

Diagnostika a léčba *BCR/ABL*-negativních myeloproliferativních onemocnění – editorial

M. Hrubíško

Katedra hematologie a transfuziologie Lékařské fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity Bratislava, Slovenská republika, vedúci doc. MUDr. Mikuláš Hrubíško, CSc.

Schwarz J et al. Diagnostika a léčba *BCR/ABL*-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. Vnitř Lék 2011; 57(2): 189–213.

V článku autorského kolektívu pod vedením MUDr. Schwarza „Diagnostika a léčba *BCR/ABL*-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP“ sa má čitateľ možnosť dozvedieť najnovšie fakty týkajúce sa klasifikácie, diagnostiky a modernej liečby myeloproliferatívnych ochorení (MPO), resp. myeloproliferatívnych neoplázií, ako to v súčasnosti niektorí autori odporúčajú.

Článok predstavuje vo svojej podobe odporúčania – „guideliny“ – českej skupiny pre liečbu myeloproliferatívnych ochorení – CZEMP. V úvode sa autori venujú histórii klasifikácie a predstavujú klasifikáciu CZEMP, ktorá vychádza z najnovších poznatkov, ktoré podmieniajú správnu diagnostiku MPO histologickým vyšetrením kostnej drene. Uvádzajú sa diagnostické kritériá pre všetky 3 najdôležitejšie *bcr/abl* negatívne MPO, teda esenciálnu trombocytémiu (ET), pravú polycytémiu (PV) ako aj pre primárnu myelofibrózu (PMF) vrátane vyšetrovacích algoritmov. Nasledujú kapitoly uvádzajúce moderné liečebné algoritmy vyššie uvedených troch ochorení.

Na práci si obzvlášť cením, že autori sa neboja nabúrať niektoré donekonečna sa opakujúce omyly a nepresnosti, ktoré sa opisovaním z literatúry

a citovaním klasických historických zdrojov stali takým zaužívaným „klišé“, že ich oprava či úprava sa stala temer tabuizovanou. Konkrétne som rád, že autori nabúravajú tradičnú predstavu o možnom vývoji ET do akútnej myeloblastovej leukémie (AML). I keď v minulosti boli takéto prípady zaznamenané, tvrdiť, že ide o prirodzený vývoj ochorenia v situácii, keď sme pacienta dlhé roky liečili mutagénymi cytostatikami, je zjavný omyl. Išlo skôr o mutagénny účinok cytostatík a dnes, v dobe modernej necytostatickej liečby ET, by k prechodu ET do AML nemalo dochádzať. Prínosom je vynechanie dolnej hranice počtu trombocytov ako diagnostického kritéria, ktoré vychádza z toho, že diagnózu ET môžeme stanoviť i pri prakticky normálnych hodnotách trombocytov. Rovnako aj vynechanie splenomegálie, ako v minulosti uvádzaného typického znaku, je prínosom – pri ET nekomplikovanej napr. trombózou v portálnom riečisku, palpovateľná splenomegália nie je naozaj typická. Padá teda ďalšia „dedičná pravda“.

ET je ochorenie s veľmi rôznym priebehom u jednotlivých chorých. Avšak, ako sa dnes ukazuje, nejde ani tak o rozdiely podmienené rozdielnymi podtypmi ET (okrem rozdielov v rizikosti trombózy *Jak⁺/Jak* ochorenia),

ako skôr o kombináciu s ostatnými rizikovými faktormi trombózy, na ktoré autori poukazujú (napr. vrátane hormonálnej antikoncepcie). Za prínosné pokladám konkrétne odporúčenie vyšetrení, ktoré majú pre stanovenie rizikovosti trombózy význam. Medzi nie úplne informovanými lekármi totiž panuje tendencia, dať vyšetriť „všetko, čo sa dá“. A dnes z hľadiska mutácií génov pre koagulačné/antikoagulačné faktory sa toho dá vyšetriť naozaj veľmi veľa, pritom o význame mnohých mutácií nevieme skoro nič a o ďalších vieme, že sú naprosto bežné a samé o sebe nič neznamenajú (napr. mutácie génu pre MTHFR). Odporúčenie, ktoré vyšetrenia majú význam, je dôležité nielen pre odbornú orientáciu lekárov, ale i pre šetrenie financií.

Autori ďalej upozorňujú na fakt, že pacienti s ET sú ohrození nielen zvýšeným rizikom trombózy, ale i krvácania. Podrobne uvádzajú, ako sa riziko krvácania zvyšuje so zvyšujúcim sa počtom trombocytov, čo je spôsobené nielen trombocytopeniou, ale i sekundárnym von Willebrandovým syndrómom. Dôležité sú potom praktické dôsledky pre liečbu (podľa Michelsa – a je treba ich rozhodne akceptovať). Antiagregačná liečba by pri zvýšenom sklone ku krvácaniu mohla naopak pacienta ešte viac poškodiť,

preto je potrebná rýchla cytoredukcia – aj cytostatická – a až pri poklese počtu trombocytov na hodnoty bezpečné z hľadiska krvácania, začať s antiagregačnou liečbou. Toto bola jedna z chýb medzinárodnej štúdie s Agrylinom, kde sa zistil zvýšený počet krvácajúcich komplikácií, čo však bolo dané zlým nastavením štúdie – podávaním antiagregancií aj pri vysokých počtoch trombocytov a príliš opatrné – teda pomalé – znižovanie počtu trombocytov. Pacienti v uvedenej štúdii boli teda príliš dlho v rizikovom období s vysokými počtami trombocytov vystavení zároveň antiagregačnej liečbe. Som rád, že Schwarz et al na toto poukazujú a štúdiu oprávnene kritizujú. Škoda len, že samotní autori a interpreti štúdie s Agrylinom si tohto faktu nie sú (alebo nechcú byť) vedomí (ako sme sa mohli osobne presvedčiť napr. na prednáške na kongrese Európskej hematologickej asociácie v Barcelone v roku 2010).

Je zvláštne, že v literatúre sa často uvádza, že hydroxyurea (HU) je z hľadiska mutagenicity neškodné cytostatikum. Autori s týmto názorom nesúhlasia, poukazujú na fakt, že HU je minimálne potenciálne leukemo-

génna, a upozorňujú na zvýšené riziko následného podania viacerých cytostatík (najmä v minulosti používaných alkylačných látok), ktoré významne zvyšuje karcinogenitu. Výhodou v súčasnosti používaných necytostatických liekov (interferónu- α a anagrelidu) je fakt, že nie sú karcinogénne. To znamená, že so začatím liečby nemusíme váhať tak ako v minulosti a stačí jediný rizikový faktor k tomu, aby sme mohli indikovať začatie cytoredukčnej liečby.

V kapitole venovanej liečbe PV je zaujímavá polemika o tom, či je moderná erytrocytaferéza prínosom v porovnaní s klasickým „púšťaním žilou“, teda s venepunkciami. Možno ani nie, nie všetko moderné musí byť zákonite i lepšie.

Dôležité pri PV je uvedomenie si, že toto ochorenie často začína pod obrazom ET (prepolycytemická fáza PV). I to je novinka najmodernejšej klasifikácie vychádzajúcej z modernej histologickej diagnostiky. Podľa starších klasifikačných systémov takýto pohľad nebol možný, čo viedlo k nepresnej diagnóze ako aj k nesprávnemu stanoveniu prognózy ochorenia. V minulosti pomerne často zaznamenávané „pre-

chody ET do PV“ tak boli vlastne len od počiatku zle diagnostikovaná PV.

V kapitole venovanej PMF autori rozoberajú indikácie na transplantáciu krvotvorných buniek, na splenektómiu a predstavujú algoritmy pre liečbu anémie pri PMF.

Kvalitu prestavovaného článku ďalej upevňuje nesmierne bohatý prehľad literatúry, ktorý umožnil autorom pozitívne odvolávanie sa na zdroje ako aj uvádzanie úrovne dôkazov (A, B, ...) podľa medzinárodných kritérií. V neposlednom rade je kvalita článku daná aj rozsiahlym kolektívom autorov, ktorý je tvorený poprednými odborníkmi na diagnostiku a liečbu MPO z významných hematologických pracovísk z celého Česka.

Článok vrelo odporúčam na preštudovanie nielen špecialistom – hematológom a transfúziológom, ale i internistom a ďalším odborníkom, ktorí môžu prísť do kontaktu s pacientmi s myeloproliferatívnymi neopláziami.

doc. MUDr. Mikuláš Hrubisko, CSc.
www.pe.unb.sk
e-mail: hrubisko@pe.unb.sk

Doručeno do redakce: 29. 11. 2010