

Esenciálna trombocytémia

MUDr. Antónia Hatalová, MUDr. Denisa Jankovičová, MUDr. Tatiana Prigancová, MUDr. Zuzana Sninská, PhD., doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD., doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU UN Bratislava

Esenciálna trombocytémia (ET) je reprezentant skupiny myeloproliferatívnych ochorení bez prítomnosti Philadelphia chromozómu (Ph chromozóm), označovanej aj ako Ph-negatívne myeloproliferatívne neoplázie (Ph – MPN). ET je jej klinická podjednotka, ktorá v porovnaní s inými klasickými podskupinami Ph – MPN (primárnou myelofibrózou a polycytémiou vera) má relatívne benígny priebeh. Napriek tomu pri jej diferenciálnej diagnostike, klinickej stratifikácii a výbere liečby môže dôjsť k rozhodnutiam, ktoré pôvodnú benígnu povahu ochorenia menia a zvyšujú tak výskyt obávaných komplikácií. V našom článku okrem charakteristiky ochorenia upozorňujeme na nutnosť personalizácie liečby ET, ktorá je predpokladom bezpečného manažmentu.

Kľúčové slová: esenciálna trombocytémia, personalizovaná medicína, stratifikácia rizika, anagrelid, interferón alfa, hydroxyurea, bezpečný manažment.

Essential thrombocythemia

Essential thrombocythemia (ET) is representative of the myeloproliferative neoplasms without the presence of the Philadelphia chromosome (Ph chromosome) disease, also referred as Ph negative myeloproliferative neoplasms (Ph-negative MPN). ET is its subunit, which in comparison with other classical clinical subgroups of Ph-negative MPN (primary myelofibrosis, polycythaemia vera) has a relatively benign clinical course. However, differential diagnosis, clinical stratification and treatment selection may lead to bad decisions, which may change original benign course of the disease and increase the incidence of serious complications. In this article, in addition to the characteristics of the disease, draws attentions to the need for personalization treatment ET, which is assumption for the safe management.

Key words: essential thrombocythemia, personalized medicine, risk stratification, anagrelid, interferon alpha, hydroxyurea, safe management.

Úvod

ET je relatívne benígna myeloproliferatívna neoplázia, charakterizovaná zvýšenou produkciou trombocytov (T_r) a pretrvávajúcim ich zvýšeným počtom. ET je často asociovaná so vznikom vasculárnych komplikácií, ktoré zvyšujú morbiditu a niekedy majú charakter fatálnych komplikácií (1).

ET sa v minulosti označovala aj ako esenciálna trombocytóza, idioapatická trombocytóza, primárna trombocytóza, hemoragická trombocytémia.

V roku 1935 ju po prvý raz opísali Epstein a Goeden, a to ako nereaktívne, chronické myeloproliferatívne ochorenie (2).

V literatúre je opisovaný možný prechod ET do sekundárnej myelofibrózy post ET MF a transformácia do sekundárnej akútnej myeloblastovej leukémie. V rozsiahlych retrospektívnych štúdiách pacientov s ET bolo 15-ročné kumulatívne riziko vzniku trombózy 17 %, transformácie do sekundárnej AML 2 % a progresie do sekundárnej post ET – MF 4 % (3).

O progresii ET do sekundárnej myelofibrózy (post ET MF) a akútnej myeloproliferatívnej neoplázie sa však dodnes polemizuje.

ET na rozdiel od predchádzajúcich tvrdení sa považuje za benígne ochorenie, ktoré do sekundárnej myelofibrózy neprechádza, a prechod do sekundárnej formy akútnej myeloblastovej leukémie nie je výsledkom vývoja ochorenia,

ale spôsobujú ho skôr genotoxické látky. Na rozdiel od iných podtypov MPN Ph-negatívnych neoplázií prežívanie pacientov v porovnaní so zdravou populáciou v prvej dekáde od diagnózy nie je rozdielne (3).

Epidemiológia

ET sa približne vyskytuje 0,5 – 2,5/100 000 obyvateľov/rok; incidencia narastá s vekom a je 1,5- až 2-krát vyššia u žien v porovnaní s mužskou populáciou. ET spĺňa kritériá zriedkavej choroby (orphan diseases), keďže postihuje menej ako jednu osobu z 2 000 (9). Medián veku v čase diagnózy je 63 rokov (7). Približne 20 % pacientov je však mladších ako 40 rokov.

Ochorenie v detskom veku je raritné.

Patofyziológia ET

Ph-negatívne MPN neoplázie a ich klasické podtypy esenciálna trombocytémia (ET), polycytémia vera (PV) a primárna myelofibróza (PMF) majú tieto spoločné charakteristické znaky: spoločný pôvod v pluripotentnej hematopoetickej kmeňovej bunke, dominanciu klonu nad normálnymi progenitorovými bunkami, zvýšenú produkciu jedného alebo viacerých radov krvných elementov aj pri neprítomnosti fyziologického stimulu, extramedulárnu hematopoézu a možnú transformáciu do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) alebo do myelofibrózy (MF).

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(6): 374–378

Kľúčom k pochopeniu patofyziológie MPN Ph – je deregulácia signalačnej cesty JAK/STAT (JAK – Janus kinasa, STAT – signal transducers and activators of transcription).

K deregulácii JAK/STAT kaskády dochádza na mutačnom podklade. V roku 2005 bola objavená mutácia v exone 14 JAK 2 génu, ktorá vzniká zámenou fenylalanínu za valín v pozícii 617 (V617F), bola identifikovaná u pacientov s diagnózou PV. Táto mutácia zodpovedá za spomínanú dereguláciu molekulovej signalačnej dráhy, aberantnú aktiváciu JAK/STAT dráhy aj v prípade chýbania cytokínov a zodpovedá aj za hypersenzitívitu hematologických progenitorových buniek na cytokíny. Výsledkom týchto zmien je nekontrolovaná proliferácia pri MPN. Po tomto zásadnom objave mutácie JAK2V617F sa zistili ďalšie mutácie (MPL, JAK 2 exon 12, TET2, ASXL1, ASXL 1, EZH2, LNK, IDH), čo odhalilo nečakanú molekulárnu zložitost MPN.

Deregulácia JAK/STAT cesty na podklade mutácie JAK 2 V617F objasňuje ~ 60 % MPN Ph- (4). Aj vzhľadom na tento fakt môžeme predpokladať, že spomínaná mutácia nie je pre vznik MPN patognomická, jednoznačne však prispieva k existencii ochorenia a mení jeho fenotyp.

Úloha mutácie v klonálnom vývoji nie je jednoznačná. Okrem predpokladu, že samotná mutácia JAK 2 V617F je zodpovedná za vývoj MPN, prevažujú názory, že JAK 2 je sekundárnou

udalostou v priebehu vývoja MPN. Iničiálna je mutácia dosiaľ neznámeho génu, ktorý predchádza JAK2 V617F mutácii vrátane JAK2 V617F mutácie v exone 12 alebo mutácie génu MPL, kódujúceho trombopoetínový receptor (6).

Prítomnosť oboch typov mutácie MPL a JAK 2 u niektorých pacientov s PMF a ET podporuje túto druhú hypotézu (4).

Aj napriek mnohým uskutočneným genetickým štúdiám sa nenašiel charakteristický marker pre ET. Frekvencia výskytu mutácie JAK2 V617F u pacientov s ET je ~ 55 %. Len asi u 5 % chorých s ET môžeme pozorovať chromozómové zmeny, najčastejšie trizómiu chromozómu 9. Vplyv týchto zmien na priebeh ochorenia nie je jasný (5).

Patogenetická úloha chronického zápalu pri MPN

Najnovšie sa za spúšťača (tzv. „trigger“) klonálnej evolúcie považuje chronický zápal. Zjednodušene možno povedať, že chronické zápalové zmeny v mikroprostredí kostnej drene vyúsťujú v epigenetické zmeny, genomickú nestabilitu deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) mutácie v hemopoetických bunkách, ktoré môžu iniciovať klonálny rozvoj (iniciálny úder, tzv. „primary hit“) a ďalším riadením klonálnej evolúcie sa spúšťa vznik ďalších mutácií (druhý úder, „second hit“), ktoré ďalej zvyšujú klonálnu expanziu a uvoľnenie zápalových produktov.

Hasselbach (6) nedávno vyslovil hypotézu, že chronické zápalové zmeny môžu byť spúšťačom a regulátorom „trigger and driver“ klonálneho vývoja, ale aj akceleratorom aterosklerotického procesu a sekundárnych malignít. Myeloproliferatívne neoplázie môžu predstavovať zápalový model, pretože choroba sama osebe vyvoláva chronický zápal vzhľadom na nepretržité uvoľňovanie zápalových produktov (cytokínov) z in vivo aktivovaných leukocytov a trombocytov (6, 7).

Tento zápalový model sa pravdepodobne uplatňuje len v patogenéze myelofibrózy, či už primárnej alebo sekundárnej po pravej polycytémii.

Hoci sa ET všeobecne považuje za klonové ochorenie pochádzajúce z pluripotentnej kmeňovej bunky, niektoré klinické štúdie poukazujú aj na polyklonovú krvotvorbu u časti pacientov s nižším rizikovým profilom v priebehu ochorenia (nižšie riziko trombotických komplikácií) (8).

Diagnostika ET

U diagnózy ET by mali byť splnené všetky kritériá.

Diagnóza ET sa opiera o typický histopatologický obraz v súlade s opisom WHO z roku 2008. Niektoré pracovné skupiny v strednej Európe,

napríklad Česká pracovná skupina pre Ph- myeloproliferatívne ochorenia (CZEMP) v diagnostike nepoužíva žiadne hraničné kritérium pre počet trombocytov, ak je splnená požiadavka jasného histopatologického obrazu (9). Nižší počet $Tr < 450 \times 10^9/l$ však histopatologicky jasnú ET nevyklučuje. Histopatologická diagnostika ET je kruciálna.

Typický nález pri histologickom vyšetrení KD je normocelularita, respektíve len ľahko hypercelulárna KD s dominujúcou monolínárnou aktiváciou megakaryocytového radu s tvorbou riedkych zhlukov, pričom megakaryocyty majú charakteristickú morfológiu v zmysle veľkých foriem s hyperlobulizovanými jadrami, ktoré sa prirovnávajú k „jelením parohom“ (10).

V prípade ET je kostná dreň (KD) takmer vždy bez známok myelofibrózy, avšak v časti prípadov možno pozorovať ľahké zrnčenie retikulínových vlákien.

Typické črty ET

Vo väčšine prípadov u pacienta nachádzame zvýšené počty trombocytov, normálny alebo len mierne zvýšený počet leukocytov s prevahou neutrofilov bez vyplavovania menej zreých foriem granulocytov či erytroblastov.

Chýba leukoblastický obraz (v diferenciálnom leukograme bez mladších buniek, než sú tyčky, chýbajú erytroblasty). Hodnoty erytrocytov a hematokritu neprekračujú referenčnú hodnotu. Prítomnosť mutácie JAK2V617F býva v 50 % prípadov, a to vždy v heterozygotnej forme, len vzácnne možno nájsť jednu z mutácií MPL W515.

Vo väčšine prípadov splenomegália nie je prítomná, t. j. nie je myeloidná myeloidná metaplázia. Pri sonografii môže byť slezina ľahko zväčšená (9).

Diferenciálna diagnostika

Reaktívne zmeny hemopoézy môžu imitovať ET, no biopsia KD je pri diagnostických ťažkostiach spoľahlivou diskriminačnou metódou.

Histopatologické kritériá pomáhajú odlíšiť ET od iných MPN klinických entít, prezentujúcich sa trombocytémiou. Diferenciálno-diagnostickým problémom zostáva prefibrótické štádium primárnej myelofibrózy (pPMF) verus ET.

V počiatočných prefibrótických štádiách bez prítomnosti MF môže morfológický obraz a klinická manifestácia verne imitovať ET. Hranica medzi tzv. „pravou“ ET a „prefibrótickým“ štádiom PMF nie je jasná a definitívne doriešenie tejto problematiky bude vyžadovať ďalšie štúdie (11).

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá ET podľa WHO (World Health Organization) z roku 2008 (7)

Diagnostické kritériá:
Revidované kritériá podľa WHO pre ET
Trvalé zvýšenie počtu $Tr > 450 \times 10^9/l$
Histopatologický nález s typickým obrazom monoproliferácie megakaryocytárneho radu so zvýšeným počtom veľkých a zreých megakaryocytov, bez významnej proliferácie v granulopoéze a erytupoéze.
Nepřítomnosť WHO kritérií pre PV, PMF, BCR-ABL pozitívnu CML alebo MDS a iné myeloidné neoplázie.
Dôkaz klonality, JAK 2617 alebo iných klonálnych markerov, v prípade absencie JAK 2 mutácie, nepřítomnosť známok reaktívnej trombocytózy.

Tabuľka 2. Príčiny trombocytózy

Myeloidné malignity
Esenciálna trombocytémia
Polycytémia vera
Primárna myelofibróza
Chronická myelocytová leukémia
Refraktérna anémia s prstencovitými sideroblastami a trombocytózou
Myelodysplastický syndróm (MDS) s izolovanou deléciou (5q)
Reaktívna sekundárna trombocytóza
Krvácanie/deficit železa
Infekcia/zápal
Malignita
Lieky (vincristin, epinefrin, ATRA – all-trans-retinoic acid)
Hyposplenizmus/kongenitálna asplénia
Hemolytická anémia
Familiárna trombocytóza
Mutácie v TPO, MPL, neznáme gény
Nepravá (spuria) trombocytóza
Kryoglobulinémia
Cytoplazmatická fragmentácia sprevádzajúca myeloidné alebo lymfoidné neoplázie
Fragmentácia erytrocytov

Klinický obraz

Pre ET nie je špecifický žiadny diagnosticky prínosný súbor príznakov. Navyše ~ 50 % pacientov je v čase diagnózy asymptomatických.

V klinickom obraze dominujú neurologické príznaky, navodené poruchou mikrocirkulácie centrálného nervového systému (CNS), v literatúre označované ako minor artériové trombózy, kam patrí: tranzientný ischemický atak (TIA), angina pectoris, nestabilná angina, generalizované kŕče, erytromelalgia, optické poruchy, iné periférne artériové poruchy mikrocirkulácie, iné minor artériové poruchy (tinnitus, vertigo). TIA pozostáva z rôznych príznakov, okrem iných: nestabilita, dyzartria, dysfónia, vertigo, migréna, synkopa, skotóm.

Mikrovaskulárne oklúzie môžu postihovať aj inú časť tela, oblasť prstov, dlaní a chodidiel a sú príčinou ich bolesti, v extrémnych prípadoch až gangrenózných procesov alebo erytromelalgie (12).

Tabuľka 3. Rizikové faktory prognostického modelu IPSET (International Prognostic Score for ET) (13)

Rizikový faktor	HR	Skóre
Vek > 60 rokov	1,50	1
Kardiovaskulárny rizikový faktor	1,56	1
Predchádzajúca trombóza	1,93	2
JAK2V617F	2,04	2

Tabuľka 4. Medzinárodný prognostický skórovací model WHO pre ET (13)

	Skóre	
Rizikový faktor	0	1 2
Vek (r)	< 60	≥ 60
Leukocyty x 10 ⁹ /l	< 11	≥ 11
Predch. trombóza	Nie	Nie

Trombotické komplikácie ET

Patogenéza trombotických komplikácií nie je objasnená. Pokročilý vek a prekonaná trombóza sa dnes považujú za jasné negatívne prognostické faktory. Stále sa diskutuje o miere patogenetického vplyvu a o zvyšovaní trombotického rizika iných faktorov hostiteľa, napríklad koexistenčné cievné rizikové faktory (artériová hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia a fajčenie a trombofília). Ich potenciačný vplyv je však pravdepodobný.

Medzi hodnotou krvných doštičiek a rizikom trombózy sa nezistila žiadna korelácia. Naopak, vzťah trombóza a leukocytóza je dnes podporený výsledkami mnohých klinických štúdií. U leukocytov pacientov s ET sa zistil aktivovaný fenotyp, t. j. zvýšená fagocytóza, nadmerná expresia membránového antigénu leukocytov CD11b, zvýšený obsah alkalické fosfatázy a elastázy. Bola zistená nadmerná expresia tkanivového faktora monocyty u pacientov s ET, ten sa v súčasnosti považuje za hlavný impulz koagulačnej kaskády in vivo. Kauzálna súvislosť medzi leukocytmi (aktívacia monocytov) a trombózou je dnes zrejma.

V prípade ET je odhadované riziko vzniku trombotických alebo krvácajúcich udalostí 6,6%, riziko stúpa na viac ako 10% u neliečených pacientov s rizikovými faktormi, ako sú vek nad 60 rokov a prekonaná vaskulárna komplikácia (3).

ET sa manifestuje trombotickými komplikáciami v 20%, z toho < 10% sú závažné, v literatúre označované ako „major“. Častejšie ako vény sú postihnuté artérie (mozgové, koronárne, očné, končatín). Medzi artériové trombózy patria: cievná mozgová príhoda, infarkt myokardu, choroba periférnych artérií, iné artériové trombózy.

Venózne trombózy – ileofemorálna trombóza, pľúcna embólia, splanchnická venózna

Tabuľka 5. Liečba v závislosti od prognostického skóre (13)

Skóre	Riziko	Kombinácie	Liečba
0 – 1	Nízke	– žiadny rizikový faktor – vek > 60 rokov – prítomnosť KV faktorov*	– bez liečby – bez liečby – liečba na kontrolu KV
2	Intermediárne	– vek < 60 rokov + KV – JAK2V617F – predchádzajúca TECH	– ASA a korekcia KV – nízke dávky aspirínu – ASA a cytoredukcia
≥ 3	Vysoké	– všetky ostatné kombinácie	– ASA a cytoredukcia

Vysvetlivky: ASA acetylsalicylová kyselina

* KV – kardiovaskulárny (fajčenie, artériová hypertenzia, diabetes)

trombóza, iné venózne trombózy. Superficiálna tromboflebitída patrí medzi tzv. minor venózne trombózy.

Hemoragické komplikácie

Hemoragické komplikácie v čase diagnózy sa vyskytujú približne do 20%, z toho závažný stupeň krvácajúcich komplikácií je pod 5%. Veľké hemoragické komplikácie sú spojené s poklesom hemoglobínu > 10 g/L, alebo s nutnosťou podávania transfúzií. Malé hemoragické komplikácie – pokles hodnôt hemoglobínu < 1 g/dL, bez nutnosti hemosubstitučnej liečby.

Hemoragické komplikácie sa manifestujú v súvislosti so vznikom sekundárneho von Willebrandovho syndrómu, nálezom trombotocytópatie a zriedkavo ich pozorujeme pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v kombinácii s anagrelidom.

Prognostické faktory a stratifikácia pacientov

Personalizovaná medicína vychádza zo znalosti priebehu ochorenia, znalosti komplikácií a rizikových faktorov a rozvoja prediktívnych indexov. Uplatnenie princípov personalizovanej medicíny je predpokladom správneho manažmentu ET. Správna voľba a načasovanie cytoredukčnej liečby môže významne znížiť morbiditu a mortalitu v súvislosti so vznikom tromboembolických a hemoragických komplikácií, preto sa čoraz viac sústreďuje pozornosť na identifikáciu rizikových skupín.

Aktuálne platný prognostický model International Prognostic Score for ET (IPSET), predpokladajúci prežitie pacientov s WHO definovanou ET posudzuje 3 rizikové parametre: vek ≥ 60 rokov, prekonanú vaskulárnu príhodu a hodnotu leukocytov ≥ 11 x 10⁹/l.

Za pacientov s nízkym rizikom sa považujú chorí s ET, ak majú skóre 0 – 1, intermediárne riziko má skóre 2 a pacienti s vysokým rizikom majú skóre ≥ 3. Význam stratifikácie pacientov podľa rizika pri výbere optimálnej liečebnej modalítity je nesporný.

Liečba esenciálnej trombocytémie

Podobne ako v iných klinických podjednotkách Ph – MPN pacienti s ET vyžadujú komplexnú starostlivosť. Pri indikácii liečby ET musí vychádzať z princípu „non nocere“ a pri výbere liečby treba zvážiť celkové prežitie, morbiditu a kvalitu života bez zvažovanej liečby (7, 9, 14). Súčasná liečebná prax má za cieľ odstrániť všeobecne platné trombogénne rizikové faktory a znížiť počet krvných doštičiek do normálneho rozsahu v skupine vysokorizikových pacientov. Vzťah medzi zvýšeným počtom krvných doštičiek a trombózou nie je jednoznačný, preto ani dnes nevedno, aká v skutočnosti má byť cieľová hodnota doštičiek. Neexistuje priamy dôkaz, že leukocytóza pri diagnóze je silnejší negatívny prognostický faktor pre komplikácie v ET.

Na druhej strane je známe, že počet krvných doštičiek pri ET bezprostredne súvisí s rizikom hemoragických komplikácií, ktoré je najvyššie pri hodnotách trombocytov > 1 500 x 10⁹/l. Pri týchto hodnotách, prípadne aj nižších sa môže vyvinúť sekundárny von Willebrandov syndróm, potencujúci náchylnosť na krvácanie z prítomnej trombotocytópatie.

Význam stratifikácie pacientov podľa rizika pri výbere optimálnej liečby je nesporný. Tabuľka 10 uvádza algoritmus pri rozhodovaní o liečebnom prístupe podľa klasifikácie rizika u individuálneho pacienta.

Celkové riziko trombohemoragických komplikácií je najvyššie u neliečených pacientov s prítomnosťou rizikových faktorov, preto sú títo pacienti kandidátmi na cytoredukčnú liečbu (7,13). Liekmi na cytoredukciu pri esenciálnej trombocytémii sú anagrelid, hydroxyurea a interferón alfa.

Anagrelid (ANA) je selektívny inhibitor megakaryopoézy. Je to imidoguiazolinová látka, ktorej metabolit 3 – hydroxy anagrelid selektívne bráni diferenciácii megakaryocytov. V závislosti od dávky zabraňuje dozrievaniu megakaryocytov v postmitotickej fáze ich vývoja. Veľkosť, povrch, hustota a plochita megakaryocytov sa znižuje. Znamená to, že hoci pôsobí antiproliferatívne,

nejde o cytostatikum, keďže na ďalšie línie krvínek nemá účinok (14). U väčšiny pacientov (76 %) normalizuje počet Tr už počas 1. – 2. týždňa efektívnej dávky. Vo vyšších dávkach sa prejavujú jeho antiagregačné účinky pôsobením na PDE III (fosfodiesteráza typu III) a zvyšovaním koncentrácie cAMP v bunkách. Na druhej strane, práve inhibícia PDE III zodpovedá za nežiaduce účinky anagrelidu: palpitácie, tachykardia, bolesti hlavy.

Anagrelid sa v niektorých publikáciách považoval za podriadený hydroxyurey v redukcii arteriálnych trombotických komplikácií. Pochybnosti vznikli pri chybní interpretácii záverov britskej klinickej štúdie PT1, ktorej sa dnes okrem iného vyčíta chybný dizajn. Diagnostika ET v klinickej štúdií PT1 bola podľa kritérií PVSG (Polycythemia Vera Study Group), a tým prefibrótická fáza PMF, bola považovaná za ET a podávanie kombinovanej liečby anagrelidu a aspirínu v rizikových skupinách nad 60 rokov aj s počtom Tr nad $1\ 000 \times 10^9/l$.

Ak je ET diagnostikovaná podľa kritérií PVSG (Polycythemia Vera Study Group), a nie podľa WHO kritérií pre PMF (prefibrótické štádium), hrozí záměna PMF prefibrótického štádia za ET. ET a PMF sú dve odlišné klinické entity s iným rozdielnym klinickým priebehom a inou liečebnou stratégiou (1).

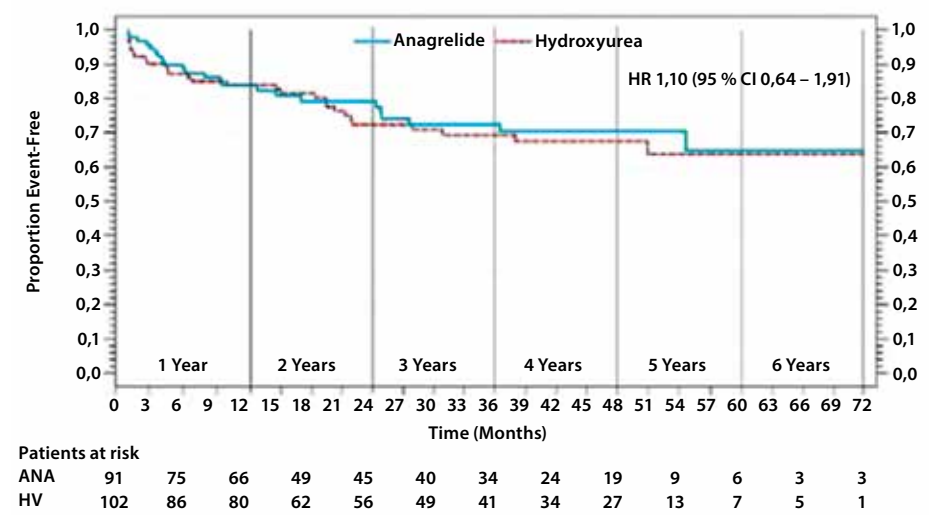
Publikované závery klinickej štúdie ANAHYDRET, ktorá porovnávala hydroxyureu a anagrelid v liečbe ET prísne diagnostikovanej podľa platných WHO kritérií (WHO – ET), dávajú uspokojivú odpoveď pri pochybnostiach o spoľahlivosti anagrelidu pri prevencii trombóz a hemoragických komplikácií. Anagrelid v liečbe WHO – ET je porovnateľný s efektom hydroxyurey v prevencii trombózy a hemoragických komplikácií (obrázok č. 1) (1).

Je efektívny, bez mutagénneho a leukemogénneho efektu (14). Liečba anagrelidom pre pacientov s ET diagnostikovanou podľa kritérií WHO tzv. „pravou“ ET je z dlhodobého hľadiska bezpečná. Výnimku tvoria gravidné ženy, kde je kontraindikovaný pre možný teratogénny účinok. V kombinovanej liečbe s aspirínom sa odporúča opatrnosť vzhľadom na vyšší počet hemoragických komplikácií.

Hlavným predpokladom úspešnej liečby naďalej zostáva správna diferenciálna diagnostika, diagnostika podľa platných WHO kritérií a jednoznačné vylúčenie prefibrótického štádia primárnej myelofibrózy a prepolycytemického štádia polycytemie vera, kde liečbou v prvej línii je jednoznačne interferón alfa (1).

Interferón alfa (IFN α) – cytokín s imuno-modulačným a antiproliferačným účinkom na

Obrázok 1. Klinická štúdia ANAHYDRET – porovnanie anagrelidu a hydroxyurey v redukcii trombotických a hemoragických komplikácií (1)



hematopoézu. V rokoch 1985 a 1988 boli publikované prvé správy o efektívite IFN α v liečbe ET a PV (15,16), ktoré jednoznačne potvrdili jeho imunomodulačný, antiproliferačný a supresný efekt na rast multipotentných hematopoetických progenitorových buniek. Roky 2008 a 2009 prinášajú v odborných publikáciách prvé dôkazy o antiklonálnej aktivite pegylovaného IFN (Peg-IFN) pri liečbe pacientov s PV (17).

IFN zažíva veľkú renesanciu v liečbe Ph-MPN. Od roku 2012 prebiehajú klinické štúdie III. fázy s Peg IFN. Aktuálne na liečbu MPN máme u nás dostupný len rekombinantný IFN – alfa2 (rIFN-alfa 2). Pri liečbe IFN sa nepreukázalo žiadne leukemogénne a teratogénne riziko.

S liečbou ET rIFN máme aj na našom pracovisku pomerne bohaté terapeutické skúsenosti – už od polovice 90. rokov minulého storočia. Je liekom voľby u mladých pacientov a žien vo fertillnom veku, prípadne v priebehu gravidity. V súlade s literárnymi údajmi dosahujeme u našich pacientov 85 % kompletných hematologických remisii.

Nízke dávky IFN 3 MIU 3-krát týždenne zlepšujú jeho tolerabilitu a zvyšujú bezpečnosť liečby. Je optimálnou voľbou v prípadoch ET s ľahkým stupňom leukocytózy a splenomegálie, v sporných nálezoch pri neukončenej diferenciálnej diagnostike medzi prefibrótickým štádiom PMF a ET. rIFN je aj optimálnym kandidátom na kombinovanú liečbu s anagrelidom, eventuálne hydroxyureou.

Limitujúcim faktorom v liečbe IFN zostáva jeho bezprostredná aj chronická toxicita. Približne jedna tretina pacientov musí liečbu IFN ukončiť pre nežiaduce účinky v podobe pretrvávajúceho tzv. flu-like syndrómu, stratu hmotnosti, myalgie, depresívneho syndrómu.

Napriek spomínaným nedostatkom sa dnes o IFN v odbornej literatúre veľa píše a diskutuje, hlavne v súvislosti s jeho kuratívnym liečebným účinkom na Ph-MPN neoplázie. Podľa renomovaných autorov tento cieľ možno dosiahnuť (6).

Hydroxyurea

Táto nealkylačná látka s nešpecifickým myelosupresívnym efektom je zahrnutá do všetkých odporúčaní liečby esenciálnej trombocytémie rôznych pracovných skupín vrátane liečby v I. línii. Pri liečbe ET nemožno oddeliť antimegakaryocytotoetickú aktivitu hydroxyurey od všeobecného cytoreduktívneho a cytotoxického efektu (1). Žiaľ, okrem redukcie počtu trombocytov a leukocytov sa všeobecný cytotoxický efekt hydroxyurey javí skôr ako komplikácia, resp. nežiaduca toxicita liečby. Pri ET hydroxyurea znižuje aj výskyt trombotických komplikácií a jej efekt je vyšší ako samotné podávanie acetylsalicylovej kyseliny (17). Britská randomizovaná štúdia PT1 (Primatey Thrombocytaemia 1 Trial), ktorá porovnávala efekt hydroxyurea + aspirín s liečbou anagrelid + aspirín, potvrdila v skupine pacientov liečených hydroxyureou nižší výskyt artériovej trombózy, ale aj veľkých krvácaní, transformácie do myelofibrózy a prerušenie liečby; na druhej strane bol vyšší výskyt žilových trombóz (18). Tejto štúdií sa neskôr vyčítal zlý dizajn. Diagnóza ET sa totiž stanovovala podľa kritérií PVSG (Polycythemia Vera Study Group) a do štúdie mohli byť nesprávne zaradení aj pacienti s prefibrótickou PMF. Navyše ASK sa používala aj u rizikových pacientov nad 60 rokov s počtom Tr > $1\ 000 \times 10^9/l$. Predpokladá sa, že tieto skutočnosti mohli ovplyvniť výsledky štúdie (1).

Najnovšia štúdia ANAHYDRET, v ktorej bolo 258 pacientov s novodiagnostikovanou ET podľa klasifikácie WHO 2008 randomizovaných

na liečbu hydroxyureou a anagrelidom bez antiagregačnej liečby, potvrdila porovnateľný efekt hydroxyurey aj anagrelidu na redukciu počtu trombocytov, bez rozdielu vo výskyte trombotických a krvácajúcich komplikácií (obrázok č. 1) (1).

Štúdia PT1 bola východiskom pre väčšinu dnes používaných odporúčaní pre liečbu pacientov s ET s intermediárnym a vysokým rizikom, pri ktorých je hydroxyurea liekom prvej línie. Stále trvajú diskusie a nejednotnosť názorov na jej leukemogénne účinky (13).

Dlhodobo sa diskutuje o otázke leukemogenicity hydroxyurey a o jej podiele na transformácii MPN do sekundárnej AML (sAML). Niektorí tento efekt spochybňujú (19). Kiladjian et al. (20) uvádzajú, že riziko transformácie polycytémie do sAML počas ochorenia narastá s časom liečby hydroxyureou, po 10 rokoch tvorí riziko prechodu do sAML 6,6 %, po 15 rokoch 16,5 % a po 20 rokoch až 24 %. Už teoretický predpoklad leukemogenicity hydroxyurey neumožňuje jej použitie v liečbe mladých pacientov.

Záver

Ph- myeloproliferatívne neoplázie predstavujú skupinu hematologických ochorení, ktorá je podobnosťou jednotlivých, do nej patriacich klinických jednotiek, výnimočná, no na druhej strane aj určitými špecifikami, ktoré tieto choroby navzájom odlišujú. ET je známa svojím benigným priebehom v porovnaní s polycytémiou vera alebo primárnou myelofibrózou, napriek tomu, diagnostika ET a rozhodovací proces lekára môže negatívne zasiahnuť do priebehu ochorenia.

V našom článku upozorňujeme okrem iného aj na aspekty personalizovanej medicíny, ktorá vychádza zo znalosti priebehu ochorenia, komplikácií a rizikových faktorov.

Personalizovaná medicína je podľa jednej z definícií (<http://www.pwc.com/personalizedmedicine>) model medicíny, zdôrazňujúci

systematické použitie informácií o jednotlivom pacientovi k výberu a optimalizácii preventívnej starostlivosti a liečby jednotlivca. Personalizovaná medicína sa často definuje aj ako „správna liečba správnemu jedincovi v správny čas“.

V prípade ET za hlavné princípy individualizovaného prístupu považujeme, „cielenú“ diagnostiku a liečbu, správnu voľbu a načasovanie cytoredukčnej liečby, elimináciu zbytočnej liečby, znižovanie výskytu nežiaducich účinkov. Uplatnenie princípov personalizovanej medicíny je predpokladom správneho manažmentu ET. Zlepšenie manažmentu v konečnom dôsledku prinesie aj zlepšenie prognózy u týchto chorých.

Literatúra

1. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO – Classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study a Randomized Controlled Trial. *Blood* 2013; 121(10): 1720–1728.
2. Epstein E a Goedel A. Hemorrhagic thrombocythemia with a vascular, sclerotic spleen. *Virchows Arch Path Ana* 1934; 292: 233–248.
3. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008; 93(11): 1645–165.
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779–1790.
5. Jarošová M, Holzerová M, Nedomová R a kol. Cytogenetika a molekulárna cytogenetika v diagnostice a stanovení prognózy myeloproliferatívnych neoplázií. *Onkologie* 2012; 6(3): 152–158.
6. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012; 119(14): 3219–3225.
7. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European Leukemia Net. Philadelphia –negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761–770.
8. Mistrík M. Myeloproliferatívne choroby. In: Kiňová A a Hulín Eds., Interná medicína. Bratislava: ProLitera 2013: 156–162.
9. Penka M, Schwarz J, Campr V, et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph – negativní myeloproliferatív-

ni onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL – negativních myeloproliferací. *Vnitř Lék* 2012; 58(2): 163–168.

10. Marcinek J, Burjanivová, Plank L. Biopsia kostnej drene pri myeloproliferatívnych neopláziách – potreba či prežitok. *Onkologie* 2012; 6(3): 138–142.
11. Reikvam H, and Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia* 2012; 26(4): 563–571.
12. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, et al. Pathophysiology and treatment of platelet – mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythemia vera. *Platelets* 2004; 15: 64–84.
13. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in WHO – Essential Thrombocythemia (IPSET – thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128–5133.
14. Hrubiško M a kolektív hematológov SR. Terapie esenciálnej trombocytémie – prehľad výsledkov liečby anagrelidom na Slovensku. *Onkológia* 2010; 5(Supl. 1):11: 21.
15. Linkesch W, Gisslinger H, Ludwig H, et al. Therapy with interferon (recombinant IFN- α -2C) in myeloproliferative diseases with severe thrombocytosis. *Acta Med Austriaca* 1985; 12: 123–127.
16. Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythemia vera. *Lancet* 1988; 2(8607): 403.
17. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 3065–3072.
18. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33–45.
19. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285–293.
20. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3907–3913.

MUDr. Antónia Hatalová

Klinika hematológie a transfuziológie
LF UK, SZU a UN Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
hatalova.antoniam@gmail.com

