

Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací

M. Penka¹, J. Schwarz², V. Campr³, D. Pospíšilová⁴, L. Křen⁵, L. Nováková², C. Bodzásová⁶, Y. Brychtová⁷, O. Černá⁸, P. Dulíček⁹, A. Jonášová¹⁰, J. Kisoová¹, Z. Kořístek⁷, M. Schützová¹¹, I. Vonke¹², L. Walterová¹³

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Klinický úsek Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

³ Ústav patologie a molekulární medicíny 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Roman Kodet, CSc.

⁴ Dětská klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

⁵ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

⁶ Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

⁷ Interní hematoonkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

⁸ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

⁹ Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

¹⁰ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

¹¹ Hemato-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Koza

¹² Oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, přednosta prim. MUDr. Ivan Vonke, MBA

¹³ Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec, přednosta prim. MUDr. Lenka Walterová

Východiska, literární rozbor a zdůvodnění, jakož i všechny postupy v diagnostice a léčbě BCR/ABL-negativních myeloproliferativních onemocnění (MPO) vypracované Českou pracovní skupinou pro Ph- myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) v roce 2009 jsou podrobně uvedeny ve v loňském roce vydaném článku [1]. Současná doporučení se týkají všech tří nejčastějších onemocnění z této skupiny: **esenciální trombocytemie (ET), pravé polycytemie (PV) a primární myelofibrózy (PMF)** a nava- zují na předchozí doporučení z roku 2005 [2,3], která byla zaměřena především na léčbu Ph- MPO, prováděných trombocytemií (MPO-T). Sou- časný souhrn nových doporučení je stručným přehledem nejdůležitějších postupů a byl schválen Českou hema- tologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně v listopadu roku 2011.

1. Diagnostika Ph- MPO

1.1. Algoritmus pro vyšetření trombocytózy

1. **Osobní a rodinná anamnéza** (včetně zaměření na rozpoznání familiár- ního postižení MPO) a **vyloučení evidentních sekundárních případů** (hyposideremie, jiné nádory atd.).
2. **Vyšetření $JAK2^{V617F}$ mutace a fúze BCR/ABL** (k odlišení CML).
3. **Biopsie kostní dřeně** (není-li přítomna polyglobulie; je-li přítomna, postupujeme podle příslušného algoritmu pro polyglobulii – viz níže; u případů s hraničními hodnotami parametrů červené řady nutno vyšetřit sérový erytropoetin – s-Epo a cel- kový erytrocytární volum – RCM).

1.2. Algoritmus pro vyšetření a diferenciální diagnostiku polyglobulie

1. **Osobní a rodinná anamnéza** (včetně zaměření na rozpoznání

familiárního postižení MPO). **Vy- loučit evidentní sekundární pří- pady** (jiné nádory, ventilační insuficience včetně případů kar- diálního selhávání a spánkové apnoe aj.).

2. **$JAK2^{V617F}$ mutace, saturace hemo- globinu kyslíkem** (stačí HbO₂ oxy- metrie), s-Epo.
3. U případů s hraničními hodnotami parametrů červené řady nutno vy- šetřit RCM.
4. U všech $JAK2^{V617F}$ negativních případů: provést **biopsii dřeně, vyšetřit mutaci $JAK2$ v exonu 12, vyšetřit růst erytropoetin ne- závislých erytroidních kolonií** (EEC) a **patologické hemoglo- biny**.
5. V závislosti na výsledcích s-Epo a EEC, event. provést u $JAK2$ nega- tivních případů vyšetření **dalších vzácných mutací** (*HIF-2 α* , *PHD2*, *VHL*, genu pro Epo-receptor).

1.3. Souhrn diagnostiky Ph- MPO

CZEMP doporučuje vlastní „nosologická“ diagnostická kritéria (jde vždy o určitou diagnostickou jednotku, která se může lišit v různých stadiích svého vývoje) – viz souhrn v tab. 1 a viz níže. Tato kritéria (obvykle s výjimkou PV) jsou však aplikovatelná pouze za předpokladu odečtení histopatologického nálezu, nezatíženého předchozí cytoreduktivní léčbou, expertním patologem. Pro zbytek případů a starší nemocné je možno doporučit „non-nosologická“ laboratorně-symptomatologická kritéria PVSG [4].

1.3.1. Souhrn diagnostiky ET

Diagnóza ET se opírá o typický **histopatologický obraz v souladu s popisy WHO 2001/ECP 2002** [5,6], který by měl být **v souladu s typickými rysy onemocnění**. CZEMP neuznává žádné hraniční kritérium pro počet trombocytů, je-li splněn požadavek jasného histopatologického obrazu. Pouze případy s biotickým nálezem ET, diagnostikovaným podle pravidel WHO/ECP, bez předchozí cytoreduktivní léčby, lze považovat za ET v nosologickém smyslu dle pravidel CZEMP. Případy bez takto provedené histopatologické verifi-

kace lze pouze diagnostikovat jako ET v širším smyslu podle starších kritérií PVSG. (Jako ET podle PVSG kritérií se mohou diagnostikovat případy prepolycytemické fáze PV a prefibrotické fáze PMF.)

Typické rysy ET: v naprosté většině případů se naleznou zvýšené počty trombocytů, normální nebo jen mírně zvýšený počet leukocytů s převahou neutrofilů bez vyplavování méně zralých forem granulocytů nebo erytroblastů. Hodnoty červeného krevního obrazu anebo RCM nepřekračují normu. $JAK2^{V617F}$ pozitivní případy mají sice tendenci k vyšším hodnotám, ale nikoli nad normu (v tom případě by se jednalo o diagnózu PV). $JAK2^{V617F}$ pozitivita bývá u 50 % případů, a to vždy v heterozygotní formě, jen u vzácných případů lze nalézt jednu z mutací MPL^{W515} . V naprosté většině není hmatná splenomegalie (ale při sonografii může být slezina lehce zvětšená). Všichni nemocní jsou ohroženi trombózou anebo krvácením (v závislosti na počtu trombocytů – viz obr. 1, na věku, na přítomnosti mutace $JAK2^{V617F}$ a na geneticky podmíněných anebo získaných trombofilních stavech). Transformace do myelofibrózy (navzdory

nedávné definici „post-ET MF“) je extrémně vzácná. Nebývá pozorována transformace do s-AML (není-li způsobena genotoxickou léčbou). Klinický obraz nekomplikované ET je po dlouhá léta (desetiletí) neměnný.

1.3.2. Souhrn diagnostiky PV

Diagnóza PV je dána splněním vždy 2 kritérií (jde celkem o 3 možné situace):

• V **typických** případech:

1. **Polyglobulie** (erythrocytóza) nebo zvýšený RCM (nutno jej vyšetřit v případech hraničních hodnot červeného krevního obrazu) + $JAK2^{V617F}$ **mutace**.

• V **atypických** případech:

1. Není-li přítomna polyglobulie (anebo zvýšená hodnota RCM), **histopatologický obraz PV** dle definice WHO/ECP + $JAK2^{V617F}$ **mutace** postačují pro diagnózu.

2. Není-li přítomna $JAK2^{V617F}$ mutace, **histopatologický obraz PV** dle definice WHO/ECP + **polyglobulie (anebo zvýšený RCM)** postačují pro diagnózu.

Nutno však odlišit „nepravou“ či „relativní“ polycytemii u stavů s restrikcí celkového plazmatického objemu (obvykle při dehydrataci). V každém hra-

Tab. 1. Souhrn diagnostiky Ph- (BCR/ABL-) MPO.

Diagnóza ET

1. histopatologický obraz ET
2. klinický obraz ET

Diagnóza PV

Typické případy PV

1. polyglobulie nebo zvýšená RCM
2. $JAK2$ mutace

Atypické případy PV bez polyglobulie nebo zvýšení RCM

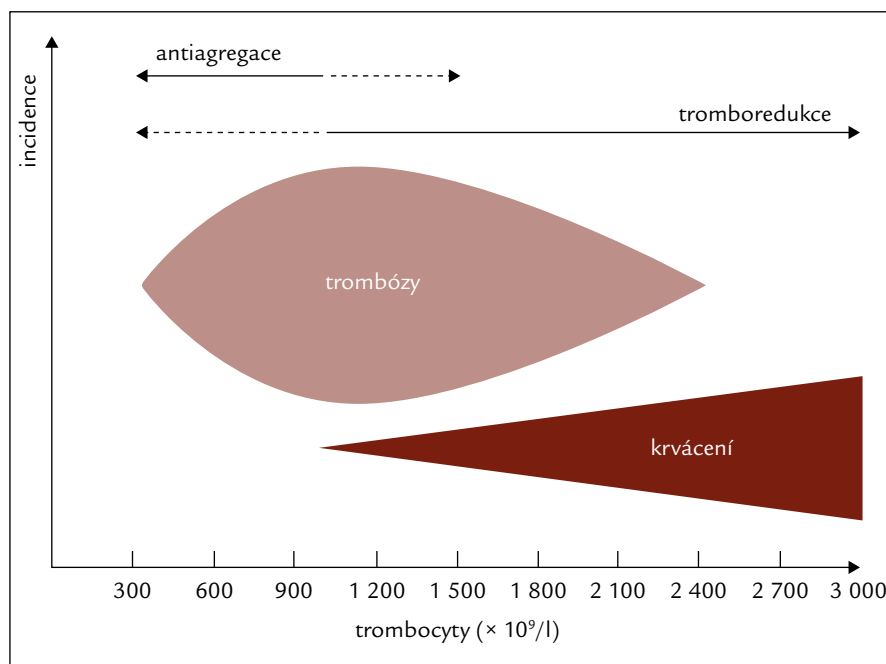
1. histopatologický obraz PV
2. $JAK2$ mutace

Atypické případy PV bez mutace $JAK2$

1. polyglobulie nebo zvýšená RCM
2. histopatologický obraz PV

Diagnóza PMF

1. histopatologický obraz PMF (vč. prefibrotického stadia)
2. klinický obraz PMF



Obr. 1. Schéma rizika trombózy a krvácení v závislosti na počtu trombocytů s naznačením léčebných opatření. Podle [7].

ničním či klinicky suspektním případě je doporučeno **vyšetřit RCM: vždy při hematokritu 0,48–0,59 u muže a 0,44–0,55 u ženy**, spolu se stanovením celkového plazmatického objemu. RCM by měl být vztažen k tělesnému povrchu pacienta. Za zvýšený RCM arbitrárně (v souladu s doporučeními ICSH a britskými doporučeními pro diagnostiku PV) považujeme hodnoty > 125 % předpokládané výše.

Typické znaky PV: nalézáme v naprosté většině případů zvýšené parametry červeného krevního obrazu anebo zvýšený RCM. Počet trombocytů v počátku onemocnění bývá obvykle zvýšený, později normální. Počet leukocytů je obvykle mírně zvýšený, jde o zralé neutrofilie. Nevyplavují se erytroblasty, počet retikulocytů je v normě, parametr anizocytózy erytrocytů je snížen. Hladina s-Epo je snižena anebo na dolní hranici normy. Růst EEC je běžný. Nemusí být žádná, ale může být

až značná splenomegalie při palpaci (i pod úroveň pupku), při ultrazvukovém vyšetření (USG) je splenomegalie obvyklá. Typická, alespoň heterozygotní *JAK2*^{V617F} mutace (v exonu 14) je přítomna u asi 97–98 % případů při detekci alela-specifickou PCR. Homozygota (tzn. průkaz > 50 % mutovaných alel) je však u pokročilejších fází poměrně častá. Různé mutace (a také delece, ojediněle i s insercí) v exonu 12 genu *JAK2* u *JAK2*^{V617F} negativních pacientů jsou velmi vzácné, byl však při nich popsán odlišný histopatologický obraz, bližší idiopatické erytrocytóze než PV, i poněkud rozdílné hodnoty KO – v průměru vyšší hodnoty parametrů červené řady, ale nižší hodnoty leukocytů a trombocytů. U PV se nevyskytují mutace genu *MPL*. Aktuálním rizikem každého pacienta je nebezpečí trombózy a krvácení. K rizikovým faktorům pro trombózu počítáme věk, předchozí trombózu, hodnotu hema-

tokritu, zvýšený počet trombocytů, přítomný trombofilní stav (dědičný nebo získaný) včetně hormonální antikoncepce. Role (resp. spíše mezní hodnota) WBC i úloha nálože *JAK2*^{V617F} alely jsou předmětem diskuze. Přechod do postpolycytemické myelofibrózy je častý, proces však trvá mnoho let. Příímý přechod do s-AML v krátké době je neobvyklý, ale možný (role genotoxické léčby je velmi suspektní). Častěji k s-AML dojde po desetiletích vývoje onemocnění přes stadium postpolycytemické myelofibrózy. Rizikové faktory pro krvácení jsou: léčba ASA, event. jiná antiagregační/antikoagulační léčba, lokální defekty (např. sliznic), v přirozeném vývoji onemocnění počet trombocytů (> 1 000 u starších a > 1 500 × 10⁹/l u mladších nemocných), nezřídka spojený s prodlouženými časy v globálních koagulačních testech, někdy i se sekundární von Willebrandovou chorobou. Ri-

Tab. 2. Srovnání klinických a laboratorních projevů počátečního a pokročilého stadia PMF.

	Počáteční stadia onemocnění (obvykle stadium MF-0 & MF-1)	Pokročilé onemocnění (obvykle stadium MF-3)
leukocyty	zvýšené (někdy jen v normě blíže horní hranici), v některých případech výrazná leukocytóza	široké spektrum; snižující se tendence (kromě přechodu do s-AML), leukopenie častá
trombocyty	zvýšené	široké spektrum; snižující se tendence, trombocytopenie terminálně častá
hodnoty červené řady	normální (nebo mírně snížené), nikdy Hb < 100 g/l, nejde-li o krevní ztrátu či hemolýzu	progredující anémie ve velké většině případů
nezralé granulocyty (metamyelocyty a mladší) v PK	ne	ano
erytroblasty v PK	ne	ano
CD34 ⁺ buňky v PK	mírně zvýšené	výrazně zvýšené
splenomegalie	není splenomegalie při palpaci (nejde-li o portální trombózu) u případů MF-0, mírná splenomegalie při USG obvyklá, mírná palpační splenomegalie spíše u případů MF-1	ano, často i gigantická, existují však i případy bez palpatelné splenomegalie
systémové příznaky (ztráta váhy, nevysvětlitelná horečka)	extrémně vzácné	mohou (ale nemusí) být přítomny
portální hypertenze	žádná anebo mírná	obvyklá, může být výrazná
edémy, ascites	ne	mohou být výrazné
rizikové faktory pro trombózu	jako u ET	jako u ET, navíc problémy z hypoprodukce antikoagulačních faktorů (např. ATIII)
rizikové faktory pro krvácení	jako u ET	jako u ET, navíc problémy z hypoprodukce koagulačních faktorů
přechod do s-AML	vzácný, může být následkem genotoxické léčby	běžný (pokud nedojde k úmrtí z jiných příčin), i u neléčených případů

zikové faktory přechodu do myelofibrózy nejsou známy.

1.3.3. Souhrn diagnostiky PMF

Hlavním kritériem pro stanovení je **histopatologický obraz PMF** (včetně prefibrotického stadia) v souladu s definicemi WHO 2001/ECP 2002 [6,8]. Histopatologický nálezn však musí zhruba zapadat do **typického klinického obrazu příslušného stadia PMF** (tab. 2). Vývoj onemocnění od raného obrazu (který je v souladu s diagnózou ET podle PVSG kritérií) až do pokročilejších fází s výraznou myeloidní metaplazií trvá obvykle 2–3 desetiletí. Pokud se týká časných stadií PMF, pouze případy s bioptickým nálezem PMF, diagnostikovaným podle pravidel WHO/ECP, bez předchozí cytoreduktivní léčby, lze považovat v nosologickém smyslu za PMF dle pravidel CZEMP. Případy bez takto provedené histopatologické verifikace lze pouze diagnostikovat jako ET v širším smyslu podle starších kritérií PVSG [4]. Pokročilá stadia PMF, je-li k dispozici bioptický nálezn, již diagnostický problém nečiní.

Typické rysy onemocnění od počátečních stadií až k pokročilé PMF jsou shrnuty v tab. 2. Vedle toho uvádíme ještě některé další laboratorní a klinické charakteristiky PMF: *JAK2*^{V617F} mutace je přítomna v asi 55 % případů při detekci alela-specifickou PCR, homozygota (> 50 % mutovaných alel) v pokročilejších stadiích je možná. Mutace *MPL*^{W515K/L} jsou relativně vzácné (asi 5–10 %) a mohou se vyskytnout i jako homozygotní. K celkovému stanovení prognózy doporučujeme Lille skóre, Mayo klasifikaci, kolínské skóre, skóre dle IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment). Všechna jsou založena pouze na hodnotách krevního obrazu, event. na klinických znacích a jsou všeobecně aplikovatelná. **Upozornění:** k posouzení indikace transplantace hematopoetických buněk je však potřeba vzít v úvahu i další kritéria – viz níže.

2. Léčba Ph- MPO

CZEMP doporučuje podávat léčbu podle individuálního rizika daného pacienta, a to jak ve smyslu rizika trombózy a krvácení, tak i biologického vývoje onemocnění, především možného přechodu onemocnění do s-AML. Vždy je třeba vycházet z principu *non nocere* a každou podanou léčbu vážit z tohoto hlediska, s přihlédnutím k odhadu celkového přežití, morbiditu a kvality života bez zvažované léčby.

2.1. Léčba MPO s trombocytemií (MPO-T)

Léčebný postup, i nyní doporučovaný CZEMP [1], byl již publikován v roce 2005 [2,3]. V těchto publikacích je detailní rozbor literatury, která vedla k formulaci minulé verze doporučení. Doporučení byla založena především na **analýze rizikových faktorů pro trombózu** a stratifikaci léčby podle přítomnosti těchto rizik. Při formulaci doporučení byl uplatněn princip *primum non nocere*, tj. **vyhnout se potenciálně leukemogenním látkám** při léčbě mladších jedinců pod 60 let. Naše doporučení byla a nadále jsou založena především na konsenzuálním expertním názoru, neboť v literatuře prakticky chybí kvalitně interpretované studie kategorie A z hlediska tzv. „evidence-based medicine“.

Od doby první publikace [2,3] doznala doporučení CZEMP pro léčbu MPO-T jen několik málo změn:

1. **Mutace *JAK2*^{V617F}** byla zařazena do rizikové stratifikace pacientů s MPO-T jako trombogenní faktor.
2. Byla **zvýšena věková hranice pacientů z 60 na 65 let** pro diferenciaci léčby v souladu s rostoucím mediánem věku v české populaci.

2.1.1. Základní východiska

Doporučení pro léčbu mají několik základních východisek:

1. **Analýza hlavních rizikových faktorů trombózy**, což jsou:
 - a) **věk**,
 - b) **předchozí trombóza**,

- c) **přidatné trombofilní stavy**, a to **vrozené**, ale i **získané**,
- d) **mutace *JAK2*^{V617F}**,
- e) **počet krevních destiček**, a navíc i doba expozice postiženého jedince trombocytemií; podobně i riziko krvácení u MPO-T je i funkcí počtu trombocytů; u MPO-T dochází k paradoxu, že v jednom okamžiku je pacient ohrožen jak trombózou, tak i krvácením – tento stav nazýval Dameshek „double jeopardy“, tj. dvojí nebezpečí; Michiels et al [7] doporučují nejprve cytoreduktivní léčbou eliminovat riziko krvácení, a dostat tak pacienta do stavu, kdy je již ohrožen především rizikem trombózy, a teprve tehdy mu nasadit antiagregační léčbu k její prevenci – viz obr. 1,
- f) **počet leukocytů** se v některých studiích jeví jako prognostický faktor z hlediska rizika trombózy, nicméně údaje se rozcházejí, a proto doporučení CZEMP zatím na počet leukocytů **nebere zřetel**,
- g) tzv. **kardiovaskulární rizika**, platná v obecné populaci bez MPO, měla v některých studiích signifikantní dopad na incidenci trombózy při MPO-T, v jiných však ne; týká se to např. obezity, zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů, hypertenze, kouření, přítomnosti diabetes mellitus. Ošetřující lékař má při volbě terapie právo k nim přihlídnout.

2. **Tromboreduktivní léčba snižuje riziko trombózy** u pacientů s vysokým rizikem.
3. **Tromboreduktivní léčba odstraňuje symptomy trombocytemie.**
4. **Antiagregační léčba snižuje riziko trombózy.** Navíc účinně odstraňuje mikrovaskulární symptomy.
5. **Všechna dlouhodobě podávaná cytostatika** (včetně nejpoužívanější hydroxyurey – HU) **jsou prokazatelně, anebo přinejmenším potenciálně leukemogenní.**

Tab. 3. Algoritmus pro léčbu MPO-T.

Počet trombocytů $\times 10^9/l$	18–65 let asymptomatictí/negativní anamnéza TEN/bez další trombofilie/JAK2–	18–65 let symptomatictí/TEN v anamnéze/ s další trombofilií/JAK2+	> 65 let*
400–1 000	(0) nebo ASA	ANG nebo IFN + ASA	(HU [†]) + ASA
600–1 000 progresivní [#]	ANG nebo IFN + ASA	ANG nebo IFN + ASA	HU + ASA
1 000–1 500	ANG nebo IFN nebo (ASA*)	ANG nebo IFN (+ ASA*)	HU (+ ASA*)
1 500–2 000	(HU →) ANG nebo IFN	HU → ANG nebo IFN	HU
> 2 000	HU [‡] ($\pm$ TAF) → ANG nebo IFN	HU [‡] ($\pm$ TAF) → ANG nebo IFN	HU
> 2 000 + větší krvácení	HU [‡] + TAF → ANG nebo IFN	HU [‡] + TAF → ANG nebo IFN	TAF + HU
	nízké (standardní) riziko	vysoké riziko	

TEN – tromboembolická nemoc, ASA – kyselina acetylsalicylová, ANG – anagrelid, IFN – interferon- α , HU – hydroxyurea, TAF – trombaferéza

() – volba, možnost

– nárůst trombocytů rychlejší než $200 \times 10^9/l$ za 2 měsíce

* – možnost u velmi mladých pacientů (do asi 40 let) a u starších opatrně (za cenu rizika krvácení) na základě kardiovaskulární indikace

† – HU je nutno podat u pacientů s další rizikovou charakteristikou navíc k věku

‡ – krátkodobé podávání HU před přechodem k ANG nebo IFN

x – v případě nasazení ANG/IFN před dosažením věku 65 let pokračujeme v jejich podávání i po překročení této hranice

2.1.2. Algoritmus pro léčbu MPO-T

Z výše uvedených východisek vyplývá doporučený **terapeutický algoritmus** – viz tab. 3. Uvedený postup byl v červnu roku 2010 přijat i jako standard léčby CEMPO (Central European Myeloproliferative Study Organization). **Rizikové pacienty** (stačí jeden rizikový faktor) **zásadně léčíme tromboreduktivně. Mladší pacienty do 65 let anagrelidem (ANG) nebo interferonem- α (IFN), starší pacienty > 65 let hydroxyureou (HU). Trombaferéza** je indikována vždy při počtu trombocytů $> 3 000 \times 10^9/l$, u symptomatických a krvácejících pacientů při počtu trombocytů $> 2 000 \times 10^9/l$ – ale i u nekrvácejících pacientů je při tomto počtu trombocytů legitimní možnost.

Arbitrárně stanoveným **terapeutickým cílem** je dosažení a udržování počtu trombocytů $< 400 \times 10^9/l$ u vysokorizikových, resp. $< 600 \times 10^9/l$ u nízkorizikových pacientů. **Antiagregační terapie**, preferenčně nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové (ASA), se řídí u MPO-T počtem trombocytů: nepodáváme ji u pacientů s trombocytů $> 1 000 \times 10^9/l$, event. u mladších jedinců do 40 let při počtu $> 1 500 \times 10^9/l$ trombocytů, jelikož by se podstatně zvyšovalo riziko krvá-

cení. Teprve je-li dosaženo tromboreduktivní léčbou stabilní úrovně počtu destiček $< 400 \times 10^9/l$, je možno ASA vysadit, nemá-li pacient v anamnéze arteriální trombózu. Překročí-li pacient užívající neleukemogenní léčbu hranici 65 let, není důvod ji měnit. Detaily týkající se látek užívaných při léčbě MPO-T (ANG, IFN, HU, ASA) jsou uvedeny v podrobných doporučeních [1].

2.2. Léčba polycythaemia vera

Základním kamenem léčby PV jsou **venepunkce** (event. **erythrocytaferézy**),

antiagregační terapie a při nedostatečnosti předchozích opatření **cytoreduktivní terapie**.

Cytoreduktivní léčba je indikována v různých situacích:

- jde-li o vysokorizikového pacienta z hlediska trombózy – především o nemocné s předchozí trombotickou událostí, o pacienty se současnou trombocytemií (jakýmkoli počtem trombocytů $> 400 \times 10^9/l$), event. s přidruženým trombofilním stavem,
- nestačí-li léčba venepunkcemi udržet hodnotu hematokritu pod 0,45,

Tab. 4. Indikace HSCT u PMF a PPMF.

HSCT je indikována při splnění alespoň 1 z kritérií:

- V periferním krevním obrazu*:
 - hemoglobin se blíží hranici 100 g/l (nejde-li o AIHA)
 - leukocyty $< 4 \times 10^9/l$
 - trombocyty $< 100 \times 10^9/l$
- V diferenciálním rozpočtu*:
 - cirkulující blasty (jakýkoli počet)
 - normoblasty $> 1/100$ leukocytů
 - nezralé granulocyty (metamyelocyty až promyelocyty) $\geq 10\%$
- Klinické symptomy, rozsáhlé otoky, symptomy portální hypertenze:
 - rychle progredující hmatná hepato-/splenomegalie
 - symptomy systémového poškození nadměrné, profúzní poty ztráta tělesné hmotnosti i při normálním příjmu potravy $\geq 10\%$ sub-/febrilie bez zjištěné infekce či jiné zřejmé etiologie)
 - symptomy portální hypertenze, otoky

* opakovaně v rozmezí alespoň 2 měsíců

- c) vyvíjí-li se (hepato-)splenomegalie,
d) je-li nemocný výrazně symptomatický.

Podobně jako u ET, i cytoreduktivní terapie u PV musí vycházet z principů *primum non nocere*. Proto v léčbě první linie upřednostňujeme IFN u pacientů do 65 let, u starších podáváme HU.

Antiagregační terapie (nejlépe pomocí ASA 50–100 mg denně) představuje spolu s venepunkcemi standardní terapii PV 1. linie, není-li ASA kontraindikována a není-li přítomna zároveň trombocytémie $> 1\,000 \times 10^9/l$ (znamenající riziko krvácení).

2.3. Léčba pokročilých stadií primárních MPO s myelofibrózou

Zatímco léčebná strategie u časných, proliferativních stadií PMF je v podstatě identická s postupy popsány pro Ph- MPO-T (viz kapitola 2.1.), pokročilé fáze myelofibrózy, vyznačující se cytopeniemi v různých řadách (obvykle nejprve anémií) a rostoucí mírou myeloidní metaplasie (hepato-/splenomegalii a výskytem nezralých buněk neutrofilní řady a erytroblastů v periferní krvi), vyžadují speciální postupy. Není přitom důležité, zda jde o pokročilou fázi PMF, anebo zda jde o **postpo-**

lycitemickou myelofibrózu. Jediným dostupným kurativním opatřením je provedení **alogení transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT)**, kterou je třeba zvažovat u všech pacientů mladších 65 let. Cílem je nedopustit, aby onemocnění přešlo do s-AML, která je fatální komplikací. **Indikace k HSCT** shrnuté v tab. 4 vycházejí ze známek rizika transformace do s-AML a z přítomnosti klinických symptomů. Naopak všechna ostatní opatření je třeba vnímat v podstatě jako **paliativní**, zaměřená na zachování co nejvyšší kvality života. Základem paliativní léčby je substituce transfuzními přípravky. V podrobných doporučeních [1] je diskutováno použití dalších léčiv: kortikoidů, androgenů, Epo a darbepoetinu, inhibitorů angiogenezy, JAK2 inhibitorů a také řada dalších opatření, jako splenektomie, radioterapie a postup při portální hypertenzi, včetně založení transjugulárního portosystémového shuntu (TIPS).

Literatura

- Schwarz J, Penka M, Campr V et al. Diagnostika a léčba BCR/ABL-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. Vnitř Lék 2011; 57: 189–213.
- Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální

trombocytémie a trombocytémie provázející jiné myeloproliferativní choroby. Vnitř Lék 2005; 51: 741–751.

- Schwarz J, Pytlík R, Doubek M 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. Semin Thromb Hemost 2006; 32: 231–245.
- Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Hematol 1999; 36 (1 Suppl 2): 9–13.
- Imbert M, Pierre R, Thiele J et al. Essential thrombocythemia. In: Jaffe E, Harris N, Stein H et al (eds). WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2001: 39–41.
- Michiels JJ, Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera, and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). Int J Hematol 2002; 76: 133–145.
- 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 polycythaemia vera. Platelets 2004; 15: 67–84.
- Thiele J, Pierre R, Imbert M et al. Chronic idiopathic myelofibrosis. In: Jaffe E, Harris N, Stein H et al (eds). WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2001: 35–38.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 6. 2. 2012