

1.4. Czerwienica prawdziwa

Joanna Góra-Tybor

1.4.1. Wprowadzenie

Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) *BCR-ABL1*(-). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona masa erytrocytów przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę.

1.4.2. Epidemiologia

Zapadalność na PV wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia [1].

1.4.3. Patogeneza

Etiologia PV jest nieznana. Jedynym znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania pozostaje promieniowanie jonizujące. Istnieje predyspozycja genetyczna — zachorowalność wśród członków rodzin pacjentów z PV jest około 5-krotnie wyższa. Stwierdzono, że niektóre cechy wrodzone, jak: haplotyp GGCC *JAK2*, polimorfizmy genu *TERT* (*telomerase reverse transcriptase gene*) i mutacje genu *RBBP6* (*retinoblastoma binding protein 6*), wiążą się z predyspozycją do zachorowania na MPN *JAK+*.

Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie specyficznych mutacji somatycznych. U większości chorych na PV stwierdza się obecność mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2* (*Janus kinase 2*; 9p24), u 96%

dotyczą one eksonu 14 (mutacja V617F), u 3% — eksonu 12. Kinaza JAK2 należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i jest elementem szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, powodującego aktywację czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Mutacje genu kinazy JAK2 prowadzą do jej konstytutywnej aktywacji [2–7].

1.4.4. Diagnostyka

1.4.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U większości chorych na PV w momencie rozpoznania choroby występują objawy kliniczne. Do najczęstszych (ok. 50% pacjentów) należą: ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpeli), zmęczenie i wzmożona potliwość. Około 30% chorych skarży się na zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha, erytromelalgie (zaczerwienienie oraz bolesność dłoni i stóp). U około 15% pacjentów w okresie 2 lat poprzedzających rozpoznanie wystąpił epizod zakrzepicy tętniczej lub — rzadziej — żyłnej. W przypadku 20% chorych rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, takiego jak: przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari). Część osób przy rozpoznaniu ma objawy krwotoczne: krwawienie z nosa (u ok. 15%), krwawienie z przewodu pokarmowego (u 5%). U 50–80% chorych stwierdza się powiększenie śledziony, u mniej więcej połowy — zaczerwienienie twarzy (*plethora*) i nastrzyknięcie spojówek, a u około 40% powiększenie wątroby. Do rzadszych objawów należą owrzodzenia skóry i dna moczaniowa [8, 9].

1.4.4.2. Badania laboratoryjne

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się podwyższone stężenie hemoglobiny (Hb): powyżej 16,5 g/dl u mężczyzn i powyżej 16,0 g/dl u kobiet lub hematokrytu (Ht): powyżej 49% u mężczyzn i powyżej 48% u kobiet. U ponad 50% chorych obserwuje się zwiększoną liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*), a u około 40% — zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia).

Inne badania laboratoryjne mogą wykazywać:

- obniżone (u 85% chorych) lub niekiedy prawidłowe stężenie erytropoetyny (Epo) w surowicy;
- podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy;
- podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- podwyższone stężenie witaminy B12 w surowicy;
- zaburzenia funkcji PLT;
- zmniejszoną aktywność kofaktora rystocetyny związaną z nabytym zespołem von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*). Częściej występuje u pacjentów z liczbą PLT ponad 1000–1500 G/l [8].

1.4.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Szpic kostny cechuje proliferacja układu erytroidalnego, granulocytarnego i płytkowego. Charakterystyczna jest obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. Zaawansowane włóknienie retikulino- we występuje u mniej niż 5% pacjentów w chwili rozpoznania, a jego częstość rośnie wraz z czasem trwania choroby.

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu u około 15% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: trisomia 8, trisomia 9, del (13q), del (20q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się z czasem, dochodząc do 80% u pacjentów chorujących ponad 10 lat.

U 96% osób z PV stwierdza się mutację genu *JAK2* V617F w eksonie 14. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji eksonu 12 genu *JAK2* [4].

1.4.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowania

Kryteria rozpoznania PV z 2016 roku opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zamieszczono w tabeli 1.4.1 [10]. W porównaniu z kryteriami z 2008 roku zwraca uwagę obniżenie wartości Hb i Ht koniecznych do rozpoznania PV. Wartości proponowane w poprzednich kryteriach WHO skutkowa- ły brakiem diagnozy PV u chorych z tak zwaną utajoną czerwieńnicą prawdziwą (mPV, *masked polycythemia vera*), tj. w grupie pacjentów wykazujących kliniczne cechy PV, ze stwierdzoną mutacją *JAK2* i obrazem histopatologicznym szpiku typowym dla PV oraz stężeniem Hb nieco poniżej wartości podanych w kryteriach WHO z 2008 roku [11, 12]. Celem obniżenia wartości Hb i Ht w nowych kryteriach jest ułatwienie podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych u pacjentów z mPV i w konsekwencji zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych. W nowych kryteriach WHO obraz histopatologiczny szpiku uwzględniono jako kryterium większe. Biopsja szpiku nie jest konieczna u pacjentów ze stężeniem Hb ponad 18,5 g/dl lub odsetkiem Ht powyżej 55,5% (mężczyźni) oraz Hb ponad 16,5 g/dl lub Ht przekraczającym 49,5% (kobiety), obecną mutacją *JAK2* i obniżonym stężeniem Epo. Należy jednak podkreślić, że tylko ocena histopatologiczna szpiku pozwala stwierdzić obecność włóknienia, (występującego u ok. 20% pacjentów

Tabela 1.4.1. Kryteria diagnostyczne* czerwieńnicy prawdziwej (wg [10])

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hb > 16,5 g/dl (mężczyźni), > 16,0 g/dl (kobiety) lub Ht > 49% u mężczyzn i > 48% u kobiet, lub zwiększona masa krwinek czerwonych (> 25%) 2. Szpic bogatokomórkowy z cechami trójukładowej proliferacji linii czerwono-krwinkowej, granulocytowej i megakariocytów** 3. Mutacja V617F <i>JAK2</i> lub mutacja <i>JAK2</i> w egzonie 12
Kryteria mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stężenie Epo w surowicy poniżej normy

*Do rozpoznania czerwieńnicy prawdziwej konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów większych lub pierwszych dwóch kryteriów większych i mniejszego; **wykonanie biopsji szpiku nie jest konieczne w przypadku Hb > 18,5 g/dl lub Ht > 55,5% (mężczyźni) oraz Hb > 16,5 g/dl lub Ht > 49,5% (kobiety), jeżeli są spełnione kryterium większe 3. i kryterium mniejsze; Hb — hemoglobina; Ht — hematokryt; Epo — erytropoetyna

Tabela 1.4.2. Przyczyny czerwienicy wtórnej

Związane z hipoksemią tętniczą
Przebywanie na dużych wysokościach Siniczne wrodzone wady serca Przewlekłe choroby płuc Zespół bezdechu sennego
Związane z innymi przyczynami niedotlenienia tkanek
Palenie tytoniu Zatrucie tlenkiem węgla
Związane ze zwiększonym wytwarzaniem erytropoetyny, niezależnym od niedotlenienia tkanek
Choroby nerek (guzy, wodonercze, zwężenie tętnicy nerkowej, stan po transplantacji nerki), nowotwory (ślinianki, mózdzek, macica, płuco, jajniki, nadnercza) Leki i substancje chemiczne (androgeny, kortykosteroidy, erytropoetyny, zatrucie niklem i kobaltem)

z PV), charakteryzującego chorych obciążonych wyższym ryzykiem transformacji do mielo-fibrozy (PPV-MF, *post-polycythemia vera myelofibrosis*) [13].

Czerwieńca prawdziwa wymaga różnicowania z czerwieńcą względną (spowodowaną utratą osocza) oraz czerwieńcą wtórną (spowodowaną nadmiernym wydzielaniem Epo). Czerwieńcę względną obserwuje się w przypadku stanów odwodnienia, najczęściej w przebiegu biegunki, znacznych obrzęków i/lub wysięków, po lekach moczopędnych. Czerwieńca wtórna może być następstwem podwyższonego stężenia Epo w przebiegu przewlekłego niedotlenienia tkanek lub produkcji Epo przez komórki guza. Bardzo rzadko ma tło genetyczne związane z mutacją prowadzącą do konstytutywnej aktywacji receptora Epo. Przyczyny czerwienicy wtórnej zebrano w tabeli 1.4.2.

1.4.4.5. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Systemy prognostyczne stosowane w PV dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ one są główną przyczyną chorobowości i umieralności w tej chorobie.

Do powszechnie przyjętych czynników ryzyka zakrzepicy w PV należą wiek powyżej 60 lat i przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cechuje przynajmniej jeden z wymienionych czynników. Ryzyko zakrzepicy zwiększa również liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) powyżej 10 G/l [13–17]. Należy zwrócić uwagę, że liczba PLT nie jest uwzględniona jako czynnik prognostyczny powikłań zakrzepowych w PV, a znaczna nadpłytkowość (> 1000–1500 G/l) może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym AvWS [13].

W 2013 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy, zainicjowanej 3 lata wcześniej przez IWG-MRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) [18]. Objęła ona 1545 chorych z rozpoznaniem PV. Autorzy zaproponowali wprowadzenie modelu przeżycia dla chorych na PV (tab. 1.4.3). W badanej grupie u 3% chorych obserwowano transformację do AML. Mediana czasu do transfor-

Tabela 1.4.3. Skala prognostyczna przeżycia chorych na czerwieńcę prawdziwą (wg [18])

Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Wiek \geq 67 lat	5	Niskie — 1 pkt	26 lat
Wiek 57–66 lat	2	Pośrednie — 1–2 pkt.	15 lat
WBC \geq 15 G/l	1	Wysokie > 3 pkt.	8,3 roku
Zakrzepica żylna w wywiadzie	1		

WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych

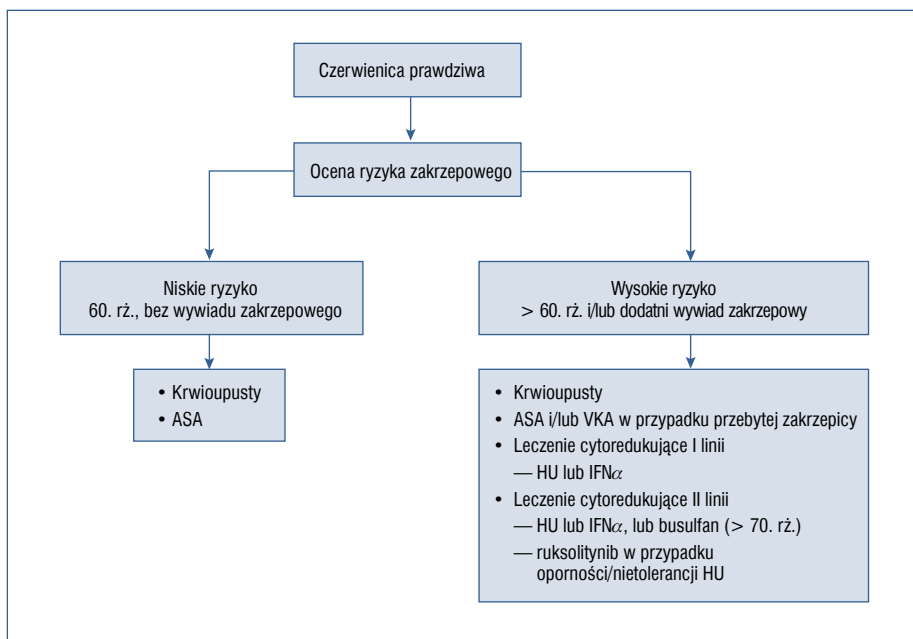
macji wynosiła 10,8 roku (0,5–22,3 roku). Zidentyfikowane czynniki ryzyka transformacji to: starszy wiek, liczba WBC powyżej lub równa 15 G/l oraz obecność aberracji w kariotypie. Analiza potwierdziła również, że zastosowanie w terapii fosforu radioaktywnego, chlorambucylu i pipobromanu zwiększa ryzyko transformacji białaczkowej PV, natomiast hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) i busulfan nie wykazują działania leukemogennego.

1.4.7. Leczenie

Celem leczenia chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Ponadto wśród celów leczenia trzeba uwzględnić obniżenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględniać ryzyko transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i post-PV MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta (ryc. 1.4.1) [13, 19–21].

Wszyscy chorzy na PV powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania Ht poniżej 45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acidum acetylsalicylicum*) (75–100 mg) (IA). W randomizowanym badaniu ECLAP (*European Collaboration on Low-dose Aspirin Study*) wykazano, że stosowanie ASA istotnie obniża ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także częstość tętnicznych i żylnych powikłań zakrzepowych [22]. Szczególnej ostrożności przy włączaniu leczenia przeciwplatekowego wymagają pacjenci z liczbą PLT ponad 1000–1500 G/l ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia AvWS. W tej grupie chorych wskazane jest oznaczenie aktywności kofaktora rystocetyny; w przypadku wartości poniżej 30% stosowanie ASA jest przeciwwskazane (IIB) [13, 20]. Aktywność kofaktora rystocetyny powinna być również oznaczona u pacjentów z objawami skazy krwotocznej takimi jak krwawienia z błon śluzowych.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Takiej terapii wymagają również pacjenci, którzy źle tolerują krwiopusty, potrzebują bardzo częstych krwiopustów, mają progresywną lub objawową splenomegalię, progresywną leukocytozę [19–21]. Lekiem pierwszego wyboru jest wówczas HU (IA) [23]. Początkowa dawka HU wynosi zazwyczaj 0,5 g 2 razy/dobę, a następnie należy ją zmodyfikować tak, aby utrzymać Ht poniżej 45%.



Rycina 1.4.1. Schemat terapii chorych na czerwienicę prawdziwą zależnie od grupy ryzyka; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; IFN α — interferon α

W 2010 roku grupa włoska CYTO-PV *Collaborative Group* opublikowała wyniki randomizowanego badania, w którym porównywano częstość epizodów sercowo-naczyniowych u 365 pacjentów z PV leczonych upustami krwi i/lub HU, zakwalifikowanych do dwóch grup [24]. W pierwszej utrzymywano „niski Ht” (< 45%), w drugiej zaś, leczonej mniej intensywnie — „wysoki Ht” (45–50%). Wyniki opisywanego badania jednoznacznie wskazują na zasadność intensywniejszego leczenia pacjentów w celu utrzymania Ht poniżej 45%, ponieważ u chorych w grupie „niskiego Ht” obserwowano istotnie mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz rzadsze występowanie większych epizodów zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku osób poniżej 40. roku życia część autorów preferuje stosowanie interferonu α (IFN α) (IIB). Należy jednak podkreślić, że opublikowane badania z zastosowaniem IFN α nie miały charakteru randomizowanego, przeprowadzono je w niewielkich grupach pacjentów, z zastosowaniem różnych preparatów IFN α , a przy ocenie odpowiedzi kierowano się różnymi kryteriami [25–28].

Lek ten jest zazwyczaj podawany w dawce 3 mln j. podskórną (*s.c.*, *subcutaneous*) 3 razy w tygodniu lub w formie pegylowanej (PEG) 45–180 μg *s.c.* raz w tygodniu. Przyjmowanie IFN α pozwala na uzyskanie całkowitych remisji (CR) u większości chorych, ponadto powoduje zmniejszenie ilości alleli *JAK2+*. U części pacjentów obserwowano długie okresy remisji po odstawieniu leczenia. Terapia IFN α częściej niż klasycznymi lekami cytostatycznymi powoduje zniesienie objawów ogólnych PV, zwłaszcza świądu oraz objawów związanych z zaburzeniami mikrokrążenia, takich jak erytromelalgia i parestezje.

Tabela 1.4.4. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą (wg [19])

Konieczność krwioupuśców mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
Niekontrolowana mieloproliferacja (liczba PLT > 400 G/l, liczba WBC > 10 G/l mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d.) lub
Redukcja wielkości śledziony $< 50\%$ (w ocenie palpacyjnej) albo utrzymywanie się objawów związanych ze splenomegalią mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
Liczba neutrofilów $< 1,0$ G/l albo liczba PLT < 100 G/l albo stężenie Hb < 10 g/dl na najmniejszej dawce HU pozwalającej na utrzymanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej lub
Niehematologiczne objawy niepożądane stosowania HU, takie jak: owrzodzenia na skórze i śluzówkach albo inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; Hb — hemoglobina

U znacznego odsetka pacjentów terapia IFN α wiąże się jednak z występowaniem objawów niepożądanych, co u 20–25% powoduje konieczność zmiany terapii. Zasadność stosowania IFN α w pierwszej linii leczenia PV pomogą wyjaśnić wyniki dwóch randomizowanych badań służących porównaniu skuteczności IFN α i HU (IFN α 2b v. HU; NCT01259856 oraz monopegylowany IFN α 2b v. HU; NCT01949805). Wstępne analizy prezentowane na konferencji ASH (*American Society of Hematology*) 2016 wskazują na podobną skuteczność IFN α i HU w zakresie częstości CR po 12 miesiącach terapii [29, 30]. Ponadto w przypadku stosowania monopegylowanego IFN α obserwowano istotnie mniej działań niepożądanych w porównaniu z HU.

W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię odpowiednio na IFN α lub HU. Kryteria nietolerancji lub oporności na HU zamieszczono w tabeli 1.4.4 [19].

U osób starszych, powyżej 70. roku życia, można rozważyć podawanie busulfanu [13, 19–21]. Początkowa dawka wynosi zazwyczaj 4 mg/dobę. W przypadku obniżenia liczby PLT poniżej 150 G/l i/lub liczby WBC poniżej 5 G/l należy zmniejszyć dawkę leku do 2 mg/dobę, natomiast zmniejszenie liczby PLT poniżej 100 G/l i/lub WBC poniżej 3 G/l wiąże się z koniecznością odstawienia leku.

W 2014 roku Vannucchi i wsp. [31] opublikowali wyniki randomizowanego badania III fazy (badanie RESPONSE), w którym porównywano skuteczność inhibitora kinazy JAK ruksolitynibu i standardowej terapii (ST) w grupie 222 pacjentów z PV ze splenomegalią, opornych lub nietolerujących HU. W badaniu wykazano znacznie lepszą skuteczność ruksolitynibu niż ST zarówno pod względem kontroli Ht, jak i zmniejszenia objawów ogólnych. Tolerancja leczenia była dobra, jednak u pacjentów leczonych ruksolitynibem częściej obserwowano zakażenia *Herpes zoster* (6% v. 0%). Na podstawie wyników badania RESPONSE ruksolitynib zarejestrowano do terapii chorych na PV, opornych lub nietolerujących HU (IA). Podobne wyniki obserwowano w badaniu RESPONSE 2, do którego włączano pacjentów z PV, opornych lub nietolerujących HU, bez splenomegalii [32].

Mimo normalizacji parametrów morfologii krwi u chorych na PV może się utrzymywać uporczywy świąd. Wskazane są wówczas leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna 20 mg/d.), a także fotochemioterapia PUVA (*psoralen ultra-violet*). Objawy erytromelalgii często znosi ASA; niekiedy do osiągnięcia skuteczności konieczne jest zwiększenie częstości podawania leku do 2 razy/dobę [13, 20].

U wszystkich chorych na PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane.

1.4.7.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie zaproponowane przez ekspertów *European LeukemiaNet* (ELN) w 2009 roku dotyczą odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, molekularnej i histopatologicznej [19]. Odpowiedź kliniczno-hematologiczna uwzględnia Ht, liczbę PLT, liczbę leukocytów, wielkość śledziony i obecność objawów związanych z chorobą. Kryteria ELN mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych. Dotychczas nie udowodniono, że spełnienie warunków CR ma wpływ na OS pacjentów.

1.4.8. Rokowanie

Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwioupuściami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN α) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów po około 10 latach obserwacji, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat [18].

1.4.9. Szczególne sytuacje kliniczne

1.4.9.1. Zakrzepica żył jamy brzusznej

Nowotwory mieloproliferacyjne są częstą przyczyną zakrzepicy w żyłach jamy brzusznej: zakrzepicy żyły wrotnej (PVT, *portal vein thrombosis*), żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari), żył krezki. Należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia zakrzepicy o takiej lokalizacji u chorego bez rozpoznania MPN zawsze powinna być przeprowadzona diagnostyka w kierunku takiego nowotworu, ponieważ u 30–40% jest ona pozytywna. Typowe cechy MPN w morfologii często są w tej grupie pacjentów nieobecne ze względu na współistniejące krwawienie, hipersplenizm lub przewodnienie organizmu [33, 34].

Co istotne, obecność mutacji *JAK2 V617F* jest czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowych w naczyniach jamy brzusznej [35]. Leczenie powikłań zakrzepowych w obrębie

Tabela 1.4.5. Kryteria definiujące ciążę „wysokiego ryzyka” u pacjentki z nowotworem mieloproliferacyjnym (wg [21])

1. Liczba PLT > 1500 G/l
2. Przebyta zakrzepica tętnicza lub żylna
3. Przebyty krwotok
4. Powikłania ciąży w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 1 śmierć prawidłowego morfologicznie płodu ≥ 10. tygodnia ciąży — ≥ 1 przedwczesny poród prawidłowego morfologicznie płodu < 34. tygodnia ciąży spowodowany stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub niewydolnością łożyska — ≥ 3 poronienia < 10. tygodnia ciąży o niewyjaśnionej przyczynie — niewyjaśnione opóźnienie wzrostu płodu — krwotok okołoporodowy wymagający transfuzji w wywiadzie
5. Nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego metodą Dopplera tętnic macicznych w 20. tygodniu ciąży

PLT (*platelets*) — płytki krwi

żył jamy brzusznej polega na podaniu leczniczej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, a następnie na stosowaniu przez resztę życia doustnych antykoagulantów w dawce pozwalającej na utrzymanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) między 2,0 a 3,0. Nierzadko konieczna jest interwencja chirurgiczna (zespoleńia omijające, angioplastyka) [36].

1.4.9.2. Ciąża

U kobiet z rozpoznaniem PV ryzyko poronienia jest około 2-krotnie wyższe niż w zdrowej populacji i wynosi około 30%. Dane literaturowe dotyczące ciąży u kobiet z PV są ograniczone, a zalecenia oparto na opisach niewielkich serii pacjentek (IIIB). Podstawą terapii są krwiouputy i ASA. W przypadku konieczności zastosowania terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest IFN α . Wskazaniem do terapii cytoredukcyjnej jest ciąża „wysokiego ryzyka”. Cechy definiujące ciążę „wysokiego ryzyka” zamieszczono w tabeli 1.4.5 [21, 37]. Przez 6 tygodni po porodzie kobieta powinna otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej.

1.4.10.3. Zabiegi operacyjne

W okresie okołooperacyjnym chorzy na PV są bardziej narażeni na powikłania zarówno zakrzepowe, jak i krwotoczne. Kluczowa dla obniżenia ryzyka tych powikłań jest normalizacja parametrów krwi obwodowej przed zabiegiem operacyjnym [20].

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.* 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.
3. James C., Ugo V., Le Couedic J.P. i wsp. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–1148.
4. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1779–1790.
5. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005; 7: 387–397.
6. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. i wsp. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 459–468.
7. Them N.C., Kralovics R. Genetic basis of MPN: beyond JAK2-V617F. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013; 8: 299–306.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 507–516.
9. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C. i wsp. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood* 2014; 123: 3803–3810.
10. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
11. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
12. Barbui T., Thiele J., Carobbio A. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: 199–202.
13. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2017; 92: 94–108.
14. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i wsp. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2224–2232.
15. Bonicelli G., Abdulkarim K., Mounier M. i wsp. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: A population-based study of 327 patients. *Br. J. Haematol.* 2013; 160: 251–254.
16. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 571–581.
17. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122: 2176–2184.
18. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. i wsp. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera an international study. *Leukemia* 2013; 27: 1874–1881.
19. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
20. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
21. Vannucchi A.M. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica* 2017; 102: 18–29.
22. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. i wsp. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 114–24.

23. Kiladjian J.J., Chevret S., Dosquet C., Chomienne C., Rain J.D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3907–3913.
24. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. i wsp. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with Polycythemia Vera. *Thrombosis* 2011; 2011: 794240.
25. Silver R.T. Are all interferons the same for therapy in polycythemia vera? *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13: 305–306.
26. Kiladjian J.J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117: 4706–4715.
27. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 3065–3072.
28. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5418–5424.
29. Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. *Blood* 2016; 128 (abstrakt 475).
30. Mascarenhas J.O., Prchal J.T., Rambaldi A. i wsp. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2016; 128: 479–479.
31. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. i wsp. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 426–435.
32. Passamonti F., Griesshammer M., Palandri F. i wsp. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017;18:88–99.
33. Smalberg J.H., Arends L.R., Valla D.C., Kiladjian J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4921–4928.
34. Leebeek F.W., Smalberg J.H., Janssen H.L. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. *Neth. J. Med.* 2012; 70: 400–405.
35. Sozer S., Fiel M.I., Schiano T., Xu M., Mascarenhas J., Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood* 2009; 113: 5246–5249.
36. Hoekstra J., Bresser E.L., Smalberg J.H. i wsp. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 2208–2214.
37. Harrison C.N., Robinson S.E. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2011; 25: 261–275.