

Polycytémia vera – súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu

MUDr. Antónia Hatalová, PhD.¹, MUDr. Jana Malinová², doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.¹, prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.^{1,2}

¹Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

²Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Pre polycytémiu vera (PV) je charakteristická klonová expanzia hematopoetických prekursorov, erytrocytóza, častá leukocytóza a/alebo trombocytóza a takmer vždy prítomná špecifická mutácia génu Janusovej kinázy 2 (JAK2). Pacienti s PV sú vo vysokom riziku vzniku vaskulárnych a trombotických komplikácií a majú zníženú kvalitu života spôsobenú príznakmi ochorenia, ktoré zahŕňajú pruritus, únavu, konštitučné príznaky, mikrovaskulárne poruchy a prejavy krvácania. PV môže mať aj progresívny charakter so vznikom obávaných komplikácií transformácie do myelodysplastického syndrómu, akútnej hemoblastózy alebo progresiou do sekundárnej myelofibrózy. PV je aj naďalej neliečiteľná myeloproliferatívna neoplázia. Ciele dostupných konvenčných liečebných možností sú redukcia vaskulárnych a trombotických rizík s nízkymi dávkami aspirínu a flebotómiami pre pacientov s nízkym rizikom vzniku trombotických komplikácií a cytoredukčnou liečbou (interferón alfa, hydroxyurea, ruxolitinib) odporúčaných pre pacientov s vysokým rizikom. Dlhodobo efektívna a dobre tolerovaná liečba je stále nedostupná.

Kľúčové slová: polycytémia vera, diagnostika, liečba

Polycythemia vera – current view of diagnostics and treatment

Polycythemia vera (PV) is characterized by a clonal expansion of hematopoietic precursors, erythrocytosis, frequent leukocytosis and/or thrombocytosis, and a specific mutation of the Janus kinase 2 (JAK2) gene is almost always present. Patients with PV are at high risk of vascular and thrombotic complications occurring and have poor quality of life due to disease symptoms, including pruritus, fatigue, constitutive symptoms, microvascular disorders and bleeding. PV may also be of a progressive nature with the occurrence of the dreaded complications of transformation into myelodysplastic syndrome, acute hemoblastosis, or progression to secondary myelofibrosis. PV is still a non-curable myeloproliferative neoplasia. The aims of conventional treatment options are to reduce vascular and thrombotic risks with low dose of aspirin and phlebotomy for patients at low-risk of developing thrombotic complications and cytoreductive therapy (interferon alpha, hydroxyurea, ruxolitinib) recommended for high-risk patients. Long-term, effective and well-tolerated treatment is still unavailable.

Key words: polycythemia vera, diagnosis, therapy

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):186-189

Úvod

Polycytémia vera (PV) patrí spolu s primárnou myelofibrózou (MF) a esenciálnou trombocytémiou (ET) medzi klasické podtypy Philadelphia negatívnej myeloproliferatívnej neoplázie (MPN). PV na rozdiel od iných podtypov MPN sa vyznačuje zvýšeným objemom erytrocytov. Excesívna proliferácia nepostihuje len erytroidný rad, ale aj myeloidnú a megakaryocytovú zložku krvotvorby (1). Negatívny vplyv na kvalitu života okrem spomínaných príznakov a trombohemoragických komplikácií má riziko transformácie do sekundárnej myelofibrózy (MF) a akútnej myeloidnej leukémie (AML).

Epidemiológia a patogenéza

V porovnaní s rokom 1960, keď sa medián prežívania pacientov s PV udával okolo 18 rokov, sa dnes prežívanie pacientov s PV výrazne zlepšilo (2). Najnovšie údaje o mediáne prežívania v skupine

pacientov mladších ako 60 rokov uvádzajú 24 rokov (3). Incidencia PV je približne 2/100 000 osôb na rok. PV postihuje všetky vekové skupiny s vekovým mediánom v čase diagnózy 60 – 65 rokov, 20 – 25 % sú pacienti < 40 rokov (4). Podľa pohlavia mierne prevažujú muži, u žien sa choroba zisťuje prevažne v reprodukčnom veku (5). Základnou patogenetickou podstatou PV je aktivácia tyrozínkinázy, ktorá je vo väčšine prípadov spôsobená získanou (somatickou) mutáciou V617F v JAK2 géne hematopoetickej progenitorovej bunky. Približne 97 % pacientov s PV má mutáciu V617F v géne JAK2 alebo mutáciu v exóne 12 (3 %). Tieto mutácie sú v patogenéze PV kauzálne (3).

Klinický priebeh PV

Približne 20 % pacientov nemá v čase diagnózy žiadne príznaky a choroba sa zistí náhodne pri vyšetrení krvného obrazu z iných dôvodov (6). V prí-

pade manifestácie choroby sú v popredí symptómy vyplývajúce z hyperviskozity, zvýšeného metabolizmu, uvoľňovania histamínu a mikrovaskulárnej vazomotorickej instability. Zvýšené uvoľňovanie histamínu z bazofilov podmieňuje pruritus, ktorý sa často zhoršuje po kúpeli (akvagénny pruritus). K typickým príznakom patria bolestivé parestézie rúk a nôh, tzv. erytromelalgia. Pre erytromelalgii je charakteristický rýchly ústup po podaní acetylosalicylovej kyseliny (7). Približne dve tretiny pacientov majú viditeľný kozmetický defekt, silné začervenanie kože tváre, tzv. rush (facies rubra), ktorý traumatizuje najmä mladých a ako prejav choroby sa aj ťažšie ovplyvňuje. Obávané trombotické komplikácie vyvinie v priebehu choroby 20 – 40 % pacientov, krvácanie 5 – 10 % pacientov. Až 15 – 20 % pacientov udáva prekonanú arteriálnu, menej často venóznou trombozou v predchádzajúcich dvoch rokoch

pred diagnózou. Častejšie ako tromboembolická choroba venózneho systému sú tranzitórne ischemické ataky (TIA), náhle cievne mozgové príhody a infarkt myokardu (4). Klinicky závažné sú hlboké žilové trombózy v nezvyčajnej lokalizácii ako trombózy mozgových sínusov a trombózy v splanchnickej oblasti (SVT) – trombóza portálnej vény (PVT), trombóza hepatálnych vén (Buddov-Chiariho syndróm) a mezenterálne trombózy. SVT sú až v 53,3 % podmienené Ph-MPN (5, 8). SVT často predchádza diagnostike PV, preto pri každej trombóze v tejto lokalizácii treba vylúčiť aj Ph-MPN, pričom neinvazívne vyšetrenie somatickej mutácie JAK2V617F môže mať v týchto prípadoch diagnostický a diferenciálno-diagnostický význam (9). Z hemoragických komplikácií sú najčastejšie epistaxa (15 – 20 %) podporovaná hypertenziou, mukokutánne krvácania a krvácanie z GIT-u (približne 5 %), ktoré môže byť vyvolané aj užívaním ASA. V objektívnom náleze dominuje splenomegália (50 – 80 %), pletora tváre, spojiviek, dlaní a nechotých lôžok (60 %), hepatomegália (50 %), menej časté sú kožné ulcerácie a dna (10).

Diagnostika PV

Klasifikácia a názvoslovie myeloproliferatívnych ochorení prechádzali počas desaťročí viacerými zmenami. Od prvých v roku 1975 odbornou skupinou pre štúdium PV (Polycythemia Vera Study Group – PVSG) definovaných diagnostických kritérií a klasifikáciu tzv. Ph negat. MPN až po dnes platnú klasifikáciu navrhnutú Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) v roku 2016 (tabuľka 1) (11). S cieľom zvýšiť včasný diagnostický záchyt aj pri jej atypickom priebehu (maskovaná PV) bola v novej klasifikácii zmenená prahová hodnota Hb. PV možno diagnostikovať už pri hodnote Hb 165 g/l u mužov, 160 g/l u žien alebo pri hodnote Htk 49 % u mužov a 48 % u žien. Histologické vyšetrenie kostnej drene je hlavným diagnostickým kritériom spolu s mutáciou JAK2V617F alebo mutáciou v exóne 12.

Liečba PV

V dnešnom manažmente MPN kladieme dôraz na tzv. včasnú informáciu pacienta o charaktere ochorenia, jeho rizikách, ale aj o možnej pozitívnej budúcnosti

Tabuľka 1. WHO diagnostické kritériá (2016) pre PV (11)

Diagnóza PV vyžaduje splnenie všetkých troch veľkých kritérií alebo prvých dvoch veľkých a jedného malého kritéria*	
Veľké kritériá	
1	Hemoglobín >165 g/l u mužov; hemoglobín >160 g/l u žien ALEBO Hematokrit > 49 % u mužov; hematokrit > 48 % u žien ALEBO Zvýšená masa červených krviniek: > 25 % nad normálnu prediktívnu hodnotu
2	Biopsia kostnej drene s dôkazom hypercelularity primeranej veku s trilineárnou proliferáciou (panmyelóza), zahŕňajúca predominantne erytroidný rad, granulocytovú a megakaryocytovú proliferáciu s pleomorfnými, zrelymi megakaryocytmi
3	Prítomnosť mutácie JAK2 ^{V617F} alebo JAK2 exon 12 mutácia
Malé kritérium	
	Znížená hladina sérového erytropoetínu
* Biopsia kostnej drene (kritérium č. 2) sa nevyžaduje v prípadoch s trvalou absolútnou erytrocytózou: hladina hemoglobín u > 185 g/l u mužov (Htk 55,5 %) alebo > 165 g/l u žien (Htk 49,5 %), ak je prítomné veľké kritérium č. 3 a malé kritérium.	

pacienta s PV. Poskytnutie prvých informácií o možnostiach liečby má obsahovať všetky možnosti liečebnej intervencie bez ohľadu na to, či sú u pacienta aktuálne. Flebotómia a acetylosalicyllová kyselina (ASA) je základným opatrením pre všetkých pacientov s PV pri rešpektovaní kontraindikácií na použitie ASA. Použitie cytoreduktívnej liečby s cieľom dosiahnuť klinicko-hematologickú remisiu nie je aktuálne len v prípade pacientov vo vysokom riziku (vysoký vek, prekonaná trombotická príhoda), ale je oprávnené aj v prípade pacientov, ktorí sú v tzv. nízkom riziku (nízky vek, bez anamnézy TECH komplikácie) a ich klinický stav sa komplikuje neznášanlivosťou flebotómie, eventuálne jej častou frekvenciou, prítomnosťou príznakov asociovaných s PV, leukocytózou a trombocytózou alebo splenomegáliou. V tomto článku sa zameriame na predstavenie jednotlivých liečebných modalít, odporúčanie liečebného postupu bude predmetom pokračovania článku o PV.

Flebotómia

Flebotómia tvorí súčasť klinického manažmentu pacientov s PV, ktorým cieľom je redukovať zvýšenú masu červených krviniek s cieľom udržania hodnoty hematokritu (Htk < 45 %) a zabezpečiť primárnu, ako aj sekundárnu prevenciu trombotických komplikácií. Odporúčania pre liečbu PV stanovujú ideálnu hladinu Htk < 45 % vytvorenú na základe vyhodnotenia rizika trombózy v prospektívnej klinickej štúdii Cytoreduktive Therapy in Polycythemia Vera (CYTO-PV). Autori CYTO-PV porovnávali vplyv hladiny Htk 45 % vs 45 – 50 %

na výskyt tromboembolických komplikácií. Pacienti s hodnotou Htk pod 45 % majú signifikantne nižšie riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo v dôsledku trombózy v porovnaní s pacientmi s hodnotami Htk v rozsahu 45 – 50 % (12). Aktuálne nie sú dostupné dôkazy o nutnosti udržiavať rozdielne cieľové hodnoty Htk u mužov a žien. Flebotómia je základným kameňom v manažmente polycytémie vera. Napriek tomu môže byť zdrojom komplikácií, zvlášť u novodiagnostikovaných pacientov, kde je potreba flebotómii častejšia. Pacienti udávajú horšiu toleranciu výkonu, poruchu sústredenia, pocit napätia. Frekventné a dlhodobé využívanie flebotómie v liečbe PV spôsobuje deficit železa (Fe) s jeho nežiaducimi prejavmi: bolesti hlavy, únavu, syndróm nepokojných nôh, zhoršenie príznakov asociovaných s PV. Deficit Fe zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych a trombotických komplikácií (13). Frekventné flebotómie môžu navodiť reaktívnu trombocytózu. V našej klinickej praxi nie je vzácnosťou, že flebotómie sú vnímané negatívne, zvlášť pri problematickom venóznom prístupe, s následným vznikom hematómov, poranení cievnej steny. Potreba dlhšieho ambulantného ošetrovania s absenciou v práci je takisto prekážkou, zvlášť u mladšej vekovej skupiny pacientov (14). Flebotómia ako jediné a dlhodobé liečebné opatrenie v manažmente PV je neakceptovateľná.

Antiagregačná liečba

Dôkazy, ktoré priniesla randomizovaná klinická štúdia ECLAP (15), jednoznačne podporujú benefit podávania

Tabuľka 2. Definícia rezistencie na HU (21)**Rezistencia na HU sa definuje jedným z uvedených kritérií**

Potreba flebotómie na udržanie Htk < 45 %
Nezvládnutá myeloproliferácia (napr.: počet trombocytov > 400 krát $10^9/l$ a počet bielych krviniek >10 krát $10^9/l$)
Bez regresie masívnej splenomegálie o > 50 % meranej palpáciou alebo ak nedošlo k úplnej úprave príznakov súvisiacich so splenomegáliou

nízkych dávok ASA (50 – 100 mg/denne) s efektom redukcie arteriálnej, ale aj venózne trombozy u pacientov s PV. Nízke dávky ASA spolu s flebotómiou sa odporúčajú u všetkých pacientov s PV, samozrejme, pri rešpektovaní kontraindikácií na použitie acetylosalicylovej kyseliny vrátane počtu trombocytov > 1 000 x $10^9/l$ (16).

Hydroxyurea

Hydroxyurea (HU) sa dnes považuje za najlepšie zavedenú cytoredukciu, na strane druhej aj za najkontroverznejšiu liečebnú modalitu pri MPN. HU má potenciál navodiť hematologickú toxicitu (myelosupresívny efekt), prípadne prejavy nehematologickej toxicity: mukokutánne ulcerácie, gastrointestinálne prejavy intolerancie, febrility, pneumóniu. Liečba môže byť komplikovaná aj vývojom rezistencie. HU je spájaná s leukemogénnym potenciálom s možným rizikom (17) transformácie PV do sekundárnej AML počas liečby s HU. Po 10 rokoch je riziko prechodu do sAML 6,6 %, po 15 rokoch 16,5 % a po 20 rokoch až 24 %. Viaceré práce v posledných rokoch poukazujú na možnosť transformácie MPN do sekundárnej AML v súvislosti s deléciou a mutáciou, príp. inou dysreguláciou génu p53, kľúčového pre kontrolu bunkového cyklu aj pre opravu DNA. Práve poškodenie cesty T53 sú najčastejším nálezom pri transformácii Ph-MPN do sAML. Defekt v p53 ceste objasňuje patogeneticky približne 50 % post-MPN AML (18). Aj teoretický predpoklad možnej leukemogenicity HU vylučuje jej použitie pri dlhodobej liečbe, najmä mladých pacientov (19). V prípadoch použitia cytoredukčnej liečby HU pacient nemusí liečbu tolerovať, resp. jeho liečebná odpoveď nie je dostatočná. PV sa stáva zle kontrolovaným ochorením, čo v praxi znamená hodnota Htk je > 45 %, nástup tromboticko-hemoragických komplikácií, zvýšená hodnota leukocytov

Tabuľka 3. Definícia intolerancie na liečbu HU (21)**Intolerancia HU sa definuje jedným z uvedených kritérií**

Absolútny počet neutrofilov < 1,0 krát $10^9/l$ alebo počet trombocytov < 100 krát $10^9/l$ alebo hemoglobín < 100 g/l pri najnižšej dávke HU potrebnej na dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej klinicko-hematologickej odpovede.
Prítomnosť ulcerácií na nohách či iné prejavy nehematologickej toxicity súvisiacej s HU, ako sú napr. mukokutánne prejavy, gastrointestinálne príznaky, pneumonitída alebo horúčka pri akejkolvek dávke HU.

a trombocytov a neúspešné ovplyvnenie splenomegálie, záťaž pacienta výraznými príznakmi asociovanými s PV a splenomegáliou. V literárnych zdrojoch sa udáva, že približne 25 % pacientov s PV získava počas liečby rezistenciu alebo intoleranciu na HU (tabuľka 2, 3) (20).

Interferón alfa

Interferón alfa (IFN- α) sa používa viac ako 30 rokov na liečbu myeloproliferatívnej neoplázie. Nízke dávky IFN- α (max. 9 MIU týždenne) v priebehu niekoľkých mesiacov u väčšiny pacientov s ET, PV a hypercelulárnej fázy MF vedú k navodeniu hematologickej a molekulovej odpovede, ale aj k redukcii výskytu trombotických komplikácií, častých pri MPN (22). Aj keď IFN- α preukazuje veľmi dobrú efektivitu v liečbe Ph- MPN, doteraz nebola schválená jeho indikácia pre MPN, viacerí túto liečbu považujú za experimentálnu. Práve ďalšia generácia Peg-IFN, ropeginterferónu (Peg-P-IFN- α) s prebiehajúcou registračnou klinickou štúdiou u pacientov s PV znamená historický mílnik. Klinická štúdia označená akronymom PROUD – PV sa zameriavala na historicky prvé porovnanie účinnosti a bezpečnosti hydroxyurey a Peg-P- IFN- α . Po uplynutí 12 mesiacov pacienti liečení ropeginterferonom pokračujú v liečbe v klinickom skúšaní CONTINUATION – PV, ak bude liečba účinná a bezpečná až do komerčnej dostupnosti novej generácie IFN. Vyhodnotenie výsledkov klinickej štúdie pacientov liečených ropeginterferonom alfa-2a je mimoriadne priaznivé. S odstupom jedného roka liečby v klinickej štúdi (PROUD-PV), ropeginterferon dokázal svoju non-inferioritu v počte dosiahnutých kompletných hematologických remisiách a mal signifikantne lepší profil bezpečnosti a tolerability v porovnaní

s hydroxyureou (23). Hodnotenie po dvoch rokoch liečby v ramene ropeginterferonu alfa-2a kompletnú hematologickú odpoveď dosiahlo 70,5 % verus 49,3 % pacientov liečených hydroxyureou a najlepšie dostupnou liečbou (p = 0,0101). Nesmierne dôležitý je údaj o náraste percenta odpovede v ramene ropeginterferonu alfa-2b v porovnaní s ramenom HU/BAT. Výrazný liečebný efekt ropeginterferonu sa demonštroval aj pri poklese JAK 2 alelickej nálože pri analýze v 24 mesiacoch liečby: 69,6 % pri liečbe IFN alfa-2b v porovnaní s 28,6 % v ramene HU/BAT (p = 0,0046). Porovnateľný počet pacientov bol vystavený nežiaducim účinkom liečby (70,1 % v ramene ropeginterferonu a 77,2 % s hydroxyureou). Nežiaduce účinky špecifické pre liečbu IFN, ochorenie štítnej žľazy a depresie boli pozorované v 5 % v ramene ropeginterferonu. Sekundárne malignity vrátane dvoch prípadov leukémie boli pozorované len v ramene hydroxyurey (24).

Ruxolitinib

Benefit z použitia ruxolitinibu v liečbe PV sa dokázal v klinickom skúšaní RESPONSE, kde sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť ruxolitinibu u pacientov rezistentných a intolerantných na liečbu HU, randomizovaných 1 : 1 do ramena ruxolitinibu (iniciálna dávka 10 mg dvakrát denne) a do ramena najlepšie dostupnej liečby. Vyhodnotenie klinického skúšania RESPONSE ukázalo jednoznačný klinický benefit pre pacientov liečených ruxolitinibom verus najlepšie dostupná liečba. Primárne kritérium efektivity ruxolitinibu bola kontrola Htk bez flebotómií a ≥ 35 % redukcia objemu sleziny. Dĺžka trvania dosiahnutej primárnej odpovede a dosiahnutej klinicko-hematologickej odpovede definovanej ako kontrola hematokritu, trombocyty ≤ 400 krát $10^9/L$ a leukocyty ≤ 10 krát $10^9/L$ a redukcia veľkosti sleziny o ≥ 35 % bola vyhodnocovaná aj v 208. týždni. S odstupom štyroch rokov sledovania väčšina pacientov, ktorá dosiahla primárny cieľ, si klinicko-hematologickú odpoveď udržala (25). Tri štvrtiny pacientov, ktorí dosiahli primárnu odpoveď, mali jej pretrvávanie potvrdené aj v 208. týždni vyhodnotenia štúdie. Okrem toho u 70 % pacientov, u ktorých sa potvrdila klinicko-hematologická odpoveď, tento priaznivý efekt pretrvával aj

v 208. týždni. Bezpečnostný profil ruxolitinu pri porovnaní v 208. týždni verus 80. týždeň bol priaznivý, bez významnej progresie výskytu nežiaducich účinkov dĺžkou užívania: anémia (9,3 vs 13,2), pruritus (7,3 vs 9,7), hnačka (7,1 vs 9,7), bolesti hlavy (6,1 vs 10,5), artalgie (5,9 vs 6,1), prírastok hmotnosti (5,6 vs 7,5) a svalové spazmy (5,4 vs 7,9) (26). Vyhodnotenie klinického skúšania RESPONSE ukázalo jednoznačný klinický benefit pre pacientov liečených ruxolitínom verus najlepšia dostupná liečba. Ruxolitínib patrí medzi nové liečebné postupy pre pacientov s PV so zaradením do druhej línie po vzniku rezistencie alebo intolerancie na liečbu hydroxyureou.

Transformácia polycytémie vera do sekundárnej myelofibrózy

PV vo svojom priebehu má tendenciu k transformácii do sekundárnej myelofibrózy (SMF), je označovaná ako post PV- MF. Medián doby od diagnózy PV a transformácie do post PV-MF v niektorých prácach uvádza 13 rokov (rozpätie 4 – 29,6) (27). Za potenciálne prediktory prechodu PV do sekundárnej myelofibrózy (SMF) sa považuje prítomnosť retikulínovej fibrózy kostnej drene v čase diagnózy. Medzi ďalšie rizikové klinické parametre transformácie PV do SMF patrí: leukocytóza, splenomegália, vysoká alelická nálož mutácie JAK2 a získanie rezistencie na liečbu HU. Pacienti po transformácii PV do SMF majú vo vysokom percente abnormality karyotypu, ktoré sa spájajú s extrémne krátkym prežívaním. Posudzovanie prognózy pacientov so SMF podľa skórovacieho modelu pre PMF IPSS (International Prognostic Scoring System) nie je vhodné. PMF a SMF (post PV, ale aj post ET) sú rozdielne klinicko-patologické podtypy. Na posudzovanie prognózy pacientov so sekundárnou post PV MF, ale aj post ET sa jednoznačne odporúča nový prognostický skórovací model MYSEC – PM (MYelofibrosis Secondary to PV and ET) (27). Prognostický model založený na posudzovaní predpokladaného prežitia na základe hladiny Hb < 100 g/l a počte Tr < 100 x 10⁹/l poskytuje spoľahlivý odhad kedykoľvek v priebehu sledovania post PV MF a znamená obrovský posun v manažmente pacientov so SMF.

Prechod PV do akútnej leukémie

Incidenca transformácie do AML/myelodysplastického syndrómu u pacientov s PV sa udáva od 5 – 10 % v priebehu 10 rokov, a riziko transformácie s priebehom PV ďalej narastá (29). Prognóza sekundárnej AML je extrémne nepriaznivá.

Záver

Významný posun v poznaní patogenezy MPN za posledné desaťročie odštartoval aj zmeny v manažmente PV. Rozvoj a etablovanie nových liekov, zvlášť ruxolitínib v liečbe PV, je obrovským prínosom pre pacientov, ktorí neprofitujú z predchádzajúcich liečebných opatrení a sú zaťažení príznakmi asociovanými s PV, ktoré sa negatívne podpisujú na kvalite života. Prebiehajúca registračná štúdia ropeginterferonu je prelomová. Po viac ako 30 rokoch dostáva IFN alfa v manažmente pacientov s PV zaslúžené miesto v prvej línii. Správny výber liečebných opatrení má viesť k udržaniu chronického charakteru PV bez zvyšovania rizika nástupu progresie a akcelerácie ochorenia s fatálnymi komplikáciami.

Literatúra

- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013; 22(13):2176-2184.
- Hensley B, Geyer H, Mesa R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opinion Pharmacother*. 2013;14(5):609-617.
- Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood*. *Cancer J*. 2018;10(1):3.
- Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015; 94(6): 901-910.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88:507-516.
- Šteruská M. Interferon alpha in the treatment of malignant hematologic diseases. *Vnitř Lek*. 1989;35:1164-1167.
- Michiels JJ, Drenth JP, van Genderen PJ. Classification and diagnosis of erythromelalgia and erythralgia. *Int J Dermatol*. 1995;34(2): 97-100.
- Szantová M. Cievne choroby pečene – aktuálne odporúčania. *Vask Med*. 2010;2(4):177-182.
- Finazzi G, De Stefano V, Barbui T. Are MPNs Vascular Diseases? *Current Hematologic Malignancy Reports* 2013;8(4):307-316.
- Passamonti F. Hoe I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-284.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.
- Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus*. 2014;12(Suppl 1):75-83.
- Boccia RV, Sanz-Altamira PM, Khan KD. Examining the Frequency of Phlebotomy in Patients with Polycythemia Vera (PV) in the United States: An Analysis of Data from the REVEAL Study. *Blood*. 2017;130:5271.

- Landolfi R, Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms *Haematologica*. 2011;96(2):183-186.
- Michiels JJ, Berneman ZS, Schroyens W, van Vliet HHDM. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets*. 2004;15(2):67-84.
- Kiladjian JJ, 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(29):3907-3913.
- Harutyunyan A., Cazzola M, Kralovics R, et al. p53 Lesions in Leukemic Transformation. *N Engl J Med*. 2011;364(5):488-490.
- Penka M., Schwarz J, Campr V, et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph- negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL – negativních myeloproliferací. *Vnitř Lék*. 2012;58(2):163-168.
- Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and Prognostic Value of The European LeukemiaNet Criteria for Clinicohematologic Response, Resistance, and Intolerance to Hydroxyurea in Polycythemia Vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
- 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(6):961-963.
- Silver RT. Long term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer*. 2006;107(3):451-458.
- Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. Presented at the American Society of Hematology 58th Annual Meeting; December 3-6, 2016; San Diego, CA; Abstract 475.
- Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropiginterferon Alpha-2 b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-year results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. *Blood*. 2017;130:320.
- Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Greisshammer M, et al. Ruxolitínib versus Best Available Therapy in Patients with Polycythemia Vera: 80-week Follow-up from the RESPONSE Trial. Abstract #S447. 20th Congress of the European Hematology Association (EHA) Vienna, Austria, 2015.
- Kiladjian JJ, Verstovsek S, Griesshammer M, et al. Results from the 208-week (4-Year) follow-up of RESPONSE trial, a phase 3 study comparing ruxolitínib (Rux) with best available therapy (BAT) for the treatment of polycythemia vera (PV). Presented at: 2017 ASH Annual Meeting; December 9-12, 2017; Atlanta, GA. Abstract 322.
- Passamonti F, Rumi EE, Caramella M. A Dynamic Prognostic Model To Predict Survival in Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis. *Blood*. 2007;110:2547.
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B. A clinical – molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythaemia vera and post essential myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-2731.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-2670.

MUDr. Antónia Hatalová

Klinika hematológie
a transfuziológie LF UK, SZU a UN
Antolská 11, 851 07 Bratislava
hatalova.antonia@gmail.com

