

Kommentaari artikli „Trombotsütoos suurendab oluliselt pahaloomulise kasvaja riski” kohta

Meriken Ross – Eesti Hematoloogide Selts

Anneli Elme – Eesti Onkoterapia Ühing

Trombotsütoos ehk trombotsüütide arv vereanalüüsis $> 450 \times 10^9/L$ avastatakse sageli juhuleiuna. Enamasti on tegemist hospitaliseeritud patsientidega, samas jõuab osa trombotsütoosiga patsientidest esmaselt just perearsti vaatevälja (1–3). Suurbritannias korraldatud uuringu andmetel avastatakse ligikaudu 1,5–2,2%-l üle 40aastastest perearsti poole pöördunud patsientidest trombotsütoos. Diagnostiliseks katsumuseks võib leid osutada eelkõige seetõttu, et esinevad nii primaarsed kui ka sekundaarsed, füsioloogilised ning patoloogilised trombotsüütide hulka mõjutavad tegurid (1, 4).

Siinne artikkel on koostatud vastusena Eesti Arstis ilmunud publikatsioonile „Trombotsütoos suurendab oluliselt pahaloomulise kasvaja riski” (5). Artikli eesmärk on rõhutada trombotsütoosiga patsiendi diferentsiaaldiagnostilise käsitluse olulisust ning juhtida tähelepanu sellele, millistel alustel on näidustatud edasine konsultatsioon hematoloogiga või onkoloogiga sihipäraste uuringute algatamiseks pahaloomulise kasvaja kahtluse korral.

Trombotsütoosi etioloogia jagatakse kaheks: primaarne ehk luuüdi tasandil tekkinud müeloproliferatiivse (näiteks essentsiaalne trombotsüteemia, tõeline polütsüteemia, primaarne müelofibroos) või -düsplastilise haiguse tõttu ning sekundaarne, mis moodustab 80–90% trombotsütoosi juhtudest ja hõlmab suurt hulka erinevaid

põhjuseid (3, 4, 6, 7). Sekundaarne trombotsütoos tekib organismis endogeense trombopoetiini, interleukiin-6 ja/või teiste tsütokiinide ja katehoolamiinide kontsentratsiooni suurenemise tõttu, mis võib olla seotud ajutise kõrvalekaldega või pikaajalise haigusliku protsessiga (3, 7).

Ajutistest põhjustest on olulised ägeda verekaotuse korral tekkiv trombotsütoos, aga ka akuutse infektsiooni, põletikulise haiguse, trombotsütoopeeniast taastumise või füüsilise koormusega seotud trombotsütoos (3). Pikaajalise haigusliku genesiga seotud sekundaarset trombotsütoosi võivad põhjustada rauavaegusaneemia, hemolüütiline aneemia, aspleenia (splenektoomia järel), soliidtuumorid, kroonilised põletikulised või infektsioossed seisundid (nende hulgas sidekoehaigused, temporaalarteriit, põletikuline soolehaigus, tuberkuloos, krooniline pneumoniit) ning erinevate ravimpreparaatide kasutamise seotud trombotsütoos (sh madalmolekulaarne hepariin, retinoehape, antibiootikumid, klosapiin, adrenaliin, gemtsitabiin, vinka-alkaloidid, kasvufaktorid) (1, 3, 4, 8).

Leides patsiendil esmaselt vereanalüüsidest trombotsütoosi, peab sellele järgnema põhjuse väljaselgitamine vastavalt primaarsete või sekundaarsete etioloogiliste tegurite kahtlusele (4). Käsitlus peab algama põhjalikust anamneesist ja patsiendi kaebuste selgitamisest, sest trombotsüütide arvu suurenemine ise ei ole sümptom, vaid

võib primaarse trombotsütoosi korral tekitada haiguslikke ilminguid (tromboos, veritsusnähud) või avalduda põhihaigusele iseloomulike tunnustena, nagu enamasti on sekundaarse trombotsütoosi korral (4, 7). Lähtudes kliinilisest kahtlusest on soovituslikud järgmised laboratoorsed lisauuringud: perifeerse vere äigepreparaat, põletikumarkerid (C-reaktiivne valk, erütrotsüütide settekiirus), organismi rauavarude hindamine ning teatud juhtudel on kõige olulisemaks hoopis hemogrammi kordamine trombotsüütide arvu jälgimiseks dünaamikas (4).

Jälgimistaktika asjakohasust põhjendab Itaalias korraldatud uuring (9), kus näidati, et 1%-l asümptomaatilistest patsientidest leiti vereanalüüsidest trombotsütoos (uuringus defineeritud kui $> 400 \times 10^9/L$), kusjuures trombotsüütide arv normaliseerus kaheksa kuu jooksul enam kui 92%-l neist patsientidest (9). Uuringus näidati, et suurem trombotsüütide arv ($> 600 \times 10^9/L$) oli tõenäolisemalt seotud persisteriva trombotsütoosiga, samas on teada, et vaid trombotsüütide arvu alusel ei saa eristada primaarset ja sekundaarset trombotsütoosi (1, 9, 10). Suurbritannia andmete alusel on trombotsütoosiga pahaloomulisele kasvajale viitavate sümptomitega patsiendi uurimine vähi suhtes positiivse ennustusjõuga 3%, samas kui asümptomaatilise trombotsütoosiga patsiendi puhul ei ole positiivne ennustusjõud pahaloomulise kasvaja diagnoosimiseks teada (4).

Artikkel „Trombotsütoos suurendab oluliselt pahaloomalise kasvaja riski“ (5) sisaldab seega olulist sõnumit, et vereanalüüsidest tuvastatud trombotsütoos ei tohi jääda tähelepanuta. Samas on siinse artikli autorid, tuginedes eriala-kirjandusele, seisukohal, et onkoloogi konsultatsioon pahaloomalise kasvaja uuringute planeerimiseks ei ole põhjendatud ühekordse trombotsüütide arvu referentsväärtusest suurema tulemuse alusel, kui anamneesi ning objektiivsete parameetrite alusel puudub igasugune pahaloomalise kasvaja kliiniline kahtlus (1, 4). Rõhutada tuleb asjaolu, et eelnimetatud artiklis viidatud ning Kanadas läbiviidud retrospektiivses kohortuuringus (11) töid autorid välja, et trombotsütoos siiski ei pruugi suurendada pahaloomalise kasvaja kujunemise riski, vaid võib olla tekkinud sekundaarse muutusena maliigsele protsessile organismis (11). Uuringu ülesehitusest järeldub, et vereanalüüsidest trombotsüütide arvu suurenemist ei olnud võimalik retrospektiivselt seostada patsientidega, kes pöör-

duisid arsti vastuvõtule kasvajale viitavate kaebustega ning kellel seetõttu võeti ka vereanalüüs (11). Selle info põhjal trombotsütoosi aluseks võttes peavad planeeritavad pahaloomalise kasvaja sõeluuringud asümptomaatilisele patsiendile olema eelkõige tervishoiusüsteemis kulutõhusad ning vastama kasvaja skriiningu tunnustatud printsiipidele (12, 13).

Kokkuvõttes on äärmiselt oluline, et pahaloomaliste kasvaja diagnostika toimuks anamneesi ja objektiivse leiu põhjal tekkinud kliinilise kahtluse alusel, tuginedes laboratoorsele, radioloogilisele ja teistele asjakohastele analüüsidele ning uuringutele. Trombotsütoos ei ole vähi sümptom ning trombotsüütide arvu suurenemine vereanalüüsidest iseenesest ei suurenda pahaloomalise kasvaja tekkimise riski, vaid võib tekkida maliigse haiguse tagajärjel sekundaarse muutusena. Vereanalüüsidest tuvastatud trombotsütoos vajab seetõttu põhjuse selgitamist, jälgimist dünaamikas ning vajadusel, pahaloomalise kasvaja kliinilise kahtluse esinemise

korral hematoloogi või onkoloogi konsultatsiooni.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. *Br J Hosp Med* 2017;78:558–64.
2. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010;149:352–75.
3. Schafer AL. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211–9.
4. Mathur A, Samaranyake S, Storrar NPF, Vickers MA. Investigating thrombocytosis. *BMJ* 2019;366:l4183.
5. Jaal J. Trombotsütoos suurendab oluliselt pahaloomalise kasvaja riski. *Eesti Arst* 2022;101:50.
6. Shen C-L, Hsieh T-C, Wang T-F, Huang W-H, Chu S-C, Yi-Feng Wu, et al. Designing a scoring system for differential diagnosis from reactive thrombocytosis and essential thrombocytosis. *Front Med* 2021;8:736150.
7. Sulai NH, Tefferi A. Why does my patient have Thrombocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:285–301, viii.
8. Vo QT, Thompson DF. A Review and assessment of drug-induced thrombocytosis. *Annals of pharmacotherapy* 2019; 53:523–36.
9. Ruggeri M, Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocytosis in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med* 2003;139:470–5.
10. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;1:363–70.
11. Giannakeas V, Narod SA. Incidence of cancer among adults with thrombocytosis in Ontario, Canada. *JAMA Network Open* 2021;4:e2120633.
12. Pinsky PF. Principles of cancer screening. *Surg Clin North Am* 2015; 95:953–66.
13. Ratushnyak S, Hoogendoorn M, van Baal PHM. Cost-effectiveness of cancer screening: health and costs in life years gained. *Am J Prev Med* 2019;57:792–9.

Vastuseks kommentaaridele erialauudise „Trombotsütoos suurendab oluliselt pahaloomalise kasvaja riski“ kohta

Jana Jaal – TÜ ja TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts

Ajakiri Eesti Arst avaldab regulaarselt lühikesi erialauudiseid. Erialauudiste näol ei ole tegemist põhjaliku uurimistööga või ülevaatega, vaid selles rubriigis refereeritakse enamasti ühte eriala aspektist olulist avaldatud artiklit. Kindlasti ei ole erialauudisele juurde lisatud lühike kommentaar põhjalik ja kõiki aspekte kirjeldav, vaid pigem tähelepanu juhtiv.

Kindlasti väärrib trombotsütoosi ja vähi seoste teema põhjalikku

kajastamist. Seda enam, et praeguseks on avaldatud ka rohkem täiendavat informatsiooni.

Nii näiteks on 2022. aasta alguses avaldatud põhjalik analüüs „Analysis of Platelet Count and New Cancer Diagnosis Over a 10-Year Period“ (1). Nimetatud juhtkontrolluuringusse kaasati 8 917 187 inimest, kellel oli andmeid ühe või enama rutiinse vereanalüüsi kohta ajavahemikus 01.01.2007–31.12.2017 ning keda jälgiti kuni 31.12.2018. Juhud oli

isikud, kellel diagnoositi jälgimisperioodil pahaloomaline kasvaja. Üks juht sobitati 3 kontrolliga, võttes aluseks soo, vanuse ja tervishoiuteenuste kasutamise mustrid. Uuringu raames jaotati nii juhud kui ka kontrollid ühte viiest kategooriast, mis baseerusid soost ja vanusest sõltuvatel trombotsüütide arvu jaotusel populatsioonis: väga madal (≤ 10 pertsentiili), madal (> 10 kuni 25 pertsentiili), keskmine (> 25 kuni < 75 pertsentiili),

kõrge (75 kuni < 90 pertsentiili) ja väga kõrge (\geq 90 pertsentiili). Šansside suhteid hinnati erinevate pahaloolumuliste kasvajat löikes iga trombotsüütide taseme kategoria jaoks kuni 10 aasta jooksul pärast esmast vereanalüüsi.

Üle poolte (55,8%) uuringusse kaasatud inimestest olid naissoost, esimese vereanalüüsi aegne mediaanvanus oli 46,4 aastat. Uuringusse kaasatud inimeste hulgas diagnoositi jälgimisperioodi jooksul pahaloolumuline kasvaja 495 341-l (5,6%). Enim diagnoositi soliidtuumoreid (ca 4,8%), vähem hematoloogilisi pahaloolumulisi kasvajaid (ca 0,7%). Väga kõrge versus keskmise trombotsüütide taseme võrdluses

oli soliidtuumori diagnoosimise šansside suhe 6 kuu jooksul enne kasvaja diagnoosimist 2,32 (95% uv 2,28–2,35). Väga kõrge trombotsüütide tase oli seotud jämesoolevähiga (4,38; 95% uv 4,22–4,54), kopsuvähiga (4,37; 95% uv 4,22–4,53), munasarjavähiga (4,62; 95% uv 4,19–5,09) ja maovähiga (4,27; 95% uv 3,91–4,66).

Kokkuvõttes näitas juhtkontrolluuring, et trombotsüütide arvu suurenemine on seotud suurema pahaloolumulise kasvaja riskiga mitmete soliidtuumorite puhul. Veelgi enam, uurijad leiavad, et trombotsüütide taseme tõus võib olla mõnede pahaloolumuliste kasvaja haigustunnuseks.

Vähi varajane avastamine on äärmiselt tähtis. Siinjuures on lisaks sõeluuringutele kandev roll esmatasandil, et kõik võimalikud juhud saaksid tuvastatud nii vara kui võimalik.

Eeltoodust lähtudes teen Eesti Arsti teadustoimetajana ettepaneku kirjutada koostöös erinevate pahaloolumuliste kasvajat diagnostika ja raviga tegelevate spetsialistidega teemakohase juhise (koolitusartikli) trombotsütoosiga haigete käsitluseks esmatasandil.

KIRJANDUS

1. Giannakeas V, Kotsopoulos J, Cheung MC, et al. Analysis of platelet count and new cancer diagnosis over a 10-year period. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2141633. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41633. PMID: 35015064; PMCID: PMC8753503.

Kombineeritud ravi esetimiibi ja statiiniga on aterosklerootilise südameveresoonehaigusega patsientidel LDL-kolesterooli sisalduse vähendamiseks tõhus

Suurtes annustes statiinravi alternatiiviks vere LDL-kolesterooli sisalduse korrigeerimisel on kombineeritud ravi esetimiibi ja statiiniga tavaannustes. Vähe on andmeid selle ravikombinatsiooni tõhususe kohta pikema aja vältel.

Lõuna-Koreas korraldatud uuringus juhuslikustati aterosklerootilise kardiovaskulaarhaigusega uurimiselused 2 rühma: kombineeritud ravi rühma kuulus 1894 patsienti, kellele ordineriti rosuvastatiini 10 mg ja esetimiibi

10 mg; suures annuses statiinravi rühma kuulus 1886 patsienti, kellele ordineriti rosuvastatiini 20 mg. Vaatlusperiood oli 3 aastat, mille vältel jälgiti uurimiselustel vere LDL-kolesterooli sisaldust ning järgmiste tüsistuste esinemist: kardiovaskulaarne surm, raske kardiaalne tüsistus või mitteletaalne insult.

Jälgimisperioodi vältel registreeriti tüsistusi 9,1%-l kombineeritud ravi rühma ning 9,9%-l suures annuses statiinravi rühma patsientidest. Vere LDL-kolesterooli eesmärkväärtus – 70 mg/dL ehk 1,8 mmol/L – saavutati kombineeritud ravi rühmas eri aastatel vastavalt 73%-l, 75%-l ja 72%-l patsientidest, suures annuses statiinravi rühma patsientidel vastavalt 55%-l, 60%-l ja 58%-l.

Ravi katkestas või pidi määratud ravimite annuseid vähendama 4,8% kombineeritud ravi ja 8,2% suures annuses statiinravi saanud patsientidest.

Uuring kinnitab, et kombineeritud ravi tavaannustes esetimiibi ja statiiniga pikema aja vältel vere LDL-kolesterooli sisalduse korrigeerimiseks aterosklerootilise kardiovaskulaarhaigusega patsientidel ei ole vähem tõhus ja on paremini talutav kui monoteeraapia suures annuses statiiniga.

REFEREERITUD

- Kim K-B, Hong S-J, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;10349:380–90.

LÜHIDALT