, powiększeniem śledziony, nadpłytkowością.

PBSz

- epidemiologia, obraz kliniczny ( bezobjawowy, objawowy), fazy choroby, diagnostyka laboratoryjna- morfologia krwi, leukogram, badanie konwencjonalnej cytogenetyki, biologia molekularna (FISH) RT-PCR, RQ-PCR dPCR)
- Czynniki rokownicze- wskaźniki: Sokala, Hasforda (EURO), EUTOS, ELTS
- Charakterystyka i kryteria diagnostyczne poszczególnych faz CML
- Leczenie- historia : Busuflan, hydroksymocznik, interferon  $\alpha$ , allo SCT(alogeniczna transplantacja komórek układu hemopoetycznego), inhibitory kinaz tyrozynowych (IKT) - odkrycie, mechanizm działania, skuteczność, oporność, monitorowanie leczenia,
- rola alloSCT w dobie IKT

Czerwienica prawdziwa (PRV)

- diagnostyka różnicowa, kliniczna i laboratoryjna chorego z 6000 000 erytrocytów/  $\mu$ l lub hematokrytem > 50%
  - hipoksemia (CHOROBY PŁUC)
  - hipererytropoetynemia bez hipoksemii- choroby nerek (wielocystowatość, nowotwory, stenoza tętnic nerkowych, po przeszczepie nerki)
- androgeny, EPO
- rola mutacji JAK 2- V617F1 i innych mutacji
- kryteria duże i małe dla rozpoznania PRV (wg kryteriów WHO)
- czynniki ryzyka- powikłania (sercowo-naczyniowe, zatorowość i zakrzepica,
- erytromelalgia)

- leczenie- upusty, aspiryna, hydroksymocznik, IFN $\alpha$ , inne opcje
- inhibitory JAK2

#### Pierwotna i wtórna nadpłytkowość (różnicowanie)

- wtórne i odwracalne (infekcje, pooperacyjna po splenektomii, po sterydach w przebiegu nowotworów, po stresie, po krwotokach) w przebiegu innych chorób mieloproliferacyjnych (MPNs) (PBSz, CzP, zespół mielodysplastyczny: MDS 5q- )
- pierwotna- rola mutacji JAK2-V617F
- obraz kliniczny, powikłania zatorowo- krwotoczne
- kryteria diagnostyczne wg WHO
- czynniki ryzyka
- leczenie (ASA, anagrelid, hydroksymocznik, IFN $\alpha$ , inne opcej)

#### Pierwotna (idiopatyczna) mielofibroza, mielofibroza po CzP i po NS

- patogeneza- rola mutacji JAK 2-V617F, rola innych mutacji
- kryteria diagnostyczne wg WHO
- duże i małe kryteria
- diagnostyka różnicowa
- czynniki rokownicze
- obraz kliniczny
- następstwa, powikłania, przyczyny śmiertelności
  - fibrotyzacja szpiku wtórna w chorobach hematologicznych (CzP, PBSz, NS, ostra białaczka megakariocytowa, zespoły mielodysplastyczne, przewlekła białaczka limfocytowa, choroba Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, szpiczak mnogi)
  - fibrotyzacja wtórna w chorobach niehematologicznych (przerzuty nowotworowe, rak piersi, płuca, prostaty, żołądka) TBC, LEV, infekcja HIV, X-ray, histoplazmoza
- leczenie:
  - anemia- przetoczenia, EPO, sterydy, androgeny
  - leki antyangiogenne Talidomid, Lenalidomid
  - leki cytoredukcyjne (HC, 2-CDA, IFN $\alpha$  , anagrelid)
  - splenektomia –wskazania
  - radioterapia śledziony
  - alloSCT- wskazania
  - inhibitory JAK2-V617F, inne opcje

## Seminarium 3 – Przeszczepianie szpiku kostnego – wskazania, rodzaje, powikłania wczesne i późne

Dr hab. Beata Piąkowska Jakubas

1. Definicje transplantacji komórek hematopoetycznych

2. Podstawy fizjologiczne przeszczepiania komórek hematopoetycznych

- hematopeza
- mikrośrodowisko szpiku
- uwarunkowanie przeszczepienia
- regeneracja hematopoezy
- rekonstrukcja układu immunologicznego
- mechanizm działania przeszczepu : reakcja graft versus tumor, reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi

3. Wskazania do auto i aloprzeszczepiania komórek hematopoetycznych

4. Rodzaje przeszczepienia

- podział ze względu na dobór dawcy (własnopochodny, rodzinny, alternatywny: niespokrewniony, haploidentyczny)
- podział ze względu na źródło komórek (szpik, krew obwodowa, separacja komórek hematopoetycznych z krwi obwodowej, krew pępowinowa)

5. Dawca komórek hematopoetycznych: dobór genetyczny, rodzaje dawców przygotowanie dawcy , badania przed przeszczepieniem , opieka nad dawcą, Rejestry dawców

6. Rodzaje kondycjonowania- mieloablacyjne, o zredukowanej toksyczności, niemieloablacyjne, rola napromieniania całego ciała, wybór kondycjonowania

7. Przebieg transplantacji auto i alogenicznych komórek hematopoetycznych

8. Etap wczesny potransplantacyjny

- okres okołotransplantacyjny, toksyczność kondycjonowania, wszczepienie,
- powikłania wczesne, powikłania związane z uszkodzeniem śródbłonka naczyń (choroba żylnookluzyjna wątroby , zespół wszczepiania , idiopatyczne zapalenie płuc), zespół uwalniania cytokin, regeneracja hematopoezy
- Ostra choroba przeszczep przeciw biorcy (aGVHD): patogeneza, stopniowanie kliniczne aGVHD, objawy kliniczne, diagnostyka różnicowa , leczenie pierwszoliniowe (sterdydoterapia), możliwości leczenia postaci sterydoopornej, ocena odpowiedzi na leczenie , postępowanie wspomagające

9. Etap potransplantacyjny późny:

- rekonstrukcja układu immunologicznego,
- Przewlekła choroba przeszczep przeciw biorcy (cGVHD), patofizjologia, objawy kliniczne, postaci choroby (przewlekła, objawy ostre w trakcie fazy przewlekłej-zespół nakładania), objawy zajęcia poszczególnych narządów, postać uogólniona, skórna, sklerodermiczna
- Leczenie immunosupresyjne pierwszoliniowe (sterydy, inhibitory CNI) leczenie postaci sterydoopornych, leczenie wspomagające, rehabilitacja, opieka wielodyscyplinarna nad pacjentem, problem długoterminowej opieki nad chorym po alotransplantacji komórek hematopoetycznych, na co zwrócić szczególną uwagę badając pacjenta z cGVHD

10. Powikłania infekcyjne u chorych w poszczególnych okresach po transplantacji , specyfika zakażeń , zakażenia wirusowe CMV, EBV, BKV, inne wirusy możliwości diagnostyczne: antygenów grzybicze, ilościowa ocena replikacji wirusów, zasady leczenia zakażeń u chorych po transplantacji komórek hematopoetycznych

## Seminarium 4 – Stany ostre w hematologii - w tym ostre białaczki - objawy, rozpoznanie, diagnostyka, leczenie, różnicowanie, klasyfikacja WHO. Leczenie cytostatyczne i wspomagające, powikłania leczenia

Dr med. Patrycja Mensah

Objawy kliniczne ostrej białaczki:

- objawy niewydolności szpiku
- inne objawy występujące u pacjentów z ostrymi białaczkami - powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, przerost dziąseł, nacieki skórne, objawy z CSN, objawy DIC
- ryzyko wczesnej śmiertelności - powikłania niewydolności szpiku, niewydolność wielonarządowa - przyczyny

Diagnostyka laboratoryjna

- parametry ilościowe morfologii krwi obwodowej (cytopenia prawidłowych krwinek, wskazania do badania aspiracyjnego szpiku kostnego)
- leukogram i liczba leukocytów: leukopenia z komórkami blastycznymi na obwodzie, leukocytoza
- badanie aspiracyjne szpiku
  - mielogram + cytologia komórek blastycznych +/- badanie cytochemiczne
  - badanie immunofenotypowe (monoklonalne przeciwciała szeregu mieloidalnego i limfoblastycznego, cytometr przepływowy)
  - badanie molekularne ( identyfikacja powtarzalnych translokacji RUNX1-RUNX1T1, CFBF-MYH11, PML-RARA oraz czynników ryzyka NPM1, FLT3)
  - badanie cytogenetyczne
    - AML: t(8:21); inv16 /t(16;16), t(15;17); fuzja MLL - t(x;11) (x,q23), inv 3/t(3;3), t(6;9)
    - ALL: t(9;22), t(1;19), t(4;11)
- badanie trepanobioptyczne szpiku - ocena komórkowości szpiku oraz cech dysplazji

Klasyfikacje

- Klasyfikacja FAB (M0-M7/ L1-L3)
- Klasyfikacja WHO

Strategia leczenia ostrej białaczki

- Leczenie standardowe:
- chemioterapia (etapy leczenia: indukcja remisji, konsolidacja, leczenie podtrzymujące) + leczenie wspomagające



- Kwalifikacja do alo- (i auto-) transplantacji, identyfikacja i poszukiwanie dawcy
- Sytuacje szczególne
  - leczenie ostrej białaczki promielocytowej APL/ AML-M<sub>3</sub>, ATRA
  - zajęcie CNS - profilaktyka i leczenie