



KroHem

Radna skupina za Ph-neg. mijeloproliferativne neoplazme.

Smjernica za dijagnostiku i liječenje policitemije vere

v.1.0 (27. 11. 2020)

Radna skupina Krohema za izradu smjernica za dijagnostiku i liječenje policitemije vere:
Rajko Kušec, Dubravka Čaržavec, Ranka Serventi Sewierth, Jasminka Sinčić Petričević, Davor Galušić, Dragana Grohovac, Marin Kursar, Ivan Krečak, Marko Lucijanić, Marko Martinović, Vlatka Periša, Pavle Rončević

1. Definicija i obilježja bolesti

Policitemija vera (PV) pripada skupini kroničnih Philadelphia kromosom-negativnih mijeloproliferativnih neoplazmi. Karakterizira je dominantno povišena proliferacija eritrocitne loze, koju katkada prate leukocitoza i trombocitoza. Kod dijela pacijenata (30-40%) prisutna je splenomegalija koja je često znak napredovanja bolesti. Prate ju bol u abdomenu, osjećaj rane sitosti i gubitak tjelesne težine. Pacijenti imaju i značajne druge simptome kao kronični umor, pruritus i noćno znojenje te epizode febriliteta. Etiopatogenetski je moguće dokazati mutaciju V617F u eksonu 14 JAK2 gena u oko 96% ili u eksonu 12 u oko 3% slučajeva¹.

Pacijenti s PV imaju 1.6-puta veći rizik smrti nego opća populacija. Najčešće komplikacije u bolesnika s PV su vaskularni i tromboembolički događaji te krvarenja. Tromboza je glavni simptom prisutan u do 39% pacijenata pri postavljanju dijagnoze^{2,3}.

2. Dijagnostika

Osnovi postupci u obradi eritrocitoze su prikazani u tablici 1. Za dijagnozu policitemije vere potrebno je ispuniti kriterije prema posljednjoj revizije SZO⁴, tablica 2.

3. Liječenje

Ciljevi liječenja su prevencija tromboza i krvarenja koje su češće komplikacije PV. Također, terapijski cilj je i kontrolom proliferacije mijelopojeze odložiti nastajanje ili progresiju fibroze u koštanoj srži, te time smanjiti vjerojatnost prelaska u sekundarnu mijelofibrozu.

Prema riziku komplikacija pacijenti se dijele u dvije osnovne skupine: niskog rizika (mlađi od 60 godina, bez kardiovaskularnih rizika ili bolesti kao što su nekontrolirana hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija) i visokog rizika (stariji od 60 godina ili s kardiovaskularnim rizicima).

3.1. Venepunkcija i antiagregacija

Osnovni terapijski postupak za **sve bolesnike** je održavanje gustoće krvi mjereno hematokritom ispod vrijednosti od 45%. Neki autori preporučuju za žene održavati vrijednost

hematokrita ispod 42%.^{5,6} Ukoliko ne postoji kontraindikacija, pacijenti trebaju primati antiagregaciju acetilsalicilnom kiselinom u dozi 100 mg p.o. dnevno.

3.2. Citoredukcija

Pacijenti visokog rizika trebaju biti liječeni i citoredukcijom. Prva linija liječenja za bolesnike mlađe od 60 godina je pegilirani oblik alfa interferona (peg-IFNa) ili hidroksiureja. Za mlađe bolesnike za koje predviđamo dulje, višegodišnje liječenje preporučuje se liječenje pegiliranim alfa interferonom.

Terapiju pegiliranim alfa interferonom preporučuje se započeti u dozi od 45 mikrograma s.c. tjedno te ju postupno povećavati svaka dva tjedna do najviše 180 mikrograma tjedno, ovisno o terapijskom odgovoru i podnošljivosti. Važno je napomenuti da je za maksimalan terapijski učinak alfa interferona potrebno dulje vrijeme s prvom procjenom nakon 6 mjeseci. Ukoliko je pacijent kandidat za liječenje, pegilirani alfa interferon se preporučuje započeti u ranijoj fazi bolesti.

Učinci pegiliranog alfa interferona u policitemiji veri s progresivnim rastom slezene nisu optimalni. Za liječenje interferonom životna dob nije kritičan čimbenik, a potreban je oprez u pacijenata s autoimunim stanjima, npr. bolesti štitnjače, psihijatrijskim stanjima, posebno u pacijenata koji osjećaju promjene raspoloženja s tendencijom k depresiji.

Hidroksiureja je djelotvorni mijelosupresivni i citoreduktivni lijek koji se dobro podnosi. Ipak, kao citostatik koji inhibira ribonukleotid reduktazu i sintezu DNA, može u dugotrajnom uzimanju imati učinke na mutacijske događaje u stanici. Neke studije opisuju povišenu incidenciju sekundarnih tumora ili leukemija prilikom dugotrajnog uzimanja^{7,8}, no to nije potvrđeno u drugim studijama^{9,10}. Češće se vidi sklonost razvitku prekanceroza i karcinoma kože te razvoj perimaleolarnih ili distalnih defekata kože i mekih tkiva potkoljenice (ulcus cruris).

Kandidati za citoreduktivno liječenje mogu postati i pacijenti niskog rizika kod kojih se uoče znaci povišene proliferacijske aktivnosti bolesti kao što su povećana potreba za učestalim venepunkcijama (češće od svaka 3 do 4 mjeseca), porast slezene ili pogoršanje općih simptoma.

3.3. Rezistencija i intolerancija na liječenje

Dio pacijenata u citoreduktivnom liječenju može razviti rezistenciju ili intoleranciju na lijek prve linije liječenja. U prvoj liniji liječenja ordinarijus može zamijeniti lijek prvog izbora za drugi preporučeni lijek prve linije. Za rezistenciju i/ili intoleranciju na hidroksiureju definirani su kriteriji^{11,12} (Tablica 3).

U slučaju rezistencije ili intolerancije na hidroksiureju i/ili alfa interferon, u drugoj liniji liječenja se preporučuje nastaviti liječenje ruksolitinitom, inhibitorom tirozin kinaze JAK1/2.

Terapija ruksolitinitom smanjuje potrebu za venepunkcijama, dovodi do smanjenja veličine slezene i ublažava opće simptome bolesti koji narušavaju kvalitetu života. U slučaju pozitivnog odgovora, terapiju ruksolitinitom potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Početna doza ruxsolutiniba je 20 mg p. o. dnevno s mogućnošću povišenja doze ovisno o laboratorijskom i kliničkom odgovoru.

3.4. Progresija bolesti

U slučaju progresije policitemije vere u sekundarnu mijelofibrozu, koja se najčešće manifestira rastom slezene, padom krvnih brojeva s pojavom anemije i kolagenom fibrozom višeg stupnja te osteosklerozom u koštanoj srži, bolest je potrebno nastaviti liječiti kao primarnu mijelofibrozu, bilo ruxsolutinibom ili drugim dostupnim inhibitorima Janus tirozin kinaze ili uključenjem u kliničke studije. Bolesnici koji progrediraju u sekundarnu mijelofibrozu su kandidati za alogeničnu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Transformaciju policitemije vere u sekundarnu akutnu leukemiju treba liječiti protokolima za leukemiju. Kriteriji za terapijski odgovor¹³ dati su u tablici 4.

Sažeti postupnik liječenja policitemije vere prikazan je na slici 1.

4. Trudnoća i policitemija vera

Postojanje Philadelphia-negativne klasične MPN povisuje rizik za pobačaj i druge komplikacije u trudnoći. Rizični faktori su ranije komplikacije u prethodnoj trudnoći, a moguće i postojanje JAK2V617F mutacije. U postpartalnom periodu se mogu dogoditi tromboze, a rizik je veći u pacijentica s ranijom povijesti vaskularnih događaja. Za liječenje su dostupni bilo praćenje, venepunkcija, salicilat, niskomolekularni heparin i pegilirani alfa interferon u slučajevima PV/ET visokog rizika^{14,15,16}.

5. Literatura

1. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007;7:673–683.
2. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:313–320
3. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5805.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
5. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-770.
6. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124:3212–3220.
7. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol* 2003;74:26–31.
8. Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, et. al. Treatment of Polycythemia vera with hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011;29:3907-3913.

9. 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* 2007;21:270-276.
10. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al: The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010; 115:2354-2363.
11. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010;148:961–963.
12. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770.
13. Barosi G, Mesa R, Finazzi G et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778–4781.
14. Griesshammer M, Struve S, Barbui T: Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:235-245.
15. Schrickel L, Heidel F, Sadjadian P, et al. for GSG-MPN. Interferon alpha for essential thrombocythemia during 34 high-risk pregnancies: outcome and safety. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2020. doi.org/10.1007/s00432-020-03430-4
16. How J, Hobbs G. Use of interferon alfa in the treatment of myeloproliferative neoplasms: perspectives and review of the literature. *Cancers* 2020;12:1954.

Tablica 1: Osnovna obrada eritrocitoze

Anamneza	Glavobolja, akvageni pruritus, eritromelalgija, smetnje vida, tromboembolijski događaji, krvarenja, vaskularni i kardijalni rizici, plućne bolesti, tumorske bolesti i gastrointestinalni simptomi
Laboratorijske pretrage	Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, CRP, LDH, feritin, AST, ALT, gGT, AF, bilirubin, mokraćna kiselina
Daljnja obrada	klinička EPO u serumu, plinske analize krvi, UZV abdomena, RTG prsnog koša, EKG, UZV srca.
Pregled koštane srži	Citološki aspirat i biopsija tkiva koštane srži
Molekularna genetika	<i>JAK2 V617F</i> ili <i>JAK2 ekson 12</i> ili <i>BCR-ABLp210</i>

Tablica 2: kriteriji za postavljanje dijagnoze prema posljednjoj reviziji SZO

Veliki kriteriji
1. Hb >165 g/L za muškarce, 160 g/L za žene ili Hct >49% za muškarce, >48% za žene ili dokaz povišene mase eritrocita
2. Biopsija tkiva koštane srži pokazuje hipercelularnost za dob s trilinijskom proliferacijom (panmijeloza koja uključuje izraženu eritroidnu, granulocitnu i megakariocitnu proliferaciju s polimorfnim, zrelim megakariocitima (različite veličine)
3. <i>JAK2V617F</i> ili <i>JAK2</i> ekson 12 mutacija
Mali kriterij
1. Serumski eritropoetin ispod donje granice referentnog intervala

Za dijagnozu PV potrebna su sva tri glavna ili dva glavna i manji kriterij.

Tablica 3. Definicija rezistencije ili intolerancije na hidroksiureju u pacijenata s PV^{14,15}

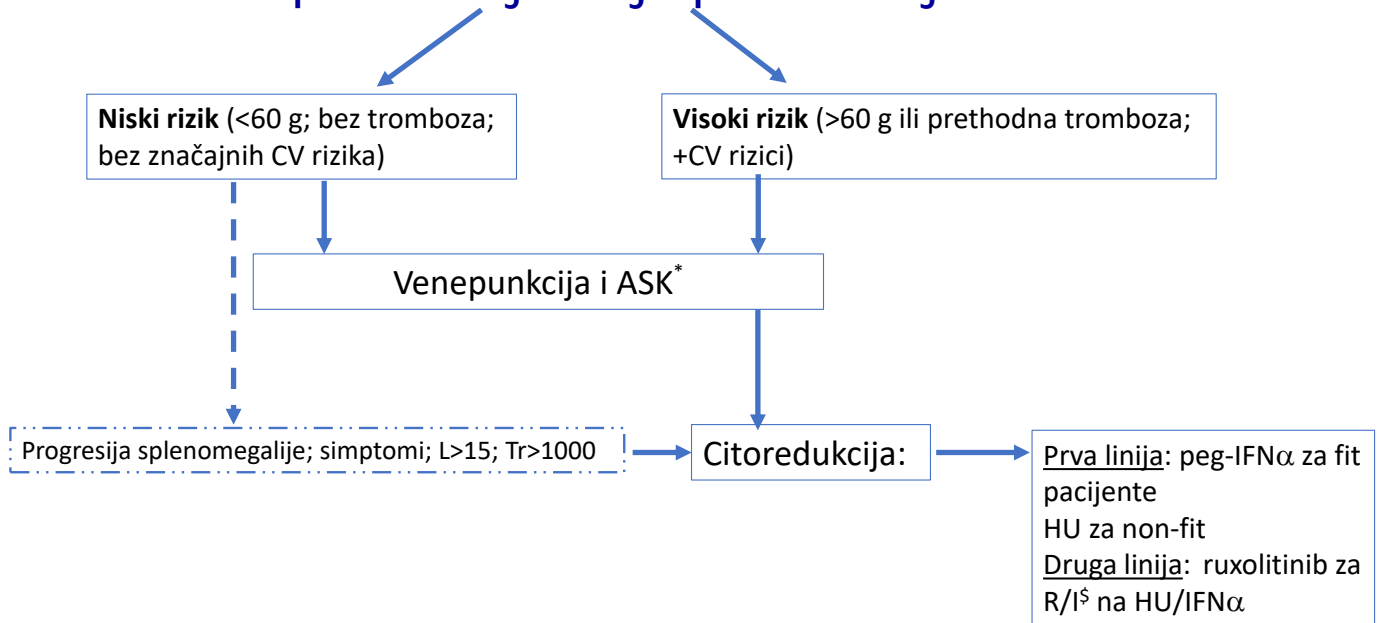
Nakon 3 mjeseca ≥ 2 gr/d HU, bilo što od sljedećeg:	III pri najnižoj dozi HU potrebnoj da se postigne kompletan ili parcijalan^a odgovor, bilo što od navedenog:	III pri bilo kojoj dozi HU:
Potreba za flebotomijom za održati Hct <45% Nekontrolirana mijeloproliferacija, Tr >400x10 ⁹ /L i L >10x10 ⁹ /L Nemogućnost smanjenja masivne ^b splenomegalije za >50%, palpacijom ili uklanjanja simptoma vezanih uz splenomegaliju	Neutrofili <1.0x10 ⁹ /L Tr <100x10 ⁹ /L Hb<100 g/L	Pojava neprihvatljive nehematološke toksičnosti (npr. ulcus cruris, mukokutane manifestacije, gastrointestinalni simptomi, pneumonitis ili povišena temperatura)

Tablica 4. Definicija odgovora na liječenje pacijenata s PV

Kriteriji	
Kompletna remisija	
A	Trajan ^a gubitak znakova bolesti što uključuje palpabilnu hepatosplenomegaliju, značajno ublažavanje simptoma ^b i
B	Trajna ^a remisija u krvnim brojevima definirano kao: Hct<45% bez flebotomija, Tr $\leq 400 \times 10^9 /L$, L $< 10 \times 10^9 /L$ i
C	Bez progresije bolesti i u odsustvu bilo kojeg hemoragijskog ili trombotičkog događaja i
D	Histološka remisija u koštanoj srži definirana kao normocelularnost za dob i nestanak trilinejske hiperplazije te odsutnost retikulinske fibroze stupnja >1
Parcijalna remisija	Postignuće A, B i C bez histološke remisije u koštanoj srži definirano kao postojanje trilinejske hiperplazije
Molekularni odgovor ^c	Kompletni odgovor: eradikacija prethodno postojeće promjene Parcijalni odgovor ^d : > 50% pada alelnog opterećenja
Bez odgovora	Bilo koji odgovor koji ne zadovoljava parcijalnu remisiju
Progresivna bolest	Transformacija u post-PV MF, MDS ili akutnu leukemiju

a) u trajanju najmanje 12 tjedana; b) značajno poboljšanje simptoma (pad više od 10 bodova prema MPN10 upitniku; c) molekularni odgovor nije nužan za ocjenu kompletnog ili parcijalnog odgovora; potrebna je analiza u granulocitima periferne krvi; d) Parcijalni odgovor vrijedi samo za pacijente s najmanje 20% mutiranih alela pri dijagnozi.

Postupnik za liječenje policitemije vere



Slika 1