

## Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy

Current therapy of primary myelofibrosis

Tomasz Wróbel

### STRESZCZENIE

Pierwotna mielofibroza należy do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych o najgorszym rokowaniu, zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia, jak i jakości życia. Artykuł stanowi podsumowanie wiedzy dotyczącej czynników molekularnych i genetycznych związanej z rozwojem choroby, przedstawia także różne wskaźniki prognostyczne i kliniczne oraz możliwości terapii pierwotnej mielofibrozy.

**Słowa kluczowe:** pierwotna mielofibroza, przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

### ABSTRACT

Primary myelofibrosis (PMF) belongs to chronic myeloid neoplasms with the worst prognosis in terms of survival and quality of life. This article summarizes current knowledge on molecular and cytogenetic factors related with PMF, presents various stratifications, clinical systems and therapeutic options.

**Key words:** primary myelofibrosis, chronic myeloproliferative neoplasms

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 16.04.2012  
Zaakceptowano: 18.04.2012

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji  
Szpiku AM we Wrocławiu  
Kierownik: Prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski

Autor nie zgłasza konfliktu interesu

Adres do korespondencji  
Dr hab. Tomasz Wróbel, prof. nadzw. AM  
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi  
i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
tel.: 717842754  
e-mail: tomasz.wrobel@am.wroc.pl

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (2a): 107–112

Pierwotna mielofibroza (PMF), obok samoistnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy, co prowadzi do uczucia ucisku w jamie brzusznej i zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Włóknienie szpiku może także wystąpić w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF. Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku, które może towarzyszyć innym schorzeniom, np. innym nowotworowym układu krwiotwórczego, przerzutom guzów litych do szpiku, kolagenozom, zakażeniom, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D lub w następstwie stosowania agonistów tromboopoetyny [1, 2].

Ważnym, głównie ze względów rokowniczych, elementem diagnostyki różnicowej nowotworów mieloproliferacyjnych jest odróżnienie nadpłytkowości samoistnej od wczesnej, prefibrotycznej fazy PMF.

Rozróżnienie to opiera się na diagnostyce histologicznej. Możliwość prefibrotycznej PMF należy brać pod uwagę w przypadkach nadpłytkowości z towarzyszącą niedokrwistością, wzrostem aktywności LDH, leukoerytoblastozą czy splenomegalia [3, 4].

### Zaburzenia cytogenetyczne

Zmiany cytogenetyczne występują u ok. 30% chorych. Należą do nich najczęściej trisomia chromosomu 8 (+8), delecja 13q-, 20q- oraz zaburzenia chromosomów 1, 7 i 9. W PMF aberracje chromosomalne mają znaczenie prognostyczne. Na niekorzystny profil cytogenetyczny składają się: złożony kariotyp, +8 lub zaburzenia inne niż izolowane +9, 13q-, 20q-. Ostatnio udowodniono także niekorzystny wpływ kariotypu monosomalnego na przeżycie wolne od białaczki i całkowite przeżycie [5, 6].

### Zaburzenia molekularne

U 50–60% chorych stwierdza się obecność mutacji JAK2 V617F, u kolejnych 5–10% obecna jest mutacja MPL W515/K (*Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene*) odpowiedzialna za wzmożoną proliferację megakariocytów. Ponadto wykazano wiele innych niespecyficznych zaburzeń molekularnych, takich jak TET2 (*Ten-Eleven-Translocation-2*), ASXL1 (*Additional Sex Combs-Like 1*), IDH (*Isocitrate Dehydrogease*), EZH2

(*Enhancer of Zeste Homolog 2*). Zmiany te, podobnie jak mutacja JAK2 V617F, mają jednak prawdopodobnie charakter wtórny i nie leżą u molekularnego podłoża choroby [7, 8].

W PMF dochodzi do wzrostu stężeń wielu cytokin prozapalnych, takich jak Interleukina-8 (IL-8), IL-10, IL-15, IL-2R, czynnik martwicy guza  $\alpha$  (*tumor necrosis factor*; TNF $\alpha$ ) oraz stymulujących angiogenezę, np. naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor*; bFGF) czy płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*; PDGF). Ich wzmożony poziom odpowiada za wystąpienie objawów systemowych i kacheksji, ma także niekorzystne znaczenie prognostyczne [5].

## Rozpoznanie

Objawami sugerującymi rozpoznanie PMF może być niedokrwistość, zmiany w obrazie krwi obwodowej (pojawienie się form niedojrzałych układu granulocytarnego i czerwonekrwinkowego) oraz cechy hemato-poezy pozaszpikowej (najczęściej splenomegalia). Rozpoznanie PMF opiera się na kryteriach WHO z 2008, na które składają się:

### I. Kryteria większe:

1. W obrazie histologicznym proliferacja atypowych megakariocytów z towarzyszącym włóknieniem – proliferacją włókien kolagenowych i/lub retikuliny lub w przypadku braku włóknienia retikuliny (prefibrotyczna PMF) proliferacja atypowych megakariocytów ze wzmożoną komórkowością szpiku z proliferacją linii granulocytarnej i często obniżoną proliferacją linii erytroblastycznej.
2. Brak kryteriów WHO dla przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy prawdziwej, zespołu mielodysplastycznego i innych rozrostów mieloidalnych.
3. Obecność mutacji JAK2V617F lub innych markerów klonalności lub wykluczenie odczynowego włóknienia szpiku.

### II. Kryteria mniejsze:

1. Leukoerytroblastyczny obraz krwi.
2. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
3. Niedokrwistość.
4. Splenomegalia stwierdzana palpacyjnie.  
Potwierdzenie rozpoznania wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów większych i dwóch mniejszych [9].

## Problemy kliniczne związane z PMF

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w cią-

gu 10 lat). O ile mediana przeżycia w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi około 10 lat. Chorobie często towarzyszy postępująca niedokrwistość wymagająca regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ograniczona skuteczność przetoczeń w PMF jest spowodowana hypersplenizmem, który niekiedy może prowadzić także do granulocytopenii z małopłytkowością. Hepatosplenomegalia powoduje ból i dyskomfort w jamie brzusznej oraz ucisk na jelita. Powiększenie tych narządów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawałów śledziony oraz nadciśnieniem wrotnym. Znaczna hepatosplenomegalia prowadzi także do ograniczenia sprawności chorego oraz kacheksji. Pozaszpikowa hematopoeza może wystąpić w lokalizacji innej niż wątrobowo-śledzionowa, powodując np. ucisk na rdzeń kręgowy, wysięki do jam ciała, powiększenie węzłów chłonnych czy nacieki skórne. W przebiegu PMF może wystąpić także leukocytoza i nadpłytkowość wraz z zaburzeniami krwotoczno-zakrzepowymi. Chorobie tej towarzyszy wydzielanie ww. cytokin odpowiedzialnych za tzw. objawy ogólne: osłabienie, gorączka, chudnięcie, świąd skóry, nocne poty, bóle kostno-mięśniowe [1, 2].

## Wskaźniki prognostyczne

Zaproponowany w 2009 r. wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Scoring System* IPSS bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek >65 lat, poziom hemoglobiny <10 g/dl, liczbę leukocytów >25 G/l, obecność we krwi obwodowej >1% blastów oraz obecność objawów systemowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (0 czynników) z medianą przeżycia 11,3 roku, pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka ( $\geq 3$  czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest *Dynamic IPSS* (DIPSS), który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Najnowszą modyfikacją jest *DIPSS plus*, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi <100 G/l oraz niekorzystny kariotyp. Według tego modelu mediana przeżycia chorych niskiego ryzyka (bez niekorzystnych czynników prognostycznych) wynosi ok. 15,4 roku, w grupie pośredniego ryzyka 1 (1 czynnik niekorzystny) ok. 6,5 roku, w grupie pośredniego ryzyka 2 (2 lub 3 czynniki ryzyka) ok. 2,9 roku, natomiast w grupie wysokiego ryzyka (4 lub więcej czynników niekorzystnych) jedynie 1,3 roku.

Obecność niekorzystnego kariotypu lub obniżenie płytek krwi  $<100$  G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [10–12].

## Leczenie

Leki stosowane w terapii PMF mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych. Decyzję o podjęciu i rodzaju terapii powinno się podjąć w oparciu o kryteria prognostyczne DIPSS. Jak dotychczas, jedyną możliwością skutecznego leczenia PMF jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak z uwagi na znaczną toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy chorych młodszych o pośrednim 2 lub wysokim ryzyku wg DIPSS [1, 2].

## Chorzy niskiego i pośredniego 1 ryzyka

Z uwagi na relatywnie dobre rokowanie (mediana przeżycia 15,4 oraz 6,5 roku, wg DIPSS plus) pacjenci należący do tych grup nie powinni być kwalifikowani do przeszczepienia szpiku, gdyż ryzyko związane z wykonaniem allotransplantacji szpiku w tej populacji jest zbyt wysokie w stosunku do spodziewanych korzyści. U chorych niskiego ryzyka nie powinno się podejmować farmakoterapii. Natomiast u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego 1 leczenie powinno być ukierunkowane na łagodzenie objawów klinicznych. W leczeniu niedokrwistości nie zaleca się podawania rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO) u chorych ze splenomegalią, gdyż cytokina ta, stymulując pozaszpikową hematopoezę, może prowadzić do dalszego powiększenia śledziony. Ponadto rhEPO jest zwykle nieskuteczna u pacjentów transfuzjozależnych oraz z wysokim poziomem endogennej erytropoetyny. W przypadkach niedokrwistości można natomiast zastosować androgeny, danazol 600 mg/d, prednizon 0,5 mg/kg/d, talidomid 50 mg/d lub lenalidomid 10 mg/d. Leki te stosowane w monoterapii mają podobną skuteczność z odsetkiem odpowiedzi ok. 20% trwającym 1–2 lata. Talidomid i lenalidomid mogą być kojarzone z kortykosteroidami [13–19].

W objawowej splenomegalii leczeniem pierwszego rzutu jest hydroksykarbamid, alternatywę mogą stanowić biodrybina, talidomid i lenalidomid. Hydroksykarbamid ma natomiast ograniczoną skuteczność w leczeniu niedokrwistości i zwalczaniu objawów systemowych [15, 20]. Anagrelid pozostaje dobrą opcją w przypadkach z trudną do opanowania nadpłytkowością (np. oporność na hydroksykarbamid, nadpłytkowość po splenektomii). Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzyściach związanych ze stosowaniem interferonu alfa (standardowego lub pegylowanego), który w grupie 17 pacjentów we wczesnej

fazie PMF w 80% spowodował poprawę kliniczną lub stabilizację choroby [21].

## Chorzy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka

We wszystkich przypadkach przy braku przeciwwskazań pacjenci ci powinni być kierowani do allotransplantacji szpiku. Jest to bowiem jedyna opcja terapeutyczna dająca szansę wyleczenia. Należy jednak mieć na uwadze ryzyko związane z tą procedurą. W badaniu brytyjskim trzyletnie całkowite przeżycie po allotransplantacji ze standardowym kondycjonowaniem wynosiło 44%, a ze zredukowaną intensywnością 31%. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła odpowiednio 41% i 32%, a przewlekła choroba przeszczep-przeciwno-gospodarzowi 30% i 35%. Wyniki innych badań dotyczących transplantacji szpiku w PMF są zbliżone do cytowanych powyżej. Nie wskazują one, aby kondycjonowanie o zredukowanej intensywności poprawiało wyniki w tej populacji chorych [2, 22].

Chorzy nie kwalifikujący się do allotransplantacji powinni otrzymywać leczenie paliatywne, podobnie jak w innych grupach ryzyka, ukierunkowane na złagodzenie niedokrwistości, dolegliwości związanych ze splenomegalią lub z innymi lokalizacjami pozaszpikowej hematopoezy oraz objawów ogólnych.

Usunięcie śledziony stanowi opcję terapeutyczną u chorych z objawową splenomegalią oporną na leczenie hydroksykarbamidem. Wskazaniem do splenektomii są ból i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, transfuzjozależność, ciężka małopłytkowość, nadciśnienie wrotne, kacheksja. U ponad połowy chorych po zabiegu dochodzi do uniezależnienia się od przetoczeń, a u większości do ustąpienia innych dolegliwości. Przeciętnie poprawa po splenektomii trwa ok. 12 miesięcy. Śmiertelność okołoperacyjna sięga 10%. U 25% chorych dochodzi do powikłań najczęściej zakrzepowych lub krwotocznych oraz zakażeń [23]. Radioterapia śledziony może stanowić alternatywę u chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii. Ponadto naświetlania znajdują zastosowanie w przypadkach innych lokalizacji pozaszpikowej hematopoezy, w nadciśnieniu płucnym związanym z PMF lub w zwalczaniu bólów kończyn [1, 2, 5].

## Nowe leki

### **Pomalidomid**

Talidomid i lenalidomid z lub bez prednizonu mają podobną skuteczność w objawowym leczeniu niedokrwistości, splenomegalii i małopłytkowości u chorych z PMF z odsetkiem odpowiedzi ok. 20%. Pomalidomid jest to kolejny analog talidomidu o właściwościach immunomodulujących i antyangiogen-

nych. Lek ten okazał się skuteczny w zwalczaniu niedokrwistości i małopłytkowości w PMF. Jednak jego aktywność wykazano tylko u chorych z obecnością mutacji JAK2V617F (24% vs 0%) oraz u osób bez znacznej splenomegalii (38% vs 11%). W przeciwieństwie do pozostałych leków z tej grupy pomalidomid nie powoduje istotnej klinicznie polineuropatii ani mielosupresji [24, 25]

### **Inhibitory JAK2**

Ruxolitinib jest pierwszym, spośród wielu pozostałych w badaniach klinicznych inhibitorów kinazy JAK2, zarejestrowanym przez FDA. Ostatnio opublikowano dwa randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność tego leku. W badaniu COMFORT-1 do badania włączono chorych z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, wg IPSS, porównując ruxolitinib *versus* placebo. W badaniu COMFORT-2 obejmującym podobną populację chorych randomizacja dotyczyła ruxolinitibu *versus* najlepsza dostępna terapia, wg decyzji badacza. Obydwa badania osiągnęły zaplanowany punkt końcowy, uzyskując 35% redukcję śledziony w tygodniu 24. (COMFORT-1: 41,9% vs 0,7%) i tygodniu 48. (COMFORT-2 28,5% vs 0%). W badaniu COMFORT-1 po 24 tygodniach odsetek chorych z  $\geq 50\%$  poprawy objawów systemowych wynosił 45,9% dla ruxolinitibu i 5,3% dla placebo. Co ciekawe, poprawa ta była niezależna od stanu mutacji JAK2. Dodatkowo w badaniu COMFORT-1 wykazano korzyść w całkowitym przeżyciu chorych w grupie leczonych ruxolinitibem. Przy medianie obserwacji 51 tygodni zanotowano 13 (8,4%) zgonów w grupie ruxolinitibu i 24 (15,7%) zgonów w grupie placebo. Nie wykazano dotychczas, aby inhibitory JAK2 miały istotny wpływ na zahamowanie włóknienia szpiku. Do najczęstszych działań niepożądanych ruxolinitibu należą niedokrwistość i małopłytkowość. Należy także mieć na uwadze, że nagłe odstawienie inhibitora JAK2 może doprowadzić do szybkiego nawrotu objawów systemowych i gwałtownego nawrotu splenomegalii, zawału śledziony i powikłań płucno-sercowych. Tak więc ruxolitinib znajduje zastosowanie jako lek zmniejszający wielkość śledziony oraz zmniejszający objawy systemowe choroby. Wydaje się, że jest to substancja o działaniu bardziej „antycytokinowym” niż antyproliferacyjnym. Ze względu na działania niepożądane tego leku jego zastosowanie powinno być ograniczone do chorych pośredniego 2 i wysokiego ryzyka [26, 27]. Innym inhibitorem JAK2 w zaawansowanych badaniach klinicznych jest SAR302503. W odróżnieniu od ruxolinitibu lek ten oprócz redukcji splenomegalii o  $\geq 50\%$  u 60% badanych, zmniejsza także ekspresję JAK2V617F. Natomiast CYT387 poza zmniejszeniem śledziony i ograniczeniem objawów systemowych dodatkowo u 62% badanych spowodował niezależnie się od przetoczeń krwi.

Ponadto, oprócz inhibitorów JAK2, w badaniach klinicznych testowane są m. in. inhibitory deacetyazy histonowej (np. panobinostat – u niektórych pacjentów oprócz redukcji śledziony powoduje regresję włóknienia w szpiku kostnym), inhibitory angiogenezy (bevacizumab), inhibitory mTOR (everolimus – w badaniach fazy 1/2 uzyskano 60% odpowiedzi klinicznych) czy leki hypometylujące [1, 2, 5, 28].

Coraz większa liczba badań klinicznych oraz wprowadzenie nowych leków wpływających na przebieg kliniczny choroby (leki immunomodulujące, inhibitory JAK2) sprawiła, że konieczne stało się opracowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie dla PMF. Poniżej przedstawiono kryteria zaproponowane w 2006 roku przez International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).

1. Całkowita remisja (*complete remission*; CR):
  - Całkowite ustąpienie objawów choroby w tym hepatosplenomegalii.
  - Remisja we krwi obwodowej zdefiniowana jako Hb  $\geq 11$  g/dl, płytki krwi  $\geq 100$  G/l, neutrofile  $\geq 1,0$  G/l. Dodatkowo żaden z tych trzech parametrów nie może przekraczać górnej granicy normy.
  - Prawidłowy rozmaz krwi w tym brak erytroblastów, blastów i innych niedojrzałych komórek linii mieloidalnej u pacjenta niepoddanego splenektomii.
  - Remisja histologiczna w szpiku kostnym zdefiniowana jako szpik normokomórkowy odpowiednio do wieku, zawierający nie więcej niż 5% mieloblastów i z włóknieniem stopnia  $\leq 1$ .
2. Częściowa remisja (*partial remission*; PR): wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów jak dla CR za wyjątkiem remisji histologicznej w szpiku kostnym. Wymagane jest jednak powtórzenie biopsji szpiku w celu oceny PR.
3. Poprawa kliniczna (*clinical improvement*; CI) – wymaga spełnienia jednego z poniższych warunków przy braku cech progresji choroby lub braku PR/CR, przy czym odpowiedź na leczenie musi trwać przynajmniej 8 tygodni:
  - Wzrost poziomu Hb o  $\geq 2$  g/dl albo uniezależnienie się od transfuzji (ma zastosowanie tylko u chorych z wyjściowym poziomem Hb  $\leq 10,0$  g/dl).
  - Redukcja o 50% splenomegalii, w przypadku kiedy śledziona jest powiększona na  $\geq 10$  cm poniżej łuku żebrowego lub śledziona niewyczuwalna w przypadku wyjściowego powiększenia  $> 5$  cm.
  - Minimum 100% wzrost liczby płytek krwi i liczba płytek krwi  $\geq 50$  G/l (ma zastosowanie tylko u pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi  $< 50$  G/l).

- Minimum 100% wzrost neutrofilii i bezwzględna liczba neutrofilii >0,5 G/l (ma zastosowanie tylko u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii <1 G/l).
4. Progresa choroby (*progressive disease*; PD):
    - Postępująca splenomegalia zdefiniowana jako pojawienie się uprzednio niewyczuwalnej śledziony o wielkości >5 cm poniżej łuku żebrowego, lub minimum 100% powiększenie śledziony o wyjściowej wielkości 5–10 cm poniżej łuku żebrowego lub minimum 50% powiększenie śledziony o wyjściowej wielkości >10 cm poniżej łuku żebrowego.
    - Transformacja białaczkowa potwierdzona obecności  $\geq 20\%$  blastów w szpiku.
    - Wzrost odsetka blastów we krwi obwodowej do  $\geq 20\%$  trwający przynajmniej 8 tygodni.
  5. Stabilizacja choroby (*stable disease*, SD): żaden z powyższych.
  6. Wznowa (*relapse*): utrata CR, PR lub CI. Wznowa u chorych w CR lub PR jest rozpoznawana, wówczas kiedy nie spełniają nawet kryteriów CI. Powinno się jednak dokumentować przejście z CR do PR i z CR/PR do CI [29].
- W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w poznaniu patogenezy mielofibrozy, wprowadzono nowe wskaźniki prognostyczne w celu optymalizacji leczenia, podejmowane są próby terapii nowymi lekami. Zaproponowano także kryteria oceniające odpowiedź terapeutyczną. PMF jest jednak nadal schorzeniem o bardzo poważnym rokowaniu, a jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie pozostaje allotransplantacja szpiku kostnego. Istnieje natomiast wiele możliwości leczenia paliatywnego. Leczenie tej choroby wymaga od klinicysty dużego doświadczenia i umiejętności w określeniu grupy ryzyka i doboru właściwych środków terapeutycznych.
- Piśmiennictwo**
1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 573–582.
  2. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*, 2011; 117: 3494–3504.
  3. Buhr T, Hebeda K, Kalouti K, i wsp. European Bone Marrow Working Group Trial on reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica*, 2012; 97: 360–365.
  4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, i wsp. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 3179–3184.
  5. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, i wsp. Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 761–770.
  6. Vaidya R, Caramazza D, Begna K, i wsp. Monosomal karyotype in primary myelofibrosis is detrimental to both overall and leukemia free survival. *Blood*, 2011; 117: 5612–5615.
  7. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 2010; 24: 1128–1138.
  8. Schaub FX, Looser R, Li S, i wsp. Clonal analysis of TET2 and JAK2 mutations suggests that TET2 can be a late event in the progression of myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2010; 115(10): 2003–2007.
  9. Vardiman JW, Thiele J, Arber D, i wsp. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009; 114: 937–951.
  10. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A i wsp. 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.
  11. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM i wsp. 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.
  12. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R i wsp. DIPSS-Plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 392–397.
  13. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol*, 2009; 83: 154–155.
  14. Siragusa S, Vaidya R, Tefferi A. Hydroxyurea effect on marked splenomegaly associated with primary myelofibrosis: response rates and correlation with JAK2V617F allele burden. *Blood*, 2009; 114: 4971.
  15. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M i wsp. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*, 2010; 89: 1233–1237.
  16. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A i wsp. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 2003; 101: 2534–2541.
  17. Marchetti M, Barosi G, Balestri F i wsp. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 424–431.
  18. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T i wsp. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4760–4766.

19. Mesa RA, Yao X, Cripe LD i wsp. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*, 2010; 116: 4436–4438.
20. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*, 2005; 74: 117–120.
21. Silver R., Vandris K., Goldman J. Recombinant interferon  $\alpha$  may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood*, 2011; 117: 6669–6672.
22. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE I wsp. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant*, 2010; 45: 1587–1593.
23. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*, 2000; 95: 2226–2233.
24. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G i wsp. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4563–4569.
25. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A i wsp. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis with anemia. *Leukemia*, 2011; 25: 301–304.
26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J i wsp. Double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 799–807.
27. Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali HK i wsp. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 787–98.
28. Gugliemelli P, Barosi G, Rambaldi A. i wsp. Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood*, 2011; 118: 2069–2076.
29. Tefferi A, Barosi G, Mesa R. i wsp. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*, 2006; 108: 1497–1503.