

Dijagnostičko-terapijske smjernice za PV

Policitemija vera je kronična mijeloproliferativna neoplazma (MPN) karakterizirana povišenom produkcijom eritrocita neovisno o mehanizmima koji normalno reguliraju eritropoezu. Fundamentalni napredak u razumijevanju molekularne patogeneze klasičnih *bcr-abl* negativnih MPN ostvaren je 2005.g. otkrićem JAK2 V617F mutacije u većine bolesnika. Stečenom mutacijom tirozin kinaza je stalno aktivna te dovodi do fosforilacije unutarstaničnih glasnika i proliferacije stanice.

Još uvijek je nejasno kako jedna V617F mutacija može biti baza za različite kliničke poremećaje, a vjerojatno se radi o učinku različite količine i opterećenju mutiranim alelima u pojedinim entitetima. Tako esencijalna trombocitemija ima manji postotak homozigotnih mutacija odnosno mutirane mase DNA u odnosu na stanje policitemije vere ili primarne mijelofibroze. Procjenjuje se da je JAK2 V617F mutacija prisutna u oko 96% bolesnika s policitemijom verom, 55% bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (ET) i 65% s primarnom mijelofibrozom (PMF). Približno 3% bolesnika s PV koji su JAK2 V617F negativni ima mutaciju u eksonu 12 gena JAK2, koja dovodi do autonomne stanične proliferacije na sličan način kao JAK2 V617F mutacija, a udružena je češće s izoliranom eritrocitozom i mlađom dobi pri dijagnozi.

Dijagnoza PV tradicionalno je predstavljala izazov zbog sličnosti s raznim reaktivnim stanjima i značajnog fenotipskog preklapanja različitih MPN. Detekcija mutacija nedvojbeno dokazuje klonsku proliferaciju i isključuje mogućnost reaktivne eritrocitoze, trombocitoze ili mijelofibroze. Ipak, postojanje mutacije ne određuje jednoznačno koji od MPN entiteta, osim što JAK2 exon 12 mutacija još nije evidentirana izvan PV.

Patohistološki, u biopsiji kosti, nalazi se: koštana srž hipercelularna za dob pacijenta; trilinijska proliferacija (panmijeloza); eritroidne ćelije i megakariociti su najčešće najprominentniji; normalna retikulinska mreža u 80% slučajeva pokazuje 20% blagog povećanja retikulina, bez depozicije kolagena ili osteoskleroze; megakariociti su umnoženi, formiraju klastere i/ili se nalaze blizu koštanih trabekula, prisutni su u različitim veličinama i pokazuju značajan citološki pleomorfizam, većina ih ima normalne ili lobulirane nukleuse bez izrazite atipije; manji broj megakariocita ima lukovičasta jezgra i/ili druge nuklearne abnormalnosti što se javlja češće u slučajevima umnoženog retikulina.

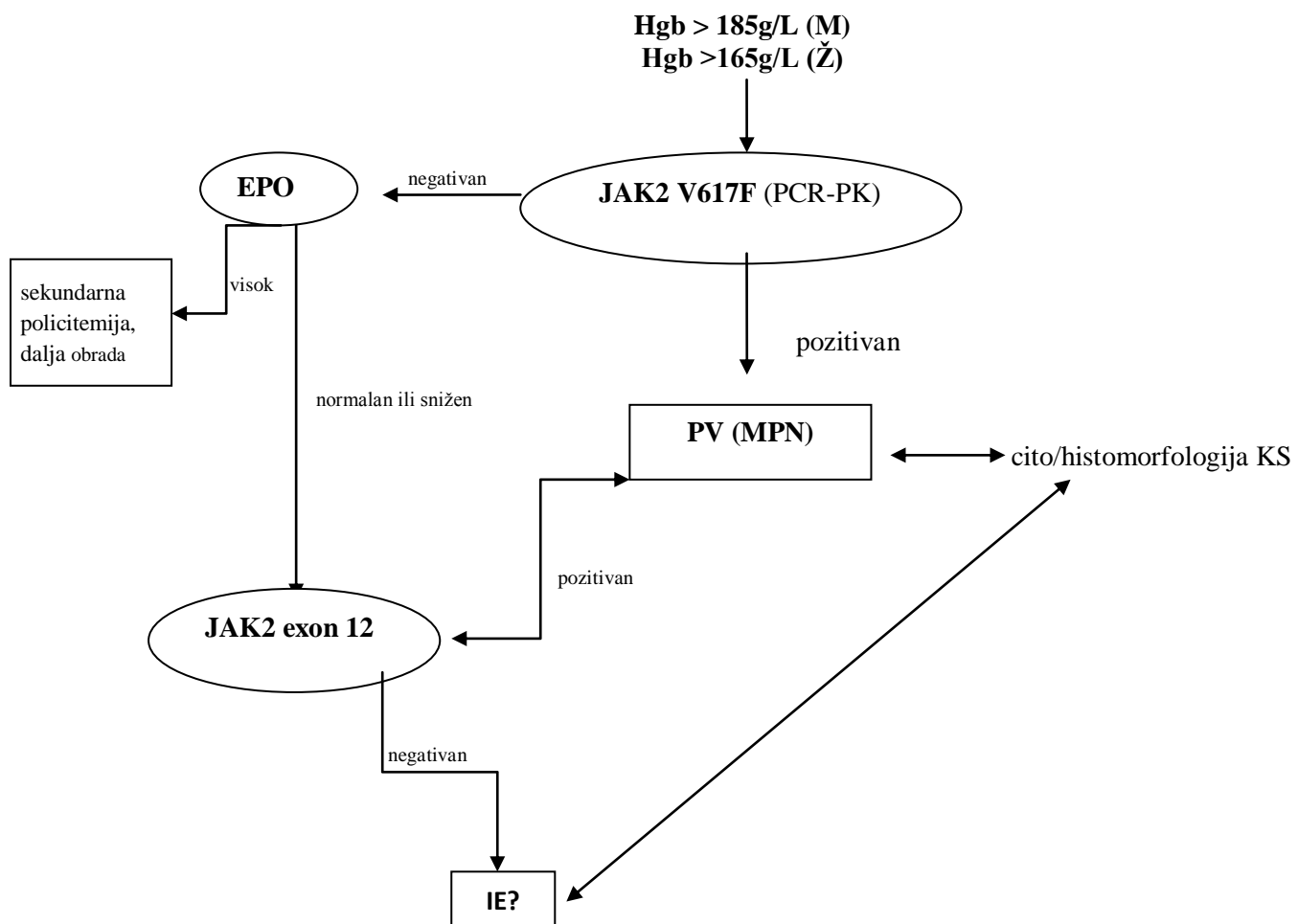
U kliničkoj hematološkoj praksi za obradu eritrocitoze moguće je izraditi praktični **dijagnostički algoritam** (Slika 1.) koji počinje s određivanjem JAK2 V617F mutacije iz stanica periferne krvi. Detekcija JAK2 V617F mutacije je visoko senzitivna (97%) i gotovo 100% specifična za razlikovanje PV od drugih uzroka povišenog hematokrita. Da se izbjegne mogućnost lažno pozitivnog ili negativnog mutacijskog testa paralelno se preporučuje odrediti i serumsku razinu eritropoetina koja je snižena u 85% pacijenata s PV.

Dostupnost novih molekularnih biljega olakšava potvrdu dijagnoze te su uključeni u **dijagnostičke kriterije WHO za PV**, iz 2008. godine (Tabela 1.). Da bi se postavila dijagnoza PV potrebno je prisustvo oba major kriterija i jednog minor kriterija ili prisustvo prvog major kriterija i dva minor kriterija.

Veliki (major) kriteriji	I Hemoglobin >185 g/L za muškarce, >165 g/L za žene ili drugi dokaz povišene mase eritrocita II Postojanje JAK2 V617F ili druge funkcionalno slične mutacije (kao što je JAK2 exon 12 mutacija)
Mali (minor) kriteriji	1. Biopsija koštane srži koja pokazuje hipercelularnost za dob, s trilinijskom proliferacijom. 2. Koncentracija eritropoetina ispod referalnog raspona. 3. Spontani rast eritroidnih kolonija <i>in vitro</i>.

Tabela 1. Kriteriji za dijagnozu policitemije vere (PV), PV = I + II +1/3 ili I + 2/3

Kod JAK2 V617F negativnih bolesnika s normalnim i sniženim vrijednostima eritropoetina treba učiniti molekularnu analizu JAK2 exon 12 mutacije (metodološki zahtjevnije od dokazivanje V617F mutacije), a ako je ona nedostupna preporučuje se učiniti biopsiju kosti s patohistološkom analizom kao i citološku analizu s mijelogramom. Današnji je stav hematološke struke da pregled koštane srži nije neophodan za dijagnozu PV kod bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije, prvenstveno pozitivan molekularni test mutacije JAK2 V617F, ali je potreban radi distinkcije između PV i ostalih entiteta unutar *bcr-abl* negativnih MPN u slučaju negativne JAK2 V617F mutacije, prvenstveno primarne mijelofibroze.



Slika 1. Dijagnostički algoritam za obradu policitemije/poliglobulije

Stupnjevanje rizika. Dob iznad 60 godina i anamneza kardiovaskularnih događaja, i hemoragijskih i trombotskih, rizični su faktori koji svrstavaju bolesnike u skupine niskog i visokog rizika. Jasna povezanost između broja trombocita i vaskularnih incidenata nije dokazana, no zbog mogućeg stečenog deficita von Willebrandovog faktora i potencijalnog

rizika krvarenja, bolesnici niskog rizika s ekstremnom trombocitozom (trombociti > 1000 x 10⁹/L) promatraju se izdvojeno. Leukocitoza i anemija također imaju negativan učinak na preživljenje, pušenje je povezano s povišenim rizikom arterijske tromboze i treba savjetovati prestanak, a kod žena izbjegavati hormonsku terapiju. Faktori rizika su i arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hiperholesterolemija, prisustvo fibroze u koštanoj srži.

Ciljevi tretmana oboljelih od PV su: kontrola promjena u krvnoj slici, prevencija tromboembolijskih incidenata, nestanak i smanjenje simptoma vezanih za MPN, sprečavanje progresije bolesti u mijelofibrozu ili akutnu leukemiju, redukcija ili eliminacija mutiranog JAK2 klona te „izlječenje“ bolesti¹.

Liječenje bolesnika s PV trenutno je usmjereno na kontrolu eritrocitoze putem flebotomija, samih ili uz dodatak citoreduktivnih lijekova. Indikacije za terapiju ovise o rizičnim kategorijama bolesnika (Tabela 2.).

Kategorija rizika	Faktori rizika	Liječenje*
niska	dob < 60g i bez ranijih kardiovaskularnih događaja	Flebotomija i niske doze ASK
niska sa Tr > 1000 x 10 ⁹ /L		Niske doze ASK ako je aktivnost kofaktora ristocetina > 30%
visoka	dob > 60g i /ili raniji kardiovaskularni događaji	mijelosupresija: HYU ± flebotomija IFNα (i pegilirani)
		Niske doze ASK

Tabela 2. Konvencionalno liječenje PV ovisno o faktorima rizika

* za očekivati je promjene u dostupnosti lijekova u smislu moguće primjene pegiliranih oblika interferona te skoriju registraciju oralnih inhibitora JAK2.

Bolesnici niskog rizika liječe se samo flebotomijama, dok se kod visokorizičnih bolesnika savjetuje i citoreduktivna terapija. Ciljne vrijednosti hematokrita su 45%, no kod bolesnika na terapiji acetilsalicilnom kiselinom može se tolerirati hematokrit do 50%. Niske doze acetilsalicilne kiseline (50-100 mg dnevno) propisuju se neovisno o rizičnoj kategoriji uz oprez kod visoke trombocitoze ili drugih kontraindikacija. Citoreduktivna terapija se ponekad propisuje i kod bolesnika niskog rizika zbog intolerancije ili prečestih (više od jednom mjesečno) flebotomija, simptomatske splenomegalije, progresivne mijeloproliferacije koja se manifestira leukocitozom i ekstremnom trombocitozom, te teških općih simptoma uključujući svrbež.

U prvu liniju citoreduktivne terapije ulaze hidroksiureja² i interferon-α u bilo kojoj dobi. Hidroksiureja se treba koristiti s oprezom kod mlađih osoba (dob < 40 god.). Novi terapijski agensi, JAK2 inhibitori, trenutno se ispituju u kliničkim studijama i govore u prilog postizanju efektivnijeg i željenog terapijskog odgovora novim lijekovima.

Za praćenje odgovora na konvencionalnu citoreduktivnu terapiju bolesnika s PV treba koristiti European LeukemiaNet preporuke koji definiraju **kliničko-hematološke kriterije terapijskog odgovora** (Tabela 3.). Izvan kliničkih studija ne savjetuje se praćenje molekularnog odgovora (kvantitativno određivanje opterećenja JAK2 V617F mutacijom) kao niti serijske evaluacije koštane srži.

<p>Kompletna remisija A Dugotrajna³ remisija znakova vezanih za bolest uključujući palpabilnu hepatosplenomegaliju, poboljšanje velikih simptoma⁴, i B Dugotrajna³ remisija promjena u vrijednostima KKS definirana kao Hct <45% bez venepunkcija, Tr $\leq 400 \times 10^9/L$, L $< 10 \times 10^9/L$, i C Bez progresije bolesti i odsustvo bilo kakvih hemoragijskih i trombotskih incidenata, i D Histološka remisija u koštanoj srži definirana kao prisustvo normocelularne koštane srži koje odgovara životnoj dobi i nestanak trilinejske hiperplazije i izostanak retikulinske fibroze > gr. 1.</p>
<p>Parcijalna remisija Dugotrajna³ remisija znakova vezanih za bolest uključujući palpabilnu hepatosplenomegaliju, poboljšanje velikih simptoma⁴, i Dugotrajna³ remisija promjena u vrijednostima KKS definirana kao Hct <45% bez venepunkcija, Tr $\leq 400 \times 10^9/L$, L $< 10 \times 10^9/L$, i Bez progresije bolesti i odsustvo bilo kakvih hemoragijskih i trombotskih incidenata Bez histološke remisije u koštanoj srži definirane kao perzistiranje trilinejske hiperplazije</p>
<p>Bez odgovora na terapiju Bilo koji odgovor koji ne zadovoljava kriterije parcijalne remisije</p>
<p>Progresija bolesti Transformacija u post-PV mijelofibrozu, mijelodisplastični sindrom ili akutnu leukemiju</p>

Tabela 3. Kliničko-hematološki kriteriji odgovora na terapiju za PV

¹Redukcija ili eliminacija mutiranog JAK2 klona te „izlječenje“ bolesti ciljevi su novih terapijskih agensa, JAK2 inhibitora koji se trenutno ispituju u kliničkim studijama

²Definicija rezistencije/intolerancije na terapiju u oboljelih od PV nakon 3 mjeseca liječenja sa najmanje 2 gr/dne Hidroksiureje:

1. Potreba za venepunkcijama kako bi se održao Hct <45%, ili
2. Nekontrolirana mijeloproliferacija, npr. Tr $> 400 \times 10^9/L$ i L $> 10 \times 10^9/L$, ili
3. Izostanak redukcije masivne splenomegalije za više od 50% mjereno palpacijom ili izostanak prestanka postojanja simptoma vezanih za splenomegaliju,
4. Apsolutna vrijednost neutrofila $< 1.0 \times 10^9/L$ ili vrijednost trombocita $< 100 \times 10^9/L$ ili hemoglobin < 100 g/L pri najmanjoj dozi Hidroksiureje potrebnoj da se postigne kompletna ili parcijalna kliničko-hematološka remisija, ili
5. Prisustvo ulceracija na nogama ili drugih neprihvatljivih nehematoloških nuspojava liječenja Hydroxycarbamidom kao što su: mukokutane manifestacije, gastrointestinalni simptomi, pneumonitis ili groznica na bilo koju dozu Hidroksiureje.

³Trajanje najmanje 12 sedmica ⁴Poboljšanje velikih simptoma (≥ 10 -stupnjeva smanjenja) prema MPN-SAF TSS (MPN Symptom Assessment Form and the derivative Total Symptom Score)

