

Získané trombofílie ako etiologické činitele včasných tehotenských strát

Simonidesová M¹, Šimko J², Martišová M³, Holomáň K⁴

¹Gynekologicko-pôrodnické oddelenie NsP Považská Bystrica,

²Gendiagnostica Bratislava s.r.o., Laboratórium molekulárnej biológie,

³Klinika hematológie a transfúziológie SZU, LFUK a UNB Bratislava,

⁴II. Gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a UNB Bratislava

Transfúze Hematol. dnes, 19, 2013, No. 3, p. 170–179

SÚHRN

Získané trombofílie sú jednou z príčin potratov vo včasnom období gravidity. Podkladom týchto strát však nie je trombogénny potenciál získaných trombofílií, ale ich schopnosť negatívne vplývať na implantáciu, placentáciu či včasný vývoj embrya. Antifosfolipidový syndróm je najčastejšou získanou trombofiliou v gravidite. Pre svoj protrombotický potenciál do širšej skupiny získaných trombofilných stavov možno zaradiť aj BCR/ABL negatívne myeloproliferatívne neoplázie; pravú polycytémiu a esenciálnu trombocytemiu. Ich výskyt v tehotenstve je raritný, avšak relatívne často spojený s nepriaznivým výsledkom gravidity a zvýšeným výskytom maternálnych komplikácií. Autori prinášajú súhrn základných poznatkov o týchto patologických jednotkách a prehľad publikácií venujúcich sa ich vzťahu k včasným potratom.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

získaná trombofília, antifosfolipidový syndróm, pravá polycytémia, esenciálna trombocytemia, potrat

SUMMARY

Simonidesová M, Šimko J, Martišová M, Holomáň K

Acquired thrombophilias as a cause of early pregnancy losses

Acquired thrombophilias are one of the causes of early miscarriages. The basis of these early pregnancy losses lies not in their thrombogenic potential, but in their ability to induce failure of implantation, placentation or embryonic development. Antiphospholipid syndrome is the most frequent acquired thrombophilia in pregnancy. Due to their pro-thrombotic potential, BCR/ABL negative myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera and essential thrombocythemia, may be included in a wider group of acquired thrombophilic states. Their occurrence is rare in pregnancy, but it is relatively frequently associated with unfavourable outcomes of pregnancy and higher maternal complications. The authors offer a summary of basic knowledge relating to these nosological entities and an overview of literature regarding the relationship between acquired thrombophilic states and early pregnancy loss.

KEY WORDS

acquired thrombophilia, antiphospholipid syndrome, polycythemia vera, essential thrombocythemia, miscarriage

ÚVOD

V posledných rokoch sa dozvedáme o stále početnejšej skupine skúmaných trombofilných stavov, ktoré sa dávajú do súvisu s opakovanými tehotenskými stratami. Intenzívne sa skúmajú najmä hereditárne podmienené prokoagulačné a hypofibrinolytické mutácie. Zatiaľ čo ich vplyv na vaskulárne komplikácie gravidity zostáva kontroverzný, príčinná súvislosť medzi prítom-

nosťou antifosfolipidových protilátok a habituálnymi potratmi bola akceptovaná (1). Jedným z klinických diagnostických kritérií antifosfolipidového syndrómu (APS) je výskyt minimálne troch včasných potratov do 10. týždňa tehotenstva (2), t. j. ešte v období, keď sa zakladajú spojenia medzi maternálnym artériovým systémom a intervilóznymi priestormi (3). Z toho vyplýva, že APS negatívne ovplyvňuje graviditu aj na úrovni

inej ako abnormálnej tvorby trombov v placente. Ak hovoríme o získaných trombofiliách s nepriaznivým vplyvom na graviditu, nemožno opomenúť hemato-logické neoplázie; pravú polycytémiu a esenciálnu trombocytémiu.

BCR/ABL NEGATÍVNE MYELOPROLIFERATÍVNE NEOPLÁZIE

Myeloproliferatívne neoplázie (MPN) sú skupinou nádorových ochorení vznikajúcich transformáciou kmeňovej hematopoetickej bunky v kostnej dreni so vznikom patologického klonu (4, 5). Dôsledkom je proliferácia jednej alebo viacerých dreňových línií. Hematopoéza je efektívna s vyplavovaním zreých buniek do periférie. Hypercelularita kostnej drene v pokročilejších fázach ochorenia je bežne vystriedaná myelofibrózou a organomegáliou v dôsledku extramedulárnej hematopoézy. Výsledkom je dreňové zlyhanie, prípadne dochádza k transformácii ochorenia do leukémie (4, 6).

V závislosti od prítomnosti Philadelphia 1 chromozómu (Ph¹), resp. BCR/ABL génu sa myeloproliferatívne neoplázie rozdeľujú na dve základné skupiny. Najčastejšie BCR/ABL negatívne ochorenia sú pravá polycytémia (*polycythaemia vera*, PV), esenciálna trombocytémia (ET) a primárna myelofibróza (PMF) (5), ktoré sa označujú aj ako Ph¹-negatívne (Ph¹-) klasické MPN (7). Spoločným rysom týchto troch jednotiek je možnosť výskytu bodovej mutácie v gène pre Janus-2-tyrozínovú kinázu (JAK2) v exóne 14, ktorá spôsobuje zámenu valínu za fenylalanín v pozícii 617 sledu aminokyselín polypeptidového reťazca (5, 6, 7, 8). Ide o získanú mutáciu (*gain-of-function mutation*) (9), ktorá podporuje proliferáciu hematopoetickej bunky a zvyšuje jej schopnosť prežiť (8, 10). Mutácia JAK2 V617F nie je kauzálna pre vznik BCR/ABL negatívnych MPN, avšak potvrdzuje klonalitu ochorenia (11). Je prítomná približne u 95 % pacientov s PV, 60 % s ET a 50–60 % s PMF (5, 12).

Etiológia Philadelphia 1 chromozóm negatívnych myeloproliferatívnych neoplázií zostáva nejasná. V klinickom obraze pravej polycytémie a esenciálnej trombocytémie dominujú artériové a venózne trombózy, pričom ich vyššie riziko, najmä v artériovom riečisku, bolo popísané u pacientov s JAK2 V617F mutáciou (7, 13). Krvácavé komplikácie sú zriedkavejšie, väčšinou až keď počet trombocytov prekročí 1000 x 10⁹/l (4, 7). Na diagnózu môžu upozorniť mikrovaskulárne okluzívne symptómy (cefalea, závrate, poruchy zraku, distálne parestézie). PV a ET sa môžu vyvinúť do myelofibrózy, u minority pacientov dochádza k transformácii do akútnej myeloblastovej leukémie (7, 13).

Vďaka protrombotickému pôsobeniu možno pravú polycytémiu a esenciálnu trombocytémiu radiť do skupiny získaných trombofilií. Ich výskyt v tehotenstve je raritný (4), pričom okrem venózneho tromboembolizmu predstavujú pre graviditu riziko vaskulárnych komplikácií (14).

Primárna myelofibróza je ochorením stredného a vyššieho veku. Jej prevalencia v reprodukčnom období u žien dosahuje len 0,02–0,06/100 000 (15). Najmä preto údaje o graviditách s ňou spojených sú publikované prakticky iba vo forme kazuistik. Tulpule et al. (2008) publikovali správu o graviditách vlastných pacientok s PMF (16), súčasťou ich práce bol aj súhrn ďalších dvoch kazuistik (17, 18). Z ôsmich tehotenstiev boli štyri nežiaduco ukončené (jedno v prvom trimestri), ostatné štyri úspešne zavŕšené pôrodom živého plodu. Trombóza v gravidite nebola pozorovaná, v dvoch graviditách popísané placentárne infarkty vedúce k intrauterinnej smrti plodu, v druhom prípade k intrauterinnej rastovej retardácii (16, 17, 18).

PRAVÁ POLYCYTÉMIA

Polycythaemia vera (PV) je podmienená klonálnou expanziou pluripotentnej kmeňovej hematopoetickej bunky, ktorá sa diferencuje do všetkých radov, s prevahou erytrocytového (4). Diagnóza sa stanovuje na podklade WHO kritérií (2008), ktoré sú rozdelené na veľké a malé. Veľkým kritériom je:

1. zvýšenie hladiny hemoglobínu nad 185 g/l u mužov, resp. 165 g/l u žien alebo zvýšenie hemoglobínu nad 170 g/l u mužov a 150 g/l u žien pri súčasnom zvýšení celkovej erytrocytovej masy nad 25 %;
2. dôkaz mutácie JAK2 V617F alebo inej funkčne podobnej mutácie (napr. mutácie v exóne 12. génu pre JAK2).

Medzi malé kritéria patria:

1. typický histologický obraz (pre PV) vzorky získanej trepanobiopsiou kostnej drene,
2. hladina sérového erytropoetínu pod referenčný rozsah,
3. dôkaz autonómneho rastu erytroidných progenitorov *in vitro*.

K možnému vysloveniu diagnózy PV je potrebné splnenie dvoch veľkých a jedného malého alebo jedného veľkého a dvoch malých kritérií (19).

Len 15 % pravých polycytémií je diagnostikovaných u pacientov vo veku pod 40 rokov. V reprodukčnom období u žien je incidencia PV 0,04 na 100 000 pre vek 20–34-ročných, resp. 0,25 na 100 000 pre 35–39-ročné. V tehotenstve je plod matiek trpiacich polycythaemia vera ohrozený stratou počas všetkých troch trimestrov,

intrauterinnou rastovou retardáciou (IUGR) a prematuritou (20). Najčastejšou komplikáciou je prvotrimestrový potrat, ukončuje 21–31 % všetkých tehotenstiev pri prítomnosti PV (20, 21). Matka má zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu s možnou embolizáciou do pľúc, preeklampsie a postpartálneho krvácania (20).

Robinson et al. (2005) sledovali vo svojom súbore 18 tehotenstiev od ôsmich pacientok s pravou polycytémiou. Signifikantne vyšší podiel živonarodených detí bol v skupine pacientok liečených podľa predefinovaného protokolu (aspirín 75 mg denne, indikovaná venepunkcia, u rizikových pacientok interferón alfa, v šestonedeli nízkomolekulárny heparín) ($p = 0,0017$) (20).

Podľa doporučení European LeukemiaNet (ELN) u tehotných pacientok s PV je potrebné udržať hematokrit pod 45 % (22). Najjednoduchším spôsobom je venepunkcia, modernejším spôsobom je erytrocytaferéza (4). Indikované je podanie aspirínu v nízkej dávke počas tehotenstva a profylaktická dávka nízkomolekulárneho heparínu (*low molecular weight heparin*, LMWH) v šestonedeli. Ak sú v anamnéze pacientky údaje o závažných tehotenských komplikáciách, resp. trombotická príhoda, podáva sa LMWH aj počas gravidity. V prípade závažného krvácania (vysadiť aspirín) alebo hladiny trombocytov nad $1500 \times 10^9/l$ je k zváženiu terapia interferónom alfa (22).

ESENCIÁLNA TROMBOCYTÉMIA

Esenciálna trombocytémia (ET) je charakterizovaná trvalým zvýšením počtu trombocytov podmieneným autonómnou klonálnou proliferáciou megakaryocytov v kostnej dreni. Ide o izolovanú proliferáciu megakaryocytov, ktoré vykazujú abnormality a narušenie funkcie. Pre diagnózu WHO vyžaduje splnenie všetkých štyroch kritérií:

1. trvalé zvýšenie počtu trombocytov nad $450 \times 10^9/l$;
2. charakteristický (pre ET) histologický obraz vzorky získanej trepanobiopsiou kostnej drene;
3. neprítomnosť diagnostických kritérií pravej polycytémie, primárnej myelofibrózy, chronickej myeloidnej leukémie, myelodysplastického syndrómu, alebo inej myeloidnej leukémie (pri absencii klonálneho markeru je potrebné vylúčiť aj sekundárne príčiny trombocytózy);
4. dôkaz prítomnosti mutácie JAK2 V617T alebo iného klonálneho markeru (19).

Odhadovaná ročná incidencia esenciálnej trombocytémie je 0,65–2,5/100 000 jedincov (22). Približne 20 % pacientov s ET má menej ako 40 rokov (23), pričom dvakrát častejšie sa vyskytuje u žien ako u mužov (8). Aj keď je výskyt ET v tehotenstve raritný, stretávame sa s ním častejšie pri porovnaní s pravou polycytémiou

(14), vzhľadom k nižšiemu priemernému veku pacientov (13) a celkovo vyššou prevalenciou esenciálnej trombocytémie (24). U pacientok s ET nie je tehotenstvo kontraindikované (25). Avšak koncepciu je potrebné plánovať, upraviť, príp. nastaviť terapiu a vyšetriť panel trombofílií vzhľadom k možnej potenciácii protrombotického rizika či rizika vzniku iných tehotenských komplikácií, resp. prípadnej potrebe individuálnej terapeuticko-terapeutickej intervencie. Taktiež je nutné poučiť pacientku o zvýšenom riziku materských a fetálnych komplikácií (8, 25).

Esenciálna trombocytémia predstavuje zvýšené riziko potratu, intrauterinnej straty plodu, intrauterinnej rastovej retardácie, predčasného pôrodu, preeklampsie a abrupcie placenty (8). Najčastejšou komplikáciou gravidity pri ET je prvotrimestrový potrat. Takto nepriaznivo ukončuje až tretinu všetkých ET tehotenstiev (8, 25), pričom si zatiaľ nevieme presne vysvetliť jeho patofyziologický mechanizmus (26). Predpokladá sa, že podstatou sú placentárne mikrofarkty podmienené zvýšenou náložou trombocytov či ich aktiváciou a/alebo protilátkami navodené placentárne poškodenie a/alebo sú príčinou trombocytové rastové faktory (*platelet-derived growth factors*, PDGF).

Ostatné menované komplikácie sa u pacientok s ET vyskytujú vzácné. Výskyt komplikácie v jednej gravidite u konkrétnej pacientky, nemusí znamenať rovnaké postihnutie aj v tehotenstvách následných. Potrebné je taktiež myslieť na akcelerované riziko trombózy v gravidite, hemorágie sú zriedkavejšie (8, 23).

V dôsledku kontroverzných výsledkov viacerých štúdií je vplyv mutácie V617F génu JAK2 na výsledok gravidity a priebeh šestonedelia nejasný (24, 25, 26). Ukazuje sa taktiež, že počet trombocytov prekonceptne ani terapia aspirínom neovplyvňuje riziko vzniku prvotrimestrových potratov pri ET (23, 25). Gangat et al. (2009) naopak popisuje priaznivý efekt aspirínu na výskyt potratov v svojom súbore 36 žien (63 gravidít) s ET. Percento tehotenských strát v skupine 24 pacientok na terapii aspirínom v prvom trimestri bolo 21 % v porovnaní so 75 % u 12 pacientok bez terapie ($p = 0,002$) (24). V štúdii Passamonti et al. (2007) ani pridružený trombofílny stav (mutácia FV Leiden, mutácia génu pre protrombín FII G20210A, mutácia génu pre metyléntetrahydrofolátreduktázu, hyperhomocysteinémia, antifosfolipidové protilátky) k ET signifikantne nefiguroval ako rizikový faktor pre vznik tehotenských komplikácií (potrat, intrauterinná smrť plodu, IUGR, preeklampsia, artériová hypertenzia) (25).

Terapia ET v gravidite závisí od viacerých faktorov. U pacientok s nízkym rizikom (bez predchádzajúcich ET komplikácií v anamnéze, neprítomnosť vrodených

trombofílií ani kardiovaskulárných rizikových faktorov, vek pod 35 rokov, počet trombocytov pod hodnotou $1000 \times 10^9/l$) postačuje len sledovanie, príp. nízka dávka aspirínu a v šestonedelí aspirín s nízkomolekulárnym heparínom. Pacientky s vysokým rizikom vyžadujú liečbu interferónom alfa a LMWH, príp. s aspirínom a adekvátnu profylaxiu v šestonedelí (8). Pri intolerancii interferónu je možné v gravidite indikovať anagrelid, ktorý redukuje veľkosť i ploviditu megakaryocytov (4). Samozrejmosťou je intenzívna observácia pacientky (zahŕňajúca pravidelný monitoring krvného tlaku a krvného obrazu) a plodu (8).

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM

Antifosfolipidový syndróm je najčastejšou príčinou získanej trombofílie v gravidite (27), avšak našťastie u veľkej väčšiny pacientok aj úspešne terapeuticky ovplyvniteľnou (28, 29). Aj keď na jeho možnú prítomnosť často upozorní predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), pacienti s APS sú ohrození najmä trombotickými príhodami (60 % venózne trombózy, 30 % cieвне mozgové príhody, 10 % iné artériové trombózy), menej sklonom ku krvácaniu (30, 31).

Antifosfolipidový syndróm je nezápalové autoimunitné ochorenie charakterizované artériovými a/alebo venóznymi trombózami, prítomnosťou antifosfolipidových protilátok v plazme pacienta, opakovane predčasne ukončenými graviditami a trombocytopéniou (32, 33, 34). V rámci definície APS viacerí autori uvádzajú jeho súvislosť aj s inými vaskulárnymi komplikáciami gravidity ako preeklampiou, prematuritou, intrauterinnou rastovou retardáciou plodu, abrupciou placenty, intrauterinnou smrťou plodu, HELLP (hemolysis, elevated liver function tests, low platelet count) syndrómom (33, 35, 36).

Antifosfolipidové protilátky (aPL) sú heterogénnou skupinou približne dvadsiatich autoprotilátok (28, 37) namierených proti makromolekulárnym proteínom viazaným na negatívne nabité, väčšinou fosfolipidové povrchy (kofaktor dependentné aPL), alebo sa viažu priamo na fosfolipidy (kofaktor independentné aPL). Ako kofaktory môžu slúžiť β_2 -glykoproteín I, protrombín, kininogén s vysokou či nízkou molekulovou hmotnosťou (38). Príčina vzniku aPL nie je známa (34). Najčastejšie sa poukazuje na infekcie, ktorých vyvolávatelia sa upodozrievajú z indukcie tvorby antifosfolipidových protilátok (napr. Borrelia, Pneumococcus, Cytomegalovírus, HIV vírus, niektoré parazity a kvasinky, a i.).

U zdravých darcov krvi bola stanovená prevalencia aPL medzi 4,5 a 9,5 % (39, 40). Medzi fyziologickými graviditami sa odhaduje frekvencia výskytu aPL na 2 % (41). U 15–20 % žien s opakovaným potratmi nachádza-

me aPL (42, 43, 44). Ak takáto žena nie je liečená, riziko ďalšieho potratu dosahuje až 80–90 % (45). S adekvátnou antitrombotickou liečbou sa počet živonarodených detí u žien pozitívnych na aPL a opakovanými spontánnymi potratmi v anamnéze dokáže zvýšiť na 80 % (46). Kupferminc (2004) udáva, že väčšina spontánnych potratov u žien s pozitívnymi aPL sa odohráva v I. trimestri po zahájení srdcovej akcie plodu (44). Rai et al. (1995) pozorovali prítomnosť fetálnej srdcovej aktivity u 86 % žien s APS s opakovanými potratmi v porovnaní len s 43 % žien bez tohto syndrómu ($p < 0,01$) (45). Naopak Bulíková a Crha (2004) popisujú ako typický nález pri antifosfolipidovom syndróme straty v pokročilejších fázach gravidity, t. j. po 10. týždni (37).

Komplikácie gravidity indukované antifosfolipidovým syndrómom

Prejavy antifosfolipidového syndromu sa v gravidite vždy zhoršia. Tehotenstvo môže predstavovať aj obdobie prvej manifestácie tohto ochorenia. Klinici musia myslieť u gravidných pacientok s APS aj na možný rozvoj autoimunitnej trombocytopenie s krváčovými prejavmi (31).

Komplikácie gravidity pri antifosfolipidovom syndróme sú podmienené jednak protrombotickým efektom antifosfolipidových protilátok s indukciou tvorby trombov vo fetoplacentárnej jednotke (trombogénny patologický mechanizmus), jednak vplyvom niektorých subtypov aPL na inváziu a diferenciáciu trofoblastu (netrombogénny patologický mechanizmus).

Trombogénny patologický mechanizmus potratu vyvolaný antifosfolipidovými protilátkami

Väzba antifosfolipidových protilátok (aPL) na povrch bunkových zložiek krvného zrážania a schopnosť ovplyvniť určité zložky koagulačnej kaskády je podstatou ich patologického protrombotického účinku.

Antifosfolipidové protilátky sú schopné aktivovať trombocyty a endotel s uvoľnením prokoagulačných faktorov a adhezívnych molekúl, resp. znížiť aktiváciu inhibítorov koagulácie. Môžu taktiež reagovať s vrstvou heparánov, ktoré na povrchu endotelu inhibujú protrombín. Ovplyvnením procesu apoptózy môžu aPL rezultovať v abnormálnu proliferáciu endotelu. aPL ďalej aktivujú komplement a narušajú proces fibrinolýzy. V kaskáde sa následne aktivujú aj leukocyty s ďalšou akceleráciou trombofílie (31, 34, 37, 38). Abnormálny proces nadmerného intravaskulárneho krvného zrážania vo fetoplacentárnej jednotke môže byť podkladom reprodukčnej straty.

Netrombogénny patologický mechanizmus potratu vyvolaný antifosfolipidovými protilátkami

Štúdie v posledných rokoch popisujú okrem protrombotického potenciálu aj negatívne ovplyvnenie gravidity antifosfolipidovými protilátkami prostredníctvom ich patologického pôsobenia na placentáciu a rozvoj trofoblastu.

Quenby et al. (2005) vyšetrovali riziko vzniku trombózy v dvoch skupinách po 141 žien s opakovanými potratmi. Jedna skupina mala súčasne APS, u druhej skupiny bola príčina opakovaných abortov neznáma. Incidencia trombózy bola podobná v oboch skupinách ($p = 0,18$). Jedným z možných vysvetlení je, že subtypy aPL asociované s trombózou sú odlišné od subtypov spôsobujúcich opakované potraty (47). Zdá sa, že anti- $\beta 2$ -glykoproteín I protilátky sú častejšie asociované s trombózou (48). Viacerými štúdiami bola preukázaná súvislosť medzi autoprotilátkou proti annexinu V a opakovanými potratmi (49, 50). Dokonca sa ukazuje, že rôzne typy aPL môžu byť asociované

s opakovanými tehotenskými stratami v rôznom gestačnom období (38).

Počas diferenciácie trofoblastu majú trofoblastové bunky negatívny elektrický náboj daný prítomnosťou fosfolipidu fosfatidylserinu (PS) vo vonkajšej vrstve plazmatickej membrány (35, 38). Ak je PS voľne exponovaný na povrchu bunky, stáva sa terčom určitých zložiek koagulačnej kaskády s urýchlením vzniku trombínu. Tak potenciálne zvyšuje riziko cievnej oklúzie s narušením normálneho prietoku placentou. Na odhalené PS sa môžu viazať aj určité aPL. Makrofágy sú schopné takúto bunku rozpoznať a odstrániť ju fagocytózou ako „nežiaducu“, buď väzbou svojho Fc receptora na antifosfolipidovú protilátku viazanú cez kofaktor k fosfatidylserinu alebo priamou väzbou svojho PS receptora na fosfatidylserin. Tak môžu antifosfolipidové protilátky abnormálne vplývať na diferenciáciu trofoblastu až spôsobovať jeho deštrukciu. Samozrejme z toho vyplýva, že fosfatidylserin trofoblastu musí byť chránený pre správny priebeh placentácie. Placentárny antikoagulačný proteín annexin V „zakrýva“ PS na

povrchu trofoblastových buniek, a tým ich chráni a súčasne bráni nadmernej aktivácii trombínu (antitrombotický štít). Na úrovni placentárneho syncytiotrofoblastu tak slúži k zachovaniu odpovedajúceho toku krvi k zabezpečeniu adekvátnej výmeny živín a krvných plynov medzi matkou a plodom.

Určité antifosfolipidové protilátky (antifosfatidylserinové a antikardiopínové) však získali schopnosť vytesniť annexin V z trofoblastového povrchu, a tým vystaviť prokoagulačné membránové miesta s možným rozvojom trombózy (38). Antifosfolipidové protilátky môžu byť namierené aj priamo proti annexinu V (antiannexinové protilátky, aANX). Di Simone et al. (2001) vo svojej *in vitro* štúdii demonštrovali schopnosť monoklono-

Tab. 1 Revidované triediace kritéria pre antifosfolipidový syndróm (2006) (2).

Klinické kritéria	Príznaky
Vaskulárne trombózy	≥ 1 arteriová a/alebo venózna trombóza a/alebo trombóza malých ciev v akomkoľvek tkanive/orgáne potvrdená patričnou zobrazovacou metódou alebo histopatologicky. V histologickom obraze by nemali byť prítomné zápalové zmeny v cievnej stene.
Poruchy tehotenstva	≥ 3 nevysvetliteľné následné samovoľné potraty pred 10. t. t. s vylúčením maternálnych anatomických a hormonálnych príčin, vylúčené maternálne aj paternálne chromozómové príčiny ≥ 1 nevysvetliteľný potrat morfológicky normálneho plodu ≥ 10 . t. t. (morfológia plodu bola dokumentovaná sonograficky alebo priamym vyšetrením) ≥ 1 predčasne narodený morfológicky zdravý novorodenec ≤ 34 . t. t., spojený s eklampiou, ťažkou preeklampiou, alebo insuficienciou placenty
Laboratórne kritéria	Nálezy
Antikardiopínové protilátky	IgG a/alebo IgM izotypu v sére alebo plazme prítomné v strednom alebo vysokom titre (t. j. > 40 GPL alebo MPL, alebo > 99 . percentil), dokázané 2 alebo viackrát v odstupe 12 a viac týždňov, vyšetrené štandardizovanou metódou ELISA
Lupus antikoagulans	dokázané 2 a viackrát v odstupe 12 a viac týždňov detekcia podľa doporučení International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee pre lupus antikoagulans/ fosfolipidovo závislé protilátky) v nasledujúcich krokoch: – dôkaz predĺženia testu závislého od fosfolipidov, – nedochádza ku korekcii normálnou plazmou chudobnou na trombocyty, – skrátenie alebo korekcia testu po pridaní nadbytku fosfolipidov, – vylúčenie iných príčin porúch krvného zrážania (najmä inhibítora FVIII a heparínu)
Anti- $\beta 2$ glykoproteín I protilátky	IgG a/alebo IgM izotypu v sére alebo plazme (titer > 99 . percentil), dokázané 2 alebo viackrát v odstupe 12 a viac týždňov, vyšetrené štandardizovanou metódou ELISA

Vysvetlivky: t. t. – týždeň tehotenstva; GPL – IgG antiphospholipid units/ml (GPL jednotka (unit) zodpovedá 1 $\mu\text{g/ml}$ IgG); MPL – IgM antiphospholipid units/ml (MPL jednotka (unit) zodpovedá 1 $\mu\text{g/ml}$ IgM); Ig – imunoglobulín; ELISA – enzýmová imunoabsorbentná analýza (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay)

vých protilátok proti annexinu indukovať apoptózu syncytiotrofoblastu a znížiť placentárnu sekréciu ľudského chorionového gonadotropínu. Takýmto spôsobom môžu aANX narušiť proces implantácie embrya a nepriaznivo ovplyvniť graviditu (51).

V štúdií publikovanej v roku 2010 Di Simone et al. skúmali vplyv aPL na deciduu. Decidua je maternálna štruktúra, ktorá podlieha aktívnej angiogenéze a prestavbe špirálových artérií. Intaktný rozvoj tohto procesu je nevyhnutný pre správny priebeh implantácie a placentácie. Vo svojej práci zistili, že aPL sú schopné inhibovať angiogézu endometriových endotelových buniek (52).

In vitro štúdiá a štúdiá na myšiacích modeloch poukázali na to, že antikardiolipinové protilátky (aCL) môžu priamo reagovať s predimplantačným embryom, čo môže spôsobiť jeho abnormálnu morfológiu, ale súčasne na materskej strane narušiť proces implantácie (53, 54). Azem et al. (1998) zistili prítomnosť aCL až u 50 % pacientok s abnormálnou morfológiou embrya v porovnaní s 20 % s normálnou morfológiou ($p = 0,001$) (55).

Salmon et Girardi (2008) vychádzali vo svojej práci z hypotézy, že aPL naviazané sa na trofoblastové bunky majú schopnosť aktivovať komplement. Na myšacom modeli demonštrovali schopnosť aPL spúšťať komplement klasickou cestou, čím vznikali štiepne produkty komplementu schopné navodiť placentárne poškodenie a spôsobiť rastovú retardáciu alebo stratu plodu (35). Z experimentu na týchto animálnych modeloch bolo dokázané, že pasívny prenos ľudských aPL viedol vo fetomaternálnej jednotke k excesívnej aktivácii komplementu (56) a aktivácia komplementu u myši bola centrálnym mechanizmom antifosfolipidovými protilátkami navodených fetálnych strát. Ak zabránili aktivácii komplementu, uchránili myši pred tehotenskými stratami navodenými antifosfolipidovými protilátkami (57). Ako hlavný mediátor poškodenia plodu identifikovali C5 zložku komplementu, predovšetkým jej štiepny produkt C5a. Dokázali, že blokovanie interakcie C5a-C5a receptor pôsobí preventívne na tehotenské komplikácie. Na základe týchto pozorovaní predložili koncept vzniku tehotenských komplikácií navodených aPL. Aktivácia komplementovej kaskády klasickou cestou viedla k vzniku štiepných zložiek, z ktorých najmä C5a iniciovala aktiváciu zápalových buniek a trombocytov. Uvoľnenie mediátorov zápalu z takto aktivovaných buniek ďalej spúšťalo komplementovú kaskádu alternatívnou cestou a zvýšilo zápalovú reakciu na maternofetálnom rozhraní. Na úrovni placenty takýto sled procesov a ich ďalšie stupňovanie môže viesť v závislosti od rozsahu k IUGR alebo až k strate plodu.

Salmon et Girardi (2008) na základe svojej štúdie poukázali na to, že zápal môže byť dôležitejším faktorom poškodenia plodu prostredníctvom aPL ako trombóza. Zistili taktiež, že liečba nefrakcionovaným heparínom alebo LMWH je účinná v prevencii aPL indukovaného poškodenia tehotenstva dokonca v dávkach, ktoré dokázateľne neovplyvňujú koaguláciu (35). Na rozdiel od toho, terapia fondaparínom alebo hirudínom (antikoagulanciá bez antikomplementového efektu) nepôsobili v tomto prípade protektívne, napriek tomu, že dosiahli antikoagulačný efekt porovnateľný s heparínom (57) (adekvátna inhibícia faktora Xa a vzostup aPTT) (58). Heparín dokázal inhibovať antifosfolipidovými protilátkami navodenú eleváciu voľného C3a, depozíciu C3b do deciduy a štiepenie C3 *in vitro*. Záverom autori poukázali na to, že samotná antikoagulačná terapia nie je pri liečbe opakovaných potratov navodených prítomnosťou antifosfolipidových protilátok dostatočná a heparín môže zabraňovať vzniku tehotenských komplikácií pri APS skôr inhibíciou komplementového systému ako antikoagulačným efektom (59).

DIAGNÓZA

Diagnóza antifosfolipidového syndrómu je postavená, ak je splnená prítomnosť minimálne jedného klinického a jedného laboratórneho kritéria (tab. 1). Prvýkrát boli diagnostické kritéria antifosfolipidového syndrómu formulované roku 1998 – Sapporo kritéria. Tie boli v roku 2004 pripomienkované na workshope v Sydney pred 11. medzinárodným kongresom o antifosfolipidových protilátkach (*Eleventh International Congress on antiphospholipid antibodies*). Následne boli kritéria revidované a v roku 2006 publikované v *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2).

TERAPIA

Liečba antifosfolipidového syndrómu v priebehu tehotenstva je striktne individuálna. Americká akadémia hrudných lekárov (*American College of Chest Physicians, ACCP*) na 9. konferencii o antitrombotickej terapii a prevencii trombózy (2012) odporučila u pacientok, ktoré spĺňajú kritéria pre diagnózu antifosfolipidového syndrómu s anamnézou troch a viac tehotenských strát antepartálnu aplikáciu profylaktickej alebo intermediarnej dávky nefrakcionovaného heparínu/profylaktickej dávky LMWH spolu s nízkymi dávkami aspirínu (75–100 mg/d) (60).

Podľa doporučených postupov České gynekologicko-porodníckej spoločnosti České lekárske spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně pri antifosfolipidovom syndróme s anamnézou dvoch a viac včasných potratov (do 10. týždňa tehotenstva) je odporúčané podávať od začiatku

gravidity 100 mg kyseliny acetylsalicylovej, resp. od 12. týždňa tehotenstva aj profylaktické dávky LMWH (61).

ZÁVER

Na negatívny vplyv získaných trombofílií na graviditu netreba zabúdať. V prípade diagnózy pravej polycytémie a esenciálnej trombocytémie je potrebné tehotenstvo plánovať, ženu poučiť o možných komplikáciách a individuálne zvoliť adekvátnu terapiu. U žien s opakovanými potratmi je doporučené vyšetriť antifosfolipidové protilátky kvôli poznatku o ich schopnosti narušiť okrem iného i proces implantácie a placentácie.

Zoznam použitých skratiek

aCL –	antikardiolipinové protilátky
aANX –	antianexinové protilátky
aPL –	antifosfolipidové protilátky
aPTT –	aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
APS –	antifosfolipidový syndróm
ET –	esenciálna trombocytémia
F –	faktor
HELLP syndróm –	hemolýza, trombocytopénia, patologicky zvýšené hepatálne testy (hemolysis, elevated liver function tests, low platelet count)
Ig –	imunoglobulín
IUGR –	intrauterinná rastová retardácia (intrauterine growth restriction)
LMWH –	nízkomolekulárny heparin (low molecular weight heparin)
MPN –	myeloproliferatívne neoplázie
Ph1 –	Philadelphia 1 chromozóm
PMF –	primárna myelofibróza
PS –	fosfatidylserin
PV –	pravá polycytémia (polycythaemia vera)
WHO –	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organisation)

Podiel autorov na príprave rukopisu

M. Simoniadesová – príprava prvej verzie rukopisu, práca na revíziách rukopisu

J. Šimko – revízia rukopisu, podnetná komunikácia

M. Martišová – odborná konzultácia, revízia rukopisu

K. Holomáň – odsúhlasenie finálnej verzie rukopisu

LITERATÚRA

1. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55 (5): 360-368.

2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295-306.
3. Ulukus M, Arici A. Recurrent pregnancy losses. *Current Women's Health Reviews* 2007; 3: 217-227.
4. Doubek R, Petrovová D, Kalvodová J, Doubek M. Hematologické malignity v graviditě. *Čes Gynek* 2009; 74 (2): 138-143.
5. Burjanivová T, Marcinek J, Minárik G, et al. Naše skúsenosti s vyšetrením JAK2 mutácií pacientov s myeloproliferatívnymi ochoreniami z trepanobiopického materiálu kostnej drene. *Česk Patol* 2011; 47 (3): 115-117.
6. Campr V. Histologická diagnostika Ph-negatívnych myeloproliferatívnych neoplázií. *Česk Patol* 2011; 47 (3): 84-93.
7. Tóthová E, Kafková A. Súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu esenciálnej trombocytémie (ET) a primárnej myelofibrózy (PMF). *Onkológia* 2012; 7 (6): 396-401.
8. Valera M-C, Parant O, Vayssiere C, Arnal J-F, Payrastre B. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158 (2): 141-147.
9. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131 (2): 208-213.
10. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352 (17): 1779-1790.
11. Marcinek J, Plank L, Szépe P. Zmeny názvoslovia, klasifikácie a diagnostických kritérií myeloproliferatívnych ochorení podľa klasifikácie 2008. *Transfúze Hematol* dnes 2010; 16 (1): 35-41.
12. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1054-1061.
13. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120 (2): 275-284.
14. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 246-252.
15. McNally RJ, Roman E, Cartwright RA. Leukemias and lymphomas: time trends in the UK. *Cancer Causes Control* 1999; 10 (1): 35-42.
16. Tulpule S, Bewley S, Robinson SE, Radia D, Nelson-Piercy C, Harrison CN. The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 2008; 142 (3): 480-482.
17. Taylor UB, Bardeguet AD, Iglesias N, Gascon P. Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 38-39.
18. Gotic M, Cvetkovic M, Bozanovic T, Cemerikic V. Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon. *Srpski Archiv za Celokupno Lekarstvo* 2001; 129: 304-308.
19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. WHO Press, IARC, Lyon, 2008; 439.
20. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The manage-

- ment and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica* 2005; 90 (11): 1477-1483.
21. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS, et al. Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32 (4): 595-614.
 22. Fabris F, Randi ML. Essential Thrombocythemia: past and present. *Intern Emerg Med* 2009; 4 (5): 381-388.
 23. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66 (3): 152-159.
 24. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009; 82 (5): 350-353.
 25. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007; 110 (2): 485-489.
 26. Kaandorp SP, Lauw MN, van der Schoot CE, et al. Prevalence of JAK2V617F mutation in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (12): 2837-2839.
 27. Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (3): 491-507.
 28. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601-611.
 29. Tincani A, Balestrieri G, Danieli E, et al. Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 2003; 36 (1): 27-32.
 30. Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin in Hematol* 2007; 14 (5): 494-499.
 31. Kvasnička J. Autoimunitní trombofilie v žilním systému (antifosfolipidový syndrom). In: Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. 1. vyd. Praha, Grada Publishing a.s., 2003; 58-59.
 32. Kubisz P, a kol. Antifosfolipidový syndróm (APS). In: Kubisz P, a kol. Hematológia a transfuziologie. 1. vyd. Bratislava, Praha, Grada Slovakia, spol. s r.o., 2006; 205-209.
 33. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol and Endocrinol* 2003; 1: 111.
 34. Lazúr J. Antifosfolipidový syndróm. *Interná med* 2008; 8 (10): 527-531.
 35. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008; 77 (1): 51-56.
 36. Subrt I, Ulcova-Gallova Z, Bibkova K, et al. Recurrent pregnancy loss and frequency of eight antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilic factors in Czech women. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59 (3): 193-200.
 37. Bulíková A, Crha I. Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndrom v porodnictví. *Prakt Gyn* 2004; 1: 6-10.
 38. Matsubayashi H. Autoantibodies and coagulation in reproductive medicine. *Reprod Med Biol* 2009; 8 (4): 131-140.
 39. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 209-213.
 40. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990; 20 (3): 231-236.
 41. Shapiro GA. Antiphospholipid syndrome in obstetrics and gynecology. *Semin Thromb Hemost* 1994; 20 (1): 64-70.
 42. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101 (2): 103-106.
 43. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10 (8): 2001-2005.
 44. Kupferminc MJ, Roqué H. Je nosičství trombofilie příčinou časných spontánních potratů v prvním trimestru? *Gynekologie po promoci* 2004; V/VI: 55-58.
 45. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10 (12): 3301-3304.
 46. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55 (1-2): 163-180.
 47. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod* 2005; 20 (6): 1729-1732.
 48. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. β_2 -glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 1, 104 (12): 3598-3602.
 49. El-Gharib MN, Elhawary TM, Elshourbagy SH, Morad MA. Anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2010; 4: 29-33.
 50. Matsubayashi H, Arai T, Izumi S, Sugi T, McIntyre JA, Makino T. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fertil Steril* 2001; 76 (4): 694-699.
 51. Di Simone N, Castellani R, Caliendo D, Carusol A. Monoclonal anti-annexin V antibody inhibits trophoblast gonadotropins secretion and induces syncytiotrophoblast apoptosis. *Biol Reprod* 2001; 65 (6): 1766-1770.
 52. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2010; 83 (2): 212-219.
 53. Stoecker ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (14): 6464-6467.
 54. Tartakovsky B, Bermas BL, Stoecker Z, Shearer GM, Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Hum Reprod* 1996; 11 (11): 2408-2411.
 55. Azem F, Geva E, Amit A, et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39 (3): 161-163.
 56. Hajšmanová Z, Šlechtová J, Šigutová P, Ulčová-Gallová Z. Průběh těhotenství při dlouhodobém podávání nízkomolekulárního heparinu pro opakované těhotenské ztráty. *Čes Gynek* 2008; 73 (5): 278-283.
 57. Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic

ZÍSKANÉ TROMBOFÍLIE A ABORTY

- benefits beyond anticoagulation. J Reprod Immunol 2005; 66 (1): 45-51.
58. Salmon JE. The use of LMWH in pregnancies at risk: new evidence or perception? J Thromb Haemost 2005; 3 (4): 783-785.
59. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. A potential mechanism for therapeutic efficacy of heparin in antiphospholipid antibodies-induced pregnancy loss- inhibition of complement. Nat Med 2004; 10: 1222-1226.
60. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): 691-736.
61. Penka M, Binder T, Dulíček P. Antitrombotické zajištění těhotných žen podle rizika tromboembolické nemoci (TEN)- Doporučený postup. Česká Gynekologie 2013; 78 (Suppl): 34-36.

Doručeno do redakce: 5. 4. 2013

Přijato po recenzi: 20. 5. 2013

MUDr. Mária Simonidesová
 Gynekologicko-pôrodnické oddelenie
 Nemocnica s poliklinikou
 Nemocničná 986
 017 01 Považská Bystrica
 Slovenská republika
 e-mail: msimonidesova@gmail.com

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002

Gemma Gatta, Silvia Rossi, Roberto Foschi et al.

Evaluative Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; National Centre of Epidemiology, Italian National Institute of Health, Rome, Italy; Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Department of Health and Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain et al.

Haematologica 1 May 2013, Vol. 98, No. 5, pp. 744-752

Práce se zabývá studiem a hodnocením dlouhodobých celkových výsledků léčby akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dětí, dospívajících a mladých dospělých, léčených pro ALL v Evropě v letech 1982-2002. Pětileté přežití je tradičním parametrem takového hodnocení. Po této době však přetrvává zvýšené riziko úmrtí (*excess risk*) než u ostatní populace. V práci je použit nový indikátor celkového přežití u dětí, tj. stanovení proporce vyléčených, určené pomocí modelu vyléčení (*Shah A, et al. Childhood leukaemia: Long-term excess mortality and the proportion „cured“*. Br J Cancer, 99 (1): 219-23). K analýze byla použita nejrecentnější data z populačních registrů EURO CARE 4.2-8. Analyzováno bylo 22 886 případů, z nich 21 538 byly děti a 1 348 dospělých. Práce se opírá o standardizované přežití podle věku,

roční pravděpodobnosti přežití u dětí 0-14 roků, určení proporce dětí 3 věkových kategorií, adolescentů a mladých dospělých založené na modelu vyléčení, proporce uzdravených podle věku a období diagnózy, proporce podle evropských regionů a věku pacientů. Získaná data doplňují současné poznatky. Autoři také uvádějí v diskusi několik podstatných limitací a výhledových pohledů na podobné studie. Zásadní pohled na celou problematiku a předložené výsledky má komentář publikovaný ve stejném čísle tohoto časopisu: Cure trends in acute lymphoblastic leukemia: is it time for a revised concept of cure? *Christian Michel Zwaan and Richard Spoto pp. 655-656*.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.