

# Essentialis thrombocythaemiás betegek kezelési eredményei osztályunkon

Iványi János László dr. ■ Marton Éva dr.  
Plander Márk dr. ■ Szendrei Tamás dr.

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Egyetemi Oktatókórház, Haematologiai és Haemostaseologiai Osztály,  
Szombathely

**Bevezetés:** Az essentialis thrombocythaemia a Philadelphia kromoszóma-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák egyik entitása. A viszonylag hosszú kórlefolyás alatt a gyakori vérzés- és thrombosiskockázat trombocytareduktív szerekkel (hidroxiurea, interferon, anagrelid) és aszpirinnel csökkenthető. **Célkitűzés:** A szerzők előzetesen hidroxiureával kezelt, intolerancia/rezisztencia kialakulása miatt anagrelidre váltott vagy kiegészített essentialis thrombocythaemiás betegek klinikopatológiai és terápiás adatait és terápiás eredményeit dolgozták fel. **Módszer:** 2000 és 2014 között a hematológiai szakrendelésen kórimézett, első vonalban hidroxiureával kezelt 104 essentialis thrombocythaemiás betegnél (heti medián adag 7500 mg) intolerancia és/vagy rezisztencia esetén anagrelidre váltottak (heti medián dózis 7,5 mg), nem kielégítő monoterápiás válasz esetén a két szert egymással kombinálták. A kórlefolyás alatt rögzítették a vérzéses/thromboticus események és a mellékhatások számát. A statisztikai elemzést a Windows Statistical Software programmal végezték. **Eredmények:** A 104 essentialis thrombocythaemiás beteg (58 JAK2V617F-mutáció-pozitív, -negatív 46, calreticulinmutáció-negatív 15, MPL-1-mutáció-negatív 6) közül 87 beteg kapott első vonalban hidroxiureát, 4 beteg interferont, 13 beteg pedig csak acetilszalicilsavat. Hét hidroxiurea-intoleráns, illetve 22 hidroxiurea-rezisztens beteg kapott másodvonalon anagrelidet, közülük 18 beteg monoterápiában, 11 beteg hidroxiureával kombináltan, míg további 5, nagyrészt fiatal beteg első vonalban kapott anagrelidet (34/104, 32,6%). A primeren anagreliddel kezelték mindegyike komplett remisszióba került, míg a másodvonalon anagreliddel kezelt csoportból 16, a hidroxiurea + anagrelid csoportból pedig 9 beteg került komplett remisszióba (100, 88,8 és 82,1%). A 10 éves összesített túlélés 82,1% volt. Anagreliddel kezelt 2 betegnél vérzés, illetve egynél myocardialis infarctus következett be. A szerhez köthető más súlyos adverz eseményt nem észleltek. Három idős betegük hematológiai betegségtől független okok miatt elhunyt, leukaemiás transzformációt nem láttak. **Következtetések:** Essentialis thrombocythaemiás betegekben az anagrelid első vagy másodvonalon, szükség esetén hidroxiureával kombinálva a klinikai kórlefolyást a trombocytaszám csökkentésével kontrollálni képes, mellékhatásai általában tolerálhatók. *Orv. Hetil., 2016, 157(9), 336–341.*

**Kulcsszavak:** krónikus myeloproliferatív neoplasiák, essentialis thrombocythaemia, hidroxiurea, anagrelid

## Treatment outcome of patients with essential thrombocythemia in a single hematologic centre

**Introduction:** Essential thrombocythemia is a Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasia with a risk of bleeding and thromboembolic complications during the course of illness. Cytoreductive drugs, such as non-selective hydroxyurea or interferon as first-line and specific, megakaryocyte-thrombocyte reductive anagrelide chosen as second-line treatment in cases of adverse, intolerable effects of hydroxyurea can lower the incidence of bleeding/thrombotic episodes in patients with essential thrombocythemia. **Aim:** In this observational survey the effect of anagrelide was investigated in patients with essential thrombocythemia, who were first treated with hydroxyurea but failed to have clinicopathologic response (resistant) or were intolerant (adverse effects). **Method:** Between 2000 and 2014, 104 patients were diagnosed with essential thrombocythemia and treated first-line with hydroxyurea (weekly median dose of 7500 mg) in the hematologic outpatient department of the authors. Because of intolerance and/or resistance, hydroxyurea was changed to anagrelide (7.5 mg weekly median dose), the doses of hydroxyurea and anagrelide were adjusted to achieve clinicopathologic response according to the updated criteria of the European LeukemiaNET. Effect of anagrelide as monotherapy (first- or second-line after hydroxyurea) or in combination with hydroxyurea was followed. Statistical analysis was performed using the Windows Statistical Package Program. **Results:** Of the 104 patients with essential thrombocythemia (according to the updated WHO-ET classifications 58 patients JAK2V617F mutation positive, 46 patients negative, 15 patients calreticulin mutation negative, 6 patients MPL-1 mutation negative) 87 patients received hydroxyurea in first line, 4 patients interferon, and 13 patients acetylsalicylic acid only. Seven patients who proved to be intolerant and 22 patients who were resistant to hydroxyurea

received anagrelide in second line (in 18 patients monotherapy and in 11 patients in combination with hydroxyurea), while other 5 rather young patients in first line therapy (34/104, 32.6%). In the anagrelide first line group 5 patients (100%), in the second line anagrelide monotherapy group 16 patients (88,8%), and in the combined hydroxyurea plus anagrelide group 9 patients (82.1%) achieved complete remission. The 10-year overall survival was 82.1%. In 2 patients treated with anagrelide major bleeding and in one patient myocardial infarction occurred, other serious adverse events due to anagrelide treatment were not detected. Three elder patients died from non-hematologic diseases, but leukaemic transformation was not observed. *Conclusions:* First or second line anagrelide therapy, combined with hydroxyurea if necessary, was able to reduce the platelet-count and the rate of complications, and to control the course of essential thrombocythemia with tolerable adverse effects.

**Keywords:** chronic myeloproliferative neoplasia, essential thrombocythemia, hydroxyurea, anagrelide

*Iványi, J. L., Marton, É., Plander, M., Szendrei, T.* [Treatment outcome of patients with essential thrombocythemia in a single hematologic centre]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(9), 336–341.

(Beérkezett: 2015. november 9.; elfogadva: 2016. január 4.)

### Rövidítések

ANAHYDRET = anagrelide–hydroxyurea-essential thrombocythemia; bcr/abl = breakpoint cluster region/abelson leukaemia; cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; CML= krónikus myeloid leukaemia; CR = komplett remisszió; ELN = European Leukemia Network; ET = essentialis thrombocythaemia; HU = hidroxürea, -karbamid; IFN = interferon; IPSET = International Prognostic Score of thrombosis in essential thrombocythaemia; JAK = Janus-arcú kináz; MDS = primer myelodysplasiás szindróma; MPL-1 = myeloproliferatív leukaemia vírus; MVT/PE = mélyvénás thrombosis/pulmonalis embolia; OS = összesített (overall) túlélés; PR = részleges/parciális remisszió; PV = polycythaemia vera; PVSG = Polycythemia Vera Study Group; TIA = tranzitorikus ischaemiás attack; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az essentialis (primer) thrombocythaemia (ET) a Philadelphia kromoszóma-negatív krónikus myeloproliferatív betegségek/neoplasiák egyik betegsége, minden életkorban, mindkét nemben előforduló entitás. Az újabb molekuláris biológiai és korszerű immunhisztokémiai adatok és laboratóriumi, klinikai paraméterei alapján fő jellemzője a csontvelőben a megakaryocytavonal klonális proliferációja, a perifériás vérképben a  $450 \times 10^9/L$ -t meghaladó thrombocytaszámmal [1–3]. Az esetek körülbelül 60%-ában kimutatható a JAK2V617F-mutáció, 30%-ában calreticulin- és 3%-ában MPL- (myeloproliferatív leukaemia vírus oncogen) -mutáció, amelyek jelenléte tovább finomíthatja az ET egyes altípusainak jellegzetességeit [4, 5]. Postessentialis myelofibrosis és leukaemiás átalakulás ebben az entitásban viszonylag ritkán fordul elő. A hosszú kórlefordulás alatt – ellentétben a szekunder thrombocytosisal – a makro-, mikrocirkulációs zavarok előfordulása, vérzés és esetenként fatális artériás/vénás thrombosis kifejezett kockázatával jár, gondos rizikóstatusz felmérése (idősek, tünetek, korábbi thrombosis) után thrombocytaszámot redukáló szisztémás kezeléssel és kis dózisú acetilszalicilsavval a thromboticus rizikó csökkenthető [6, 7].

Az ET (és polycythaemia vera – PV) kezelésében több évtizede forgalomban levő cyto-reduktív szerek (hidroxürea, -karbamid, HU, interferon, anagrelid, busulphan, korábban pipobroman,  $P^{32}$ ) közül első vonalban a HU terjedt el általánosan és törzskönyvezett hazánkban is, emellett az alfa-interferon – tolerálhatóbb formában pegilált interferon – IFN és másodvonalon anagrelid, főként HU-refrakter és -intoleráns esetekben ajánlott [8–10]. Önállóan vagy kiegészítő szerként kis dózisban (100 mg/nap) adott aszpirintól először PV-ben, később az ET-ben a thrombosis kockázat csökkenése tapasztalható [11]. A HU a sejt DNS-szintézisébe avatkozik bele a ribonukleotid-reduktáz gátlása révén. A hosszan tartó HU-terápia (ajánlott kezdő adag 15 mg/kg/nap) lényeges mellékhatása myelosuppresszió és ulcus cruris kialakulásán kívül az egyébként ténylegesen nem bizonyított leukemogén volta, ezért elsősorban fiatal ET-s betegekben fokozott óvatosság miatt IFN vagy anagrelid a választandó készítmény [12]. Az éveken át tartó HU-kezelés alatt a betegek mintegy 25%-ánál HU-rezisztencia alakul ki, amely maximális dózissal sem kontrollálható, emellett a betegek változó arányában HU-intolerancia lép fel (nem befolyásolható myelosuppresszió, refrakter thrombocytosis, változatos bőrlaesiók, perifériás polyneuropathia, vesekárosodás) [13].

Az anagrelid egy imidazoquinolin-származék, amely szelektíven gátolja az érési stádiumban levő megakaryopoesist és a thrombocytafeleződést, emellett gátolja a vérlemezkék III. típusú foszfodiészterázaktivitását, és így a cAMP-szint növekedésével az aggregációgátlás is fokozódik, aszpirinnel együtt adva szerzett von Willebrand-állapot következhet be vérzésveszéllyel. Az anagrelidről (kezdő adag általában  $1 \times 0,5$  mg/nap, maximum 5 mg/nap) nem írtak le leukemogén hatást, kardiális (palpitatio), gastrointestinalis (hányás, hasmenés) mellékhatásai általában enyhék, szelektív thrombocytaszám-csökkentő hatása miatt pancytopenia általában nem alakul ki, s carcinogén hatást sem bizonyítottak [14, 15]. Az elmúlt évtizedben végzett HU–anagrelid összehasonlító hatás-tanulmányok (véna thrombosis előfordulása, tolerabili-

1. táblázat | Az essentialis thrombocythaemia diagnosztikai kritériumai (WHO 2008)

1. Thrombocytaszám tartósan  $\geq 450 \times 10^9/L$ .
  2. Csontvelő-biopsziában érett-megnagyobbodott megakaryocytákból álló proliferatio, normál erythro- és granulopoesis.
  3. Egyéb myeloid neoplasiák kizárása (bcr/abl pozitív CML, PV, primer myelofibrosis, MDS).
  4. JAK2V617F vagy egyéb klonális marker megléte, JAK2V617F hiánya esetén reaktív thrombocytosis kizárása.
- Mind a négy kritérium együttes jelenléte szükséges az ET kórisméjéhez.

2. táblázat | IPSET kockázati csoportok essentialis thrombocythaemiában

| Prognosztikai faktorok essentialis thrombocythaemiában |                      |          |
|--|----------------------|----------|
| Életkor  | >60 év               | (2 pont) |
| Előzetesen lezajlott thrombosis                        |                      | (1 pont) |
| Leukocytosis   | > $11 \times 10^9/L$ | (1 pont) |

  

| Kockázati csoportok |                       |
|---------------------|-----------------------|
| 0:                  | kis kockázatú         |
| 1–2:                | intermediér kockázatú |
| 3–4:                | nagy kockázatú        |

tás, fiatal nők, idős betegek) az anagrelidet non-inferiornak, HU-nál nem rosszabbnak hozták ki (ANAHYDRET, EXELS tanulmány). Monoterápiás kudarcok esetén a két szer kis adagú kombinálása kedvező terápiás választ eredményezhet [16–19].

Tizenöt évet átfogó felmérésünkben hematológiai osztályunkon/szakambulanciánkon kórisméztett, kezelt, gondozott essentialis thrombocythaemiás betegeink klinikopatológiai adatait, a terápia módozatait, eredményességét mértük fel s kívánjuk közreadni.

## Betegek és módszer

A Vas Megyei Markusovszky Kórház Haematológiai és Haemostaseológiai Osztályán és Szakambulanciáján 2000. január 1. és 2014. december 31. között thrombocytosis miatt vizsgált betegeink közül 115 betegben igazoltunk primer/essentialis thrombocythaemiát, közülük 104 beteget vontunk be felmérésünkbe. A kórismét a PVSG, majd a WHO 2008 diagnosztikai kritériumai alapján állítottuk fel (Ph-kromoszóma kizárása, csontvelő szövettani vizsgálata), illetve 2004-től molekuláris biológiai analízissel (bcr/abl fúziós gén, JAK2617F-mutáció, 2013-tól calreticulin és MPL-1-mutáció kimutatása) egészítettük ki, a vizsgálati mintákat a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézete, Citogenetikai és Molekuláris Biológiai Laboratórium és a Semmelweis Egyetem, I. Patológiai Intézet Molekuláris Biológiai Laboratóriuma, illetve az Országos Vérellátó Szolgálat Központi La-

boratóriuma dolgozta fel [5]. A WHO 2008-as diagnosztikai kritériumait mutatja be az 1. táblázat [20].

Kizártuk az egyéb thrombocytosisal járó állapotokat, kórképeket (szekunder thrombocytosis, krónikus myeloproliferatív betegségek, úgymint: krónikus myeloid leukaemia, Ph-kromoszóma-negatív egyéb krónikus myeloproliferatív betegségek, myelodysplasiás szindróma/MDS-RARS thrombocytosisal). Rögzítettük a betegek belgyógyászati és hematológiai státuszát, életkorát, mikro- és makrocirkulációs tüneteit, előzményeit (cardio- és cerebrovascularis szövődmények), élvezeti szokásait, hematológiai paramétereit (haemostatus, lépméret). 2000 és 2012 között az akkori ajánlások szerint indítottunk cytoreductív kezelést (60 év feletti életkor, 1000 G/L feletti thrombocytaszám, vérzéses-thromboticus előzmények), rögzítettük a cardiovascularis rizikófaktorok, úgymint: hypertonia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, dohányzás meglétét [6, 20], 2012-től az IPSET-pontrendszer alapján felállított rizikócsoportoknak megfelelően (3–4. pont, high risk) [21] (2. táblázat).

## Kezelés

A fentiek alapján a 15 éves megfigyelési időszak alatt bevont 104 beteg közül 13 beteg stabil mérsékelt thrombocytosis és egyéb kockázati tényezők híján csak kis dózisu (100 mg naponta) acetilszalicilsavat kapott, négy fiatal beteg, köztük egy gravida alfa-interferont (interferon-alfa-2a, interferon-alfa-2b, Intron-A, Roferon átlagosan heti 3×3 MUI), míg 87 betegnél első vonalban hidroxiureát indítottunk (Litalir), haemostatusparamétereiktől függően 10–15 mg/kg/nap kezdő adagban, amelyet szükség esetén módosítottunk. Az anagrelid (Xagrid, hazánkban nem hozzáférhető, Thromboreductin) indikációja legtöbbször HU rezisztencia/intolerancia volt (másodvonalbeli kezelés) 29 betegnél, míg öt beteg primeren kapott anagrelidet (fiatal, nem kívánt potenciálisan leukemogen szert szedni), a kezdő adag napi 1×0,5 mg volt, amelyet szükség esetén átlag kéthetente növeltünk (maximális adag 5,0 mg).

A terápiás választ a klinikai tünetek enyhülése, a thrombocyta- és leukocytaszám normalizálódása, normális lépméret alapján mértük fel (komplett, parciális válasz és nonresponder, ELN-kritériumok) [22] (3. táblázat).

A HU-rezisztenciát fél éves kezelésre adott elégtelen válasz (lényegében nem normalizálódó thrombocytaszám), a HU-intoleranciát anaemizálódás, tartósan fennálló, tüneti szerekre nem javuló gastrointestinalis, illetve cardiovascularis tünetek és legtöbbször bőrlaesiók (vasculitis, fekélyek, seborrhoeás elváltozások, tumorok) megjelenése kapcsán mondtuk ki. A cytoreductív terápia alatt kialakuló thrombosis/vérzést az adott szer súlyos szövődményeként értékeltük. Kombinált kezelést (HU visszaépítése) anagrelid mellett észlelt parciális válasz vagy emelt adag melletti intolerancia, mellékhatások megjelenése (szívelégtelenség, palpitatio, fejfájás, dep-

3. táblázat | Klinikohematológiai terápiás válasz essentialis thrombocythaemiában (ELN-kategóriák)

| Remisszió                  | Definíció  |
|----------------------------|--|
| Komplett (CR)              | 1. vérlemezkeszám $\leq 400 \times 10^9/L$<br>2. normál lépméret (UH, CT, MR)<br>3. betegségi tünetek nincsenek<br>4. fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^9/L$ |
| Részleges (partialis/PR)   | 1. vérlemezkeszám $\leq 600 \times 10^9/L$ ,<br>a csökkenés mértéke $> 50\%$ -a<br>a kiindulási értéknek   |
| Nem reagáló (nonresponder) | bármilyen csökkenés, amely nem felel meg a PR feltételeinek  |

resszió) és vérképkorrekciónak szükségessége miatt állítottunk be, a két szer adagjának óvatos titrálásával a thrombocytaszám normalizálódásáig. Relapsus, terápiás válasz elvesztése egy hónapos különbséggel mért két egyező, normálértéket meghaladó vérlemezkeszám esetén következett be. A cytoreductív szerek mellé kiegészítésként a thrombocytaszám rendeződéséig acetilszalicilsavat építettünk be, extrém magas thrombocytosis ( $> 1500 \times 10^9/L$ ) esetén szerzett von Willebrand-betegség, vérzés kockázata miatt azt a vérlemezkeszám csökkenéséig prolongáltuk.

### Statisztikai analízis

A követési időszak alatt a klinikai végpontok közül a vénás-arteriális thrombosis, vérzés megjelenése, a betegség leukaemiás transzformációja, szekunder malignoma megjelenése és a beteg kiválása (halálozás) szerepeltek statisztikai tényezőként, az összesített túlélést a Kaplan–Meier-módszer alapján állítottuk össze. A számításokat a Windows Statistical Software Program felhasználásával végeztük el.

### Eredmények

2000. január 1. és 2014. december 31. között 104 essentialis thrombocythaemiás beteget észleltünk hematológiai szakambulanciánkon, akik a 180 hónapos obszervációs időszak alatt (4–180, medián 138 hónap) betegségük miatt kezelésben részesültek. A 42 férfi és 62 nőbeteg (40,3% és 59,7%) átlagéletkora 53,5 (16–89, medián 52) év volt. Ezen időszak alatt három beteg hunyt el nem hematológiai betegség miatt (2,8%). A betegek ambuláns adatlapjaiból és kórházi felvételtkor felvett kórlapokból nyert adatok közül vizsgáltuk a JAK2V617F-mutáció, utóbbi években a calreticulin- és MPL-1-mutáció előfordulását, az ET-t megelőzően vagy a kórlefolyás alatt észlelt thrombosis/vérzés bekövetkeztét, a kezelés megosztását és a terápiás válasz minőségét. Első vonalban 87 beteget kezeltünk hidroxüreával (medián 126, 2–162 hónap), közülük 61 került tartósan komplett remisszióba, míg 29 betegnél kórlefolyásuk alatt kialakult intole-

rancia (7 beteg), rezisztencia (22 beteg), azaz a komplett remisszió elvesztése miatt másodvonalsbeli kezelés vált szükségessé (29/87, 33,3%). Az anagrelidterápia időtartama medián 51 hó (4–66). Ezek a betegek vagy monoterápiában kaptak anagrelidet (18 beteg), vagy részleges terápiás válasz miatt HU + anagrelid kombinációra kényszerültünk (11 beteg). Előbbi csoportból 16 beteg jutott komplett remisszióba, míg az utóbbiból 9 betegnél értünk el komplett választ (CR 88,8, illetve 82,1%). Az interferonnal kezelt négy és az első vonalban anagreliddel kezelt öt betegnél is évek óta tartós terápiás válasz áll fenn. A 10 éves összesített túlélés 82,1%. Molekuláris genetikai vizsgálatokra (JAK2V617F-, calreticulin- és MPL-mutáció) az elmúlt évtized közepétől van lehetőségünk, újonnan kórismézetteknel, illetve korábbról kezeltéknel rendszeresen felmérjük-kiegészítjük molekuláris genetikai státuszukat. JAK2V617F-mutációt 58 betegnél igazoltunk (58/104, 55,7%), nem mutált állapot 46-nál fordult elő, ezeknél folyamatosan calreticulin- és MPL-mutáció-szűrés történik [5].

Thromboticus/vérzéses szövődmények (kórisme felállítása előtt, kórlefolyás alatt) közül nehezen befolyásolható vérzés két, akut myocardialis infarctus egy (mindhárom) anagreliddel kezelt betegben fordult elő, míg cardiovascularis thromboticus előzmény (ritmuszavar, angina pectoris, myocardialis infarctus) kilenc, vénás thrombosis öt, cerebrovascularis esemény (TIA, stroke) 14 esetben indította el a thrombocytosis hátterének kivizsgálását. Betegeink klinikopatológiai jellemzőit és a kezelésre adott választ a 4. táblázatban foglaljuk össze. A 10 éves összesített túlélés (OS) 82,1% volt, a két szerrel kezelt túlélése között szignifikáns különbség nem mutatkozott (100,0%, illetve 88,8%) (4. táblázat).

### Megbeszélés

Az essentialis thrombocythaemia a Philadelphia kromoszóma-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák egyik viszonylag benignus, több évtizedes hosszú kórlefolyású, tüneteket kezdetben alig okozó betegsége, amelyre az esetek közel 50%-ában véletlenül felfedezett thrombocytosis, esetleg mikrocirkulációs tünetek vagy – súlyosabb helyzetekben – arteriális-vénás macrovascularis keringészavarok (myocardialis infarctus, stroke vagy pulmonalis embolia) bekövetkezte után derül fény. A kórisme felállításának szokványos haemostatusparamétereken túl előfeltétele a Philadelphia kromoszóma kizárása rutin és molekuláris citogenetikai analízissel (krónikus myeloid leukaemia) és a csontvelő hisztológiai vizsgálata, amely döntően a megakaryocyták jellegzetes morfológiáján, velőüregbeli megosztásán alapul, és segít elkülöníteni egyéb myeloproliferatív kórképektől (PV, primer myelofibrosis és ennek praefibroticus stádiuma) [23]. Újabb molekuláris citogenetikai paraméterek (calreticulin-, MPL-mutáció) egyes ET-alcsoportok prognosztikai megítélését teszik lehetővé [4, 5].



4. táblázat | Essentialis thrombocythaemiás betegek klinikopatológiai adatai és a kezelés eredményei

|   |               |
|---|---------------|
| Essentialis thrombocythaemia            | n = 104       |
| férfi                                   | n = 42        |
| nő                                      | n = 62        |
| Életkor (medián)                        | 52 (16–89) év |
| Előzetes thrombosis                     |               |
| cardiovascularis                        | n = 9         |
| cerebrovascularis                       | n = 13        |
| mikrocirkuláció                         | n = 62        |
| mélyvénás thrombosis/pulmonalis embolia | n = 5         |
| Előzetes vérzés                         | n = 0         |
| Cardiovascularis kockázati tényezők     | n = 61        |

| JAK2V617F-mutáció | calreticulinmutáció | MPL-1-mutáció |
|-------------------|---------------------|---------------|
| pozitív 58        |                     |               |
| negatív 46        | negatív 15          | negatív 6     |

|          |        |
|----------|--------|
| Aszpirin | n = 13 |
|----------|--------|

| Kezelés           | Betegszám | Terápiás válasz |
|-------------------|-----------|-----------------|
| IFN               | 4         | CR 4            |
| <i>Első vonal</i> |           |                 |
| HU                | 87        | CR 61           |
| Anagrelid         | 5         | CR 5            |
| <i>Másodvonal</i> |           |                 |
| HU-intolerancia   | 7         |                 |
| HU-rezisztencia   | 22        |                 |
| Anagrelid         | 18        | CR 16           |
| HU + Anagrelid    | 11        | CR 9            |

A kórlefolyást, az életminőséget elsősorban a keringési szövődmények előfordulása befolyásolhatja leginkább, s az esetenként fatális vérzés, thrombosis (ET-ben inkább artériás) megelőzése miatt szükséges az ET-s betegek gondozása és egyes rizikócsoporthoz tartozók kezelése. Fő terápiás cél a thrombocytaszám elsődleges csökkentése, normalizálása cyto-reductív szerekkel a kóros haemostasis rekonstitúcióját, a fokozott thrombocytággregáció csökkenését, a vérlemezkék foszfodiészteráz-aktivitásának gátlását okozva hivatott mind a vérzés, mind a thrombosis kockázatát csökkenteni. Német–osztrák ajánlás kis molekulatömegű heparinprofilaxist javasol 3–6 hónapon keresztül nagy thrombosis-kockázat esetén [24]. A cyto-reductív készítmények (hidroxiurea, anagrelid, interferon) több évtizede ismertek a myeloproliferatív betegségek kezelésében, terápiás hasznuk mellett súlyos mellékhatásaik (a HU potenciálisan leukemogen lehet, bár nem bizonyított) miatt meg kell határozni az okvetlenül kezelendők csoportját (nagy thrombosis-kockázat). Az utóbbi két évtized alatt különböző munkacsoportok által sta-

tisztikai vizsgálatokkal alátámasztott kockázati tényezők rangsorolása nagyrészt egybehangzó, az IPSET-pontrendszer hazai munkacsoport vizsgálata alapján is jól alkalmazható thrombosis-kockázat megítélésére [25]. A 65 év feletti életkor, előzetes thrombosis azonnali kezelést igényel, thrombogen (cardiovascularis rizikótényezők) megléte, nagy tumortömeg ( $1000 \times 10^9/L$  feletti vérlemezkeszám) esetén kockázat–előny mérlegelésével indítható kis dózisú acetilsalicilsav mellé thrombocytaszám-csökkentő terápia. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően hazánkban is az első vonalban választandó HU van törzskönyvezve. Speciális helyzetekben (terhesség) a nem leukemogen, nem teratogén pegilált interferon javasolt. Az anagrelidet mellékhatásai és egyes felmérésekben gyakoribb thrombosis-előfordulás miatt sokáig a HU-nál gyengébbnek tartották [16], az ANAHYDRET tanulmány szerint hatása, a szövődmények előfordulása és mellékhatásainak mértéke alapján nem rosszabb az összehasonlított HU-nál, nagy előnye szelektivitása és nem leukemogen volta, ezért fiatal betegek éveken keresztül kezelésére alkalmasabbnak látszik [17]. Az újabb JAK-inhibitorokról (ruxolitinib, pacritinib), telomeráz-bénítókról ET-ben egyelőre kevés adat áll rendelkezésre.

15 évet átfogó felmérésünkben a fentebb írtak tükröződnek vissza, a 104 ET-s beteg (női dominancia, középkorú átlag ellenére minden életkort érintő) klinikai jellemzői közül a hosszú kórlefolyás, alacsony mortalitás, a kezeltlen betegek 1/4-ében előforduló megelőző thromboticus események (28/104, 26,9%) nagyrészt megfelelnek az egyes munkacsoportok által közölteknek. A kedvező túlélés elsősorban a betegség nem agresszív jellegével magyarázható, de a vascularis szövődmények (stroke, myocardialis infarctus) az életminőséget súlyosan ronthatják. A thrombocytosis első észlelését nem mindig követi ezen betegek közeli hematológiai kivizsgálása. A cyto-reductív terápia ténylegesen profilaktikus, az újabb vascularis események megelőzését szolgálja. Betegeinkben mindhárom szer (az interferon is) bevált, bár három, anagreliddel már kezelt betegben vérzést, illetve artériás thrombosis-t tapasztaltunk normális thrombocytaszám és -aggregációgátló kezelés ellenére. A hidroxüreáról csak intolerancia/rezisztencia esetén tértünk át anagrelidre, de annak parciális hatása esetén újból beépítve a kombinált kezeléstől kedvező választ láttunk, együttes adása azonban myelosuppresszió fokozott kockázatát hordozza. Az anagrelid első vonalbeli kezelését hazai előírások nem támogatják, pedig bizonyos ET-csoportokban (fiatalok) magunk és más munkacsoportok szerint is a HU-val egyenértékű. Molekuláris biológiai vizsgálatokat rendszeresen végeztünk a megjelölt intézményekben, egyelőre a JAK2-mutációt hordozó betegekről van értékelhető adatunk, a pozitív és nem mutált (JAK-negatív) esetek és a regisztrált thrombosisok közel azonos száma alapján a mutáció meglétét ET-ben nem tartjuk szignifikáns tényezőnek. Hazai felmérés sem talált direkt összefüggést a thrombosis és a fenti mutációk jelenléte vagy hiánya között [25]. A 3

mutáció eredményeinek feldolgozása, gyűjtése folyamatos, értékelésük újabb alcsoportokra deríthet fényt (MPL-1-mutációt hordozókban rövidebb túlélést találtak) esetleg más terápiás konzekvenciával.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** I. J. L.: Az adatok feldolgozása, a kézirat megszerkesztése. M. É., P. M., Sz. T.: A kézirat végleges összeállítása. Mind a négy szerző részt vett a betegek gondozásában, kezelésében, a betegadatok összegyűjtésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézete (igazgató: Dr. Pajor László egyetemi tanár), a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar I. Patológiai Intézete (igazgató: Dr. Matolcsy András egyetemi tanár) és az Országos Vérellátó Szolgálat Központi Laboratóriuma (laborvezető: Dr. Andrikovics Hajnalka) munkatársainak a cristabiopsziák leletezéséért, a rutin citogenetikai és molekuláris biológiai vizsgálatok elvégzéséért és a leletek rendelkezésre bocsátásáért.

## Irodalom

- [1] Michiels, J. J., De Raeye, H., Berneman, Z., et al.: The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006, 32(4), 307–340.
- [2] Tefferi, A.: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2013, 88(6), 507–516.
- [3] Tefferi, A., Barbui, T.: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 2015, 90(2), 162–173.
- [4] Tefferi, A., Wassie, E. A., Lasbo, T. L., et al.: Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia*, 2014, 28(12), 2300–2303.
- [5] Andrikovics, H., Krähling, T., Balassa, K., et al.: Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*, 2014, 99(7), 1184–1190.
- [6] Finazzi, G., Barbui, T.: Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.*, 2005, 19(5), 243–252.
- [7] Gowin, K., Mesa, R.: Management of thrombocythemia. *F1000Res.*, 2014, 3, 227.
- [8] Barbui, T., Finazzi, M. C., Finazzi, G.: Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev.*, 2012, 26(5), 205–211.
- [9] Sever, M., Newberry, K. J., Verstovsek, S.: Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leuk. Lymphoma*, 2014, 55(12), 2685–2690.
- [10] Kiladjian, J. J., Rain, J. D., Bernard, J. F., et al.: 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(4), 417–421.
- [11] Patrono, C., Rocca, B., De Stefano, V.: Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*, 2013, 121(11), 1701–1711.
- [12] Tefferi, A.: Is hydroxyurea leukemogenic in essential thrombocythemia? *Blood*, 1998, 92(4), 1459–1460.
- [13] Rey, J., Viillard, J. F., Keddad, K., et al.: Characterization of different regimens for initiating anagrelide in patients with essential thrombocythemia who are intolerant or refractory to their current cytoreductive therapy: results from the multicenter FOX study of 177 patients in France. *Eur. J. Haematol.*, 2014, 92(2), 127–136.
- [14] Petrides, P. E., Gisslinger, H., Steurer, M., et al.: Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin. Ther.*, 2009, 31(2), 386–398.
- [15] Emadi, A., Spivak, J. L.: Anagrelide: 20 years later. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2009, 9(1), 37–50.
- [16] Harrison, C. N., Campbell, P. J., Buck, G., et al.: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(1), 33–45.
- [17] Gisslinger, H., Gotic, M., Holowiecki, J., et al.: Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*, 2013, 121(10), 1720–1728.
- [18] Kiladjian, J. J., Besses, C., Griesshammer, M., et al.: Efficacy and safety of cytoreductive therapies in patients with essential thrombocythemia aged >80 years: an interim analysis of the EXELS study. *Drug Investig.*, 2013, 33(1), 55–63.
- [19] Squizzato, A., Romualdi, E., Passamonti, F., et al.: Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, (4), CD006503.
- [20] Barosi, G., Birgegard, G., Finazzi, G., et al.: Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*, 2009, 113(20), 4829–4833.
- [21] Barbui, T., Finazzi, G., Carobbio, A., et al.: Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*, 2012, 120(26), 5128–5133.
- [22] Hernández-Boluda, J. C., Pereira, A., Cervantes, F., et al.: Clinical evaluation of the *European LeukemiaNet* response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Ann. Hematol.*, 2013, 92(6), 771–775.
- [23] Schmitt-Graeff, A. H.: Chronic myeloid neoplasms. Diagnostic criteria and current therapeutic concepts. [Chronische myeloische Neoplasien. Diagnostische Kriterien und Ausblick auf aktuelle Therapiekonzepte.] *Pathologe*, 2010, 31(1), 29–41. [German]
- [24] Kreher, S., Ochsenreither, S., Trappe, R. U., et al.: Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann. Hematol.*, 2014, 93(12), 1953–1963.
- [25] Pósfai, É., Marton, I., Király, P. A., et al.: JAK2 V617F, MPL, and CALR mutations in essential thrombocythaemia and major thrombotic complications: a single-institute retrospective analysis. *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, 21(3), 751–758.

(Iványi János László dr.,  
Szombathely, Markusovszky L. u. 5., 9700  
e-mail: jlivanyi@freemail.hu)