

1.5. Pierwotna mielofibroza

Joanna Góra-Tybor

1.5.1. Wprowadzenie

Pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(-)*. W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) jako post-PV MF i post-ET MF.

1.5.2. Epidemiologia

Zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia [1].

1.5.3. Patogeneza

Etiologia PMF jest nieznaną. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie pewnych mutacji somatycznych. U 50–60% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.). Około 10% chorych charakteryzuje się mutacją genu *MPL W515L/K* w receptorze dla trombopoetyny (TPO) [2]. W 2013 roku zidentyfikowano mutacje genu kodującego białko

— kalretikulinę (CALR, *calreticulin*), które występują u około 80% pacjentów z PMF bez stwierdzonej mutacji *JAK2* i *MPL* [3, 4]. Wszystkie trzy mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK–STAT. Spośród klasycznych MPN *BCR-ABL1*(–) PMF charakteryzuje szczególnie złożony obraz molekularny. Poza omówionymi zmianami genetycznymi w patogenezie tego nowotworu istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*, częstość 10–35%; *EZH2*, częstość 7–10%), metylacji DNA (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), splicingu mRNA (*SRFS2*, *SRF3B1*) oraz procesach naprawy DNA (*TP53*) [5, 6].

W PMF dochodzi do zwiększonego wydzielania wielu cytokin prozapalnych: interleukiny 8, 10, 15, czynnika martwicy nowotworów alfa ($TNF\alpha$, *tumor necrosis factor alpha*) oraz czynników wzrostu, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz transformujący czynnik wzrostu beta ($TGF\beta$, *transforming growth factor beta*). Cytokiny i czynniki wzrostu wpływają na nasilenie procesów włóknienia, angiogenezy, a także są przyczyną występowania u chorych na PMF wielu objawów ogólnych związanych ze zwiększonym katabolizmem [7].

1.5.4. Diagnostyka

1.5.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy. Najczęściej są to stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, takie jak zmniejszenie masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę; u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do lewego dołu biodrowego. Do objawów związanych ze splenomegalią należą: ból brzucha, uczucie pełności, nudności, biegunka, obrzęki kończyn dolnych. Nagłe nasilenie i ostry charakter bólu w lewym podżebrzu z towarzyszącą gorączką mogą wskazywać na zawał śledziony. U 40–70% chorych obserwuje się powiększenie wątroby [7, 8].

Około 25% pacjentów z PMF ma objawy niedokrwistości, u 10% występują objawy skazy krwotocznej związane z małopłytkowością. Powikłania zakrzepowe występują z podobną częstością jak w ET; dotyczą one około 13% chorych w momencie rozpoznania. U kilku procent chorych rozwija się nadciśnienie wrotne z wodobrzuszem i żyłakami przełyku. U niewielkiego odsetka pacjentów ogniska hematopoezy lokalizują się w kręgach, płucach, opłucnej, oku, nerkach, pęcherzu, skórze, przestrzeni zaotrzewnowej, powodując objawy zależne od lokalizacji [7, 8].

1.5.4.2. Badania laboratoryjne

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się: niedokrwistość; prawidłową, zwiększoną lub zmniejszoną liczbę leukocytów; nadpłytkowość na początku choroby, a w późniejszych fazach często małopłytkowość; obraz leukoerytroblastyczny w rozmazie, obecność erytrocytów w kształcie „kropki łoż”, tak zwanych lakrimocytów i olbrzymich płytek.

Chorzy na MF mogą mieć podwyższone stężenie kwasu moczowego, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i witaminy B12 w surowicy. Obserwuje się również zwiększony odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej [7, 8].

1.5.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podczas badania szpiku kostnego na ogół występują trudności w aspiracji materiału do badania z powodu włóknienia (tzw. sucha punkcja). W celu dokładnej oceny cech proliferacji, atypii megakariocytów i stopnia włóknienia, konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego szpiku (trepanobiopsja) [7–9].

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu, które występują u 30–50% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (13q), del (20q), trisomia 8, trisomia 9, del (12p), trisomia 1q. W badaniach molekularnych u około 50% chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji genu *JAK2* V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji genu *CALR* występującej u 20–30% pacjentów, a następnie *MPL* W515L/K, która jest obecna u 5–10% chorych. Należy podkreślić, że mutacje *JAK2*, *CALR* i *MPL* są mutacjami wzajemnie się wykluczającymi, a zatem można spodziewać się obecności tylko jednej z nich. U około 10% chorych nie stwierdza się żadnej z opisanych mutacji, są to tzw. pacjenci „potrójnie ujemni” [7–9]. Ze względu na konieczność wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej niezbędne jest badanie w kierunku obecności transkryptu genu *BCR-ABL1*.

1.5.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

W uaktualnionych w 2016 roku kryteriach rozpoznania PMF według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zdefiniowano pojęcie wczesnej/przed-włóknieniowej fazy PMF (pre-PMF) [10]. Bardzo istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie pre-PMF od ET. Stwierdzono, że, w porównaniu z chorymi na ET, chorzy na pre-PMF mają krótszy czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), większe ryzyko transformacji białaczkowej i częstsze powikłania krwotoczne, szczególnie w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) [11]. Kryteria rozpoznania pre-PMF i PMF według WHO 2016 zamieszczono w tabelach 1.5.1 i 1.5.2 [10].

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób [12]. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w tabeli 1.5.3. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej. Kryteria rozpoznania post-PV i post-ET zamieszczono w tabeli 1.5.4 [13].

1.5.4.5. Czynniki prognostyczne

W ostatnich latach powstało wiele wskaźników prognostycznych ułatwiających decyzje terapeutyczne u chorych na MF. Zaproponowany w 2009 roku przez IWG-MRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) wskaźnik prognostyczny IPSS (*International Prognostic Scoring System*) ma zastosowa-

Tabela 1.5.1. Kryteria diagnostyczne* fazy prefibrotycznej pierwotnej mielofibrozy (wg [10])

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proliferacja i atypia megakariocytów (formy od małych do dużych z nieprawidłowym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami, megakariocyty tworzą gęste skupienia), bez włóknienia retikulinoowego > 1. stopnia, ze zwiększoną komórkowością szpiku, proliferacją linii granulocytarnej, często z supresją erytropoezy 2. Brak kryteriów WHO dla PV, ET, CML <i>BCR-ABL1+</i>, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 3. Wykazanie obecności mutacji <i>JAK2</i>, <i>CARL</i>, <i>MPL</i> lub innego markera wzrostu klonalnego. W przypadku braku markera klonalności, wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej
Kryteria mniejsze**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedokrwistość niezwiązana z chorobami współistniejącymi 2. Leukocytoza ≥ 11 G/l 3. Śledziona wyczuwalna palpacyjnie 4. Wzrost aktywności LDH

*Do rozpoznania fazy prefibrotycznej mielofibrozy pierwotnej konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów większych i ≥ 1 mniejszego; **obecność każdego z kryteriów mniejszych powinna być potwierdzona w 2 kolejnych badaniach; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 1.5.2. Kryteria diagnostyczne* pierwotnej mielofibrozy (wg [10])

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proliferacja i atypia megakariocytów (formy od małych do dużych z nieprawidłowym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami, megakariocyty tworzą gęste skupienia) z towarzyszącym włóknieniem retikulinoowym i/lub kolagenowym podścieliska 2. lub 3. stopnia 2. Brak kryteriów WHO dla PV, ET, CML <i>BCR-ABL1+</i>, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 3. Wykazanie obecności mutacji <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>. W przypadku braku tych mutacji obecność innego markera klonalności lub wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej
Kryteria mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedokrwistość nie związana z chorobami współistniejącymi 2. Leukocytoza ≥ 11 G/l 3. Powiększenie śledziona w badaniu palpacyjnym 4. Wzrost aktywności LDH 5. Leukoerythroblastozę we krwi

*Do rozpoznania mielofibrozy pierwotnej konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów większych i przynajmniej 1 mniejszego; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

nie przy rozpoznaniu choroby i uwzględnia 5 czynników ryzyka: 1) wiek powyżej 65 lat; 2) obecność objawów ogólnych; 3) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl; 4) leukocytozę przekraczającą 25 G/l; 5) odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 1% [14]. Modyfikacją tego wskaźnika jest dynamiczny IPSS (DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*), który uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w trakcie przebiegu choroby [15]. Zależnie od liczby czynników chorzy są

Tabela 1.5.3. Przyczyny wtórnej mielofibrozy

Choroby nowotworowe	Nienowotworowe przyczyny włóknienia
Czerwieńca prawdziwa	Infekcje (gruźlica, kiła)
Nadpłytkowość samoistna	Choroba Pageta
Przewlekła białaczka szpikowa	Kolagenozy
Ostra białaczka megakariocytowa	Nadczynność przytarczyc
Przewlekła białaczka mielomonocytowa	Niedobór witaminy D
Zespoły mielodysplastyczne	Stosowanie agonistów trombopoetyny
Chłoniaki	
Białaczka włochatokomórkowa	
Przerzuty guzów litych do szpiku	

Tabela 1.5.4. Kryteria diagnostyczne* mielofibrozy po transformacji z czerwienicy prawdziwej/nadpłytkowości samoistnej (wg [13])

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poprzedzająca diagnoza PV lub ET zgodna z kryteriami WHO 2. Włóknienie szpiku w stopniu 2.–3. (w skali 0–3) lub w stopniu 3.–4. (w skali 0–4)
Kryteria mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej 2. Progresja splenomegalii definiowana jako powiększenie śledziony ≥ 5 cm w badaniu palpacyjnym lub pojawienie się wyczuwalnej śledziony 3. Pojawienie się ≥ 1 objawu ogólnego spośród 3: utrata masy ciała $> 10\%$ w ciągu 6 miesięcy, poty nocne, gorączka ($> 37,5^{\circ}\text{C}$) o niejasnej przyczynie 4. Niedokrwistość lub zmniejszenie zapotrzebowania na krwiopustę przy braku terapii cytoredukcyjnej (dla PV) 5. Niedokrwistość lub obniżenie stężenia Hb ≥ 2 g/dl (dla ET) 6. Zwiększenie aktywności LDH w surowicy (dla ET)

*Rozpoznanie wymaga spełnienia obu kryteriów większych i przynajmniej dwóch mniejszych; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; Hb — hemoglobina; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

kwaliifikowani do 4 grup ryzyka: niskiego, pośredniego–1, pośredniego–2 lub wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala DIPSS plus, która uwzględniła 3 dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (kcz), liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23) [16]. Zależnie od liczby zgromadzonych punktów pacjentów kwalifikuje się do jednej z 4 grup ryzyka zgonu (niskie, pośrednie–1, pośrednie–2, wysokie). Szczegóły dotyczące stosowanych skal prognostycznych zestawiono w tabeli 1.5.5. Obecność niekorzystnego kariotypu, zwłaszcza monosomalnego, i(17q) lub inv(3), zmniejszona liczba PLT oraz odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 2% są czynnikami zwiększającymi ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) [8].

Wraz z postępem wiedzy na temat profilu zmian molekularnych w PMF stało się jasne, że obecność pewnych mutacji jest istotnym czynnikiem rokowniczym dla OS. Ana-

Tabela 1.5.5. Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Skala IPSS (*International Prognostic Scoring System*) jest stosowana w momencie rozpoznania, a DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) i DIPSS plus są wykorzystywane w trakcie przebiegu choroby (źródła [14–16])

A. Czynniki ryzyka; B. Grupy ryzyka i mediana przeżycia

A

Czynniki prognostyczne	Punktacja IPSS	Punktacja DIPSS	Punktacja DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	1	2	1
Liczba leukocytów > 25 G/l	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej ≥ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkcż	–	–	1
Niekorzystny kariotyp*	–	–	1
Liczba PLT < 100 G/l	–	–	1

B

Skala	Kategoria ryzyka	Mediana czasu przeżycia (mies.)
IPSS		
0	Niskie	135
1	Pośrednie-1	95
2	Pośrednie-2	48
> 3	Wysokie	27
DIPSS		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1–2	Pośrednie-1	168
3–4	Pośrednie-2	48
5–6	Wysokie	18
DIPSS plus		
0	Niskie	184
1	Pośrednie-1	78
2–3	Pośrednie-2	35
≥ 4	Wysokie	15,6

*Do niekorzystnego kariotypu zaliczają się: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23; kkcż — koncentrat krwinek czerwonych; PLT (*platelets*) — płytki krwi

liza przebiegu MF u pacjentów z obecnością mutacji *CALR* wykazała, że w porównaniu z chorymi *JAK2(+)* i *MPL(+)* charakteryzują się oni niższą leukocytozą, większą liczbą PLT, a ponadto cechuje ich istotnie dłuższy OS [17]. W przypadku MF szczególnie źle rokują pacjenci tak zwani potrójnie negatywni, tj. bez mutacji *JAK2*, *CALR* i *MPL*. Cechują się oni istotnie skróconym OS i zwiększonym ryzykiem transformacji białaczkowej [17]. Guglielmelli i wsp. stwierdzili, że obecności przynajmniej jednej mutacji: *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*, warunkuje tak zwane wysokie ryzyko molekularne (HMR, *high-molecular risk*) i wiąże się z krótszym OS i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej. Największy odsetek chorych HMR występował wśród pacjentów z wysokim IPSS (57,3%), ale również w grupie niskiego ryzyka IPSS — 21,1% chorych miało co najmniej jedną z wymienionych mutacji, co istotnie pogarszało ich rokowanie [6]. Tefferi i wsp. [18] opracowali model prognostyczny oparty na obecności mutacji *CALR* (korzystne rokowanie) i *ASXL1* (niekorzystny czynnik prognostyczny), który okazał się niezależny od DIPSS plus ($p < 0,0001$) i szczególnie przydatny dla identyfikacji źle rokujących pacjentów z grup ryzyka niskiej i pośredniej-1. Analiza wielowariancyjna wykazała, że obecność mutacji *ASXL1* przy nieobecności mutacji *CALR* jest najistotniejszym niekorzystnym czynnikiem ryzyka dla OS. W całej badanej populacji pacjentów autorzy wyróżnili 3 grupy ryzyka molekularnego: niskie *CALR(+)**ASXL1(-)* z medianą OS 10,4 roku; pośrednie, obejmujące zarówno pacjentów *CALR(+)**ASXL1(+)*, jak i *CALR(-)**ASXL1(-)* z medianą OS 5,8 roku oraz wysokie *CALR(-)**ASXL1(+)* z medianą OS 2,3 roku ($p < 0,0001$). Wśród chorych należących do grup ryzyka niskiego i pośredniego-1 według DIPSS mediana OS wynosiła odpowiednio 20, 9 i 4 lata dla pacjentów z grupy ryzyka molekularnego niskiego, pośredniego i wysokiego ($p < 0,0005$).

1.5.5. Leczenie

Mielofibroza jest chorobą o heterogennym przebiegu, a czas przeżycia różni się istotnie zależnie od stopnia zaawansowania. Bardzo istotne dla rokowania i właściwego leczenia pacjentów jest zakwalifikowanie do odpowiedniej grupy ryzyka. Jediną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim OS [7–9, 19, 20].

1.5.5.1. Chorzy kwalifikujący się do allo-HSCT

Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (< 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury (IIA) [7–9, 19, 20]. U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką (30–40%) śmiertelnością okołoprzeszczepową (TRM, *treatment-related mortality*), a przewidywany odsetek 3-letniego OS wynosi 30–40%. Interpretacja wyników badań klinicznych obejmujących pacjentów z MF poddanych allo-HSCT jest trudna ze względu na małą liczebność grup, zróżnicowanie stosowanych schematów kondycjonujących, typu dawcy oraz źródła komórek krwiotwórczych. Największa retrospektywna analiza CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Rese-*

arch) dotyczy 289 pacjentów z MF poddanych allo-HSCT, spośród których 229 otrzymało mieloablacyjne, a 60 — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) [21]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 47 lat; TRM była istotnie wyższa wśród chorych, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego (URD, *unrelated donor*) w porównaniu z chorymi po przeszczepieniu od zgodnego dawcy rodzinnego (MSD, *matched sibling donor*) i wynosiła odpowiednio 42% i 22%. Pięcioletnie OS wyniosło 37% dla MSD i 30% dla URD. Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności allo-HSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym i RIC. Z kolei wyniki prospektywnego badania koordynowanego przez EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) obejmującego 103 pacjentów, u których wykonano RIC, mogą wskazywać na większą skuteczność tego typu przeszczepień [22]. W badanej grupie TRM po roku wynosiła zaledwie 16%, a 5-letni OS — 67%. Inna analiza wyników RIC u 233 pacjentów z PMF wykazała 47-procentowe prawdopodobieństwo 5-letniego OS. Jedynym czynnikiem wpływającym na OS był rodzaj dawcy. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 56% dla MSD, 48% dla w pełni zgodnego URD i 34% dla nie w pełni zgodnego URD [23].

W 2015 roku wydano zalecenia ELN (*European LeukemiaNet*)/EBMT (*European Group For Bone Marrow Transplantation*) optymalizujące postępowanie u chorych na MF poddanych allo-HSCT. Autorzy podkreślają trudności przy kwalifikacji chorych do procedury transplantacji [19]. Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS (IIA). Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważyć w przypadku odpornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus (IIIB). Stosowanie stratyfikacji ryzyka na podstawie markerów molekularnych wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak rozważenie allo-HSCT u chorych potrójnie negatywnych (bez mutacji *JAK2*, *CALR*, *MPL*) i/lub z obecnością mutacji *ASXL1*.

Jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora *JAK1/2* — ruksolitynibu (IIIB). Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT leczenie należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją; dawkę leku należy stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem, a odstawić dzień przed kondycjonowaniem [19].

1.5.5.2. Chorzy niekwalifikujący się do allo-HSCT — terapia farmakologiczna

Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi (IIA) [7–9, 20].

U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik (IIA), natomiast w 2012 roku EMA (*European Medicines Agency*) zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor *JAK1/JAK2*, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi (IA). Wyniki randomizowanych badań III fazy COMFORT I (ruksolitynib v. placebo) i COMFORT II (ruksolitynib v. najlepsza dostępna terapia), obejmujące chorych z MF w stopniu ryzyka pośrednim-2 i wysokim, wykazały, że lek ten istotnie zmniejsza rozmiar śledziona i znosi objawy ogólne u około 40% chorych [24, 25].

Stwierdzono również przedłużenie OS pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub poddanymi najlepszej dostępnej terapii. Analiza danych po 3 latach trwania badania COMFORT II dowiodła, że pacjentów leczonych ruksolitynibem cechuje 52-procentowa redukcja ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,48; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,28–0,85; $p = 0,009$) i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w 144. tygodniu (81% v. 61% w grupie poddanej najlepszej dostępnej terapii). Najczęstszym działaniem niepożądanym ruksolitynibu były niedokrwistość (3.–4. stopnia u ok. 40% pacjentów) i małopłytkowość (3.–4. stopnia u ok. 10% pacjentów). Należy podkreślić, że cytopenie te były najbardziej nasilone w trakcie pierwszych 8–12 tygodni terapii, a następnie obserwowano stabilizację liczby PLT i stopniową poprawę parametrów czerwonych krwinek. Ruksolitynib charakteryzuje się również działaniem immunosupresyjnym, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych [26]. W Polsce ruksolitynib jest dostępny w ramach programu lekowego dla pacjentów z MF obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, ze splenomegalią i objawami ogólnymi.

W przypadku objawowej splenomegalii u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię, można zastosować hydroksykarbamid, kładrybinę lub talidomid (IIA) [27–30]. Leki te przynoszą poprawę u 20–30% chorych, trwającą zwykle około roku. Hydroksykarbamid stosuje się również u pacjentów wymagających leczenia cytoredukcyjnego z powodu podwyższonej leukocytozy lub/i nadpłytkowości. Lekiem, znajdującym zastosowanie w terapii splenomegalii i objawów ogólnych, zwłaszcza u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby jest interferon alfa ($IFN\alpha$) [31–33]. Iannotto i wsp. [33] ocenili retrospektywnie skuteczność pegylowanego $IFN\alpha$ w grupie 62 chorych na PMF. U 82% pacjentów obserwowano ograniczenie objawów ogólnych, u 46% — istotne zmniejszenie śledziony, u 16 spośród 25 pacjentów z niedokrwistością stwierdzono normalizację parametrów czerwonych krwinek. Jedynym czynnikiem, który zidentyfikowano jako niekorzystnie wpływający na wynik terapii, była znacznie powiększona śledziona — wystająca ponad 6 cm spod łuku żebrowego w ocenie palpacyjnej.

W leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q), uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych (IIA) [7–9, 20, 34]. Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń kkc, ponadto — stymulując pozaszpikową hematopoezę — może powodować powiększenie śledziony [8].

Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych na MF ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkc, objawowym nadciśnieniem wrotnym (IIIC) [8]. Zabieg splenektomii jest obarczony 5–10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.

1.5.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Według kryteriów zaproponowanych przez IWG-MRT całkowitą odpowiedź na leczenie definiuje się jako ustąpienie objawów choroby, w tym hepatosplenomegalii, normalizację

parametrów i obrazu krwi obwodowej oraz remisję histologiczną w szpiku kostnym [35]. Do oceny redukcji stopnia nasilenia objawów ogólnych wykorzystuje się formularz MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) umożliwiający ocenę w skali 0–10 nasilenia takich objawów, jak: zmęczenie, szybkie uczucie sytości, dyskomfort w jamie brzusznej, zmniejszona aktywność, problemy z koncentracją, poty nocne, świąd, ból kości, gorączka, utrata masy ciała [36].

1.5.6. Rokowanie

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta; czas przeżycia różni się istotnie, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do AML.

1.5.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Postępowanie u chorych na PMF w okresie ciąży, w okresie okołoperacyjnym i w przypadku wystąpienia zakrzepicy w żyłach jamy brzusznej jest podobne do opisanego dla PV (*patrz rozdz. 1.4*)

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.* 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.
3. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. i wsp. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2391–2405.
4. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2379–2390.
5. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. i wsp. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013; 27: 1861–1869.
6. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. i wsp. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 2014; 28: 1804–1810.
7. 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.
8. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016; 91: 1262–1271.
9. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
10. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
11. 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.

12. Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010; 1: 59–70.
13. Barosi G., Mesa R.A., Thiele J. i wsp. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-tessental thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22: 437–438.
14. 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.
15. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. 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.
16. 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.
17. Andrikovics H., Krahling T., Balassa K. i wsp. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica* 2014; 99: 1184–1190.
18. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. i wsp. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014; 28: 1494–1500.
19. Kroger N.M., Deeg J.H., Olavarria E. i wsp. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015; 29: 2126–2133.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. Version 1.2017.
21. Gupta V., Malone A.K., Hari P.N. i wsp. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 89–97.
22. Rondelli D., Goldberg J.D., Isola L. i wsp. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 1183–1191.
23. Gupta V., Malone A.K., Hari P.N. i wsp. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 89–97.
24. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. i wsp. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98: 1865–1871.
25. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J. i wsp. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122: 4047–4053.
26. Kantarjian H.M., Silver R.T., Komrokji R.S. i wsp. Ruxolitinib for myelofibrosis — an update of its clinical effects. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13: 638–645.
27. 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.
28. 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.
29. Mesa R.A., Steensma D.P., 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.
30. Faoro L.N., Tefferi A., Mesa R.A. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 2005; 74: 117–120.
31. Nguyen H.M., Kiladjian J.J. Is there a role for the use of IFN- α in primary myelofibrosis? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 567–570.