

Wtórne nowotwory u chorych z nadpłytkowością samoistną leczonych w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie

Secondary malignancy in patients with essential thrombocythemia – case reports

Bożena Sokołowska¹, Aleksandra Nowaczyńska¹, Sylwia Chocholska¹, Ksenia Bykowska², Tomasz Gromek¹, Adam Walter-Croneck¹, Iwona Hus¹, Katarzyna Wejksza³, Jerzy Świć⁴, Justyna Śliwińska⁵, Aneta Rutkowska⁶, Elżbieta Starośławska⁶, Anna Dmoszyńska¹

STRESZCZENIE

Nadpłytkowość samoistna (ET; *essential thrombocythemia*) należy do przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych i ma na ogół mało agresywny przebieg, jednak czas przeżycia chorych jest krótszy w porównaniu z ogólną populacją. Do niedawna za główne przyczyny skrócenia czasu życia chorych uznawano zaawansowany wiek i przebyte epizody zakrzepowe. Obecnie coraz więcej uwagi zwraca się na inny powód, jakim jest rozwój u tych chorych wtórnych nowotworów niehematologicznych.

Słowa kluczowe: nadpłytkowość samoistna, wtórne nowotwory niehematologiczne

ABSTRACT

ET is a relatively indolent disease, but a shorter survival of patients has been observed. Previously the main risk factors for reduced survival time were advanced age and the history of thrombotic complications. Recently the other cause of reduced survival is put on – secondary nonhematological neoplasms.

Key words: Essential Thrombocythemia, Secondary non hematological malignancies

© by Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 2.04.2012
Zaakceptowano: 24.04.2012

- ¹ Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
² Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
³ Zakład Wirusologii i Immunologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie
⁴ Oddział Internistyczno-Kardiologiczny z IOK Okręgowego Szpitala Kolejowego w Lublinie
⁵ Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
⁶ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:
Bożena Sokołowska
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM
ul. Staszica 11
20-080 Lublin

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (3): 299–303

Wstęp

Nadpłytkowość samoistna (ET) należy do przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych, na ogół o mało agresywnym przebiegu i powszechnie uważa się, że tylko w niewielkim stopniu przyczynia się do skrócenia czasu przeżycia chorych. Niemniej jednak badanie przeprowadzone przez szwedzki rejestr nowotworów (*Swedish Cancer Registry*) wykazało zwiększoną śmiertelność chorych na ET w stosunku do populacji ogólnej [1]. Zastosowanie w odpowiednim momencie leczenia cytoredukcyjnego przyczyniło się do zmniejszenia liczby przypadków śmiertelnych z powodu chorób serca i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Coraz częściej natomiast przyczyną zgonów stają się wtórne proliferacje hematologiczne: ewolucja do wtórnej mielofibrozy i transformacja w ostrą białaczkę szpikową, a także wtórne nowotwory niehematologiczne. W ich rozwoju zwraca się uwagę na rolę zastosowanego leczenia cytostatycznego, a także pojawienie się zmian genetycznych będących wyrazem niestabilności genomu.

Przedstawiamy opisy przypadków czterech chorych z ET, u których doszło do rozwoju wtórnego nowotworu niehematologicznego. Stanowią oni około 5,6% grupy 72 chorych, którzy w okresie od 2006 do 2010 roku zostali poddani badaniom w celu oceny czynników

ryzyka zakrzepicy. Chorzy ci zostali zdiagnozowani w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie i pozostawali pod opieką Przyklinicznej Poradni Hematologicznej. Zgodę na przeprowadzenie badań wydała Komisja Bioetyczna działająca przy UM w Lublinie.

Przypadek 1.

Rozpoznanie ET ustalono w maju 2005 roku, gdy w morfologii krwi przypadkowo wykryto podwyższoną liczbę płytek – chora miała wówczas 51 lat. Liczba płytek wynosiła 799 K/uł. W związku z utrzymywaniem się liczby płytek na podobnym poziomie, a nawet występowaniem tendencji zmniejszania się ich liczby, chora nie otrzymywała leczenia cytoredukcyjnego, była jedynie pod kontrolą Poradni Hematologicznej. W wywiadzie pacjentka podała następujące choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, chorobę zwyrodnieniową stawów w postaci dyskopatii C6-C7 (rozpoznanej w roku 2006), kamicy żółciowej i przebyte w roku 2008 zapalenie żołądka. U chorej stwierdzono obecność patogenetycznej mutacji punktowej V617F genu *JAK2* oraz heterozygotycznej mutacji genu *MTHFR* przy prawidłowym poziomie homocysteiny. Nie wykazano współistnienia muta-

cji Leiden genu czynnika V oraz mutacji G20210A genu protrombiny. Ryzyko powikłań zakrzepowych było małe, takich powikłań nie stwierdzono także w okresie obserwacji. Wystąpiły natomiast powikłania krwotoczne po urazie prawego uda w maju 2007 roku. Na udzie doszło do powstania krwiaka o średnicy ponad 10 cm. Stężenie hemoglobiny znacznie się obniżyło (z 11,3 g/dl do 9,8 g/dl), obniżyło się również stężenie żelaza do 26 µg/dl. Po leczeniu substytucyjnym doustnymi preparatami żelaza uzyskano zwiększenie wartości hemoglobiny do 14 g/dl i normalizację poziomów żelaza i ferrytyny (żelazo: zwiększenie do 51 µg/dl, ferrytyna zwiększenie z 5,38 µg/ml do 25,64 µg/ml).

W sierpniu 2011 roku chora została przyjęta do Oddziału Internistyczno-Kardiologicznego Okręgowego Szpitala Kolejowego w Lublinie z powodu postępującej duszności, osłabienia, bólów w okolicy międzyłopatkowej i obręczy barkowej. Liczba płytek w chwili przyjęcia wynosiła 665 K/uł, w mielogramie nie stwierdzono cech transformacji blastycznej. W trakcie pobytu w szpitalu wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, które opanowano endoskopowo, oraz przetoczono 4 j kkc. W badaniu gastroscopowym opisano obecność dwóch nisz wrzodowych o średnicy ok 1,5 cm każda, w trzonie żołądka oraz na nizinie mniejszej. Stan chorej systematycznie pogarszał się. Nasiliła się duszność, obrzęki, narastał płyn w jamach ciała. Z powodu zagrażającej tamponady serca wykonano perikardiocentezę, uzyskując 1000 ml krwistego płynu. Trzy dni później wystąpiła anuria oraz laboratoryjne cechy niewydolności nerek. Dwa dni później chora zmarła w wieku 56 lat. W badaniu sekcyjnym rozpoznano raka żołądka i obecność uogólnionych przerzutów do węzłów chłonnych, mięśnia serca i szpiku.

Przypadek 2.

Chora lat 39 z rozpoznaną w roku 1993 nadpłytkowością samoistną w marcu tego roku była operowana z powodu przepukliny rozworu przełykowego przepony. W czasie zabiegu stwierdzono niejasnego pochodzenia powiększenie śledziony i wykonano splenektomię. W badaniu histopatologicznym śledziony rozpoznano jedynie przewlekły zastój żylny. Obecna po operacji nadpłytkowość, która wydawała się mieć charakter reaktywny, została zdiagnozowana jako samoistna we wrześniu 1993 roku. W czasie 13 lat leczenia chora otrzymywała: przez 9 miesięcy hydroksykarbamid z interferonem, przez kolejne dwa lata hydroksykarbamid, przez następne 3 lata anagrelid, a przez ostatnie 7 lat (do roku 2006) hydroksykarbamid z anagrelidem łącznie. U chorej dwukrotnie wystąpił udar niedokrwienny mózgu oraz zawał mięśnia serca, który przyczynił się do obserwowanej w ciągu ostatnich miesięcy życia niewydolności serca ze spadkiem frakcji wyrzutowej do 49%. U chorej stwierdzono obecność patogenetycznej

mutacji punktowej V617F genu *JAK2*. Brak było mutacji prozakrzepowych: Leiden genu czynnika V, genu *MTHFR* oraz genu protrombiny. Obecne natomiast były zaburzenia lipidowe w postaci hipercholesterolemii i hipertrójglicydemii.

W marcu 2006 roku z powodu dolegliwości bólowych żołądka wykonano gastroscopię i na podstawie badania histopatologicznego wycinków z nacieku ściany żołądka rozpoznano chłoniaka typu MALT. Po eradykacji *Helicobacter pylori* rozpoczęto chemioterapię w układzie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Po 6 cyklach stwierdzono zmniejszenie się nacieku. Zdecydowano o podaniu jeszcze 3 kuracji CHOP i 3 kuracji FMC (fludarabina, mitoksantron, cyklofosfamid). Leczenie chłoniaka zakończono ostatecznie w listopadzie 2007 roku, uzyskując CR (całkowitą remisję). Po rozpoznaniu chłoniaka w leczeniu nadpłytkowości stosowano anagrelid początkowo w monoterapii potem z niewielkimi dawkami hydroksykarbamidu z uwagi na brak efektu po terapii anagrelidem. Chora zmarła nagle we śnie 19.08.2008 roku. Miała wówczas 54 lata.

Przypadek 3.

U chorej lat 39 rozpoznanie nadpłytkowości samoistnej ustalono w roku 1998, na podstawie morfologii krwi i mielogramu. Z powodu liczby płytek przekraczającej 1 milion/µl rozpoczęto leczenie hydroksykarbamidem. W roku 2005 wykonano trepanobiopsję szpiku dla potwierdzenia rozpoznania i kontynuowano leczenie hydroksykarbamidem. U chorej potwierdzono obecność patogenetycznej mutacji punktowej V617F genu *JAK2*. Nie stwierdzono mutacji Leiden genu czynnika V, mutacji genu protrombiny ani istnienia polimorfizmu genu *PAI(5G/5G)*. Chora była natomiast heterozygotą mutacji genu *MTHFR*.

Od marca 2010 roku chora zaczęła uskarżać się na osłabienie, zmniejszenie wydolności wysiłkowej, znaczną utratę masy ciała (około 7 kg w ciągu 5 miesięcy) oraz okresowe nudności. W dniu 7 lipca 2010 roku, w czasie hospitalizacji na Oddziale Pulmonologii w badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono w śródpiersiu przednim masę węzłową o wymiarach 5,7×4,6×10,6 cm oraz liczne pakiety węzłów chłonnych – ponad żyłą główną górną o wym.: 2,1×1,3 cm, w rozwidleniu tchawicy: 2,5×1,4 cm, w śródpiersiu tylnym i dolnym: 3,6×2,3 cm. W badaniu fizycznym nie stwierdzono limfadenopatii obwodowej. Na podstawie badania histopatologicznego węzła śródpiersia rozpoznano chłoniaka Hodgkina w stadium IIB (typ histopatologiczny – stwardnienie guzkowe). Od sierpnia 2010 roku do lutego 2011 roku chora otrzymała 6 cykli według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie podano jeszcze dwa cykle

wg schematu ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w dużych dawkach, cisplatyna). W marcu 2011 roku dokonano ponownej oceny stanu chorej i wobec uzyskania stanu stabilnego chemioterapię zakończono. Wśród badań oceniających była również trepanobiopsja szpiku pobrana z prawej i lewej strony talerza kości biodrowej. W trepanobiopunktacie szpiku nie znaleziono nacieków chłoniaka Hodgkina, stwierdzono natomiast wczesną fazę mielofibrozy. Z tego powodu chorą zdyskwalifikowano z zabiegu autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych szpiku kostnego i pozostawiono w obserwacji ambulatoryjnej. Okres leczenia hydroksykarbamidem do rozpoznania chłoniaka Hodgkina wynosił 12 lat.

Przypadek 4.

U chorego lat 42 w czasie wykonanych w roku 2000 badań okresowych stwierdzono nadpłytkowość. Wobec liczby płytek krwi przekraczającej 1 mln/ μ l rozpoczęto leczenie hydroksykarbamidem. U chorego nie wykryto obecności mutacji punktowej V617F genu *JAK2*. Nie wykryto również obecności prozakrzepowej mutacji Leiden genu czynnika V i mutacji genu protrombiny. Chory był natomiast heterozygotą mutacji *MTHFR* i stwierdzono u niego polimorfizm 4G/5G genu *PAI*. W sierpniu 2009 roku wystąpiły u chorego silne bóle kostne. W badaniach obrazowych opisywano zmiany sugerujące przerzuty nowotworu do płuc, kości i nadnerczy. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolakoraka o nieznanym punkcie wyjścia. We wrześniu 2009 roku chory otrzymał jeden cykl chemioterapii składającej się z: cisplatyny, deksawenu, paklitakselu. W dniu 5 października 2009 roku chory zmarł w wieku 51 lat. Czas leczenia hydroksykarbamidem do rozpoznania nowotworu wyniósł 9 lat.

Podsumowanie

U wszystkich chorych wtórny nowotwór wystąpił po ustaleniu rozpoznania nadpłytkowości samoistnej. U 3 chorych obecna była mutacja *JAK2*. Trzech chorych przez okres 9–13 lat leczonych było hydroksykarbamidem, a jeden chory pozostawał w obserwacji bez leczenia. Troje chorych było heterozygotami mutacji genu *MTHFR*. Troje chorych zmarło, dwoje z powodu wtórnego nowotworu, trzecia nagle w czasie snu najprawdopodobniej z przyczyn sercowych. Chorzy w momencie śmierci mieli od 51–56 lat. Jedna chora nadal żyje i pozostaje w obserwacji po zakończeniu leczenia wtórnego nowotworu.

Omówienie

Nadpłytkowość samoistna (ET) i czerwienica prawdziwa (PV) należą do przewlekłych Filadelfia negatyw-

nych mieloproliferacji. Według badań retrospektywnych z lat 1995–2007 [2–4], mają one na ogół łagodny przebieg i tylko w niewielkim stopniu przyczyniają się do skrócenia czasu przeżycia chorych, głównie po okresie pierwszych 10 lat od rozpoznania. Opublikowane w 2010 roku wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego przez szwedzki rejestr nowotworów (*Swedish Cancer Registry*), obejmującego 4389 chorych z PV i 2559 chorych z ET dostarczyły zaskakujących wyników. Okazało się, że współczynnik względnego przeżycia (RSR; *relative survival ratio*) 10 lat wynosi 0,64 (95% CI, 0,62–0,67) dla chorych na PV i 0,68 (0,64–0,71) dla chorych na ET [1]. Dwoje spośród trzech chorych (1 i 4), którzy zmarli w okresie obserwacji w latach 2006–2010, zmarło przed upływem 10 lat od rozpoznania (odpowiednio 5 i 9 lat) z powodu zaawansowanego wtórnego nowotworu. Najwcześniej sprecyzowanymi czynnikami ryzyka skróconego czasu przeżycia w obu chorobach są: wiek >60. roku życia i przebyta zakrzepica [5]. Ryzyko transformacji w ciągu 10 lat do ostrej białaczki lub mielofibrozy wynosi odpowiednio <1–1% dla ET i <5–10% dla PV. Natomiast ryzyko zakrzepicy przekracza 20% [6]. Ze względu na fakt, że żaden z dotychczas stosowanych sposobów leczenia nie doprowadza do całkowitego wyleczenia choroby, podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena ryzyka powikłań zakrzepowych. Obecność wieku powyżej 60 lat lub przebytego epizodu zakrzepowego są podstawą kwalifikacji pacjentów do grupy „dużego ryzyka” i „małego ryzyka”, gdy oba te czynniki są nieobecne. Leczenie cytoredukcyjne stosuje się przede wszystkim u chorych z ET należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych.

W roku 2007 Gangat i wsp. wykazali, że liczba płytek powyżej 1 mln/ μ l stanowi samodzielny czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych [3]. W największym, jak dotychczas, badaniu PT1 (*Primary-Thrombocythemia 1 trial*), obejmującym 809 chorych z ET, do grupy chorych wysokiego ryzyka zaliczono nie tylko chorych w wieku powyżej 60. roku życia i z przebytymi epizodami zakrzepowymi lub krwotocznymi, ale także chorych z naczyniowymi czynnikami ryzyka (nadciśnienie, cukrzyca) i chorych, u których liczba płytek przekraczała 1 mln/ μ l [7]. Troje spośród przedstawionych chorych zostało zakwalifikowanych do leczenia z powodu liczby płytek przekraczającej 1 mln/ μ l. Wszyscy chorzy mieli poniżej 60 lat (39, 39, 42) i u żadnego z nich nie było powikłań zakrzepowych w wywiadzie w momencie rozpoczęcia leczenia. Chora 1 miała dodatkowo naczyniowy czynnik ryzyka w postaci nadciśnienia tętniczego. Pierwszoliniowym leczeniem cytoredukcyjnym w Europie jest hydroksykarbamid. W pierwszym badaniu klinicznym *Bergamo study* zrandomizowano 114 chorych z ET, 58 z nich otrzymywało hydroksykarbamid, a 56 nie było poddanych terapii cytoredukcyjnej [8]. Podczas 27-miesięcznego okresu obserwacji w gru-

pie chorych leczonych wystąpiły tylko dwa powikłania zakrzepowe (jeden udar mózgu i jeden zawał mięśnia serca), podczas gdy w grupie chorych nieleczonych tych powikłań było aż 14 (udar mózgu, 5 TIA, 5 przypadków niedrożności tętnic obwodowych, 2 epizody DVT i u dwojga chorych zapalenie żył powierzchownych). Z badania tego wynikało, że leczenie cytoredukcyjne zmniejsza częstość powikłań zakrzepowych. Sugerowano ponadto, aby leczenie hydroksykarbamidem było brane pod uwagę jako standardowe postępowanie u chorych z ET z grupy dużego ryzyka powikłań naczyniowych. Wśród przedstawianych w obecnej pracy chorych, efekt leczenia hydroksykarbamidem był zadowalający u dwóch (3 i 4), u żadnego z nich nie wystąpiły powikłania zakrzepowe. Jednak u trzeciej chorej (chora 2) pomimo leczenia hydroksykarbamidem i okresowo anagrelidem wystąpiły trzy powikłania zakrzepowe: udar mózgu (w roku 1998), gdy była leczona wyłącznie anagrelidem, oraz zawał mięśnia serca w roku 2003, gdy była leczona hydroksykarbamidem i anagrelidem łącznie, i rok później ponownie udar mózgu przy tym samym sposobie leczenia cytoredukcyjnego. Celem wczesnego rozpoczęcia leczenia u prezentowanych chorych było zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Ze względu na ich młody wiek w chwili rozpoczęcia terapii okres podawania leku był stosunkowo długi. W przypadku chorych 3 i 4 nie było potrzeby ani wskazań do zmiany tego typu leczenia, tak więc otrzymywali hydroksykarbamid odpowiednio 12 i 9 lat do momentu rozwoju wtórnego nowotworu. Chora 2, ze względu na utrzymywanie się podwyższonej liczby płytek pomimo chemioterapii z powodu chłoniaka żołądka otrzymywała również leczenie cytoredukcyjne. Stosowano przede wszystkim anagrelid, okresowo z niewielkimi dawkami hydroksykarbamidu. Jednak do chwili wykrycia chłoniaka żołądka, chora ta otrzymywała leczenie hydroksykarbamidem przez okres 13 lat.

Podczas wieloletniego stosowania hydroksykarbamidu należy brać pod uwagę jego potencjalne działanie leukemogenne. Troje opisywanych chorych rozpoczęło leczenie w młodym wieku i otrzymywało lek przez okres 9–13 lat. U żadnego z nich nie doszło do rozwoju ostrej białaczki, wystąpiły natomiast wtórne nowotwory. U jednej chorej po zakończeniu leczenia z powodu wtórnego nowotworu stwierdzono w szpiku początki transformacji do mielofibrozy, która może wynikać z transformacji nadpłytkowości w mielofibrozę, ale również może być efektem zachorowania i leczenia z powodu chłoniaka Hodgkina. Pomimo wielu publikacji poświęconych temu zagadnieniu, nie ma obecnie jasnych dowodów przemawiających za zwiększonym ryzykiem transformacji białaczkowej u chorych leczonych hydroksykarbamidem, zwłaszcza gdy leczenie prowadzone jest przez krótki czas. Guido Finazzi w publikacji z roku 2003 [9] przedstawił wyniki leczenia hydrok-

sykarbamidem 25 młodych chorych z ET (wiek od 18 do 49 lat). Powodem rozpoczęcia leczenia cytoredukcyjnego była liczba płytek przekraczająca 1,5 mln/ μ l lub wystąpienie poważnego epizodu naczyniowego, takiego jak udar mózgu, zawał mięśnia serca, zakrzepica żyły wrotnej, zakrzepica tętnic obwodowych czy zatorowość płuc. Celem leczenia było obniżenie liczby płytek poniżej 600 G/l lub poniżej 400 G/l u chorych, u których zakrzepica wystąpiła przy liczbie płytek pomiędzy 400 a 600 G/l. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 8 lat (5–14 lat), u żadnego z chorych nie przerwano leczenia z powodu nietolerancji. Wystąpił tylko jeden epizod TIA i u żadnego z chorych nie obserwowano transformacji białaczkowej ani rozwoju wtórnego nowotworu. Żaden z chorych nie zmarł w okresie obserwacji.

Z kolei, według danych z francuskiego badania obejmującego 108 chorych na ET leczonych wyłącznie hydroksykarbamidem w okresie ponad 22 lat obserwacji, ryzyko rozwoju ostrej białaczki szpikowej wynosiło 12% w ciągu 10 lat leczenia, 15% po 15 latach i 20% po 20 latach [10]. Natomiast badania przeprowadzone u chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymujących hydroksykarbamid, opublikowane w roku 2008, nie wykazały u tych chorych zwiększonego ryzyka rozwoju ostrej białaczki [11]. Opinia dotycząca leukemogennego działania hydroksykarbamidu nadal nie jest jednoznaczna. W roku 1998 Sterkers i wsp. [12] na podstawie analizy wyników leczenia 357 chorych na ET wykazali, że leczenie samym hydroksykarbamidem jest skojarzone z ryzykiem transformacji białaczkowej u 3,5% chorych. Autorzy wykazali ponadto, że u dosyć dużego odsetka chorych na ET, u których po leczeniu hydroksykarbamidem doszło do transformacji w białaczkę lub MDS (zespół mielodysplastyczny) wykryto obecność delekcji krótkiego ramienia chromosomu 17p. W grupie chorych na ET, nieleczonych hydroksykarbamidem, u których wystąpiła transformacja w ostrą białaczkę nie stwierdzono obecności delekcji 17p, co wskazywałoby na związek leukemogennego działania hydroksykarbamidu z obecnością zmian genetycznych. Efektem pojawienia się delekcji w chromosomie 17 jest inaktywacja białka p53, czynnika transkrypcyjnego o właściwościach supresora nowotworowego. Białko p53 jest kodowane przez gen *TP53* położony na chromosomie 17 (*locus* 17p13). W roku 2011 Harutyunyan i wsp. [13] opublikowali wyniki analizy mikromacierzy dokonanej u 311 chorych z mieloproliferacjami Filadelfia-negatywnymi. Autorzy wykazali, że zmiany cytogenetyczne w dużym stopniu przyczyniają się do występowania transformacji białaczkowej. Szczególne znaczenie mają zmiany dotyczące szlaku p53. Wykazano amplifikację genu *MDM4*, który jest najsilniejszym inhibitorem genu *TP53* – hamującego rozwój nowotworów. Obecność mutacji *TP53* stwierdzono tylko u 3,1% chorych w fazie przewlekłej mieloproliferacji. Natomiast u cho-

rych z transformacją białaczkową w przebiegu mieloproliferacji odsetek tych mutacji wzrasta do 27,3%. Do transformacji białaczkowej dodatkowo przyczyniają się defekty chromosomu 7, które mogą współistnieć z mutacjami *TP53*. Wykazano również, że hydroksykarbamid wzmacnia ekspresję białka p53 i z tego powodu może wpływać na transformację białaczkową.

Przedstawione dane sugerują, że długotrwałe leczenie hydroksykarbamidem może być związane z transformacją białaczkową u chorych ze zmianami genetycznymi dotyczącymi przede wszystkim *TP53*.

Dodatkowej analizie wymaga przypadek pierwszej chorej, u której rozwój raka żołądka nie był poprzedzony stosowaniem hydroksykarbamidu ani żadnego innego leczenia cytoredukcyjnego. Oczywiście do rozwoju tego nowotworu mogło dojść tak jak u każdej innej osoby nieobciążonej dodatkowo ET. Niemniej jednak u chorej tej, podobnie jak u chorych nr 2 i 3, wykazano obecność mutacji *JAK2*. Wiele argumentów, w tym również wyniki prac własnych [14] przemawia za tym, że chorzy, u których obecna jest ta mutacja, częściej doznają powikłań zakrzepowych. Czy obecność tej mutacji ma znaczenie w powstawaniu transformacji białaczkowej, pozostaje kwestią otwartą. Na pytanie to próbował odpowiedzieć Lopes da Silva w publikacji, która ukazała się w roku 2011 [15]. Spośród 778 chorych z mieloproliferacjami u 7 doszło do transformacji białaczkowej. U wszystkich chorych, u których stwierdzono mutację *JAK2* w fazie przewlekłej, była ona obecna również w fazie kryzy blastycznej. Chorzy, którzy nie mieli mutacji *JAK2* w fazie przewlekłej, nie nabyli jej w fazie kryzy blastycznej, co może wskazywać na to, że mutacja *JAK2* nie jest niezbędna do wystąpienia transformacji białaczkowej. Nie ma również danych przemawiających za tym, aby obecność tej mutacji sprzyjała rozwojowi wtórnego nowotworu.

Wnioski

Ocena czynników ryzyka zakrzepicy i odpowiedni moment rozpoczynania leczenia cytoredukcyjnego przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych i wydłużenia czasu przeżycia chorych z ET. Nowe kryteria diagnostyczne sprawiły, że wykrywa się tę chorobę u coraz młodszych osób, co dodatkowo sprawia, że czas ich obserwacji znacząco wydłuża się. Przedłużony czas obserwacji i leczenia powoduje, że wyłania się kolejna przyczyna zagrażająca życiu tych chorych, tj. rozwój wtórnego nowotworu niehematologicznego. Wymaga to zwiększenia naszej czujności diagnostycznej w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM-L. et al. Patterns of Survival and Causes of Death in 9,384 Patients with Myeloproliferative Neoplasms Diagnosed in Sweden Between

- 1973 and 2008. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2010;116:3071.
2. Polycythemia GIS. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Polycythemia. *Ann Intern Med*, 1995;123:656–64.
3. 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;21:270–6.
4. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*, 2004;117:755–61.
5. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L. et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients *Haematologica*, 2008;93:1645–51.
6. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2011;83:292–301.
7. Harrison CN. Management of essential thrombocythemia: lessons from Primary-Thrombocythemia 1 trial. *Hematology Education: the education program for the 15th Congress of the European Hematology Association, Barcelona, Spain, June 10–13, 2010*;4:197–203.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M. et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995;332:1132–6.
9. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood*, 2003;101:3749.
10. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and piprobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 2006;32:417–421.
11. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R. et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*, 2008;148:939–55.
12. Sterkers Y, Preudhomme C, La JL. et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 1998;91:616–22.
13. Harutyunyan A, Klampfl T, Cazzola M, Kralovics R. *N Engl J Med*, 2011;364:488–490.
14. Sokolowska B, Bykowska K, Nowaczyńska A, et al. Are *JAK2* mutation and PAI-1 polymorphism risk factors for vascular events in ET patients? *Haematologica the hematology journal. 16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom, June 9–12; 2011*; abstr:0189.
15. Da Silva LR, Ribeiro P, Lourenço A, Santos SC, Costa I, de Sousa AB. What is the role of *JAK2*(V617F) mutation in leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms? *Lab Hematol*, 2011;17:12–6.