

## 11. Doporučení pro diagnostiku a léčbu Ph – negativních myeloproliferativních neoplazií (esenciální trombocytémie, pravá polycytémie, primární myelofibróza)

Petra Bělohávková, Antonín Hluší, Lukáš Stejskal

Tato doporučení vycházejí z recentně vydané WHO klasifikace myeloidních neoplazií (MPN), doporučení odborníků European Leukemia Net (ELN) a National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Doporučení se zabývají pouze třemi nejvýznamnějšími onemocněními – esenciální trombocytémií (ET), pravou polycytémií (PV), a primární myelofibrózou (PMF).

### 11.1. Esenciální trombocytémie (ET)

#### 11.1. 1 Stanovení diagnózy

Vyšetření pro stanovení diagnózy a diagnostická kritéria dle WHO ukazuje Tabulka 11.1 a 11.2.

Vyšetření pro určení rizika tromboembolických komplikací zobrazuje Tabulka 11.4.

**Tabulka 11.1. Vyšetření pro potvrzení diagnózy ET**

<b>Anamnéza</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>osobní i rodinná anamnéza se zaměřením na krvácivé nebo trombotické komplikace a příčiny reaktivní trombocytózy (viz. Tabulka 11.3. – diferenciální diagnostika trombocytózy)</li></ul>
<b>Fyzikální vyšetření</b>	
<b>Periferní krev</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>krvní obraz + mikroskopicky diferenciální rozpočet leukocytů, morfologie, erytrocytů, retikulocyty,</li><li>biochemický screening – natrium, kalium, chloridy, kalcium, glukóza, urea, kreatinin, kyselina močová, bilirubin celkový, AST, ALT, ALP, GMT, LDH, CRP, celková bílkovina, albumin, metabolismus Fe, vitamin B12, folát, TSH, elektroforéza bílkovin séra, hladina sérových imunoglobulinů - IgG, IgA, IgM,</li><li>při polyglobulii či zvýšených hodnotách hematokritu i hladinu erytropoetinu</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sedimentace erytrocytů,</li> </ul>
<b>Kostní dřeň</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aspirace kostní dřeně k cytologickému vyšetření</li> <li>• trepanobiopsie kostní dřeně (je základní pro stanovení diagnózy)</li> <li>• cytogenetické vyšetření (karyotyp) a FISH (minimálně na <i>BCR::ABL</i>)</li> </ul>
<b>Molekulárně genetické vyšetření (z periferní krve nebo kostní dřeně)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mutace <i>JAK2 V617F</i> – periferní krev - testovat v prvním kole, při pozitivitě není třeba k potvrzení diagnózy dalších molekulárně biologických vyšetření</li> <li>• v případě negativity <i>JAK2V617F</i> a trvající suspekci na ET doplnit vyšetření <i>CALR</i> a <i>MPL</i> mutací</li> <li>• v případě negativity předchozích mutací lze pro potvrzení klonality, upřesnění prognózy onemocnění a rizika další maligní transformace doplnit vyšetření přídatných somatických mutací nejčastěji pomocí NGS (<i>TP53</i>, <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>IDH1/IDH2</i> a <i>SRSF2</i>)</li> </ul>
<b>Sada vyšetření k vyloučení reaktivní trombocytózy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viz. Tabulka 11.3. – Diferenciální diagnostika trombocytózy</li> </ul>
<b>Zobrazovací vyšetření</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sonografie nitrobřišních orgánů (velikost sleziny a jater), individuálně další vyšetření k vyloučení reaktivní trombocytózy</li> </ul>

**Tabulka 11.2. WHO kritéria ET**

<p><b>Velká kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přetrvávající počet trombocytů <math>&gt; 450 \times 10^9/l</math> - nejméně po dobu 2 měsíců</li> <li>2. Histologicky v kostní dřeni proliferace megakaryocytů se zvýšeným zastoupením zvětšených zralých megakaryocytů s hyperlobulovanými jádry*, velmi vzácně – drobný výskyt retikulinových vláken (maximálně grade 1)</li> <li>3. Nález nesplňuje WHO diagnózu PV, PMF, CML, MDS nebo jiných myeloidních neoplazií</li> <li>4. Průkaz klonality choroby – mutace <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> nebo <i>MPL</i></li> </ol>
---

<b>Malé kritérium</b> Přítomnost jiného klonálního markeru, v případě negativity nutno vyloučit reaktivní trombocytózu
<b>Pro diagnózu ET je nutné splnění všech 4 velkých kritérií, nebo 1. - 3. velkého kritéria a malého kritéria</b>

**Tabulka 11.3. Diferenciální diagnostika trombocytózy**

	<b>onemocnění, klinické situace</b>
<b>1. Dlouhodobá - perzistující reaktivní trombocytóza</b>	sideropenie, chronickém krvácení, chronická zánětlivá onemocnění (systémová onemocnění pojiva - morbus Wegener, morbus Crohn, revmatoidní artritida, sklerodermie), chronické infekce (bakteriální, plísňové, TBC), splenektomie, funkční asplenie, hemolytické anémie, malignity (lymfomy, karcinomy – např. plic, GIT, prsu)
<b>2. Krátkodobá reaktivní trombocytóza</b>	přestřelení po léčbě trombocytopenie (idiopatická trombocytopenická purpura, perniciozní anemie), po akutní krevní ztrátě, poléková (růstové faktory, cytostatika, vinca alkaloidy, ATRA, IL-1 $\beta$ , adrenalin), excesivní fyzická zátěž, alergická reakce, akutní pankreatitida
<b>3. Klonální trombocytóza - mimo ET</b>	prepolycytemická fáze PV, prefibrotická fáze PMF, CML, MDS 5q- syndrom a další myeloidní neoplázie, POEMS syndrom

**Tabulka 11.4. Doporučená vyšetření hemostázy**

<b>Základní vyšetření hemostázy</b>	protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), trombinový čas (TT), fibrinogen, D-dimery
<b>K určení rizika trombózy*</b>	deficit proteinů C nebo S, antitrombinu, mutace F V Leiden (G1691A), mutace protrombinového genu (G20210A), lipidy + homocystein

<b>K určení rizika krvácení **</b>	vWF vWF:Ag, vWF RiCo, PFA epi/kol, agregace trombocytů po ADP, epinefrinu, kolagenu, ristocetinu
------------------------------------	--

\* Některé pracovní skupiny uznávají jako rizikový faktor také přítomnost specifických vrozených a získaných trombofilních faktorů (deficit proteinů C nebo S, mutaci F V Leiden (G1691A), mutaci protrombinového genu (G20210A), deficit antitrombinu)

\*\* Počet trombocytů sám o sobě nekoreluje dobře s rizikem trombózy, nicméně vysoký počet trombocytů  $>1500 \times 10^9/l$  je používán jako indikátor zahájení cytoredukční terapie z pohledu zvýšeného rizika krvácení

### 11.1.2 Prognostická stratifikace nemocných s ET

Pacienti s prokázanou ET by měli být v době dg. stratifikováni a léčeni podle rizika tromboembolických komplikací. Základní stratifikace (identická pro nemocné s PV) je zobrazena v Tabulce 11.5.

**Tabulka 11.5. Základní prognostické skóre pro ET, PV s ohledem na riziko trombózy/embolie**

Skupina	Kritéria
Nízké riziko	Věk < 60 let Anamnéza bez trombózy
Vysoké riziko	Věk $\geq$ 60 let Historie trombózy

Další možností stratifikace je použití New-IPSET prognostické skóre, které kromě rizika tromboembolické komplikace upřesňuje i riziko přežití pacientů s ET (Tabulka 11.6).

**Tabulka 11.6. New-IPSET prognostické skóre pro určení pravděpodobnosti přežití pacientů s ET**

Kritérium	0 bodů	1 bod	2 body	HR *
Věk	< 60 let	> 60 let		1,5
Kardiovaskulární rizikové faktory	Ne	Ano		1,56
Předchozí trombóza	Ne		Ano	1,93

<b>Pozit. JAK2V617F</b>	Ne		Ano	2,04
-------------------------	----	--	-----	------

**0 bodů** = nízké riziko - medián přežití neurčen

**1-2 body** = střední riziko - medián přežití 24,5 let

**3-4 body** = vysoké riziko - medián přežití 14,7 let

\* **HR** - hazard ratio = riziko trombózy proti běžné populace

### 11.1.3 Léčba ET

#### 11.1.3.1 Obecné cíle léčby u pacientů s ET

1. Vyhnout se prvnímu výskytu a/nebo recidivě tromboembolických nebo krvácivých komplikací:

- kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce 50-100 mg/den by měla být podávána všem pacientům s ET ve vysokém i nízkém riziku trombotických komplikací, pokud je počet trombocytů do  $1500 \times 10^9/l$  a nemají kontraindikace podání ASA nebo již nastavenou plnou antikoagulační léčbu z jiné indikace.
- zaměřit se na obecná doporučení prevence aterosklerózy: redukce nadváhy, abstinence kouření, tělesný pohyb, kontrola krevního tlaku, glykémie a metabolismu tuků.
- jakékoli kardiovaskulární rizikové faktory by měly být intenzivně řešeny.

2. Léčba nemá působit závažná poškození, snaha minimalizovat riziko zvratu do sekundární akutní leukémie/MDS či post-ET myelofibrózy, tzn. mladším pacientům raději nepodávat dlouhodobě léky potencionálně zvyšující riziko maligní transformace.

3. Kontrolovat případné konstituční symptomy onemocnění.

4. Léčit komplikace (trombózu/ embolii nebo krvácení) - viz. bod Léčba/ prevence komplikací spojených s ET. Přítomnost závažných rizikových faktorů by měla uspíšit nasazení cytoredukční léčby s cílem předejít manifestaci komplikací.

5. Řešit pokud možno s předstihem rizikové situace a vhodnou cytoredukci upravit počet trombocytů (např. invazivní výkony, příprava před operací, těhotenství/porod).

6. Post-ET myelofibróza by měla být léčena jako primární myelofibróza.

### 11.1.3.2 Léčebné schéma u nemocných s ET

Léčebné schéma dle ELN nemocných na základě rizika trombózy/ embolie (Tabulka 11.5.) je uvedeno v Tabulce 11.8.

**Tabulka 11.7. Doporučení ELN pro 1. linii léčby ET**

Skupina	Kriteria	Počet trombocytů x 10 <sup>9</sup> /l	Léčba
Nízké riziko	Věk < 60 let  Anamnéza bez trombózy	450 - 1500	Úprava kardiovaskulárních rizikových faktorů + ASA či jiná antitrombotika
		> 1500	Cytoredukce*
Vysoké riziko	Věk ≥ 60 let a/ nebo Historie trombózy	450 - 1500	Cytoredukce  Úprava kardiovaskulárních rizikových faktorů  ASA či jiná antitrombotika
		> 1500	Cytoredukce

\* U nízkorizikových pacientů může být cytoredukční léčba zvážena v případě přetrvávání konstitučních příznaků spojených s onemocněním nebo progredující splenomegalie, extrémní trombocytémie > 1500 x 10<sup>9</sup>/l\*\* a/nebo u progredující leukocytózy.

### 11.1.3.3 Cytoredukční léčba 1. linie ET

V případech vysoce rizikové ET (Tabulka 11.5) prokázaly HU, INF $\alpha$  a ANG nebo jejich kombinace schopnost vést k hematologické odpovědi. Panel expertů ELN souhlasil s doporučením HU a INF $\alpha$  jako léků 1. linie. Přestože většina odborníků uvedla ANG jako vhodnou volbu pro léčbu 1. linie v ET, panel ELN vzhledem nedostatečnému důkazu non-inferiority ANG s HU a nedostatečnému poměru rizika a přínosu nedoporučil ANG v této indikaci. NCCN doporučení však ANG v 1. linii u nemocných s ET a s vysokým rizikem dle IPSET (Tabulka 11.6) doporučují jako alternativu k HU nebo INF $\alpha$ . Také CZEMP konsensuální doporučení vycházející z klinických zkušeností umožňují použití ANG jako cytoredukční léčbu 1. linie. ANG je v ČR u pacientů s vysokým rizikem v této indikaci registrován a hrazen.

### **11.1.3.3 Cytoredukční léčba 2. linie a alternativní možnosti cytoredukce**

*Anagrelid* – je indikován pro léčbu pacientů s ET ve vysokém riziku, u nichž selhala nebo je neúčinná jiná cytoredukční terapie, či tuto terapii pacient netoleruje. Alternativně může být podán pacientům s vysokým rizikem i jako lék první volby (viz. 1.3.2).

*Ruxolitinib* – JAK 2 inhibitor – není v této indikaci registrován a není tedy hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví. Podání může být zvažováno pro refrakterní formy onemocnění se systémovými příznaky a refrakterní trombocytózou.

*Trombocytferéza* - trombocytferéza představuje možnost rychlé, ale jen krátkodobé korekce extrémní trombocytózy (trombocyty > 1500-2000 x 10<sup>9</sup>/l) u pacientů s ET (případně s trombocytózou u dalších klonálních onemocnění) s aktivním krvácením, s vysokým rizikem závažného krvácení nebo v rámci přípravy před akutním operačním zákrokem.

### **11.1.4 Hodnocení léčebné odpovědi u ET**

Léčebnou odpověď je možno hodnotit stejně jako u PV podle kritérií ELN/ mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu myelofibrózy (IWGNRT) založených na kombinaci hematologické, klinické a molekulární odpovědi.

### **Tabulka 11.8. Hodnocení léčebné odpovědi u ET**

<b>Hodnocení léčebné odpovědi</b>	
<b>Kompletní odpověď</b>	trombocyty $\leq 400 \times 10^9/l$ + žádné symptomy + normální velikost sleziny + leukocyty $\leq 10 \times 10^9/l$
<b>Parciální odpověď</b>	není kompletní odpověď + trombocyty $\leq 600 \times 10^9/l$ nebo pokles trombocytů o $> 50 \%$ proti vstupním hodnotám
<b>Žádná odpověď</b>	není léčbou dosaženo ani parciální odpovědi
<b>Progrese</b>	transformace do PV, post-ET myelofibrózy, MDS, sAML
<b>Molekulární odpověď</b>	lze hodnotit jen u pacientů s prokázanou genetickou abnormalitou odběr se standardně provádí z periferní krve hodnotí se bez ohledu na klinický průběh a hodnoty KO
<b>Kompletní molekulární odpověď – CMR</b>	vymizení preexistující genetické abnormality
<b>Parciální molekulární odpověď – PMR</b>	pokles o $> 50\%$ alelické nálože, pokud v úvodu byla alespoň 20% alelická nálož

### 11.1.5 Definice selhání / rezistence na HU

Definice rezistence/intolerance ET a PV pacientů na hydroxyureu dle ELN udává Tabulka 11.10.

**Tabulka 11.9. Definice selhání /rezistence na HU**

<b>Definice rezistence na HU:</b> Při 3 měsíční léčbě HU v denní dávce $\geq 2g/den$ a přetrvává alespoň jedna z níže uvedených možností:	<b>Definice intolerance HU</b> pokud přítomna jedna z níže uvedených možností:
Potřeba venepunkcí, aby HCT $< 0,45$	k dosažení hematologické odpovědi i při nejnižší dávce HU je současně absolutní hodnota: NEU $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo PLT $< 100 \times 10^9/l$ nebo HGB $< 100 g/l$



<p>PLT &gt; 400 x 10<sup>9</sup>/l anebo LEU &gt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<p>výskyt nehematologické toxicity HU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bércové vředy</li> <li>- dermatitida</li> <li>- karcinomy kůže</li> <li>- GIT intolerance</li> <li>- pneumonitida</li> </ul>
<p>Redukce palpovatelné splenomegalie o &lt; 50% anebo nezmizely konstituční příznaky onemocnění</p>	

### 11.1.6 Léčba a prevence komplikací spojených s ET

#### 11.1.6.1 Antiagregační léčba

- kyselina acetylsalicylová ASA v dávce 50 - 100 mg denně.
- v případě alergie na ASA alternativně clopidogrel 75 mg denně.
- je postačující léčbou u osob mladších (do 65 let věku) bez přídatného trombofilního rizika, s počtem trombocytů pod 1000 x 10<sup>9</sup>/l, nebo u pacientů do 40 let věku do počtu trombocytů 1500 x 10<sup>9</sup>/l, při vyšších počtech trombocytů již výrazně stoupá riziko krvácení.
- lze s opatrností vysadit při stabilním normálním počtu trombocytů u nízkorizikových pacientů do 65 let.

#### 11.1.6.2 Antikoagulační léčba

- indikována v případě akutní trombózy/ embolie, používá se nízkomolekulární heparin, kumariny či přímými perorálními inhibitory (DOAC)
- délka a intenzita antikoagulační léčby závisí na závažnosti tromboembolické události, stupni kontroly trombocytózy, riziku krvácení a riziku rekurence po vysazení antikoagulace.

#### 11.1.6.3 Léčba krvácení

- dle tíže a lokalizace zdroje krvácení nutno včas nalézt odpovídající řešení krvácení.
- nutno přerušit ASA / antikoagulační léčbu dokud není zajištěna kontrola krvácení.
- pokud přetrvává trombocytóza je třeba nasadit vhodnou cytoredukční terapii, při vysokém počtu trombocytů > 1500-2000 x 10<sup>9</sup>/l event. trombocytferézu.

- při nekontrolovaném gastrointestinálním krvácení je vhodná konzultace speciality gastroenterologa, endoskopisty, zvláště v případech s portální hypertenzí a/nebo jícnovými varixy.

### 11.1.7 Léčebný postup v graviditě

- léčba by měla být vedena multidisciplinárním týmem.
- s ohledem na aktuální riziko trombózy a krvácení – nasazení ASA a/nebo preventivní zajištění nízkomolekulárními hepariny (LMWH).
- podávání ASA v nízkých dávkách může být podle některých autorů dostatečným opatřením při zabezpečení těhotných pacientek, ASA raději vysadit před porodem a například od 38. týdne gravidity podávat jen LMWH v preventivních dávkách.
- pravidelná Dopplerovská ultrasonografie děložních arterií po 24. týdnu těhotenství je užitečným nástrojem předvídajícím možných komplikací dalšího průběhu těhotenství.
- cytoredukční terapie v těhotenství (i v rámci plánování těhotenství u žen fertillního věku) je lékem volby INF $\alpha$ . V současné době v ČR jsou dostupné pouze dva pegylované interferony: peginterferonum alfa-2a a ropegintreferon, kde však ani jeden preparát podle SPC nemá indikaci pro ET.

## 11.2. Pravá polycytémie (PV)

### 11.2. 1 Stanovení diagnózy

Vyšetření pro stanovení diagnózy a diagnostická kritéria dle WHO ukazují Tabulky 11.10 a 11.11.

**Tabulka 11.10. Vyšetření pro stanovení diagnózy PV**

<p><b>Klinická</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnéza, fyzikální vyš. s pečlivou palpací velikosti sleziny</li> </ul>	<p>včetně trombotických a krvácivých příhod, kardiovaskulárního rizika a medikace</p>
------------------------	---	---

<b>Laboratorní</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KO + mikroskopické vyšetření nátěru periferní krve, koagulace (PT, aPTT, Fbg, vWFA, vWF:RCo)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trepanobiopsie</li> </ul>	v některých situacích nevyžadována, viz. Tabulka 12
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>BCR::ABL1, JAK2V617F, (JAK2 exon 12, CALR, MPL)</i></li> <li>Alelická nálož <i>JAK2V617F</i></li> </ul>	<i>JAK2</i> exon 12, <i>CALR</i> a <i>MPL</i> v případě negativity <i>JAK2V617F</i> individuálně
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biochemické vyšetření – včetně KM, LDH, JT, Fe-soubor, sérový EPO</li> </ul>	
<b>Zobrazovací</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UZ břicha</li> </ul>	individuálně
<b>Jiné</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objem cirkulující erymasy</li> </ul>	individuálně
	<ul style="list-style-type: none"> <li>určení symptomatického skóre (MPN-SAF TSS)</li> </ul>	

**Tabulka 11.11. WHO diagnostická kritéria PV**

<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>HB &gt; 165 g/l (HCT &gt; 49%) u mužů; &gt;160 g/l (&gt; 48%) u žen; nebo zvýšení erytrocytární masy 25% nad průměr normy*</li> <li>biopsie dřeně: věku odpovídající hypercelularita s bilineární myeloproliferací, prominující erytroidní, granulocytární a megakaryocytární proliferací s pleomorfními zralými MGK</li> <li>přítomnost mutace <i>JAK2V617F</i> nebo <i>JAK2</i> exon 12 mutace</li> </ol>
--

<b>Vedlejší kritéria</b>
1. subnormální hladina sérového EPO
<b>Diagnóza PV vyžaduje splnění všech hlavních kritérií nebo prvních dvou hlavních kritérií a vedlejší kritérium.</b>
Biopsie není vyžadována v případech trvalé erytrocytózy s HB > 185 g/l (HCT 55,5 %) u mužů a >165 g/l (HCT 49,5%) u žen při splnění přítomnosti 3. hlavního a vedlejšího kritéria

\* Kritérium zvýšené erytrocytární masy podle 5. revize WHO klasifikace bylo vyřazeno; v NCCN doporučeních však zůstává

### 11.2.2 Prognostická stratifikace nemocných s PV

Prognostická stratifikace se stejně jako u pacientů s ET (Tabulka 11.5) odvíjí od rizika tromboembolických komplikací, které je jednoznačně vyšší u pacientů s prodělanou trombotickou komplikací a u starších nemocných. Vyšší riziko tromboembolie lze očekávat i u pacientů mladších nesplňujících kritéria high-risk s vyšším počtem leukocytů a/nebo souběžnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, jejichž význam zatím nebyl formálně validován. Jednoznačné a potenciální rizikové faktory shrnuje Tabulka 11.12. Novým trendem v rámci hodnocení léčebné odpovědi je stanovení kvantity alelické nálože JAK2V617F a sledování jejího vývoje během léčby INF $\alpha$  nebo JAK1/2 inhibitory. Je prokázáno, že dosažení molekulární odpovědi sebou nese snížení rizika trombotických komplikací a rizika progresu do sekundární PMF.

**Tabulka 11.12. Prognostická stratifikace nemocných s PV dle rizika rozvoje tromboembolických komplikací**

	<b>nízké riziko</b>	<b>vysoké riziko</b>
<b>anamnestické údaje</b>	nepřítomnost faktorů	prodělaná trombóza a/nebo věk (< 60 let)
<b>další rizikové faktory</b>		
<b>počet leukocytů</b>	> 15 x 10 <sup>9</sup> /l	mladší věk, negativní anamnéza TEN význam nevalidován
<b>kardiovaskulární rizikové faktory</b>	kouření, hypertenze, diabetes, hyperlipidémie	

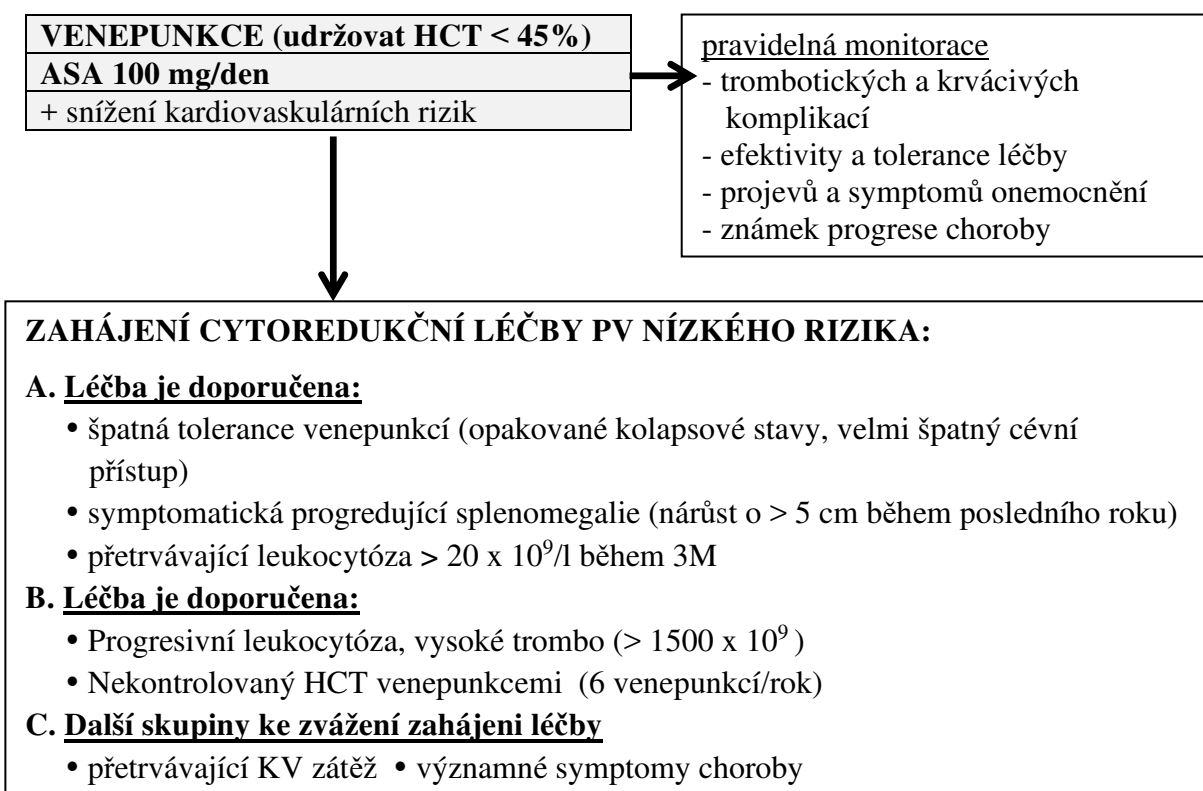
nejasné rizikové faktory		
<b>mutace</b>	<i>ASXL1/SRSF2/IDH1/2</i>	asociace s horším celkovým přežitím
<b>mutace</b>	<i>JAK2</i> exon 12	mladší věk, nižší počty leukocytů a trombocytů ve srovnání s <i>JAK2V617F</i> mutací
<b>trombofilní stavy</b>	získané, vrozené	typy a jejich význam spolehlivě nestanoven

### 11.2.3 Léčba PV – 1. linie

V roce 2021 proběhla v rámci ELN diskuse panelu expertů o léčbě PV s výsledným novým doporučením pro léčbu PV nízkého rizika v 1. linii. Do této doby byly metodou volby venepunkce + ASA. Je však prokázáno, že tato strategie nezlepší symptomy choroby, nesníží vysoké hodnoty leukocytů a trombocytů a v neposlední řadě nesníží riziko progresu PV do sekundární PMF nebo akutní leukémie. Z tohoto důvodu byli charakterizováni pacienti s PV nízkého rizika, u kterých je vhodné zahájení cytoredukční léčby.

### Schéma 11.1. Léčba PV – 1. linie

#### 1. LÉČBA NÍZKÉHO RIZIKA PV (dle Tabulky 11.5)



## 2. LÉČBA VYSOKÉHO RIZIKA (dle Tabulky 11.5)

<b>VENEPUNKCE (udržovat HCT &lt; 45%)</b>	→	<u>pravidelná monitorace</u> - trombotických a krvácivých komplikací - efektivity a tolerance léčby - projevů a symptomů onemocnění - známek progresu choroby
<b>ASA 100 mg/den</b>		
<b>CYTOREDUKČNÍ TERAPIE</b>  <b>HYDROXYUREA</b>  <b>nebo</b>  <b>INTERFERON-<math>\alpha</math></b>		
+ snížení kardiovaskulárních rizik		

### *Venepunkce -*

- objem odebrané krve v indukční fázi 300- 450 ml 1-2 x týdně do dosažení cílového HCT
- stejný objem v udržovací fázi, intervaly venepunkcí v závislosti na hladině HCT
- možná individualizace cílového HCT (např. 42% u žen, progresivních symptomech)
- přechodná suplementace Fe při významném symptomatickém deficitu (pika, ezofagitida, ústní parestezie, syndrom neklidných nohou), frekventní monitorování krevního obrazu pro nebezpečí excesivního vzestupu HB a HCT
- k rychlé korekci objemu erymasy a HCT lze využít erythrocytaferézu

### *Kyselina acetylsalicilová (ASA) -*

- zohlednit riziko krvácení u pacientů se získanou vWCH
- možnost vyššího dávkování individuálně při vazomotorických symptomech, zvážit benefit a rizika krvácení

### *Interferony alfa*

Interferony jsou jako cytoredukční terapie je preferovány u mladších pacientů, při nevhodnosti nebo KIND podávání hydroxyurey. V graviditě představují jedinou léčebnou možnost. V současné době jsou dostupné pegylované formy, které mají lepší bezpečnostní profil a nemocní ocení nižší frekvenci aplikace. Léčba interferony alfa má potenciál dosažení významné molekulární odpovědi a tím modifikace onemocnění, není zde riziko rozvoje sekundárních malignit. V ČR jsou v současné době dostupné dvě formy: *peginterferon alfa-2a (Pegasys)* a

*ropeginterferon alfa-2b (Besremi)*. Ve většině případů je léčba zahajována peginterferonem alfa-2a a při rozvoji toxicity je doporučen přechod na léčbu ropeginterferonem.

*Ropiginterferon alfa-2b* má jako jediný z pegylovaných interferonů schválen EMA indikaci PV a dle SPC je indikován u pacientů s PV bez symptomatické splenomegalie. Dávka se titruje individuálně a doporučená počáteční dávka je 100 µg (nebo 50 µg s jinou cytoredukční terapií) podkožně. Dávka se zvyšuje postupně o 50 µg jednou za dva týdny, dle parametrů v KO se zároveň snižuje (vysazuje) jiná cytoredukční terapie. Maximální dávka je 500 µg s.c. 1x 2 týdny. Dosažení stabilizace hematologických parametrů zpravidla trvá asi 3 měsíce. Po 5 letech léčby má 53 % pacientů léčených ropeginterferonem alelickou nálož *JAK2* pod 10 %. Výsledky studií (LOW-PV) s ropeginterferonem prokazující efektivitu a bezpečnost, a to i u nízké rizikové skupiny pacientů s PV, vedly i k úpravě nejnovějších doporučení ELN (*European LeukemiaNet*) z roku 2021. Ropiginterferon i přes schválenou indikaci pro léčbu PV nemá úhradu z prostředků veřejného zdravotnictví a je nutné žádat o schválení úhrady podle §16 při doložené toxicitě předchozího interferonu, tedy *peginterferonu alfa-2a* (viz níže hodnocení toxicity). Žádost může podat centrum vysoce specializované hematologické péče nebo centrum rozšířené hematologické péče/hematologické ambulance, které současně k žádosti doloží, že indikaci konzultovalo s centrem vysoce specializované hematologické péče.

**Tabulka 11.13.** Hodnocení toxicity terapie *peginterferonem alfa-2a*

*Modifikace dávky pro nehematologické nežádoucí účinky*

CTCAE termín	Grade	Dávka peginterferonu
Nehematologická toxicita, obecně	1-2	Ponechat stejnou dávku léku. Nežádoucí účinky řešit symptomaticky
	3	Přerušit terapii. Obnovit terapii při snížení nežádoucího účinku na grade ≤ 1.
	4	Ukončení terapie.
Vzestup ALT nebo AST	2*	Přerušit terapii. Obnovit terapii při snížení nežádoucího účinku na grade ≤ 1 (ALT nebo AST ≤ 3.0 × horní hranice normy). Pokud se objeví podruhé, ukončení terapie

Vzestup kreatininu 2	2†	Přerušit terapii. Obnovit terapii při snížení nežádoucího účinku na grade $\leq 1$ (kreatinin $> 1 \times$ horní hranice normy). Pokud se objeví podruhé, ukončení terapie
----------------------	----	--

\* ALT nebo AST  $> 3.0 \times$  horní hranice normy. † Kreatinin  $> 1.5 \times$  horní hranice normy.

#### *Modifikace dávky pro hypo nebo hypertyreoidismus při terapii*

CTCAE termín	Grade	Dávka peginterferonu
Hypothyroidismus		Pokračovat v léčbě. Substituční hormonální terapie
Hyperthyroidismus		Ukončení terapie.

#### *Modifikace dávky pro neuropsychiatrické nežádoucí účinky při terapii*

Deprese	Grade	Dávka peginterferonu
Mírná		Ponechání stejné dávky léku
Střední		Snížení dávky léku
Těžká		Ukončení terapie.

### **11.2.4 Hodnocení léčebné odpovědi**

Hodnocení odpovědi na léčbu zobrazuje Tabulka 11.13. Definici rezistence na cytoredukční léčbu hydroxyureou pak zobrazuje Tabulka 11.10. (společná definice také pro použití hydroxyurey u ET).

#### **Tabulka 11.14 Hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s PV**

<b>Kompletní remise (splněny body A-D)</b>	
<b>A</b>	trvající nepřítomnost známek onemocnění vč. hepatosplenomegalie, významné zlepšení symptomů onemocnění (pokles $\geq 10$ bodů na škále MPN-SAF TSS)
<b>B</b>	setrvalá remise v KO (HCT $< 45\%$ bez potřeby venepunkcí), PLT $\leq 400 \times 10^9/l$ , LEU $< 10 \times 10^9/l$



<b>C</b>	nejsou známky progresu choroby a absence krvácivých nebo trombotických komplikací
<b>D</b>	histologická remise v kostní dřeni – normocelularita odpovídající věku, vymizení trilineární hyperplazie, absence retikulární fibrózy > 1 st.
<b>Parciální remise (splněny body A-D)</b>	
<b>A</b>	trvající nepřítomnost známek onemocnění vč. hepatosplenomegalie, významné zlepšení symptomů onemocnění (pokles $\geq 10$ bodů na škále MPN-SAF TSS)
<b>B</b>	setrvalá remise v KO (HCT < 45% bez potřeby venepunkcí), PLT $\leq 400 \times 10^9/l$ , LEU < $10 \times 10^9/l$
<b>C</b>	nejsou známky progresu choroby a absence krvácivých nebo trombotických komplikací
<b>D</b>	nedosažení histologické remise – persistence bilineární hyperplazie
<b>Žádná odpověď</b>	jakákoli odpověď nesplňující kritéria parciální remise
<b>Progrese choroby</b>	transformace do post-PV myelofibrózy, myelodysplastického syndromu nebo akutní leukémie

### 11.2.5 Léčba PV – 2. a další linie

Potenciální indikací pro změnu zvedené cytoredukční léčby u nemocných s PV mohou být:

- intolerance nebo rezistence k terapii hydroxyureou nebo interferonem
- nová tromboembolická komplikace nebo PV-asociované krvácení
- špatná tolerance venepunkcí při frekventní a/nebo perzistentní potřebě provádění
- symptomatická nebo progresivní splenomegalie
- progresivní leukocytóza
- symptomatická trombocytóza
- progresu symptomatologie PV (např. svědění, noční poty, slabost)

*Ruxolitinib* – JAK 2 inhibitor – dle SPC má indikaci u PV při nedostatečné odpovědi nebo netoleranci hydroxyurey. Doporučená počáteční dávka přípravku ruxolitinibu u PV je 10 mg

dvakrát denně s další úpravou dle vývoje v krevním obraze. Přerušeni léčby je indikováno při poklesu trombocytů pod  $50 \times 10^9/l$ , ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  a hemoglobinu  $< 80 \text{ g/l}$ . Bylo prokázáno, že RUXO dobře kontroluje hematokrit, symptomy choroby, splenomegalii a snižuje výskyt TEN komplikací.

*Hydroxyurea* – pokud nebyla v této indikaci dosud použita.

*Interferon alfa* – pokud nebyl v této indikaci dosud použit. Zejména vhodný v graviditě a u mladších nemocných.

*Anagrelid* – možnost v případě nekontrolovatelné/ obtížně kontrolované trombocytémie.

*Busulfan* – je rezervován k cytoredukci pouze pro pacienty s očekávanou krátkou dobou přežití a v ČR se v podstatě nepoužívá.

## **11.2.6 Léčba a prevence komplikací**

### **11.2.6.1 Tromboembolické komplikace**

- adekvátní antikoagulační terapie (LMWH, DOAC, warfarin) u pacientů s aktivní trombozou.
- indikace k prevenci a terapii TEN komplikací vychází z platných mezinárodních doporučení délka antikoagulační terapie se odvíjí od tíže a typu komplikace, stavu onemocnění a jeho kontroly a pravděpodobnosti rekurence komplikace po vysazení antikoagulační léčby. Doporučení pro případnou kombinaci s antiagregační léčbou není stanoveno
- pokud nebylo provedeno dříve, posouzení indikace cytoredukční terapie, v případě nedostatečného efektu zavedené cytoredukční léčby zvážení její intenzifikace nebo změny.

### **11.2.6.2 Krvácení**

- vyloučit jiné potenciální zdroje a léčit případné spolupodílející se stavy
- přerušeni ASA do dosažení kontroly krvácení. Zvážit odpovídající cytoredukční léčbu k dosažení normalizace počtu trombocytů
- koagulační vyšetření pro možnost získané vWCH a/nebo jiných koagulopatií (v případech rizikových chirurgických zákroků, v případě vysokých počtů trombocytů a/nebo splenomegalie nebo nevysvětlitelného krvácení)

- při nečekaném gastrointestinálním krvácení (zvláště v přítomnosti splenomegalie, portální hypertenze a žaludečních varixů) konzultace gastroenterologa nebo hepatologa stran indikace endoskopického vyšetření /ošetření.

### 11.3. Primární myelofibróza (PMF)

#### 11.3.1 Diagnostická vyšetření u PMF

Při podezření na PMF je doporučeno provedení těchto vyšetření:

- fyzikální vyšetření se zaměřením na palpaci jater a sleziny
- krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem, retikulocyty
- parametry metabolismu železa (Fe, saturace transferinu, ferritin)
- biochemie (Na, K, Cl, Ca, P, bil, ALT, AST, GMT, ALP, LDH, urea, kreatinin, kyselina močová, celková bílkovina, albumin, 25-hydroxyvitamin D)
- S-EPO
- molekulární genetik ( *JAK2V617F* mutace, *CALR* mutace, MPL u *JAK2V617F* a *CALR* negativních pacientů)
- *BCR-ABL* u *JAK2V617F*-negativních pacientů
- vyšetření kostní dřeně: cytologie, cytogenetika a histologie dřeně (posouzení fibrózy)
- fakultativně (např. velmi obézní pacienti) UZ břicha se zhodnocením velikosti sleziny

U mladších pacientů před možnou HSCT:

- mutační stav (*ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, *TET2*, *U2AF1*, *IDH1/IDH2*)
- zhodnocení kardiovaskulárního rizika (glykemie, glykovaný HB, lipidogram)

Ke stanovení diagnózy PMF je nutné provedení trepanobiopsie s histologií dřeně a diagnóza prefibrotické či pokročilé PMF je stanovena na základě splnění WHO kritérií (Tabulka 11.14) Kritéria pro diagnózu postpolycytemické a posttrombocytemické PMF dokumentuje Tabulka 11.15.

Medián přežití pacientů s PMF je velmi variabilní, proto byly vyvinuty skórovací systémy k určení prognózy pacienta - mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS), který je kalkulován pro stanovení rizika v době diagnózy a dynamický mezinárodní prognostický skórovací systém (DIPSS) a DIPSS-plus, jejichž výhodou je užití kdykoliv během trvání choroby (Tabulka 11.16). Nejnovější prognostické skórovací již zahrnují cytogenetické a

molekulární nálezy pacienta a jsou dokumentovány v Tabulce 11.17. Prognostické skórovací systémy přináší důležitý význam při rozhodování o vhodné léčbě daného pacienta.

Během léčby pacientů s PMF by měla být hodnocena tíže symptomů a jejich vývoj pomocí dotazníku MPN-SAF TSS (myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score). Dosažená léčebná odpověď je hodnocena na základě parametrů v krevním obraze a ve dřeni (Tabulka 11.18) podle doporučení mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu myelofibrózy (IWG-MRT) a ELN.

**Tabulka 11.15. WHO klasifikace PMF**

<b>Prefibrotická primární myelofibróza (prePMF)</b>
<b>Velká kritéria</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Histopatologický obraz v kostní dřeni (zvýšená buněčnost dřene, megakaryocytární proliferace s atypii, granulocytární proliferace, často snížení erytropoézy) bez přítomnosti fibrózy stupně &gt; 1</li><li>2. Nesplněna WHO kritéria pro <i>BCR::ABL</i> pozitivní CML, PV, ET, MDS nebo jiné myeloidní neoplazie</li><li>3. Přítomnost <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> nebo <i>MPL</i> mutace nebo při absenci mutace přítomnost jiného klonálního znaku* nebo nebyla prokázána reaktivní retikulínová fibróza#</li></ol>
<b>Malá kritéria</b> <ol style="list-style-type: none"><li>a. anémie nezpůsobená jinou komorbiditou</li><li>b. leukocytóza <math>\geq 11,1 \times 10^9/l</math></li><li>c. palpovatelná splenomegalie</li><li>d. elevace LDH nad normu</li></ol>
<b>Diagnóza prePMF: splnění 3 velkých kritérií a alespoň 1 malého kritéria</b>

<b>Pokročilá primární myelofibróza (pokrPMF)</b>
<b>Velká kritéria</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Histopatologický obraz v kostní dřeni (megakaryocytární proliferace s atypii ) doprovázený přítomností retikulínové nebo kolagenní fibrózy stupně 2 nebo 3</li><li>2. Nesplněna WHO kritéria pro <i>BCR-ABL</i> pozitivní CML, PV, ET, MDS nebo jiné myeloidní neoplazie</li></ol>

3. Přítomnost JAK2, CALR nebo MPL mutace nebo při absenci mutace přítomnost jiného klonálního znaku* nebo nebyla prokázána reaktivní retikulínová fibróza#
<b>Malá kritéria</b> a. anémie nezpůsobená jinou komorbiditou b. leukocytóza $\geq 11.10 \times 10^9/l$ c. palpovatelná splenomegalie d. elevace LDH nad normu
<b>Diagnóza pokrPMF: splnění 3 velkých kritérií a alespoň 1 malého kritéria</b>

\* při absenci těchto tří mutací vyšetření dalších, nejčastěji se vyskytujících mutací u PMF (*ASXL1, EZH2, U2AF1, SRSF2, SF3B1, IDH1/2, TET2*)

# reaktivní retikulínová fibróza způsobena infekcí, autoimunitní nebo jinou chronickou chorobou

**Tabulka 11.16. Kritéria pro diagnózu postpolycytemické a posttrombocytemické PMF**

<b>Postpolycytemická PMF</b>	<b>Posttrombocytemická PMF</b>
<b>Nutná kritéria:</b> 1. Dříve dle WHO kritérií prokázána PV 2. Ve dřeni přítomna fibróza $\geq$ stupeň 2	<b>Nutná kritéria:</b> 1. Dříve dle WHO kritérií prokázána ET 2. Ve dřeni přítomna fibróza $\geq$ stupeň 2
<b>Přídavná kritéria (požadována alespoň dvě):</b> - rozvoj anémie nebo ztráta potřeby venepunkcí při absenci cytoredukce - leukoerytoblastoidní nátěr periferní krve - nárůst splenomegalie (nově palpovatelná nebo zvětšení velikosti $\geq 5$ cm) - rozvoj konstitučních příznaků	<b>Přídavná kritéria (požadována alespoň dvě):</b> - rozvoj anémie nebo snížení hodnoty HB $\geq 20$ g/l - leukoerytoblastoidní nátěr periferní krve - nárůst splenomegalie (nově palpovatelná nebo zvětšení velikosti $\geq 5$ cm) - rozvoj konstitučních příznaků - stoupající hodnota LDH

**Tabulka 11.17. Určení prognostického rizika u PMF (IPSS, DIPSS, DIPSS-plus)**

Skórovací systém	Stanovení	Prognostické faktory	Risk skóre (body)	Riziková skupina (body), medián přežití (měsíce, M)
<b>IPSS</b>	V době diagnózy	• Věk > 65 let	1	Nízké riziko (0): 135M Střední-1 riziko (1): 95M Střední-2 riziko (2): 48M Vysoké riziko (≥ 3): 27M
		• Anémie < 100 g/l	1	
		• Leukocyty > 25× 10 <sup>9</sup> /l	1	
		• Cirkulující blasty ≥ 1%	1	
		• Konstituční symptomy*	1	
<b>DIPSS</b>	V průběhu nemoci	• Věk > 65 let	1	Nízké riziko (0): nedosaženo Střední-1 riziko (1-2): 170M Střední-2 riziko (3-4): 48M Vysoké riziko (5-6): 18M
		• Anémie < 100 g/l	2	
		• Leukocyty > 25x 10 <sup>9</sup> /l	1	
		• Cirkulující blasty ≥ 1%	1	
		• Konstituční symptomy*	1	
<b>DIPSS-plus<sup>#</sup></b>	V průběhu nemoci	• DIPSS nízké riziko	0	Nízké riziko (0): 185M Střední-1 riziko (1): 78M Střední-2 riziko (2-3): 35M Vysoké riziko (≥ 4): 16M
		• DIPSS střední-1 riziko	1	
		• DIPSS střední-2 riziko	2	
		• DIPSS vysoké riziko	3	
		• Transfúzní závislost	1	
		• Nepříznivý karyotyp <sup>¶</sup>	1	
		• Počet trombocytů < 100 x10 <sup>9</sup> /l	1	

\* Konstituční symptomy: horečka, hubnutí, noční pocení

# Kalkulace DIPSS + transfúzní závislost, cytogenetika a tíže trombocytopenie

¶ Nepříznivý karyotyp: komplexní karyotyp nebo změny zahrnující +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, či přestavbu 11q23)

Tabulka č 11.18: Nové prognostické skórovací modely u PMF (MIPSS70+ verze 2.0, GIPSS)

Skórovací systém	Prognostické faktory	Risk skóre (body)	Riziková skupina (body) a medián přežití (roky)
MIPSS70+	• Anemie: muži 90 - 109 g/l ženy 80 - 99 g/l	1	Velmi nízké riziko (0): ND Nízké riziko (1-2): 16,4 Střední riziko (3-4): 7,7 Vysoké riziko (5-8): 4,1 Velmi vysoké riziko (≥9): 1,8
	• Anemie: muži < 90 g/l ženy < 80 g/l	2	
	• Cirkulující blasty ≥ 2%	1	
	• Konstituční symptomy	2	
	• Nepříznivý karyotyp*	3	
	• Velmi nepříznivý karyotyp*	4	
	• Nález 1 HMR mutace**	2	
	• Nález > 1 HMR mutace**	3	
	• Absence CALR mutace	2	
GIPSS	• Nepříznivý karyotyp*	1	Nízké riziko (0): 26,4 Střední-1 riziko (1): 8,0 Střední-2 riziko (2): 4,2M Vysoké riziko (≥3): 2,0
	• Velmi nepříznivý karyotyp*	2	
	• Absence CALR mutace	1	
	• ASXL1 mutace	1	
	• SRSF2 mutace	1	
	• U2AF1Q157 mutace	1	

### 11.3.2 Léčba PMF

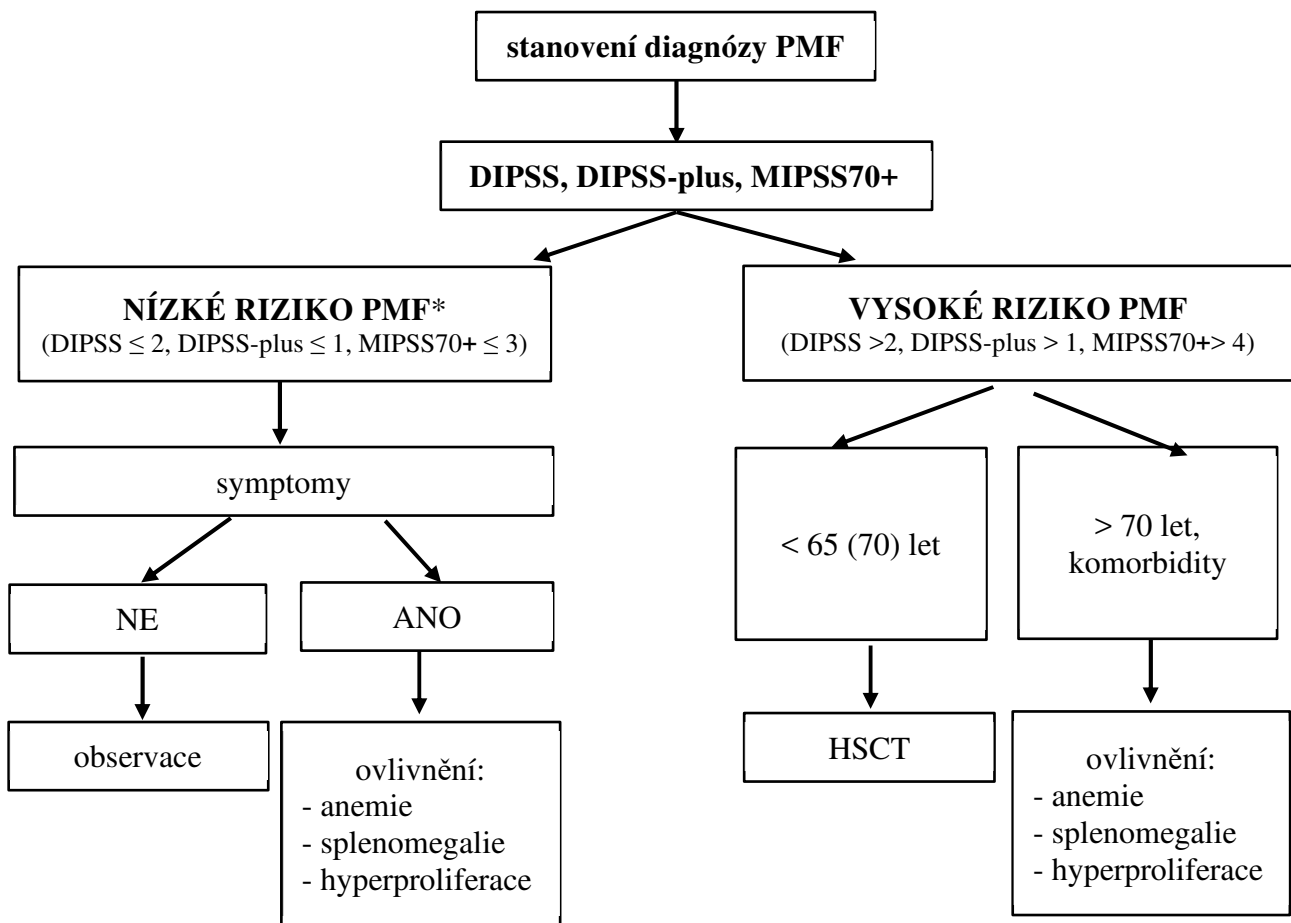
Léčebné cíle u PMF můžeme shrnout do těchto bodů:

- zvážení kurativního řešení - alogenní transplantace krvetvornými buňkami (HSCT)
- léčba anémie
- léčba symptomatické splenomegalie
- redukce konstitučních symptomů (váhový úbytek, noční pocení, horečka, svědění kůže)
- prevence trombotických nebo krvácivých komplikací a jejich řešení
- snížení rizika progresu do akutní leukémie

Algoritmus léčby PMF znázorňuje Schéma 11.2. Hodnocení léčebné odpovědi pak Tabulka 11.18.



Schéma 11.2. Algoritmus léčby PMF dle ELN a NCN



\* u rizikových pacientů v kategorii středního-1 rizika  $\leq 65$  (70) let zvážení HSCT (nepříznivá cytogenetika či molekulární markery, těžká trombocytopenie, transfúzní závislost, vysoké počty cirkulujících blastů ..)

Tabulka 11.19. Kategorie hodnocení dosažené odpovědi podle IWG-MRT a ELN

Kategorie odpovědi	Požadavek - efekt musí být $\geq 12$ týdnů, aby mohlo být bráno jako odpověď
<b>CR</b>	<p><u>Nález ve dřeni:</u>                      Normocelulární nález k věku vztážený  <math>&lt; 5\%</math> blastů  <math>\leq</math> MF stupeň 1  <b>A</b></p> <p><u>Nález v periferní krvi:</u>                      HB <math>\geq 10</math> g/l a <math>&lt;</math> horní hranice normy (HHN)                      NEU <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a <math>&lt;</math> HHN                      PLT <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> a <math>&lt;</math> HHN  <math>&lt; 2\%</math> nezralých myeloidních buněk</p>

Klinicky:  
 Vymizení symptomů choroby, nehmatná slezina a játra, nepřítomnost extramedulární hematopoézy

<b>PR</b>	<u>Nález v periferní krvi:</u> HB $\geq$ 10 g/l a < HHN NEU $\geq$ 1 x 10 <sup>9</sup> /l a < HHN PLT $\geq$ 100 x 10 <sup>9</sup> /l a < HHN < 2% nezralých myeloidních buněk <b>NEBO</b> <u>Nález ve dřeni:</u> Normocelulární nález k věku vztažený < 5% blastů $\leq$ MF stupeň 1 <b>A</b> <u>Nález v periferní krvi:</u> HB $\geq$ 85 g/l a < 100 g/l a < HHN NEU $\geq$ 1 x 10 <sup>9</sup> /l a < HHN PLT $\geq$ 50 x 10 <sup>9</sup> /l a < 100 x 10 <sup>9</sup> a < HHN < 2% nezralých myeloidních buněk	<u>Klinicky:</u> Vymizení symptomů choroby, nehmatná slezina a játra, nepřítomnost extramedulární hematopoézy
<b>Progrese choroby</b>	Výskyt nové palpovatelné splenomegalie minim. $\geq$ 5 cm pod oblouk žeberní <b>NEBO</b> Zvětšení palpovatelné sleziny o $\geq$ 100% u sleziny vstupně velikosti 5-10 cm <b>NEBO</b> Zvětšení palpovatelné sleziny o 50% u sleziny vstupně velikosti > 10 cm <b>NEBO</b> Leukemická transformace potvrzena ve dřeni s blasty $\geq$ 20% <b>NEBO</b> Počet blastů v periférii je $\geq$ 20% doprovázen absolutním počtem blastů $\geq$ 1 x 10 <sup>9</sup> /l minimálně po dobu 2 týdnů	
<b>Stabilní choroba</b>	Nejsou splněna žádná výše uvedená kritéria	
<b>Relaps choroby</b>	Nejsou již splněna kritéria pro trvání CR, PR, klinického zlepšení nebo je ztráta odpovědi anémie trvající minimálně 1 měsíc <b>NEBO</b> Ztráta odpovědi ve velikosti sleziny trvající minimálně 1 měsíc	
<b>Klinické zlepšení</b>	Dosažení odpovědi v anémii, velikosti sleziny nebo symptomů bez progrese choroby nebo zhoršení anémie, trombocytopenie a neutropenie	
<b>Odpověď v anemii</b>	Transfúzně – nezávislí pacienti: zvýšení $\geq$ 20 g/l v hodnotě hemoglobinu Transfúzně – závislí pacienti: dosažení transfúzní nezávislosti	
<b>Odpověď ve slezině</b>	Vstupně palpovatelná slezina velikosti 5-10cm POŽ je nepalpovatelná <b>NEBO</b> Vstupně palpovatelná slezina velikosti > 10 cm POŽ je zmenšena o $\geq$ 50% Vstupně palpovatelná slezina velikosti < 5 cm je POŽ je nevhodná k hodnocení Hodnocení odpovědi ve slezině vyžaduje potvrzení CT nebo MR s průkazem $\geq$ 35 % redukce objemu sleziny	
<b>Odpověď v symptomech</b>	Redukce symptomů $\geq$ 50 % dle dotazníku MPN-SAF	

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, HHN - horní hranice normy, POŽ – pod oblouk žeberní

### **11.3.2.1 Alogenní transplantace krvetvornými buňkami**

U mladších pacientů ( $\leq 65 - 70$  let) s rizikem středním-2 a vysokým dle DIPSS/DIPSS-plus, vysokým a velmi vysokým rizikem dle MIPSS70+ a současně bez přítomnosti závažných komorbidit je vždy nutné posouzení možnosti provedení alogenní transplantace krvetvornými buňkami (HSCT), která představuje jedinou kurativní metodu. U pacientů se středním-1 rizikem dle DIPSS/DIPSS-plus a dle MIPSS70+ středním rizikem je zapotřebí zhodnotit rizikové faktory choroby (transfuzní dependence, přítomnost blastů v periferní krvi, nepříznivý cytogenetický nálezn nebo přítomnost nepříznivé mutace).

Provedení HSCT je až v 50% spojeno s velmi vysokým počtem úmrtí z důvodu transplantace nebo následnou závažnou morbiditou pacientů (infekce, reakce štěpu proti hostiteli) bez ohledu na zvolený přípravný režim. Při užití redukovaného přípravného režimu (RIC) se sníží riziko NRM (non- relaps mortality), ale je přítomen vyšší výskyt relapsů choroby. Nejsou rovněž dostupná žádná prospektivní data srovnávající výsledky HSCT při užití myeloablativního a RIC režim. Další otázkou je načasování provedení HSCT v éře dostupnosti JAK1/2 inhibitorů. Oddálení provedení HSCT může však zhoršit výsledek několika faktory (věk, nárůst splenomegalie, zhoršení celkového stavu), na druhou stranu retrospektivní práce studie s HSCT pacientů prokázaly, že výsledky HSCT po předchozí léčbě JAK1/2 inhibitory jsou příznivější.

### **11.3.2.2 Léčba anémie**

*Erytropoézu stimulující léky (ESA)* - můžeme užit k řešení léčby anémie při hladině sérového erythropetinu (s-EPO)  $< 500$  mU/ml. Někteří autoři však tuto léčbu nedoporučují pro možnost exacerbace zvětšování sleziny. Darbepoetin ani epoetin alfa - nemají léčbu anémie u PMF v indikačních kritériích dle SPC, přičemž úhrada stanovená SÚKL se řídí těmito indikacemi.

*Danazol* - semisyntetický steroidní hormon. Před zahájením léčby danazolem musí být u mužů odebrána anamnéza a prostata-specifický antigen (PSA) k vyloučení karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 600 mg denně perorálně. Následně je doporučeno dávku snížit na minimálně nutnou k udržení odpovědi (cca 200 mg/den). Někteřími autory je při neefektivitě léčby doporučeno přidat prednison (20-30 mg /denně). Během léčby jsou nutné pravidelné

kontroly jaterních testů a u mužů hodnoty PSA. Danazol nemá registraci v ČR a je dovážen pouze v rámci specifického léčebného programu v jiné indikaci.

*Imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid)* - nejlepšího efektu s nejnižším výskytem toxicity je dosaženo při užití nízkých dávek thalidomidu (50 mg denně) s nízkou dávkou kortikoidu – prednison 0,5mg/kg/den. Nežádoucí účinky se objevily asi u 1/3 (neuropatie, ospalost, zácpa) pacientů a byly pouze mírného charakteru. Při užití lenalidomidu a pomalidomidu byla přítomna především významnější myelosuprese. Lenalidomid by mohl být lékem volby pro vzácné případy PMF s prokázanou delecí 5q. Thalidomid ani lenalidomid nemají léčbu anémie u PMF ve svých indikacích v SPC. Úhrada SÚKL se řídí indikačními kritérii dle SPC.

*Momelotinib* je JAK1/2 a ACVR1 inhibitor, který ovlivňuje splenomegalii, symptomy choroby a má rovněž vliv na anemii. Je indikován pro pacienty se středně závažnou či těžkou anemií dosud neléčené JAK inhibitorem nebo předléčené ruxolitinibem. Narozdíl od ruxolitinibu a fedratinibu byl testován i u pacientů s hodnotami PLT  $20 - 50 \times 10^9/l$ . Dávkování je 200 mg jednou denně, při poklesu trombocytů oproti vstupní hodnotě dle SPC je nutné snížení dávky, při poklesu trombocytů  $< 20 \times 10^9/l$  je nutné přerušení léčby. Momelotinib má dobrý bezpečnostní profil, kdy výskyt nejčastější nehematologické toxicity zahrnující bolest břicha, průjem, únavu či bolest hlavy se pohybuje mezi 10 – 20% a zpravidla v nízké intenzitě. Výhoda preparátu je právě v ovlivnění všech tří nejčastějších projevů choroby, a to splenomegalie, celkových příznaků a anemie. Zatím v ČR preparát nemá stanovenou úhradu a je nutné odeslání žádosti o schválení úhrady podle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění.

### **11.3.3.3 Léčba splenomegalie**

*Splenektomie* - jako řešení výrazné splenomegalie je indikováno výjimečně. Její provedení může být zváženo u pacientů s velmi objemnou a bolestivou splenomegalií po vyčerpání předchozích léčebných možností. Výkon je zatížen vysokým rizikem komplikací (krvácivé, trombotické, infekční) s udávanou 10% perioperační mortalitou. Výkon nezlepší přežití pacientů a někteří autoři popisují navíc zvýšené riziko akcelerace choroby.

*Ozáření sleziny* se v dnešní době používá velmi málo a může být zváženo u pacientů s výraznou splenomegalií refrakterní na předchozí léčbu hydroxyureou a JAK1/2 inhibitory. Ozáření probíhá frakcionovaně a jsou nejčastěji doporučovány nižší dávky 0,25 – 0,5 Gy denně do

celkové dávky 2 Gy za pravidelných kontrol krevního obrazu. Nevýhodou je přechodný efekt této metody (trvání odpovědi kolem 6 měsíců) a velké riziko rozvoje komplikací. Až u 1/3 pacientů se rozvine těžká cytopenie s následnými komplikacemi (sepsa, krvácení).

*Hydroxyurea* - je prvním lékem volby pro pacienty s PMF a splenomegalií. Počáteční denní dávka je obvykle 500 mg s následnou eskalací v závislosti na odpovědi, toleranci a parametřů v krevním obraze. Nejčastěji se vyskytuje nehematologická toxicita ve smyslu dyspepsie, ulcerace v dutině ústní a na dolních končetinách. Efekt je přechodný a většina léčených pacientů vyžaduje po 1 roce léčby alternativní terapeutický postup. Léčba PMF není v SPC hydroxyurey uvedena, přičemž úhrada SÚKL se řídí právě těmito indikacemi.

*Ruxolitinib* (RUXO) představuje první JAK1/2 inhibitor schválený pro léčbu pacientů s PMF. RUXO vede k signifikantnímu zmenšení splenomegalie a k rychlé kontrole konstitučních symptomů spojených s PMF. Data ukazující na možné zlepšení přežití léčených nemocných nejsou zatím dostatečně robustní. Hlavními nežádoucími účinky představují hematologická toxicita a oportunní infekce. Dávkování RUXO se u PMF se řídí vstupními hodnotami trombocytů, dávka 15 mg podávaná dvakrát denně je určena pacientům s počtem PLT  $100 - 200 \times 10^9/l$  a dávka 20 mg dvakrát denně pro pacienty s počtem PLT  $> 200 \times 10^9/l$ . U pacientů s počtem PLT  $50 - 99 \times 10^9/l$  je doporučena úvodní dávka 5 mg 2x denně za průběžné kontroly vývoje hodnot PLT, při poklesu PLT  $< 50 \times 10^9/l$  či NEU  $< 0,5 \times 10^9/l$  je doporučeno přerušení léčby. Dávkování není nutné upravovat při lehké až střední renální insuficienci. Při těžké renální insuficienci, stejně tak jako při současném podávání silných CYP3A4 inhibitorů (např. klaritromycin, posakonazol, vorikonazol) nebo duálního inhibitoru CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol) je doporučena redukce dávky na 50%. V těchto případech je doporučena 50% redukce dávky RUXO a pečlivá monitorace stran možného rozvoje nežádoucích účinků. RUXO je dle SPC indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k PMF. V ČR RUXO má pro léčbu PMF od 1.1. 2023 úhradu.

*Fedratinib* je dalším schváleným zástupcem ze skupiny JAK 1/2 inhibitorů, který byl na základě studií schválen do léčby všech podtypů PM. Léčba dle indikace může být zahájena u naivních pacientů či po selhání předchozí léčby RUXO se symptomy choroby a symptomatickou splenomegalií, kde se jeví také poměrně dobře účinný. Zahájení léčby fedratinibem se nedoporučuje u pacientů s výchozím počtem krevních destiček pod  $50 \times 10^9/l$  a ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Dávkování fedratinibu je 400 mg jednou denně p.os a z důvodu možné gastrointestinální

toxicity (nevolnost, zvracení, průjem) je vhodné poučení pacienta a nasazení podpůrné léčby. Před zahájením léčby je vždy nutné vyšetření hladiny vitamínu B1 (thiamin) z důvodu popsaných raritních případů Wernickeovy encefalopatie. V případě, že výsledek není v době zahájení léčby FEDRA dostupný, je vhodná jeho suplementace. Preparát v ČR má již stanovenou úhradu.

Pro léčbu PMF byl schválen JAK1/2 inhibitor, a to pacritinib, který je určen PMF pacientům se vstupní hodnotou trombocytů pod  $50 \times 10^9/l$ , v ČR není zatím dostupný.

*Momelotinib* - je JAK1/2 inhibitor, který ovlivňuje splenomegalii a symptomy choroby a je určen pro pacienty se středně závažnou nebo těžkou anemií dosud neléčené JAK inhibitorem nebo předléčené ruxolotinibem (další informace výše u léčby anemie MF).

#### **11.3.3.4 Ostatní léčba u PMF**

*Anagrelid* - může být indikován u proliferativní formy prePMF s vysokými hodnotami trombocytů u pacientů < 65 let věku s vysokým rizikem trombotických komplikací. Dávkování se pohybuje od 0,5g – 5 g/denně s postupnou titrací dávky, která je dále stanovena podle parametrů v krevním obraze.

*Interferon alfa* - v léčbě PMF nemá přesvědčivé a jasné postavení, neboť léčebné výsledky jsou velmi variabilní, což je však dáno různorodým spektrem léčených pacientů. O léčbě lze uvažovat v případech časně PMF, tedy prePMF, bez přítomnosti velké splenomegalie (< 10 cm) či významné leukopenie a/nebo trombocytopenie. IFN alfa nemá ve svých indikacích podle SPC uvedenu léčbu pacientů s PMF.

#### **11.3.3.5 Podpůrná léčba**

Hlavní součástí podpůrné léčby u pacientů s PMF bývá velmi často podávání transfuzí, neboť polovina pacientů s PMF vyvine klinicky signifikantní anémii. Role chelatační léčby u PMF zatím není jednoznačně prokázána, i když dle NCCN doporučení by mohla být indikována u pacientů PMF nízkého a středního-rizika při významné transfúzní dependenci a hladině feritinu >2500  $\mu\text{mol/l}$ . Součástí podpůrné léčby je i léčba antiinfekční, zejména při léčbě RUXO, kde byl zaznamenán vyšší výskyt všech typů infekcí včetně oportunních. Růstové faktory (G-CSF) jsou indikovány při závažné či rekurentní infekci a těžké neutropenii.

### 11.3.3.6 Komplikace PMF

*Extramedulární hematopoéza* - mimo postižení jater a sleziny může u pacientů představovat významný klinický problém. K nejčastějším lokalizacím patří postižení peritonea s následným ascitem, postižení plic a pleury s následnými výpotky, dušností nebo postižení páteře s neurologickými projevy. Léčebně se jedná o velmi problematickou situaci, kdy klademe důraz především na symptomatickou léčbu. Jako léčebná možnost byla popsána možnost radioterapie nízkými dávkami (100-1000 cGy v 5-10 frakcích) se zlepšením klinického stavu.

*Tromboembolické komplikace* - vyskytují se v podobné incidenci jako u ET. Neproběhla však žádná prospektivní studie, která by hodnotila přínos nasazení antiagregační léčby ASA na snížení rizika výskytu trombotických komplikací. Zahájení antiagregační léčby musí být posouzeno individuálně podle parametrů v krevním obraze s přihlédnutím na komorbidity pacienta.

*Krvácivé projevy* – u časných forem PMF s vysokými hodnotami trombocytů je riziko krvácení vyšší než u ET. Krvácení pak doprovází také konečná stádia onemocnění s trombocytopenií.

*Transformace do akutní leukemie* - u PMF v rámci skupiny MPN nejvyšší (5 – 20 %). U pacientů s počtem blastů  $\geq 10\%$  v periférii nebo dřeni mluvíme o *akcelerované fázi* a u pacientů s počty blastů  $\geq 20\%$  v periférii nebo dřeni se jedná o *blastickou fázi* PMF či *transformaci do akutní myeloidní leukemie*. Vyšší riziko transformace mají pacienti s PMF s následujícími rizikovými faktory: počet blastů ve dřeni  $\geq 10\%$ , počet blastů v periférii  $\geq 3\%$ , trombocytopenie  $< 100 \times 10^9/l$ , nepříznivý karyotyp nebo nepříznivý mutační stav („triple negativní“, *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* nebo *IDH1/2*). Role předchozího podávání hydroxyurei je nejistá.

## 11.4. Literatura

- 1) Alvarez-Larrán 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;119:1363-1369.
- 2) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.
- 3) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
- 4) Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010; 115:778-82.
- 5) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSETthrombosis). *Blood*. 2012;120:5128-5133.
- 6) Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018; 32:1057-1069.
- 7) Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-1069.
- 8) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and Essential thrombocythemia: an ELN and IWGMRT consensus project. *Blood*. 2013;121: 4778-4781.
- 9) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013; 121:4778.
- 10) Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22:437-8.
- 11) Campbell PJ, MacLean C, Beer PA et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120:1409-141.
- 12) Campr V, Histologická diagnostika Ph-negativních myeloproliferativních neoplázií, *Česká Patol* 2011; 47(3): 84-93.
- 13) Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, et al. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br. J. Haematol*. 2005;129:771-775.
- 14) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
- 15) Červinek L, Doubek M, Penka M et al. JAK2 inhibitory v léčbě primární myelofibrózy. Dodatek k doporučením pro diagnostiku a léčbu Ph negativních myeloproliferativních onemocnění České pracovní skupiny pro Ph negativní myeloproliferativní onemocnění České hematologické společnosti ČLS JEP (CZEMP) *Vnitř Lék* 2014; 60(2): 158–163
- 16) Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016: 543-551.



- 17) Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1998;103:505-511.
- 18) Emanuel RM, Dueck A, Geyer H, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS): Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among 1408 MPN patients. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30:4098-4103.
- 19) Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
- 20) Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 392–397.
- 21) Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013;121:1720-1728.
- 22) Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon 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.
- 23) Greil R, Pleyer L, Neureiter D, et al. *Chronic Myeloid Neoplasias and Clonal Overlap Syndromes* Springer Wien New York, 2010.
- 24) Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J hematol* 2016 Jun;91(4):390-4
- 25) 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(3):352-75.
- 26) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:33-45.
- 27) Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018; 5:e73–81.
- 28) Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood.* 2013; 122:3843-3844.
- 29) Hernández-Boluda JC1, Alvarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2011;152:81-88.
  
- 30) Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Momelotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *J Hematol Oncol.* 2022;15:7.
- 31) Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol.* 2016; 9:18.
- 32) Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352.

- 33) Khoury JS, Solary E, Abla O. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1703-1719.
- 34) Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 2022;9(4): e301-e311.
- 35) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1): 22-23.
- 36) Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010; 89: 1233-1237.
- 37) Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:1193-1207.
- 38) Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.
- 39) Mesa RA, Nagorney DS, Schwage, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006; 107:361-370.
- 40) Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
- 41) Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Med.* 2004;117:755–761.
- 42) 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.
- 43) Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytémie a trombocytémie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51(6): 741–751.
- 44) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Pierce S, et al. Prognostic model to identify patients with myelofibrosis at the highest risk of transformation to acute myeloid leukemia. *Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13:315-318.e2
- 45) Schwarz J, Ovesná P, Černá O et al. Thrombosis in thrombocythemic Ph-myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide. *Eur J Haematol* 2015;96:98-106.
- 46) Schwarz J, Penka M, Campr V, et al. Diagnostika a léčba bcr/abl-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. *Vnitřní lékařství* 2011; 57(2): 189-213.
- 47) Schwarz J, Penka M, Trombocytózy a trombocytémie, *Vnitř Lék* 2005; 51, (7§8): 861-871.
- 48) Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;4:CD006503.

- 49) Tefferi A, Barbui T. New and treatment-relevant risk stratification for thrombosis in Essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Am. J. Hematol.* 2015;doi:10.1002/ajh.24037.
- 50) Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013, 22; 122: 1395-8.
- 51) Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP: Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia: Does number matter?, *Blood.* 2006;108:2493-2494.
- 52) Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124:2507-2513.
- 53) Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010;24:1128–38.
- 54) Tefferi A., et al An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2014;28:1407–13.
- 55) Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70 + Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018,36:1769-1770.
- 56) Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia* 2018;32:1189-199.
- 57) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372:426.
- 58) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol.* 2017; 22:10: 55.
- 59) Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016; 101:821.
- 60) Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet* 2023; 401:269–280.