

Doporučenia pre diagnózu a liečbu esenciálnej trombocytémie

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc., Prof. MUDr. Mikuláš Hrubíško, CSc.

Definícia a incidencia ochorenia

Esenciálna trombocytémia (ET) je chronická Philadelphia (Ph) negatívna myeloproliferatívna neoplázia (MPN) charakterizovaná zvýšenou proliferáciou megakaryocytov (Meg), zvýšenou produkciou trombocytov (Tr), trvalou trombocytózou a zvýšeným rizikom trombotických a krvácajúcich príhod.

Výskyt ET je približne 1-2/100 000 obyvateľov/rok; incidencia narastá s vekom a je 1,5-2x vyššia u žien v porovnaní s mužskou populáciou. Medián veku chorých v čase diagnózy ET je 55-60 rokov.

Na základe WHO klasifikácie z roku 2008 sa ET zaraďuje medzi tzv. klasické Ph-negatívne MPN.

Patofyziológia ochorenia

Pre chronické Ph-negatívne MPN sú charakteristické nasledovné znaky: spoločný pôvod v pluripotentnej hemopoetickej kmeňovej bunke, dominancia klonu nad normálnymi progenitorovými bunkami, zvýšená produkcia jedného, alebo viacerých radov krvných elementov aj pri neprítomnosti fyziologického stimulu, extramedulárna hemopoéza a možná transformácia do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) alebo do myelofibrózy (MF). Detekcia JAK2V617F mutácie je približne u 60% chorých s ET. Ide o cytoplazmatickú, non-receptorovú proteínovú tyrozínkinázu, ktorá je konštitutívne fosforylovaná a je schopná aktivovať signálne dráhy receptorov pre rastové faktory. JAK2 je kľúčová v transdukcii signálov a poskytuje výhodu v proliferácii ako aj vitálnu protekciu malígnemu klonu.

Ďalšia mutácia, ktorá sa vyskytuje u chorých s ET, je MPL-W515L/K, nájdená asi u 4% JAK2 negatívnych pacientov. U pacientov s JAK 2 pozitivitou sa popisuje vyššie riziko trombózy, najmä arteriálnych, avšak vplyv na celkové prežívanie alebo transformáciu do akútnej leukémie nebol dokázaný.

Klinické prejavy ochorenia

Vazomotorické prejavy

Väčšina pacientov s ET je v čase diagnózy asymptomatická, ďalší majú mikrovaskulárne komplikácie (migrény, poruchy zraku, bolesti hlavy, atypické bolesti hrudníka, akrálna dysestézie, tranzitórne ischemické ataky (TIA) a/alebo príznaky erytromelalgie), ktoré sú nesprávne pripisované iným stavom alebo klinickým jednotkám. Niekedy bývajú prvou známkou ET arteriálne alebo venózne trombózy, zriedka krvácanie.

Trombotické komplikácie

Ku klasickým trombotickým komplikáciám patria hlboké žilové a arteriálne trombózy, embolizácia do a. pulmonalis, do cerebrálneho riečiska, uzávery koronárnych artérií. Na ET musíme myslieť najmä vtedy, ak sa vyskytujú trombózy u mladších chorých a v neobvyklých lokalizáciách (hepatálne, lienálne a mezenterálne vény).

Krvácavé komplikácie

Trombotické komplikácie sú najčastejšou príčinou sprevádzajúcou ET, avšak časť pacientov má paradoxne zvýšené riziko krvácania. Príčinou je získaný deficit von Willebrandovho faktora (vWF) spôsobený jeho vyviazaním na povrchu zmnožených Tr, čím sa množstvo vWF v plazme stáva nedostatočným. Ďalšia príčina zvýšeného rizika krvácania je v samotných trombocytoch. Patologicky zmenené megakaryocyty produkujú aj patologické trombocyty so zníženou agregabilitou. Krvácavé komplikácie sú zriedkavejšie (epistaxa), avšak vyskytujú sa aj závažné krvácania do tráviaceho traktu alebo mozgu, zvyčajne ak počet Tr prekročí 1000/ μ l. Krvácanie z GIT-u a mukózy vysvetľuje inverzný vzťah medzi počtom Tr a prítomnosťou vWF.

Diagnóza

Diagnóza ET je určená WHO kritériami uvedenými v tab.1. Pre potvrdenie diagnózy je potrebné splnenie všetkých 4 uvedených kritérií.

Tabuľka 1. WHO diagnostické kritériá ET (2008)

1.	Počet Tr > 450 x10 ⁹ /l
2.	V biptickej vzorke z kostnej drene je proliferácia megakaryocytových línií so zvýšeným počtom veľkých, zrelokých Meg, bez výraznej proliferácie v granulopoéze alebo erytropoéze.
3.	Nepřítomnosť WHO kritérií iných MPN.
4.	Dôkaz JAK2V617F mutácie alebo ďalších markerov klonality, v nepřítomnosti markerov klonality, žiaden dôkaz reaktívnej trombocytózy.

Pre diagnózu ET sú okrem anamnestických údajov a fyzikálneho vyšetrenia zameraného na hepar, lien (USG) alebo angiografického (v prípade abdominálnej trombózy), potrebné aj laboratórne vyšetrenia.

Panel vyšetrení zahrňuje - krvný obraz, diferenciálny rozpočet leukocytov a retikulocyty, koagulačné vyšetrenie zamerané na vrodené alebo získané poruchy koagulácie. Základné biochemické vyšetrenia vrátane kreatinínu, kyseliny močovej, ALP, LDH, ionogram doplnené o sérové železo, feritín, CRP, FW. Hladina EPO v sére, ktorej hodnota je významná v čase diagnózy, vyšetrenia za účelom potvrdenia ev. vylúčenia iných MPN - kultivácia progenitorov erytropoézy (rast endogénnych kolónií), ako aj ďalšie vyšetrenia zamerané na vylúčenie reaktívnej trombocytózy (fokusy, stavy po akútnom krvácaní, nefunkčná slezina).

Histologické vyšetrenie kostnej drene patrí k najvýznamnejším vyšetreniam, ktoré vedie nielen k potvrdeniu patologickej proliferácie, ale pomôže odlíšiť iné MPN, alebo stavy s trombocytózou (MDS-T).

Potvrdenie prítomnosti JAK2 patrí k základným diagnostickým kritériám a k základnému panelu vyšetrení pri MPN. Ide o vyšetrenie z PK, ktoré je ľahko dostupné v každom diagnostickom centre, kde sa chorí s ET liečia.

Transformácia ET do myelofibrózy

Evolúcia ET do myelofibrózy sa uvádza v retrospektívnych štúdiách 3%-10% v prvej dekáde po diagnóze a 6%-30% v druhej dekáde. Existuje úzka korelácia post-ET myelofibrózy ku PMF. Kritériá sú podobné, avšak nezahrňujú LDH. Samotný výskyt retikulínovej fibrózy nestačí na potvrdenie prechodu do MF.

Leukemická transformácia ET

Progresia do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) sa vyskytuje u minority pacientov, v retrospektívnych štúdiách s incidenciou 1%-2.5% v prvej dekáde po potvrdení diagnózy. V druhej dekáde dochádza k percentuálnemu nárastu (5%-8%). Štúdie však mnohokrát hodnotili aj pacientov s multilíniovou cytoredukčnou liečbou, vrátane alkylačných liekov, ktoré sú známe zvýšeným výskytom leukemickej transformácie.

Prognostické faktory

Pred rokom 2008 boli za faktory nepriaznivej prognózy považované iba 2 kritériá: vyšší vek (> 60 rokov) a prekonaná trombotická príhoda. Na základe týchto kritérií boli pacienti s ET zaradovaní do skupiny s vysokým rizikom (HR) a s nízkym rizikom (LR) pre vznik trombózy. Vzhľadom na frekventné zastúpenie kardiovaskulárnych komplikácií u ET chorých a objav nového znaku ochorenia, JAK2 mutácie, bol v roku 2012 pracovnou skupinou talianskych autorov navrhnutý nový prognostický skórovací systém pri ET, IPSET (International Prognostic Score of Thrombosis), ktorý už posledné 2 kritériá zohľadnil. K jednotlivým rizikovým faktorom je pridelené skóre: vek > 60 rokov (skóre 1), kardiovaskulárne rizikové faktory (skóre 1), prekonaná trombóza (skóre 2), JAK2 pozitivita (skóre 2). Za pacientov s nízkym rizikom sú

považovaní chorí s ET, ak majú skóre 0-1, intermediálne riziko (skóre 2) a HR pacienti (skóre ≥ 3). Stratifikácia podľa rizika je významná pre optimálnu voľbu liečby.

Liečba

Cieľom liečby chorých s ET je zabrániť trombotickým a krvácajúcim komplikáciám, ako aj transformácii do akútnej leukémie alebo MF. Stupeň trombocytózy nie je indikátorom rizika trombózy, avšak vysoké hladiny trombocytov môžu predpovedať hemoragické komplikácie. Preto CEMPO (Central European Myelo-Proliferative neoplasms Organisation) odporúča cytoredukčnú liečbu pri zvýšení hodnôt trombocytov nad $1000 \times 10^9/l$. Pri rozhodovaní o liečbe je potrebné vyhodnotiť u každého pacienta rizikové faktory ako aj zvažiť farmakokinetiku a nežiaduce účinky plánovanej liečby. Podrobne sú odporúčenia podľa CEMPO uvedené v priloženej tabuľke č.2.

Tabuľka 2. Odporúčania pre liečbu ET podľa CEMPO

Liečba esenciálnej trombocytémie (Upravené podľa doporučenia CEMPO ##)			
Vek	18 - 65 rokov		> 65 rokov
Počet trombocytov ($\times 10^9/l$)	Negatívna anamnéza tromboembolických príhod/ Jak 2 negatívni pac/ Pacienti bez kardiovask. rizík/ asymptomatickí, alebo len s mikrovask. poruchami	Pozitívna anamnéza tromboembolických príhod/ Jak 2 pozitívni pac./ pozitivita trombofilných faktorov/ kardiovaskul. rizikové faktory/ symptomatickí pacienti	
400 - 1000	W&W alebo ASA*	ANG alebo IFN + ASA	ANG (HU**) + ASA
1000 - 1500	ANG alebo IFN \pm ASA #	ANG alebo IFN \pm ASA #	ANG (HU**) (+ ASA #)
1500 - 2000	(HU \rightarrow) ANG alebo IFN	HU \rightarrow ANG alebo IFN	HU \rightarrow ANG (HU**)
> 2000	HU (\pm TAF ⁺) \rightarrow ANG alebo IFN	HU (\pm TAF ⁺) \rightarrow ANG alebo IFN	HU (+ TAF ⁺) \rightarrow ANG (HU**)
	Štandardné riziko	Vysoké riziko	

ASA = kyselina acetylosalicylová

ANG = anagrelid

IFN = interferón- α

HU = hydroxyurea

W&W = watch & wait

TAF = trombocytáferéza

() = fakultatívne

Vysoké kardiovaskulárne riziko:

Zle (nedostatočne) liečená hypertenzia

Diabetes mellitus

BM index > 30

Fajčenie

* Povinne pri poruchách mikrocirkulácie

Pozor na sek. von Willebrandov syndróm, relatívna kontraindikácia! Odporúča sa ASA až po redukcii $Tr < 1000 \times 10^9/l$

† Povinné u krvácajúcich pacientov, fakultatívne u ostatných

** V prípade zvýšeného kardiovaskulárneho rizika

CEMPO = Central European Myelo-Proliferative neoplasms Organisation

Pacienti s nízkym rizikom (LR - ET)

Títo pacienti sú zväčša bez symptómov a nepotrebujú liečbu. Incidencia trombózy v tejto skupine chorých je podobná ako u zdravej populácie. Existujú však práce, ktoré doporučujú aspirín u všetkých pacientov s ET, ak nie je liek kontraindikovaný.

Pacienti s intermediálnym rizikom (IR - ET)

Ak majú pacienti mikrovaskulárne komplikácie je indikovaná antiagregačná liečba, najčastejšie nízkodávkovaným aspirínom (50-100 mg denne). V literatúre je málo údajov o aplikácii novších antiagregačných liekov pri ET, ako napr. clopidogrel, najmä u pacientov s intoleranciou na aspirín.

Pacienti s vysokým rizikom (HR -ET)

Cytoredukčná liečba je indikovaná všetkým pacientom s ET s vysokým rizikom trombembolických príhod alebo krvácania.

Lieky s cytoredukčným účinkom a indikácie pre cytoreduktívnu liečbu

Anagrelid (ANA) – imidazol-quinazolínový derivát – pôsobí v postmitotickej fáze vývoja megakaryocytov a má selektívny efekt na ploidiu a cytoplazmatickú maturáciu megakaryocytov. Normalizuje počet Tr u 76% pacientov počas 1-2 týždňov efektívnej dávky, nemá supresívny účinok na granulopoézu. Najčastejšie vedľajšie účinky (palpitácie, cephaléa) sú mierne, liek má dobrú toleranciu. Odporúča sa iniciálna dávka 0,5 mg denne 7 dní a po týždni zvyšovať o 1 kapsulu denne (0,5 mg) do dosiahnutia účinku. U pacientov s dobrou odpoveďou na liečbu je potrebná udržiavacia liečba s cieľom udržať hladinu Tr < 450 x10⁹/l. Vzhľadom na vyšší počet krvácajúcich komplikácií, kombinácia s aspirínom sa neodporúča.

Anagrelid je liekom voľby u pacientov s normálnymi kardiálnymi parametrami.

Hydroxyurea (HU) – nealkylačný, nešpecifický myelosupresívny liek (blokáda ribonukleotid reductázy) s dobrým efektom v dávke 15 mg/kg, s mediánom poklesu Tr < 600x10⁹/l do 30 dní, avšak s početnými nežiaducimi účinkami gastroenterologickými, hematologickými (myelosupresia), dermatologickými ako aj s rizikom transformácie do AML a sekundárnych malignít (počas dlhodobej aplikácie). Preto sa odporúča ako liek prvej línie iba tým chorým vo vyššom veku (> 65 rokov), ktorí majú zvýšené kardiovaskulárne riziko.

Liek sa nepovažuje za vhodný na dlhodobú liečbu u mladších pacientov.

Interferón alfa (IFN- α) – antiproliferatívny a imunomodulačný liek, suprimuje rast multipotentných hematopoetických progenitorových buniek. Nemá dokázané žiadne riziko prechodu do leukémie. Vedie k redukcii trombocytov u 85% chorých, avšak 15% zostáva na liečbu rezistentných. Má však významné nežiaduce účinky (flu-like syndróm a imunologické komplikácie – napr. aktivácia autoimunitného procesu). IFN- α bol podávaný v týždňovej aplikácii od 6-70 MU. Pegylovaný IFN- α aplikovaný 1x týždenne (Peg-Intron) má lepšiu toleranciu, avšak v SR nie je dostupný v tejto indikácii.

IFN- α je liekom voľby u tehotných žien, ako aj v období plánovania gravidity.

Kombinovaná liečba

Ktorúkoľvek z vyššie uvedených cytoredukčných látok (HU, ANA, IFN) je možné kombinovať. Ku kombinácii sa prikláňame, ak je redukcia Tr napriek štandardnej liečbe nedostatočná, prípadne ak pre neznášanlivosť prípravku nemôžeme zvyšovať dávku, tak ako by si to terapeutický efekt vyžadoval.

Nové perspektívne lieky v liečbe ET

Okrem pegylovaného interferónu sú to predovšetkým 2 nové generácie liekov: **JAK-2 inhibítory a inhibítory histón-deacetylázy (HDAC)**. Prvý JAK-2 inhibítor, Ruxolitinib je v súčasnosti testovaný v klinickom štúdiách u pacientov s post – PV/ET myelofibrózou.

Odpoveď na liečbu a prognóza

Za kompletnú remisiu považujeme pokles počtu Tr < 450x10⁹/l bez prítomnosti symptómov alebo komplikácií ET. Parciálna remisia je pri poklese počtu Tr < 650x10⁹/l.

Priebeh ET je dlhodobý (10-30 rokov) a ak je diagnóza stanovená vo vyššom veku, nemusí byť ani príčinou smrti pacienta. Očakávané prežívanie pacientov s ET pri správne vedenej liečbe sa oproti zdravej populácii významne nelíši.

ET je heterogénne ochorenie a jednotliví pacienti sa líšia tak z hľadiska rizika, závažnosti komplikácií, ako aj z hľadiska citlivosti na liečbu. Efektivita používaných liekov (ANA, HU, IFN) je približne rovnaká, každý z týchto preparátov má svoje miesto v liečbe ET, rozdiely sú iba v senzitivite na jednotlivé preparáty a v odlišnosti nežiaducich účinkov. Budúcnosť je v cielej liečbe, viac špecifickej, menej toxickej.

Literatúra

1. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*, 2012, 26 (4):716-719.
2. Michiels JJ, De Raeve, H, Hebeda K et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leukemia Research* 2007,31: 1031-1038.
4. Kessler CM, Michiels JJ, Thrombocytosis: Essential thrombocythemia and reactive causes. In: *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, Eds C.S. Kitchens BM, Alving, CM Kessler. Saunders Elsevier, 2007 Philadelphia, second Edition : 295-318.

5. Siller-Matula J M. Hemorrhagic complications associated with aspirin: an underestimated hazard in clinical practice? *JAMA* c 307 (21): 2318-2320.
6. Schwarz J, Pytlík R, Doubek et al. Analysis of risk factors: The rationale of the guidelines of the Czech Hematological society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 32 (3), 2006, 231-245.
7. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 118 (22): 5858-5859.
8. Tefferi A, Vardiman J W: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms. The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 22, 2008, 14-22.
9. Nordic MPD Group 2008: Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis.
10. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 21, 2007, 270-276.
11. Barbui T, Thiele J, Passamonti F et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011, 29 (23): 3180-3184.
12. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematol* 2007; 92(01). 135.
13. Hrubíško M, Tothová E, Petru L. et al. Terapia esenciálnej trombocytémie - prehľad výsledkov liečby anagrelidom na Slovensku. *Onkológia*, 2010; 5 (S1) 11-21.
14. Tóthová E, Hrubíško M. Odporúčania pre diagnózu a liečbu esenciálnej trombocytémie. *Onkológia*, 2010; 5 (S1) :3-9.
15. Tóthová E, Fričová M, Kafková A et al. Rekombinantný interferon alfa v liečbe esenciálnej trombocytémie. *Vnitrní Léč* ,1996; 42 (7): 451-453.
16. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 2006; 32: 417-421.
17. Finazzi G. How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia* 2012, 26 (5): 975-882