

# СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕСЕНЦИАЛНАТА ТРОМБОЦИТЕМИЯ



## Увод

г-р А. Йорданов<sup>1</sup>,  
г-р В. Върбанова<sup>2</sup>,  
г-р А. Петков<sup>3</sup>,  
проф. г-р Ю.  
Райнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София

<sup>2</sup>Клиника по хематология, ВМА, гр. София

<sup>3</sup>Кардиология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София

Есенциалната тромбозитемия (ЕТ) е хронична миелопролиферативна, Филадельфия-негативна неоплазия, засягаща предимно тромбозитопоезата с честота 0.6-2.5/100 000 население годишно. Превалира засягането на женския пол с пик на заболяемост 30-40 год. и 50-60 год.<sup>[1]</sup>.

Патогномичната характеристика на заболяването е тромбозитоза в периферната кръв (тромбозити  $>450 \times 10^9/l$ ), в резултат на пролиферация на големи, зрели мегакариоцити в костния мозък, подтиснатата апоптоза и клинична картина на тромбози и/или хеморагии. Подобно на останалите малигнени заболявания, етиологията на ЕТ не е известна. Не е установена асоциация с въздействие на йонизиращи лъчения или химикали, прием на лекарства или вирусни агенти.

## Патогенеза

Най-характерният белег на ЕТ е тромбозитоза в периферната кръв, на фона на запазената преживяемост на тромбозитите, дължаща се на увеличено производство от разрасналата мегакариоцитна линия в костния мозък. Причината за това увеличение не е напълно изяснена, но са възможни комплексни механизми, вкл. автономна продукция, повишена чувствителност към цитокини (напр. IL-3), намалени ефекти на инхибиращи тромбозитите фактори (напр. TGF- $\beta$ ), дефекти в микросредата.

По-голямата част от пациентите с ЕТ (86%) имат мутации в един от следните три гена: янус киназа 2 (JAK2), калретиклин (calreticlin, CALR) или миелопролиферативни левкемия вирус онкоген (MPL)<sup>[2]</sup>.

Най-често ЕТ се асоциира със соматична мутация JAK2 V617F на JAK2 гена, която се установява при 63%

от случаите. Вероятно JAK2 мутацията води до постоянна активация на тромбозитопоетин рецептор, резултиращо в свръхпроизводство на мегакариоцити. Носителството на мутацията JAK2 V617F се свързва с увеличен риск от артериални тромбози и по-нисък риск от пост-ЕТ МФ. Пациентите са с по-висока средна възраст, по-високи стойности на хемоглобина и левкоцитите и относително по-нисък тромбозитен брой<sup>[3,4]</sup>.

При 4% от ЕТ може да срещне мутация, засягаща гена на тромбозитопоетин рецептор (MPL), която води до конститутивно активиране на тромбозитопоетин-рецептор протеин и разрастване на мегакариоцитите. По-възрастни, по-високи тромбозити, повече тромбози и повишен риск от трансформация – най-лоша прогноза.

Мутации в CALR гена се срещат при 19% от пациентите с ЕТ. CALR мутацията се асоциира с по-млада възраст, мъжки пол, по-висок тром-



**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES

боцитен брой, по-ниско ниво на хемоглобин, по-нисък левкоцитен брой, по-нисък процент на тромбоцитни усложнения. За разлика от пациентите с JAK2 мутации, при които кумулативният риск от трансформация в полицитемия е около 29% за 15 години, пациентите с CALR мутации не трансформират<sup>[4,5]</sup>.

CALR мутациите са взаимно изключващи се с JAK2 или MPL мутации. В останалите 14% от пациентите с ET не се открива никоя от описаните „driving“ мутации<sup>[2]</sup>.

## Клинична картина

Голяма част от пациентите са асимптомни в началото на заболяването. Диагнозата се поставя при случайно изследване, при което се установява повишен тромбоцитен брой. Най-честата изява на заболяването и често причина за поставяне на диагнозата са нарушенията на хемостазата – хеморагични и тромбоцитни инциденти. При напредване на заболяването и при липса на лечение 30-37% от болните развиват хеморагични усложнения, а 22-84% – тромбоцитни.

При част от пациентите първоначалните симптоми могат да бъдат хепатомегалия и/или спленомегалия.

## Диагноза

Съгласно ревизираната класификация на туморите на хемопоетичната и лимфоидна тъкан на Световна

таблица 1

### ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА СЗО<sup>[1]</sup>

#### Големи критерии

Тромбоцитен брой  $\geq 450 \times 10^9/l$ .

Костно-мозъчната биопсия с пролиферация на мегакариоцитната линия с увеличен брой големи, зрели мегакариоцити с хиперлобулирани ядра. Без значимо нарастване на еритроцитопоезата и гранулоцитопоезата, както и олевяване, и много рядко леко увеличение на ретикулиновите фибри (степен 1).

Не се покриват критериите за приемане на следните диагнози: ПВ, ПМФ, ХМЛ, МДС, група миелоидна неоплазия.

Наличие на JAK2, CALR или MPL мутация.

#### Малки критерии

Наличие на друг клонален маркер или липса на данни за реактивна тромбоцитоза.

таблица 2

### СТРАТИФИЦИРАНЕ НА РИСКА ОТ ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ/ХЕМОРАГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ АСОЦИИРАНИ С ET

#### ELN прогностична скала

##### Нисък риск

Възраст <60 год. и липса на анамнеза за тромбози или голямо кървене и тромбоцитен брой  $< 1500 \times 10^9/l$ .

##### Висок риск

Възраст >60 год.  
Или анамнеза за тромбоемболични или сериозни хеморагични усложнения, свързани с ET или тромбоцитен брой  $> 1500 \times 10^9/l$ .

#### IPSET прогностична скала

Възраст  $\geq 60$  год. – 1 т.  
Анамнеза за тромбози или голямо кървене – 2 т.  
ССС рискови фактори – 1 т.  
JAK2 V617F мутация – 2 т.

Много нисък риск (0 т.)  
Нисък риск (1 т.)  
Междинен риск (2 т.)  
Висок риск ( $\geq 3$  т.)



таблица 3

СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМИ РАЗЛИКИ В ЧЕСТОТАТА НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СЪБИТИЯ ПРИ УПОТРЕБАТА НА HYDROXYCARBAMID И ANAGRELIDE <sup>[9]</sup>			
НЛР	Anagrelide (n=122)	Hydroxycarbamid (n=137)	p
Инфекциозни усложнения	12	28	0.01
Анемия	11	24	0.04
Левкопения	1	37	<0.01
Епистаксис	6	15	0.07
Артериална хипертония	14	4	0.01
Тахикардия	13	3	0.01
Сърцебиене	30	3	<0.01

та здравна организация (СЗО, 2016 г.) диагноза ЕТ се приема при наличие на всички 4 големи критерии или наличие на 3 големи и малък критерий (Табл. 1)<sup>[1]</sup>.

## Оценка на прогнозата и клинично протичане

Присъствието на четири независими фактора, асоциирани с повишен риск от тромбоемболични усложнения, разделя пациентите в рискови групи с различна терапевтична стратегия (Табл. 2)<sup>[6,7]</sup>.

## Лечение

Основната цел на лечението при пациентите с ЕТ е превенция на тромботичните и хеморагичните инциденти и контрол на симптомите.

Поведението и лечението при всеки пациент се определя след внимателна оценка на рисковата група, към която принадлежи (Фиг. 1).

### Погобрение на режима на живот и контрол на съпътстващите рискови фактори, както и приложение на тромботичен антиагрегант:

- Спиране на тютюнопушенето.
- Избягване на НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства).

- Избягване на хормонално лечение (при жени).

### Аспирин 75-100 mg/гн.

Препоръчва се всички пациенти да приемат профилактично ниски дози аспирин (освен тези, които имат противопоказания за прием на аспирин). Проучванията показват намален риск от тромботични инциденти, без това да води до увеличаване случаите на хеморагични инциденти.

### Специфично циторегулативно лечение

При пациент с висок риск в допълнение на антиагрегантната терапия с Aspirin, основен метод за намаляване на риска от тромбоемболични усложнения е прилагането на циторегулативна терапия с цел поддържане на тромбоцитния брой в референтни граници.

*Hydroxycarbamide* в доза 0.5-1.5 g/гн. При пациенти с бъбречно увреждане дозата следва да бъде редуцирана поради бъбречната екскреция на медикамента.

*Anagrelide* – показан е при пациенти с бързо нарастващ тромбоцитен брой и резистентност или непоносимост на *hydroxycarbamide* в начална доза 0.5 mg/гн. и постепенно титриране до обичайна терапевтична доза от 2-3 mg/гн., разделена в два приема. Резистентност или непоносимост към лечение с *hydroxycarbamide* се приема в следните случаи:

- Ниво на тромбоцитите >600 x10<sup>9</sup>/l след 3-месечно лечение при доза 2 g дневно.

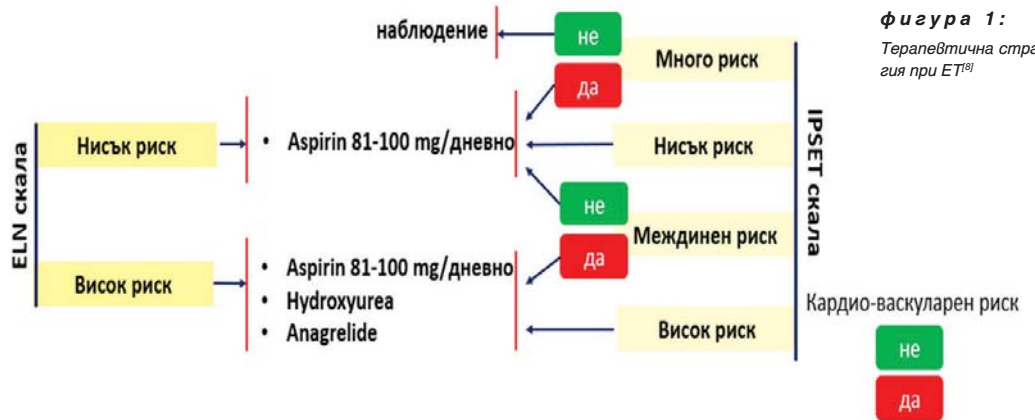


**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES

- Тромбоцитен брой  $>400 \times 10^9/l$ , съчетан с левкоцити  $<2.5 \times 10^9/l$  или хемоглобин  $<100 g/l$  при всякаква доза.
- Поява на улцерации по кожата или неочаквана нехематологична токсичност (мукозити, кожни промени, гастроинтестинални симптоми, пневмонити, азоспермия или кожни тумори).

Anagrelide е с доказан позитивен инотропен и хронотропен ефект, които се асоциират с доклагваните сериозни нежелани сърдечно-съдови лекарствени реакции (кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, вентрикуларна тахикардия torsades de pointes), поради което се препоръчва оценка на сърдечно-съдовия риск преди започване на терапия с ЕКГ и ехокардиография. По време на лечението следва да бъдат мониторирани освен ССС и чернодробната (АСАТ, АЛАТ) и бъбречна функции (серумен креатинин и урея). Едновременно прием на аспирин и анагрелид се избягват поради значимо по-високия риск от кръвене. Чести НЛР са анемия, главоболие, тахикардия и стомашно-чревен дискомфорт.

Не е доказано предимство на нито кой от двата медикамента (hydroxycarbamid и anagrelide) по отношение контрола на тромбоцитния брой и намаляване на риска от тромбоемболични/хеморагични усложнения: артериални тромбози (7% vs 8%), венозен тромбоемболитизъм (2% vs 6%), тежки хеморагични усложнения (5% vs 2%). Същевременно



**Фигура 1:**  
Терапевтична стратегия при ЕТ<sup>(9)</sup>

но са регистрирани някои значими различия в профила на безопасност на двата медикамента, свързани с по-висок миелотоксичен потенциал на hydroxycarbamid и НЛР от сърдечно-съдовата система при anagrelide (Табл. 3)<sup>(9)</sup>.

### Interferon- $\alpha$ или пегилиран interferon- $\alpha$

Средство на избор при млади пациенти;  $3-5 \times 10^6$  IU/дн., 3-5 пъти седмично.

## Заклучение

ЕТ има бавен ход и сравнително рядко може да трансформира в друга МПН – главно миелофиброза (2-5%) или в остра левкемия (5-10%). Продължителността на живота е сравнима с тази на здравата популация от съответната възраст, но се влошава от фатални тромбози или хеморагии, както и от страничните действия на приложената терапия. При част от болните хепаталните венозни тромбози водят до портална хипертония с чернодробна енцефалопатия и венозна колатерална мрежа (варици на хранопровода),

влошаващи прогнозата. Основна цел на терапията на пациенти с ЕТ е намаляване на риска от възникване на тромбоемболични/хеморагични усложнения, които са причина за скъсена преживяемост при 20% от болните от тази група, съобразено с индивидуалните особености на пациента и очакваната лекарствена токсичност<sup>(8,10)</sup>.

### КНИГОПИС:

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15.
2. Guglielmelli P, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 2017; 129:3227-36.
3. Ziakas PD. Effect Of JAK2 V617F On Thrombotic Risk In Patients With Essential Thrombocythemia. *Measuring The Uncertain.* *Haematologica*, 2008; 93:1412-1414.
4. Rumi E, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*, 2014; 123(10):1544-51.
5. Rotunno G, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*, 2014;123(10):1552-5.
6. Barbui T et al. Survival and Disease Progression in Essential Thrombocythemia Are Significantly Influenced by Accurate Morphologic Diagnosis: An International Study. *J Clin Oncol*, 2011; 29:3179-3184.
7. Barbui T, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*, 2012; 120(26):5128-33.
8. Ръководство за диагностика и лечение на хематологични заболявания, 2018, ISBN: 978-619-7094-39-8.
9. Gisslinger H, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 121 (10): 1720-1728.
10. Hultcrantz M et al. Risk and cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *JCO* 2015;33:2288.

