

**BOSANSKO-HERCEGOVAČKA KOOPERATIVNA GRUPA ZA HEMATOLOŠKE
BOLESTI-BIHEM, Radna grupa za mijeloproliferativne neoplazme**

Smjernice za dijagnostiku i liječenje mijelofibroze, 2015.god.

Dijagnostika

- Patohistološka analiza koštane srži i kosti
- Dokazivanje JAK2 V617F mutacije
- Kod pacijenata sa negativnom mutacijom JAK2 V617F te atipičnim nalazom biopsije koštane srži potrebno je odrediti mutaciju Bcr-abl1
- U slučaju signifikantne eozinofilije preporučuje se FISH citogenetika PDGFR A i B ¹⁻⁶

Kriteriji za dijagnosticiranje primarne mijelofibroze se dijele na velike i male kriterije:

Veliki kriteriji:

1. **Fibrotička ili hipercelularna koštana srž.** Megakariocitna proliferacija i atipija uz fibrozu koštane srži ili pojačana celularnost i proliferacija granulocita, često smanjena eritropoeza (prefibrotička PMF)
2. **Klonalni marker* ili odsustvo reaktivne fibroze** (oko 60% pacijenata sa PMF ima JAK2 mutaciju i oko 5-10% ima aktivirajuću mutaciju trombopoetin receptor gena, MPL. Više od jedne polovine pacijenata bez JAK2 ili MPL ima somatsku mutaciju na CALR genu što je povezano sa više indolentnim tokom bolesti nego što je to slučaj kod JAK2 i MPL mutacije) ²⁻¹⁰
3. **Nema kriterija za druga mijeloidna oboljenja** (CML, PV, MDS, druge MPN)

Mali kriteriji:

1. **Palpabilna splenomegalija**
2. **Neobjašnjena anemija**
3. **Leukoeritroblastoza**
4. **Konstitucijski simptomi****
5. **Histološki dokaz ekstramedularne hematopoeze**
6. **Povećana LDH**
7. **Prisustvo dakrocita** (eritrocita u obliku suze)

Dijagnoza zahtijeva sva tri velika kriterija ili dva velika i bilo koja dva mala kriterija u kombinaciji.

* Klonalni marker se odnose na pozitivan JAK2, CALR ili MPL

** Konstitucijski simptomi tj. B simptomi: Noćno znojenje, gubitak težine > 10% tokom 6 mjeseci, neobjašnjena temperatura (> 37,5 ° C) ili difuzna koštana bol

Prognostički faktori uključuju: ¹¹⁻¹⁶

- Starosna dob 65 god ili stariji
- Anemija (hemoglobin <10 g/dL).
- Konstitucionalni simptomi: febrilnost, noćno znojenje ili gubitak težine.
- Leukocitoza (leukociti >25 × 10⁹/L).
- Cirkulirajući blasti najmanje 1%.

Pacijenti koji nemaju nepovoljne prognostičke faktore, isključujući dob imaju prosječno preživljavanje od više od 10 do 15 godina, ali prisustvo bilo koja dva nepovoljna prognostička faktora snižava prosječno preživljavanje na kraće od 4 godine.^{17,18} Internacionalni prognostički sistemi su obuhvatili pomenute prognostičke faktore. ^{17,19} Kariotipske abnormalnosti takodje mogu uticati na prognozu. U retrospektivnim istraživanjima, 13q i 20q delecije i trisomija 9 su korelirali sa poboljšanim preživljavanjem i bez transformacije u leukemiju u poređenju sa lošijom prognozom kod trisomije 8, kompleksnog kariotipa -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, or 11q23 rearanžmana.²⁰

Preporuke za medikamentozno liječenje splenomegalije i simptoma vezane za mijelofibrozu:

Za liječenje i kontrolu splenomegalije, ekstramedularne hematopoeze i konstitucijskih simptoma kao i posljedica policitemije vere ili esencijalne trombocitemije :

- 1.) Primjena JAK2 inhibitora, ruxsolutinib (Jakavi®) u dozi 2x15 do 2x20 (maks. 2x25) mg/dn, (ovisno o broju trombocita/granulocita) ^{21,22,23,24}
- 2.) Hidroksikarbamid u odsutnosti težih citopenija ^{5,6}
- 4.) Talidomid i prednizolon kod citopenija, ^{31,32}
- 5.) Lenalidomid ^{33,35}
- 6.) Kladribin ³⁸
- 7.) Interferon-alpha ^{39,40}

Preporuke za transplantaciju i ostali modaliteti liječenja

1. Sve pacijente sa bolešću srednjeg-2 ili visokog rizika prema IPSS, DIPSS ili DIPSS +, i starosne dobi <70 godina, treba uzeti u obzir kao kandidate za alogeničnu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (alo-SCT).
 - 1.1. Bolesnike s bolešću srednjeg-1 rizika i starosne dobi <65 godina treba razmotriti kao kandidate za alo-SCT ukoliko imaju refraktornu anemiju, anemiju ovisnu o transfuzijama, ili imaju procenat blasta u perifernoj krvi veći od 2%, odnosno nepovoljnu citogenetiku.
 - 1.2. Bolesnici s bolešću niskog rizika ne trebaju se smatrati kandidatima za alo-SCT.
 - 1.3. Optimalan intenzitet protokola kondicioniranja je potrebno dalje definisati. Kod starijih bolesnika i / ili komorbiditetima, slabiji intenzitet kondicioniranja je prikladniji, dok je za bolesnike sa uznapredovalom bolešću i dobrog performans statusa treba odabrati više intenzivno kondicioniranje. (ELN/EBMT International working group 2015.)²⁵⁻³⁰
2. Splenektomija kod teške refraktorne anemije, portalne hipertenzije (ascites, krvarenje iz variksa), teških kataboličkih simptoma^{36,37}
3. Iradijacija u ukupnoj dozi od 270 cGy za pacijente nepodesne za operativni zahvat sa Tr >50 te niska dozu iradijacije za ekstramedularnu hematopoezu na peritoneumu i pleuri, odnosno bolove u kostima

Monitoring i kada prekinuti terapiju

Za objektivno praćenje simptoma, koristan formular je: MPN-SAF = Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (evidence grade 1°, appendix 1)

Odluka o prekidu ruxolitinib terapije će zavisiti od kombinacija različitih faktora, uključujući benefit terapije (redukcija slezene i / ili simptoma) i prisustvo ili odsustvo toksičnosti. Stepenn ciljanog odgovora za redukciju slezene ili smanjenje simptoma još nije identifikovan i da će biti pojedinačan za svakog pacijenta. Gdje je odgovor nije adekvatna preporučuje se modifikacija doza do maksimalne tolerabilne i da tretman treba nastaviti na 24 sedmice. Šematski prikaz za razmatranje produženja ili prekida terapije ruxolitinibom je prikazan dole (evidence grade 1B)

Symptoms	Spleen	Haematological toxicity
Clear	Clear	No
		Yes
Suboptimal	Suboptimal	No
		Yes
Minimal	Equivocal	No
		Yes
None	None	No
		Yes

Continue ruxolitinib

Consider continuing ruxolitinib

Stop ruxolitinib

Slika 1. U kliničkim ispitivanjima ciljani odgovor slezene je smanjenje od 50% palpabilne dužine slezene (ovo može da se razlikuju u kliničkoj praksi). Djelimičan/„suboptimalan“ odgovor bi bio poboljšanje, ali ne jednako 50% redukcije, dok mali (“equivocal”) ili minimalni odgovor bi bio stabilna ili minimalna redukcija slezene.

Simptomi bolesti i splenomegalija će se povratiti nakon prekida terapije, ponekad brzo. Preporučuje se postepeno smanjenje doze tokom 7-10 dana i izbjegavanje naglog prekida. U ovim okolnostima se mogu uključiti sistemski steroidi (20-30 mg prednizolona) (evidence grade 1A)

Formular za procjenu simptoma mijeloproliferativnih neoplazmi

(eng. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MPN-SAF*)¹

Skor ukupnih simptoma (MPN-SAF)

Simptom	Procjena 1 do 10 (0 if nedostaje) 1 je najpovoljniji i 10 najnepovoljnija
Molim da procijenite Vaš zamor (umor, sustalost) zaokružujući jedan broj koji najbolje opisuje Vaš NAJTEŽI stepen zamora u protekla 24 časa *	(Bez zamora) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži zamor)
Zaokružite broj koji najbolje opisuje kako i koliko ste imali poteškoća sa dole navedenim simptomima, u toku protekle sedmice:	
Brzo punjenje tokom obroka (rana sitost)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Nelagoda u trbuhu (abdominalni nemir)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Neaktivnost	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Problemi sa koncentracijom – U odnosu prije razvitka MPN	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Utrnulost / Trnci (u mojim rukama i nogama)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Noćno znojenje	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Svrbež (pruritus)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Bol u kostima (difuzne bolove, ne u zglobovima ili artritis)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)
Groznica (> 37,8 °C)	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Dnevno)
Nenamjerni gubitak tjelesne težine zadnjih 6 mjeseci	(Odsutan) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Najteži mogući)

* Pitanje se koriste uz dozvolu iz MD Anderson Cancer Center Brief Fatigue Inventory ©

¹ Prevedeno i prilagođeno od SCHERBER et. al.

Reference:

1. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355 (23): 2452-66, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Cazzola M, Kralovics R: From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123 (24): 3714-9, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al.: JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 123 (10): 1544-51, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al.: Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 123 (10): 1552-5, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Barosi G: Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 17 (9): 2954-70, 1999. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Tefferi A: Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 342 (17): 1255-65, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al.: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369 (25): 2379-90, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al.: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369 (25): 2391-405, 2013. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al.: The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 28 (9): 1804-10, 2014. [\[PUBMED Abstract\]](#)
10. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366 (9): 787-98, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
11. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366 (9): 799-807, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
12. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 102 (3): 684-90, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)
13. Strasser-Weippl K, Steurer M, Kees M, et al.: Age and hemoglobin level emerge as most important clinical prognostic parameters in patients with osteomyelofibrosis: introduction of a simplified prognostic score. *Leuk Lymphoma* 47 (3): 441-50, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
14. Tefferi A: Survivorship and prognosis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma* 47 (3): 379-80, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al.: Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27 (33): 5587-93, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
16. Morel P, Duhamel A, Hivert B, et al.: Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood* 115 (22): 4350-5, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
17. 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* 113 (13): 2895-901, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
18. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al.: One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 87 (1): 25-33, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)

19. 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* 29 (4): 392-7, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
20. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al.: Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia* 25 (1): 82-8, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
21. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366 (9): 787-98, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366 (9): 799-807, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
23. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A: Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 365 (15): 1455-7, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
24. Verstovsek S: Janus-activated kinase 2 inhibitors: a new era of targeted therapies providing significant clinical benefit for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 29 (7): 781-3, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
25. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 102 (12): 3912-8, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
26. Daly A, Song K, Nevill T, et al.: Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant* 32 (1): 35-40, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
27. Gupta V, Hari P, Hoffman R: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 120 (7): 1367-79, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
28. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 114 (26): 5264-70, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
29. Abels J, Merup M, Birgegård G, et al.: The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 47 (3): 380-6, 2012. [\[PUBMED Abstract\]](#)
30. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. 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.
31. Giovanni B, Michelle E, Letizia C, et al.: Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma* 43 (12): 2301-7, 2002. [\[PUBMED Abstract\]](#)
32. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al.: Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 106 (9): 1974-84, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
33. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al.: Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 21 (8): 1827-8, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
34. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al.: Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 116 (22): 4436-8, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
35. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, et al.: Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27 (28): 4760-6, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
36. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, et al.: Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia. *Blood* 91 (10): 3630-6, 1998. [\[PUBMED Abstract\]](#)

37. Tefferi A, Silverstein MN, Li CY: 2-Chlorodeoxyadenosine treatment after splenectomy in patients who have myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 99 (2): 352-7, 1997. [[PUBMED Abstract](#)]
38. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al.: Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. Blood 95 (7): 2226-33, 2000. [[PUBMED Abstract](#)]
39. Sacchi S: The role of alpha-interferon in essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM): a concise update. Leuk Lymphoma 19 (1-2): 13-20, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
40. Gilbert HS: Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. Cancer 83 (6): 1205-13, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]