

Editoriál

Vážené kolegyně a kolegovia, časopis *Onkológia* patrí medzi najčítanejšie a najobľúbenejšie domáce periodiká slovenských onkológov. Jeho úspešnú existenciu podporuje okrem iného aj snaha redakcie publikovať články, ktoré odzrkadľujú nielen výsledky výskumných projektov, ale aj vlastné skúsenosti domácej odbornej verejnosti. V publikovanej literatúre je prevaha článkov medicíny založenej na dôkazoch, napriek tomu kazuistické správy majú svoje pevné miesto a početných čitateľov. V tomto čísle sú hlavnou témou myeloproliferatívne neoplázie a ich klasické podtypy, polycytémia vera a myelofibróza. Pre čitateľov sú pripravené praktické príspevky skúsených hematológov, ich pozorovania z rozdielnych klinických priebehov a liečby polycytémie vera a myelofibrózy. Kazuistiky neposkytujú formálne usmernenia ani odporúčania na prijímanie rozhodnutí v manažmente MPN, sú však poučné, zaujímavé a majú neodmysliteľnú vzdelávaciu funkciu pre každého z nás.

Myeloproliferatívne neoplázie sú známe ako klonové nádorové ochorenia krvotvorby, ktoré vznikajú na úrovni hematopoetických kmeňových buniek. Prídavné meno „myeloproliferatívne“ sa prvýkrát uvádza v editoriali k publikácii vedeckej práce Williama Damesheka v roku 1951. V diele „Niektoré špekulácie o myeloproliferatívnych syndrómoch“ Dameshek predstavil koncept myeloproliferatívnych porúch ako stavov charakterizovaných nadmernou proliferáciou hematopoetických prekursorov v kostnej dreni a nadmernou produkciou zreých krviniek (1). Do tejto skupiny zaradil chronickú granulocytovú leukémiu, polycytémiu vera, idiopatickú agnogénnu myeloidnú metapláziu sleziny, megakaryocytovú leukémiu a erytroleukémiu. Aj napriek tomu, že sa niektoré názvy podskupín myeloproliferatívnych neoplázií nezachovali, jeho práca je dnes príkladom vizionárskeho videnia.

Po objavení Philadelphia chromozómu v roku 1960 (Ph chromozóm) typic-

kého pre chronickú myelocytovú leukémiu (CML) sa v klasifikácii postupne vyprofilovala skupina Ph-negatívnych myeloproliferatívnych neoplázií. Na rozdiel od CML sú pre Ph negatívne MPN typické zložité molekulové zmeny, klinicky rôznorodý priebeh s nepriaznivým vplyvom na dĺžku a kvalitu života. Klasické podtypy MPN, polycytémia vera (PV), esenciálna trombocytémia (ET) a myelofibróza (MF) sú známe komplikáciami v podobe arteriálnych a venózných trombóz, často v atypických lokalitách, rôznym stupňom cytopénie, výraznou splenomegáliou, pretrvávajúcimi príznakmi a tendenciou k transformácii do akútnej hemoblastózy. Určenie diagnózy MPN a odlišenie jednotlivých podtypov PV, ET a MF bolo v minulosti ťažké, najmä pre nedostatok reprodukovateľných biologických markerov ochorenia. Postupná identifikácia molekulových markerov považovaných za príčiny choroby, ako sú mutácie JAK 2 v exóne 12 a 14, CALR exón 9, MPL exón 10, významne uľahčili diagnostiku MPN. Objav aktivácie JAK 2 (mutácia JAK2^{V617F}) viedol k vývoju selektívnych inhibítorov JAK a k ich použitiu v liečbe MPN. Ruxolitinib, prvý a u nás jediný dostupný selektívny inhibítor JAK 1 a JAK2, je už dnes zaužívaný v liečbe dospelých pacientov s myelofibrózou a polycytémiou vera. Okrem týchto kľúčových tzv. radiacích mutácií môžu mať pacienti s MPN ďalšie varianty DNA mutácií v myeloidných génoch, a to ASXL1, TET2, EZH2, SRSF2, DNMT3A, U2AF1 a IDH1/IDH2, vo viacerých kombináciách. Tieto mutácie majú jednoznačne patogénny význam, zapájajú sa najmä do progresie ochorenia a negatívne ovplyvňujú celkové prežitie. Rozvoj poznania patogenézy Ph negatívnych MPN zohral úlohu aj pri revíziách klasifikácií Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO). Počiatočné spojenie „myeloproliferatívne ochorenia“ vystriedalo označenie „neoplázie“, ktoré v roku 2008 presadili autori SZO klasifikácie. V novej klasifikácii hematopoetických nádorov sa označením neoplázie zdôraznil ich klonový charakter a MPN

sa jednoznačne považujú za chronické nádorové ochorenia krvotvorby.

Polycytémia vera je najčastejšie sa vyskytujúci podtyp MPN. V podstate je fenotypovým dôsledkom mutácie JAK^{V617F}, pretože až 97 % pacientov s PV má mutáciu V617F v géne JAK2 alebo mutáciu v exóne 12 (3 %). Tieto mutácie sú v patogenéze PV kauzálne (2). V súčasnosti lepšie rozumieme molekulovej patogenéze PV, jej prirodzenému priebehu, príčinám vaskulárnych komplikácií. Je pozoruhodné, že ešte stále neexistuje konsenzus v jej klinickom manažmente. Nedávno publikované 3-ročné výsledky medzinárodnej randomizovanej klinickej štúdie potvrdili, že nový monopegylovateľný interferón alfa (IFN α), ropeginterferón alfa -2b sa právom pokladá za dostupnú, bezpečnú a veľmi dobre tolerovanú efektívnu prvolíniovú liečbu pacientov s PV (3).

V porovnaní s PV je myelofibróza (MF) heterogénnym ochorením. Rozdeľuje sa na primárnu myelofibrózu (PMF) a sekundárnu myelofibrózu, ktorá môže byť pokročilým štádiom polycytémie vera (PV), post-PV MF, ale aj esenciálnej trombocytémie (ET), post-ET MF. Prefibrotická myelofibróza (pre-PMF) je podľa revidovanej medzinárodnej klasifikácie WHO z roku 2016 akceptovaná ako samostatná entita. Jej klinický obraz je heterogénny, od izolovanej trombocytózy, ktorá sa v praxi môže zamieňať s esenciálnou trombocytémiou, až po obraz vysokorizikovej, symptomatickej PMF (4).

Do oblasti odbornej diskusie patrí terapia inhibítormi JAK 1 a JAK 2, včasná liečebná intervencia, liečba interferónom, transplantácia krvotvorných buniek a transformácia MF do blastovej formy. V súčasnosti môžu pacienti so stabilnou alebo pomaly progredujúcou MF dostávať ruxolitinib v prvej línii, aby sa predišlo včasnému vyčerpaniu dostupných liečebných možností (5). Pokročilé štádium MF, oneskorenie začiatku liečby ruxolitinibom a neopodstatnené titrované celkové denné dávky < 10 mg

boli spojené s nižšou mierou liečebnej odpovede (6). Skorá liečba a vyššie dávky RUX môžu dosiahnuť lepšie terapeutické výsledky. Optimálne načasovanie alogénnej transplantácie krvotvorných buniek u pacientov liečených ruxolitínibom zostáva nejasné.

Pre ďalší klasický podtyp MPN esenciálnu trombocytémiu (ET) je charakteristická dominujúca megakaryocytová hyperplázia so sprievodnou trombocytózou. ET často sprevádzajú vaskulárne komplikácie vyvolané zvýšeným počtom trombocytov a ich dysfunkciou. Prvý a najdôležitejší krok v manažmente ET je jej správna diagnostika. Treba vylúčiť tie podtypy MPN, ktoré môžu svojim klinicko-patologickým obrazom pripomínať ET, okrem iného prefibrotické štádium PMF, maskovanú PV, chronickú myelocytovú leukémiu, refraktérnu anémiu s prstencovými sideroblastmi.

Väčšina pacientov s tzv. pravou ET definovanou podľa WHO kritérií z roku 2016 má očakávané prežívanie porovnateľné s normálnou populáciou s veľmi nízkym rizikom transformácie do sekundárnej leukémie a myelofibrózy.

Jednotlivé príspevky v aktuálnom čísle periodika Onkológia sú dokladom toho, že liečba ruxolitínibom v našej hematoonkologickej praxi je dostupná, efektívna a bezpečná. Čitateľom predkladáme praktické úvahy klinikov pri riešení prechodu pacientov rôznymi liečebnými líniami pri liečbe PV a MF. Verím, že táto platforma diskusie sa stane cennou pre praktických hematológov.

Literatúra

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-375.
2. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;10(1):3.

3. Gisslinger H, et al. Rpeginterferon alfa-2b versus standart therapy for polycythaemia vera (PROUD PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e196-208.

4. Finnazzi G, Vannucchi A, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm. *Blood*. 2018;8:104.

5. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A, et al. Philadelphia chromosome negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069.

6. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitínib: An independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017;8(45):79073-79086.

SK2009854256

MUDr. Antónia Hatalová

Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
antonia.hatalova@pe.unb.ba