

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО,  
ПОСТПОЛЦИТЕМІЧНОГО ТА ПОСТТРОМБОЦИТЕМІЧНОГО  
МІЄЛОФІБРОЗУ**

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2016

**Робоча група з адаптації клінічної настанови**

Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Бєбешко Володимир Григорович	завідувач відділу гематології та трансплантології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», голова проблемної комісії «Гематологія та трансфузіологія» МОЗ та НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Галкін Федір Миколайович	завідувач імуногістохімічної лабораторії Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Горяїнова Надія Валеріївна	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», к.м.н.;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н.;
Захарцева Любов Михайлівна	завідувач патологоанатомічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, д.м.н.;
Костюкевич Оксана Михайлівна	науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.м.н.;
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», д.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Міщенко Ольга Юріївна	науковий співробітник відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», к.м.н.;
Ніколаєнко- Камишова Тетяна	лікар міського гематологічного центру Комунального закладу «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4»

Петрівна	м. Дніпропетровськ, к.м.н.;
Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», д.м.н., професор;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Полубень Лариса Олександрівна	аспірант відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»;
Хоменко Віктор Іванович	головний лікар Київського центру трансплантації кісткового мозку, к.м.н.;
Шатрова Клавдія Михайлівна	доцент кафедри патологічної, топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча патологічна анатомія», к.м.н.

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Державний експертний центр МОЗ України є членом**

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних  
настанов)**



**Рецензенти**

Видиборець Станислав Володимирович	завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Крячок Ірина Анатоліївна	науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор;
Третяк Наталія Миколаївна	завідувач відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

## **Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних.**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій **British Journal of Haematology, Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis: 2012**. Ця клінічна настанова була обрана робочою групою з адаптації як один із ключових прототипів найкращої медичної практики надання медичної допомоги пацієнтам з первинним та вторинним мієлофіброзом, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв її оцінки.

Окремі розділи настанови доповнені фрагментами з наступних джерел доказової медицини:

1. *Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis. 2012*

2. *Clinical practice guidelines Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015*

3. *Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. 2011*

4. *Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. 2013*

5. *Клінічні рекомендації діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р.*

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова, відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Дану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики при первинному та вторинному мієлофіброзі. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ASH	Американське товариство гематології
BCSH	Британський комітет зі стандартизації в області гематології
DIPSS	Динамічна міжнародна прогностична бальна система
EHA	Європейська асоціація гематології
ELN	Європейська асоціація LeukemiaNet
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Європейська організація дослідження та лікування раку
ESMO	Європейська асоціація медичної онкології
FDA	Американське управління з нагляду за медичними препаратами та продуктами харчування
HLA	Human Leukocyte Antigens, лейкоцитарні антигени людини
IPSS	Міжнародна прогностична бальна система
IWG-MRT	Міжнародна робоча група з дослідження і лікування мієлофіброзу
NCCN	Національна загальна онкологічна мережа
WHO, ВОЗ	World Health Organization, Всесвітня організація охорони здоров'я
ало-ТСК	Алогенна трансплантація стовбурових клітин
АФП	Аналіз функції печінки
БУ-ЦИ	Циклофосфамід у поєднанні з бусульфаном
ВБПЗ	Виживаність без прогресування захворювання
ВТК	Виснаження Т-клітин
ГМКЛ	Гострий мегакаріобластний лейкоз
ГМЛ	Гострий мієлоїдний лейкоз
ЕМГ	Екстрамедулярний гематопоез
ЗВ	Загальний рівень виживаності
ІФН- $\alpha$	$\alpha$ -інтерферон
КЗІ	Кондиціонування зниженої інтенсивності
МА	Мієлоаблятивний
МДС	Мієлодиспластичний синдром
МПН	Мієлопроліферативне новоутворення
ПВ	Повна відповідь
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПМФ	первинний мієлофіброз
Пост-СП МФ	Постполіцитемічний мієлофіброз

Пост-ЕТ МФ	Посттромбоцитемічний мієлофіброз
рЕПО	Рекомбінантний еритропоетин людини
РКВ	Рандомізовані контрольовані випробування
РТПХ	Реакція "трансплантат проти хазяїна"
СПЛ	Смертність, пов'язана з лікуванням
ФБК-ПМФ	Фаза бластного кризу ПМФ
ЦИ-30	Циклофосфамід у поєднанні із загальним опроміненням

## Анотація

Це керівництво з діагностування та лікування мієлофіброзу розроблене групою, до складу якої входили медичні експерти з Великобританії та один експерт з США. Був здійснений систематичний пошук по базах даних MEDLINE та EMBASE на предмет англomовних публікацій з 1966 р. по серпень 2011 р. з використанням різних ключових слів. Група авторів розробила проект керівництва, який в подальшому був переглянутий учасниками Робочих груп з загальної гематології та гематоонкології Британського комітету зі стандартизації в галузі гематології (BCSH). Після цього керівництво було переглянуте референтною групою гематологів з Великобританії, BCSH та комітету Британської асоціації гематологів. Суттєві коментарі були враховані. Критерії, використані для визначення рівнів та ступенів доказовості, викладені у Процедурі зі складення керівництв, виданій BCSH; система «GRADE» була використана для оцінки сили та якості доказів. Метою цього керівництва є забезпечення чітких рекомендацій для медичних спеціалістів щодо виявлення і лікування первинного мієлофіброзу, а також постполіцитемічного мієлофіброзу (пост-СП МФ) та посттромбоцитемічного мієлофіброзу (пост-ЕТ МФ) у дорослих та дітей.

**Ключові слова:** мієлофіброз, мієлопроліферативні розлади, трансплантація, лікування

## Мета

Метою цього керівництва є забезпечення практичного (а не дослідницького) підходу до діагностування, виявлення та лікування пацієнтів з первинним, а також постполіцитемічним мієлофіброзом (пост-СП МФ) та посттромбоцитемічним мієлофіброзом (пост-ЕТ МФ).

Критерії, використані для визначення рівнів та ступенів доказовості, викладені у Процедурі зі складення керівництв, виданій BCSH; система «GRADE» була використана для оцінки сили та якості доказів (Таблиця I).

## Клінічні властивості

Мієлопроліферативний мієлофіброз може виникати як нововиявлений розлад (ПМФ) або як вторинний наслідок попередньої поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії (пост-СП МФ або пост-ЕТ МФ, відповідно); термін «мієлофіброз, обумовлений мієлопроліферативним новоутворенням» (МПН) був запропонований як узагальнюючий для всіх цих розладів. Незалежно від того, чи є мієлофіброз первинним або вторинним, це захворювання характеризується клональною проліферацією гемопоетичних стовбурових клітин, пов'язаною з характерним стромальним малюнком, лейкоеритробластозом в мазку периферичної крові та підвищеним рівнем різних запальних і проангіогенних цитокінів.

Клінічні ознаки мієлофіброзу є змінними і включають прогресуючу анемію, лейкопенію або лейкоцитоз, тромбоцитопенію або тромбоцитоз і мультиорганний екстремедулярний гематопоез, що найчастіше викликає гепатомегалію і симптоматичну спленомегалію. У пацієнтів із захворюванням на пізній стадії виникають тяжкі системні симптоми, наслідки тяжкої спленомегалії (болі, відчуття швидкого насичення, інфаркт селезінки, портальна гіпертензія і задишка), прогресуюче ураження кісткового мозку, легенева гіпертензія, перехід у лейкомію та рання смерть.

## Діагностика

Діагностика ПМФ, відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ; Thiele *et al*, 2008), ґрунтується на поєднанні клінічних, морфологічних, цитогенетичних і молекулярних особливостей.



## Докази і ступені рекомендацій

**Сила рекомендацій**

*Нагальні (ступінь 1):* Нагальні рекомендації (1 ступінь) надаються, коли є впевненість у тому, що користь переважає або не переважає шкоду та навантаження. Рекомендації 1-го ступеня можуть застосовуватись до більшості пацієнтів та розглядаються як «рекомендовані».

*Обережні (ступінь 2):* Якщо обсяг користі або її відсутності менш певний, надається рекомендація 2-го ступеня. Рекомендації 2-го ступеня вимагають обережного застосування у окремих пацієнтів та розглядаються як «пропоновані».

**Якість доказів**

Якість доказів оцінюється як висока (A), середня (B) або низька (C). У даному контексті корисно враховувати непевність інформації і те, наскільки додаткові дослідження можуть змінити наявні дані або певність.

*(A)Висока:* Додаткові дослідження навряд чи змінять впевненість при оцінці впливу. Поточні докази отримані з рандомізованих клінічних досліджень без істотних обмежень.

*(B)Середня:* Додаткові дослідження можуть мати істотний вплив на впевненість при оцінці впливу та можуть змінити цю оцінку. Поточні докази отримані з рандомізованих клінічних досліджень з істотними обмеженнями (наприклад суперечливі результати, неточність - широкі довірчі інтервали або методологічні недоліки - наприклад, відсутність засліплення, значна кількість неявок для подальшого контролю, невиконання аналізу у вибірці всіх пацієнтів, що почали отримувати лікування), або дуже суттєві докази, отримані під час спостережних досліджень або серії випадків (наприклад, великі або дуже великі й стабільні оцінки величини ефекту лікування або демонстрація градієнту доза-реакція).

*(C)Низька:* Додаткові дослідження скоріше за все матимуть істотний вплив на впевненість при оцінці впливу та скоріше за все змінять цю оцінку. Поточні докази отримані з спостережних досліджень, серії випадків або є просто особистою думкою.

Крім того, діагнози пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ нещодавно були уточнені Міжнародною робочою групою з дослідження і лікування мієлофіброзу (IWG-MRT) з використанням критеріїв, прийнятих ВООЗ (Barosi *et al*, 2008). Тим не менш, надійність та корисність цих критеріїв під питанням. Наприклад, основні проблеми при діагностуванні можуть виникнути, коли необхідно відрізнити мієлодиспластичний синдром (МДС) з фіброзом від ПМФ, а також ЕТ від деяких ранніх форм ПМФ (Wilkins *et al*, 2008; Beer *et al*, 2010, 2011). Крім того, нещодавно було встановлено, що підвищений рівень лактатдегідрогенази не забезпечує достатню специфічність при первинному мієлофіброзі (Beer *et al*, 2010). З урахуванням цих обмежень рекомендується прийняти діагностичні критерії, запропоновані Campbell & Green (2006) щодо ПМФ (Таблиця II), а також пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ (Таблиця III).

**Діагностичні критерії первинного мієлофіброзу**

Для встановлення діагнозу необхідні критерії A1 + A2 та будь-які два критерії B.

A1 - Фіброз кісткового мозку  $\geq 3$  (по шкалі 0–4).

A2 - Патогенетична мутація (наприклад, у *JAK2* або *MPL*), або відсутність *BCR-ABL1* та реакційних причин фіброзу кісткового мозку

B1 - Спленомегалія, що визначається пальпаторно

B2 - Анемія невстановленої етіології

B3 - Лейкоеритробластоз

B4 - Краплеподібні еритроцити  
 B5 - Системні симптоми\*  
 B6 - Гістологічні свідчення екстрамедулярного гематопоезу

\* Рясне потіння вночі, втрата ваги > 10% протягом 6 місяців, лихоманка невстановленої етіології (> 37,5 ° C) або дифузні болі в кістках.

Таблиця 3

### Діагностичні критерії пост-СП та пост-ЕТ мієлофіброзу

Для встановлення діагнозу необхідні критерії A1 + A2 та будь-які два критерії B.

A1 - Фіброз кісткового мозку  $\geq 3$  (по шкалі 0–4)

A2 - Попередній діагноз ЕТ або СП

B1 - Нововиявлена спленомегалія, що визначається пальпаторно, або збільшення розмірів селезінки на  $\geq 5$  см

B2 - Анемія невстановленої етіології зі зниженням рівня гемоглобіну на 20 г/л від вихідного рівня

B3 - Лейкоеритробластоз в мазку периферичної крові

B4 - Краплеподібні еритроцити

B5 - Системні симптоми\*

B6 - Гістологічні свідчення екстрамедулярного гематопоезу.

\* Рясне потіння вночі, втрата ваги > 10% протягом 6 місяців, лихоманка невстановленої етіології (> 37,5 ° C) або дифузні болі в кістках.

### Коментар робочої групи:

З урахуванням поширеності МФ в повсякденній діяльності гематологічних установ в Україні, робоча група вважає доцільним використовувати діагностичні критерії ВОЗ (2008) для Rh-негативних класичних мієлопроліферативних неоплазій, які включають діагностичні критерії ПМФ, та схвалені Європейською асоціацією Leuketia Net. Діагноз ПМФ встановлюють за умови наявності 3 великих діагностичних критеріїв та 2 малих діагностичних критеріїв (див. Таблиця 4).

Таблиця 4

### Діагностичні критерії ПМФ ВОЗ (2008)

<b>Великі критерії</b>	<p>- Гіперплазія мегакаріоцитів з їх атипією (малі та великі мегакаріоцити з аберантним ядерно/цитоплазматичним співвідношенням, гіперхромним, нерегулярно-складчастим ядром і щільним кластероутворенням), яка зазвичай супроводжується ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом, або, у випадку відсутності ретикулінового фіброзу, зміни мегакаріоцитів повинні поєднуватися із префібротичною клітинною стадією захворювання (збільшення клітинності кісткового мозку, гіперплазія гранулоцитарного паростка та, зазвичай, редукція еритропоезу).</p> <p>- Відсутність критеріїв ВОЗ, необхідних для встановлення діагнозу СП, ЕТ, BCR-ABL1 позитивного хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), мієлодиспластичного синдрому (МДС) та інших мієлоїдних новоутворень**.</p>
------------------------	--

	- Наявність мутації JAK2 V617F або інших клональних молекулярних маркерів (MPL W515K/L), за їх відсутність необхідно спростувати наявність інших патологічних процесів, які спроможні спричинити виникнення вторинного МФ або інших симптоми (інфекційні, аутоімунні захворювання, інші хронічні запальні процеси, волосатоклітинний лейкоз або інші лімфопроліферативні неоплазії, мієлокарценоз, токсичні мієлопатії).
<b>Малі критерії</b>	- Лейкоеритробластоз. - Збільшення рівню ЛДГ у сироватці крові. - Анемія *** - Спленомегалія ***.

\* – верифікація ПМФ потребує наявності всіх великих критеріїв та 2 малих;

\*\* – за умови низького рівню феритину в пацієнта з підозрою на ПМФ потрібно підтвердити відсутність відповіді на замісну терапію препаратами заліза, тобто не досягнення рівню гемоглобіну на ній, які відповідає значенню, необхідному для верифікації СП. Виконання критерію потребує відсутності BCR-ABL1 транскрипту, ознак дизеритропоезу та дизгранулоцитопоезу;

\*\*\* – від пограничної до значної.

Робоча група вважає, що діагностичні критерії пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment (IWG-MRT), які представлені в клінічних рекомендаціях ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015 р., можуть бути рекомендовані до використання в Україні. Для верифікації пост-СП МФ або пост-ЕТ МФ потрібна наявність обох великих критеріїв та  $\geq 2$  малих критеріїв (див. Таблиця 5).

Таблиця 5

### Діагностичні критерії пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment (IWG-MRT))

Пост-СП МФ	Пост-ЕТ МФ
Обов'язкові критерії (необхідні обидва)	
1. Підтвердження попереднього діагнозу СП відповідно до критеріїв ВОЗ, 2008 р. 2. Фіброз кісткового мозку 2-3 ступінь (за шкалою 0-3) або 3-4 ступінь (за шкалою 0-4).	1. Підтвердження попереднього діагнозу ЕТ відповідно до критеріїв ВОЗ, 2008 р. 2. Фіброз кісткового мозку 2-3 ступінь (за шкалою 0-3) або 3-4 ступінь (за шкалою 0-4).
Додаткові критерії (необхідні $\geq 2$ )	
Анемія або стійка втрата необхідності кровопускань за відсутності циторедуктивної терапії.	Анемія та зниження рівню гемоглобіну на $\geq 2$ г/дл відносно нижньої границі норми.
Лейкоеритробластоз у мазках периферичної крові.	Лейкоеритробластоз у мазках периферичної крові.
Збільшення селезінки, яка пальпувалась, $\geq 5$ см нижче реберної дуги або поява пальпаторного збільшення селезінки.	Збільшення селезінки, яка пальпувалась, $\geq 5$ см нижче реберної дуги або поява пальпаторного збільшення селезінки.
Поява В симптомів ( $\geq 1$ ): втрата $>10\%$ ваги протягом 6 місяців, нічна пітливість, нез'ясована лихоманка $>37.5^{\circ}\text{C}$ .	Поява В симптомів ( $>1$ ): втрата $>10\%$ ваги протягом 6 місяців, нічна пітливість, нез'ясована лихоманка $>37.5^{\circ}\text{C}$ .
	Підвищення ЛДГ.

Ступінь 2-3 відповідно до European consensus on the grading of myelofibrosis (MF): дифузне та щільне збільшення ретикулінових волокон з їх поширеним пересіченням, іноді виключно з фокальними пучками колагенових волокон та/або вогнищевим остеосклерозом, або дифузне та щільне збільшення ретикулінових волокон з їх поширеним пересіченням із грубими пучками колагенових волокон, часто сполучене зі значним остеосклерозом.

Ступінь 3-4 відповідно до Класичної шкали стадіювання мієлофіброзу: дифузна, часто грубоволокниста, мережа без ознак колагенізації (негативна трихромова проба) або дифузна грубоволокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивна трихромова проба).

*Робоча група вважає необхідним використовувати European LeukemiaNet рекомендації щодо стандартизації звітності результатів досліджень трепанобіоптатів кісткового мозку хворих на Rh-негативні мієлопроліферативні неоплазії.*

*Трепанобіоптат кісткового мозку, отриманий із клубової кістки, має бути зафіксований у 4% буферному розчині формальдегіду протягом 12 - 48 годин максимум, декальцифікований в 10% буферному розчині етилен-діамін тетра-ацетилової кислоти (EDTA) рН 7.2 протягом 2 днів та залитий у парафінові блоки. Отримані зразки після нарізання товщиною 2-4мм фарбуються гематоксилін-еозином або за методом Романовського-Гімзи для оцінки гістологічних та цитологічних характеристик. Нафтанол флорацетат естеразу доцільно використовувати для оцінки гранулопоезу, імпрегнацію сріблом за методом Гоморі - для визначення складу волокон, реакцію Перлса - для визначення заліза. Важлива діагностична та прогностична інформація додатково отримується під час імуногістохімічного дослідження (ІГХ): CD34 ІГХ по відношенню до гемопоетичних попередників, CD61 ІГХ - мегакаріоцитів. Розширена оптимальна ІГХ панель вміщує відповідні антитіла для визначення гемоглобіну, мієлопероксидази, еластази, лізоциму, CD117 (c-kit), триптази опасистих клітин, CD68, Ki-67, CD20, CD3, CD4, CD8, CD56, CD57, CD138, κ, λ. Використовуючи оптимізовані протоколи, РНК повністю може бути ізольована із усіх зразків або, за допомогою лазерної мікродиссекції, з одиничних клітин трепанобіоптатів кісткового мозку, зафіксованих формаліном і залитих у парафінові блоки.*

*Стандартизація звітності результатів досліджень трепанобіоптатів кісткового мозку.*

*Підвищена, знижена чи незмінена клітинність кісткового мозку має бути відзначена. Заключення повинні включати інформацію про кількість і розподіл клітин гемопоетичних паростків, наприклад, еритропоезу, мієлопоезу (нейтрофіли, еозинофіли та моноцити), а також мегакаріоцитопоезу. Необхідно приймати до уваги ступінь порушення дозрівання та дисплазії (при виявленні) у кожному паростку, відсоток CD34+ попередників. Важливим аспектом є стадіювання фіброзу кісткового мозку та утворення кісткової тканини.*

*Робоча група вважає доцільним стадіювати мієлофіброз відповідно до European consensus on the grading of myelofibrosis, що представлено в клінічних рекомендаціях ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій (МПН), 2015 р.(див. Таблиця 6).*

Таблиця 6

### Шкала тадіювання ступеню мієлофіброзу (Європейський консенсус)

МФ – 0	Розкидані лінійні волокна ретикуліну, що не перехрещуються. Патогістологічна картина нормального кісткового мозку.
МФ – 1	Вільна мережа ретикулінових волокон, які часто перетинаються, особливо в паравазальних ділянках.
МФ – 2	Дифузна та щільна мережа ретикулінових волокон з великою кількістю їх перетинів між собою, інколи з колагеновими волокнами, яка розташована фокально та з поодинокими ділянками остеосклерозу.

МФ – 3	Дифузність і щільність волокон ретикуліну із розповсюдженими перехрестями із грубими пучками колагенових волокон, що часто супроводжується значним остеосклерозом.
Щільність волокон повинна оцінюватися в гемопоетичних (комірки) ділянках. Haematologica Journal, website <a href="http://www.haematologica.org">http://www.haematologica.org</a> .	

Робоча група вважає, що класична шкала стадіювання ступеню мієлофіброзу, доповнена Bauermeister (Bauermeister, 1971; Bain et al, 2001) також може бути використана лікарями в Україні (див. Таблиця 7).

Таблиця 7

**Шкала стадіювання ступеню мієлофіброзу, доповнена Bauermeister**

МФ – 0	Відсутність видимих ретикулінових волокон.
МФ – 1	Іноді зустрічаються окремі тонкі ретикулінові волокна та їх вогнища, що формують перехрестя.
МФ – 2	Тонка мережа волокон (волокна рідко перетинаються між собою) протягом більшої частини препарату або вогнищеве збільшення ретикулінових волокон, які не пов'язані з судинами та доброякісними лімфоїдними вузликами.
МФ – 3	Дифузна, часто грубоволокниста, мережа без ознак колагенізації (негативна трихромова проба).
МФ – 4	Дифузна грубоволокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивна трихромова проба)

Необхідно оцінити також вміст заліза у макрофагах, наявність псевдо-клітин Гоше, плазматичних клітин та лімфоїдних інфільтратів у стромі та васкуляризацію кісткового мозку. Увесь спектр показників перерахований у так званому „Cologne Bone Marrow evaluation sheet“, що розроблений J. Thiele та Н.М. Kwasnicka. Синоптичний підхід з урахуванням морфологічних і клінічних параметрів сприятиме встановленню остаточного діагнозу в різних випадках Ph-негативних МПН, на основі позитивних критеріїв, а не шляхом виключення інших підтипів Ph-негативних МПН чи реактивних випадків.

### Молекулярні дослідження

#### *JAK2*

У пацієнтів з ПМФ слід рутинно проводити мутаційний скринінг, оскільки мутація *JAK2 V617F* присутня приблизно у 45-68% випадків (Tefferi et al, 2005, 2008; Campbell et al, 2006; Barosi et al, 2007; Guglielmelli et al, 2009). Хоча високе навантаження алелю *JAK2 V617F* пов'язане з підвищеною частотою трансформації СП та ЕТ до МФ (Vannucchi et al, 2007; Passamonti et al, 2010a), кількісні дослідження наразі не вважаються корисними для визначення терапії для пацієнтів з МПН.

#### *BCR-ABL1*

Наявність перебудови *BCR-ABL1* (що вказує на хронічний мієлоїдний лейкоз) виключає ПМФ. Тому, у разі атипічних даних, виявлених при трепанобіопсії, або відсутності мутацій *JAK2* або *MPL* у пацієнта, необхідне визначення перебудови *BCR-ABL1*.

#### *Інші мутації*

Мутації *MPL W515L* були вперше описані у 4/45 (9%) випадків ПМФ без мутації *JAK2 V617F* (Pikman et al, 2006), частота була підтверджена іншими дослідженнями (Pardanani et al, 2006; Guglielmelli et al, 2007). Пацієнти з мутацією *MPL* були старшими за віком, переважно жінки, з більш вираженою анемією (Guglielmelli et al, 2007). Аналіз на

предмет мутацій екзону 10 *MPL* може бути корисним у випадках відсутності мутацій *JAK2* V617F. Мутації 2-го члена онкогенної родини *TET* (*TET2*) мають місце приблизно у 15% випадків ПМФ та пов'язані зі старшим віком і анемією, але не корелюють з загальним рівнем виживаності (ЗВ) або ризиком лейкемічних змін (Tefferi *et al*, 2009a). Рутинний аналіз *TET2* не рекомендується. Клінічна значущість мутацій в інших генах, включаючи *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *SH2B3*, *IKZF1*, *CBL* та *NRAS* не встановлена. Мутації *EZH2* спостерігаються приблизно у 5% випадків і пов'язані з поганими прогнозами (Guglielmelli *et al*, 2011), але рутинний скринінг цього важливого гену наразі не рекомендується.

Проте, перебудови *PDGFRA* та *PDGFRB* слід виключити за наявності значної еозинофілії, оскільки МПН із перебудови *PDGFRA/B* дуже чутливі до терапії іматинібом.

### Рекомендації

- Скринінг на предмет мутації *JAK2* V617F має проводитись у рутинному режимі у пацієнтів з ПМФ. Кількісні результати для клінічного лікування не вимагаються.
- Перебудова *BCR-ABL1* має бути виключена у разі атипових даних, виявлених при трепанобіопсії або відсутності мутацій *JAK2* або *MPL* у пацієнта.
- Перебудови *PDGFRA* та *PDGFRB* мають бути виключені за наявності значної еозинофілії. (Скринінг на предмет інших мутацій залишається інструментом дослідження; рутинний скринінг не може бути виправданий, крім випадків складних у діагностуванні, де виявлення клональних аномалій могло б забезпечити певну інформацію) (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

### Коментар робочої групи:

Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р., протягом останніх років були ідентифіковані численні характерні генетичні аберації: *JAK2* V617F (близько у 60% випадків ПМФ), *MPL* W515, (близько 8%), мутації в екзоні 9 гену *CALR* різні (близько 35 % всіх випадків ПМФ і 88 % пацієнтів без мутації *JAK2*).

В Україні через недостатнє матеріально-технічне забезпечення, метод якісної ПЛР, сіквенсу та цитогенетичне дослідження застосовуються обмежено.

### Прогноз

Для прийняття рішень щодо терапії при ПМФ, особливо для визначення потреби у трансплантації алогенних стовбурових клітин (ало-ТСК) необхідна точна оцінка прогнозу для кожного пацієнта індивідуально. До недавнього часу найбільш широко використовуваною прогностичною системою була так звана шкала Лілля (Dupriez *et al*, 1996). З метою усунення її недоліків Cervantes *et al* (2009) опублікували Міжнародну прогностичну бальну систему (IPSS) на основі аналізу 1054 пацієнтів. Ця система оцінює період виживаності з моменту встановлення діагнозу на основі 5 факторів ризику: вік >65 років, концентрація гемоглобіну <100 г/л, кількість лейкоцитів >25 x 10<sup>9</sup>/л, кількість циркулюючих бластів ≥ 1% та наявність системних симптомів. Виходячи з наявності 0 (низький ризик), 1 (середній ризик-1), 2 (середній ризик-2) або 3 чи більше (високий ризик) прогностичних факторів, були виділені 4 групи ризику без перекриття кривих виживаності, із медіанами виживаності 135, 95, 48 та 27 місяців, відповідно (див. Таблиця 8).

Використовуючи ці ж 5 прогностичних змінних, Passamonti *et al* (2010b) в подальшому адаптували IPSS для використання на будь-якій стадії захворювання, розробивши так звану Динамічну IPSS (DIPSS; див. Таблиця 8).

## Прогнозні критерії

Змінна	IPSS	DIPSS
Вік > 65 років	√	√
Системні симптоми	√	√
Гемоглобін <100 г/л	√	√
Кількість лейкоцитів > 25 x 10 <sup>9</sup> /л	√	√
Циркулюючі бласти > 1%	√	√
	1 бал кожний	1 бал кожний, але Hb = 2

DIPSS Plus: додають 1 бал до ГРУПИ РИЗИКІВ ЗА DIPSS \* (низький = 0; середній 1 = 1, середній 2 = 2 та високий ризик = 3) якщо:

Кількість тромбоцитів <100 x 10<sup>9</sup>/л

Потреба у трансфузії еритроцитів

Несприятливий каріотип +8, реорганізація —7/7q—,i(17q),inv(3), —5/5q—, 12p—, 11q23

Група ризику	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	Прогностичні фактори (n)	Медіана виживаності (роки)	Прогностичні фактори (n)	Медіана виживаності (роки)	Прогностичні фактори (n)	Медіана виживаності (роки)
Низький	0	11·3	0	Не досягнута	0	15·4
Середній -1	1	7·9	1 або 2	14·2	1	6·5
Середній -2	2	4·0	3 або 4	4	2-3	2·9
Високий	≥ 3	2·3	5 або 6	1·5	≥4	1·3

- Зверніть увагу, що це група ризику, а не сума балів

В якості додаткового уточнення, DIPSS Plus (Gangat *et al*, 2011) показує, що додавання ще 3 самостійних факторів ризику – залежності від переливань, несприятливого каріотипу (включаючи реорганізації +8, -7/7q-, i(17q), inv (3), -5/5q-, 12p-, 11q23 та комплексні каріотипи) та кількості тромбоцитів <100 x 10<sup>9</sup>/л, - ще більше розрізняє чотири прогностичні групи, де відповідні оцінки медіани виживаності становлять 185, 78, 35 та 16 місяців (Таблиця IV). Хоча було встановлено, що ряд молекулярних даних негативно впливає на прогноз, включаючи низьке навантаження алелю *JAK2* V617F (Guglielmelli *et al*, 2009) та мутаційний статус *EZH2* (Guglielmelli *et al*, 2011), ці параметри ще не були включені до практичних систем оцінки прогнозів, однак дані свідчать про високу ймовірність майбутніх удосконалень.

## Рекомендації

- Рішення щодо терапії ПМФ, особливо щодо проведення ало-ТСК, мають ґрунтуватись на прогнозі для пацієнта, що визначається DIPSS Plus, так як ця система валідована для будь-якої стадії захворювання та дає можливість краще розрізнити прогностичну медіану виживаності, ніж IPSS.
- В той час як IPSS, DIPSS та DIPSS Plus не були валідовані для пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, передбачається, що вони будуть використовуватись при цих захворюваннях (Рівень доказовості 2, Ступінь B).

### **Коментар робочої групи:**

Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р., найбільш ймовірно, що стратифікацію за ступенем ризику для оцінки прогнозу внаслідок нещодавно відкритої мутації в гені CALR буде змінено (Klampfl T., et al., 2013; Nangalia J., et al. 10). Складається враження, що мутації CALR обмежені випадками мієлопроліферативних неоплазій із негативним результатом на наявність мутації JAK2/MPL, оскільки їх не вдається виявити ані у пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією, ані у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією. Перші кореляції мутацій CALR із клінічними характеристиками вказують на те, що у хворих на ПМФ пацієнтів із виявленою мутацією CALR порівняно з пацієнтами із виявленою мутацією JAK2 кількість лейкоцитів є нижчою, а кількість тромбоцитів - вищою. Загальна виживаність хворих на ПМФ із мутацією CALR також була суттєво кращою, ніж у хворих на ПМФ із мутацією JAK2 (Klampfl T., et al., 2013).

## **Лікування**

### **Коментар робочої групи:**

Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р.:

- для пацієнтів, віднесених до груп низького чи середнього ризику 1, які не мають клінічних проблем (скарг, спричинених спленомегалією, конституціональних симптомів і скарг, спричинених мієлофіброзом (МФ)), внаслідок відносно позитивного прогнозу слід застосовувати стратегію вичікувального спостереження (watch & wait) або залучати їх до відповідних клінічних випробувань (Barbui T et al., 2011.) (рис. 1);
- пацієнтам, які віднесені до групи середнього ризику 2 і високого ризику, до яких не може бути застосована лікувальна аlogenна трансплантація стовбурових клітин, слід призначати проблемно-орієнтовану паліативну терапію або лікувати в рамках відповідних клінічних випробувань (рис. 1).

### **Спленомегалія та екстремедулярний гематопоез**

У більшості пацієнтів із симптоматичною спленомегалією перевага віддається медикаментозному лікуванню. Проте жодні поточні види терапії не забезпечують стійкої відповіді, особливо при тяжкій спленомегалії:

**Гідроксикарбамід.** Це найбільш широко використовуваний агент, незважаючи на обмежені опубліковані дані, що підтверджують його ефективність. У ранньому дослідженні передбачався коефіцієнт відповіді приблизно 45% (Lofvenberg & Wahlin, 1988), хоча ступінь зменшення розмірів селезінки не уточнювався. Подібні дані були опубліковані у недавньому дослідженні за участю 18 пацієнтів з МПН та симптоматичною спленомегалією (Martinez-Trillos et al, 2010). В цілому, повна відповідь спостерігається рідко, і для досягнення клінічного ефекту можуть вимагатись дози більш, ніж 1,5 г/день. Ефект, як правило, спостерігається протягом 8-10 тижнів лікування, хоча побічні реакції, особливо виражена цитопенія, можуть стати проблемою на фоні застосування ефективних доз.



В Італії було проведене дослідження ефективності мелфалану в низьких дозах (2-5 мг/тричі на тиждень) при ПМФ. Зареєстрований коефіцієнт відповіді був подібний до того, що спостерігався у дослідженнях гідроксикарбаміду, вказаних вище (хоча була додана інформація про те, що нормалізація розмірів селезінки досягалась лише у 4-5% пацієнтів із тяжкою спленомегалією ( $\geq 15$  см; Petti *et al*, 2002). Крім того, підвищення рівнів виживаності серед пацієнтів, що мали відповідь на лікування, відзначене не було.

*Бусульфан* також може мати клінічну користь (Manoharan & Pitney, 1984; Chang & Gross, 1988), але мієлосупресія і підвищений ризик виникнення гострого лейкозу є потенційними несприятливими факторами.

*Імуномодулюючі засоби.* Імуномодулюючі препарати оцінювались в ході декількох невеликих досліджень. Наприклад, талідомід в низьких дозах (50 мг/д) у поєднанні з дозою преднізолону, що поступово знижувалась, забезпечив загальний коефіцієнт відповіді 33% (Mesa *et al*, 2003), хоча дані щодо подальшого контролю показали, що лише у 8% пацієнтів було відзначене клінічне покращення щодо спленомегалії (Thapaliya *et al*, 2011), що визначалось за допомогою більш суворих критеріїв IWG-MRT (Tefferi *et al*, 2006a). Також була зареєстрована відповідь по відношенню до анемії (22%) і тромбоцитопенії (50%). Леналідомід забезпечував коефіцієнт відповіді 33% у дослідженні за участю деяких пацієнтів, в яких попередня терапія талідомідом була невдалою (Tefferi *et al*, 2006b).

#### **Коментар робочої групи:**

*Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Ph-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015р., Леналідомід у монорежимі є препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із МФ із 5q делецією.*

*В клінічних рекомендаціях діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р. наведена так звана "схема Майо", яка передбачає наступне дозування: талідомід 50 мг/добу + преднізолон 0,5 мг/кг маси тіла (1-й місяць); преднізолон 0,2 мг/кг маси тіла (2-й місяць); преднізолон 0,125 мг/кг маси тіла (3-й місяць).*

- *Робоча група вважає за доцільне також використовувати наступну схему низьких доз талідоміду з преднізолоном – талідомід 50 мг/доба з преднізолоном 15-30 мг/доба або 1 мг/кг протягом 2 тижнів із послідуєчим поступовим зниженням дози до мінімальної, за якої буде зберігатися відповідь на терапію*

*Трохи вищу частоту позитивних відповідей в наведеній групі хворих за ліпшої переносимості досягають при застосуванні препаратів наступного покоління – леналідоміду (Tefferi A. *et al.*, 2006) і помалідоміду (Tefferi A. *et al.*, 2008).*

*На момент підготовки настанови лікарські засоби помалідомід та леналідомід в Україні не зареєстровані.*

*Інтерферон-альфа.* І стандартні, і пегильовані препарати інтерферону-альфа мають незначний вплив щодо зменшення спленомегалії, тому їх застосування не рекомендується (Tefferi *et al*, 2001a; Jabbour *et al*, 2007; Ianotto *et al*, 2009). Проте, вони відіграють певну роль у якості мієлосупресивних засобів (див. розділ «Мієлосупресивна терапія»).

*Кладрибін.* Було встановлено, що цей аналог пурину, що раніше називався 2-хлордеоксіденозин, зменшує клінічно достовірну гепатомегалію та тромбоцитоз після спленектомії у 56% та 50% пацієнтів, відповідно, хоча мієлосупресія є істотним побічним ефектом. Препарат, що може вводиться до 4 щомісячних циклів, часто забезпечував стійку відповідь, що тривала в середньому до 6 місяців після припинення терапії (Faogo *et al*, 2005).

*Інгібітори JAK.* Інгібітори JAK можуть бути корисними при лікуванні спленомегалії (див. розділ «Нові види терапії»). Це єдині види лікування, що оцінювались в контексті рандомізованих клінічних досліджень.

*Рекомендації щодо медикаментозного лікування спленомегалії*

*Перша лінія:*

- Гідроксикарбамід (за відсутності цитопенії).
- Талідомід та преднізолон (за наявності цитопенії)
  - розглянути можливість застосування леналідоміду (у разі анемії і при кількості тромбоцитів  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Друга лінія:*

- Слід розглянути можливість застосування інгібіторів JAK – або в рамках клінічного дослідження, або за допомогою протоколів доступу пацієнта. Ці засоби були схвалені в США в якості терапії першої лінії, що є доцільним після затвердження. (Рівень доказовості 1, Ступінь А).

*Хірургічне лікування*

Спленектомія давно використовується для лікування мієлофіброзу (Barosi *et al*, 1993; Tefferi *et al*, 2000). Спленектомія не повинна розглядатись як стандартний вид терапії. Процедура має обмежуватись ретельно підібраними пацієнтами з рефрактерним гемолізом, симптоматичною спленомегалією, обширним інфарктом селезінки, тяжкою портальною гіпертензією та тяжкими гіперкатаболічними симптомами. Якщо вважається, що пацієнту має бути проведена спленектомія, необхідно провести всеосяжну доопераційну оцінку для визначення прийнятності ризиків для серцево-судинної системи, печінки, нирок, метаболізму та гемостазу. Навіть за найкращих умов показники післяопераційних ускладнень та смертності при спленектомії становлять приблизно 31% та 9%, відповідно (Tefferi *et al*, 2000). Лапароскопічна спленектомія не рекомендована при ПМФ, зважаючи на ускладнення у формі кровотечі (Feldman *et al*, 2008). Емболізація селезінкової артерії передбачає певний ризик, і доказів на підтримку її використання немає.

Пацієнтам з портальною гіпертензією і кровотечею із варикозно розширених судин мають бути проведені дослідження кровообігу у динаміці під час операції, так як портальна гіпертензія, обумовлена спленомегалією, зменшується під дією спленектомії, на відміну від випадків, що є вторинними по відношенню до печінкової обструкції, які вимагають портосистемного шунтування. Трансґремний внутрішньопечінковий портосистемний шунт (TIPS) може вважатися обґрунтованим варіантом лікування внутрішньопечінкової обструкції, виходячи з результатів кількох звітів про клінічні випадки (Angermayr *et al*, 2002; Wiest *et al*, 2004; Alvarez-Larran *et al*, 2005; Doki *et al*, 2007).

Печінковий екстрамедулярний гемопоєз, що призводить до швидкого збільшення розмірів печінки, є незвичайним, але добре відомим ускладненням. Були задокументовані несподівано високі темпи лейкозних трансформацій (Lopez-Guillermo *et al*, 1991; Barosi *et al*, 1998); останні данні, як вважають, пов'язані з відбором пацієнтів, а не справжніми змінами біології захворювання, оскільки немає підстав вважати, що біологія захворювання, пов'язана з патологією клональних стовбурових клітин, може змінитись внаслідок спленектомії. Важливо відзначити, що значний післяопераційний тромбоцитоз спостерігається у приблизно 20% пацієнтів і вказує на підвищену небезпеку тромбоутворення (Barosi *et al*, 1993). З цієї причини рекомендується нормалізувати кількість тромбоцитів до та після спленектомії. Крім того, можна розглянути можливість застосування кладрибіну в якості паліативу для пацієнтів з мієлопроліферацією після спленектомії, що не піддається лікуванню гідроксикарбамідом (Faogo *et al*, 2005).

## Рекомендації щодо спленектомії

### Показання

- Симптоматична спленомегаля, стійка до медикаментозного лікування.
- Анемія, стійка до медикаментозного лікування.
- Симптоматична портальна гіпертензія (наприклад, асцит, кровотеча з варикозно розширених судин).
- Важкі катаболічні симптоми, включаючи кахексію (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### Коментар робочої групи:

Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р., накопичений досвід клініки Майо: частота періопераційних летальних випадків спленектомії становила 7 % (періопераційні кровотечі, інфекції і тромбози), а періопераційна захворюваність – 30 %. Існувала суттєва залежність між виникненням періопераційного тромбозу і післяопераційного тромбоцитозу. Через рік у 76 % пацієнтів було підтверджено паліативну користь спленектомії, тобто поліпшення загального самопочуття і відсутність скарг на збільшену селезінку (Mesa RA et al., 2006).

- Обов'язковими передопераційними втручаннями з приводу спленектомії є проведення гістологічного дослідження кісткового мозку для оцінки залишкового гемопоезу, а також циторедуктивної терапії при тромбоцитозі.
- Якщо гемопоез відбувається лише в селезінці, спленектомія протипоказана.

### Періопераційне лікування

- Оцінка стану серця, печінки, нирок та обміну речовин.
- Коригування коагулопатії.
- Ретельний контроль кількості тромбоцитів до та після спленектомії.
- Лапароскопічна спленектомія не рекомендується.
- Емболізація селезінкової артерії не рекомендується.
- Належна вакцинація та довгострокове застосування пеніциліну (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### Міслопроліферація після спленектомії

- Циторедуктивна терапія (гідроксикарбамід). У деяких пацієнтів можна розглянути можливість застосування кладрибіну (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### Променева терапія

Променева терапія є важливою альтернативою спленектомії у пацієнтів з симптоматичною спленомегалією та достатньою кількістю тромбоцитів ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ ), у яких операція не вважається необхідною. Проте, хоча у більшості випадків спостерігається полегшення симптомів із незначним або помірним зменшенням розмірів селезінки, відповідь є лише короткостроковою. У досвіді клініки Майо середню дозу опромінення 277 сГр розділили в середньому на 7 - 5 фракцій. Зменшення розмірів селезінки відзначалось у більшості випадків і тривало в середньому протягом 6 місяців, хоча у 44% виникала цитопенія (летальна у 13% випадків (Elliot et al, 1998)). Медіана виживаності після опромінення становила 22 місяці. В подальшому дослідженні застосовували в середньому 980 сГр, при цьому коефіцієнт відповіді становив 59%, а його середня тривалість - 10 місяців (Bouabdallah et al, 2000).

Крім того, в описі клінічного випадку повідомлялось, що періодичне опромінення в низьких дозах, наприклад, 100 сГр кожні 1-3 місяці, може бути доцільним підходом для контролю симптомів гепатомегалії після спленектомії (Riesterer et al, 2008). Оптимальна доза

і графік опромінювання не визначались, проте, слід проявляти обережність у пацієнтів з цитопенією та/або пацієнтів, яким проводилось активне попереднє лікування. У цих випадках рекомендується починати з низької дози ( $\leq 50$  сГр) один раз на тиждень, із проведенням аналізу крові двічі на тиждень, оскільки індивідуальна чутливість є змінною і не може бути передбачена.

Проведення опромінення селезінки не виключає можливості подальшої спленектомії. Проте, існує припущення, що кількість летальних випадків при такому режимі збільшується, хоча цей висновок зроблений на прикладі лише дев'яти пацієнтів у дослідженні Майо, з яких у 1/3 виникла післяопераційна внутрішньочеревна кровотеча, що вимагала хірургічного втручання, з одним летальним випадком. Швидка втрата відповіді, а також рівень смертності під час оперативних втручань у пацієнтів, що потребують подальшої спленектомії, дає підстави вважати, що променева терапія не повинна розглядатися в якості альтернативи спленектомії у кандидатів на оперативне лікування. Повторне опромінення, як правило, можливе за умови, що при цьому не перевищуються максимально допустимі дози.

Опромінення в низьких дозах залишається переважним методом лікування екстрамедулярного гематопоезу (ЕМГ) інших локалізацій, включаючи очеревину і плевру з подальшим асцитом і плевральним випотом, відповідно (Leinweber *et al*, 1991; Kupferschmid *et al*, 1993; Bartlett *et al*, 1995). Зовнішня променева терапія також ефективна при залученні життєво важливих органів, включаючи легень, центральну нервову систему і печінку (Price & Bell, 1985; Landolfi *et al*, 1988; Tefferi *et al*, 2001b; Steensma *et al*, 2002). Недавно було встановлено, що опромінення в низьких дозах є ефективним при виражених болях у кінцівках (Neben-Wittich *et al*, 2010). П'ять пацієнтів отримували 103-60 сГр у формі однієї фракції. У трьох випадках біль минув повністю, а в одному – частково; повідомлень про побічні ефекти не було.

#### *Рекомендації*

Променева терапія рекомендується:

- Пацієнтам з симптоматичною спленомегалією, із достатнім числом тромбоцитів  $>50 \times 10^9/\text{л}$ , які не вважаються кандидатами для хірургічного втручання. Після лікування може знадобитись трансфузія тромбоцитів.
- ЕМГ із залученням життєво важливих органів.
- Сильний біль у кістках (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### **Лікування анемії**

#### *Переливання крові*

Як і у більшості клінічних випадків, ефективність переливання крові при ПМФ не доведена; крім того, його ефективність не оцінювалась в ході рандомізованих випробувань. Тим не менш, переливання крові є стандартним видом терапії для пацієнтів з цими симптомами і має оцінюватись в індивідуальному порядку.

Регулярні переливання в кінцевому підсумку можуть призвести до перенасичення залізом, хоча допоки не встановлено, чи призводить це до токсичності і ушкодження органів-мішеней. Дійсно, вплив гіперферритинемії на виживаність у пацієнтів з ПМФ не виявлений (Tefferi *et al*, 2009b). Відповідно, хелатотерапія зазвичай не рекомендується. Це може бути виправдано для пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація. У таких ситуаціях спостерігався краший рівня виживаності у пацієнтів, яким переливали  $<20$  доз еритроцитів (див. розділ "Рекомендації щодо трансплантації").

#### *Рекомендації щодо переливання*

- Переливання еритроцитів рекомендується для пацієнтів з ПМФ з симптоматичною анемією

(Рівень доказовості 2, Ступінь В).

- Хелатотерапія, як правило, не рекомендується при ПМФ (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### *Еритропоетин*

Ефективність рекомбінантного еритропоетину людини (рЕПО) обмежена, в основному, підгрупою пацієнтів з неналежно низькими рівнями ендogenous ЕПО на фоні відносно помірної анемії.

Досвід використання рЕПО при ПМФ загалом обмежений невеликими дослідженнями серії випадків, інтерпретація яких ускладнювалась нерівномірними критеріями відповіді, різними режимами дозування рЕПО, а також рядом супутніх методів лікування.

Під час аналізу 20 пацієнтів з анемією та МФ, що отримували лікування рЕПО, відповідь спостерігалась у 45% випадків, проте був довгостроковим тільки у 20% (Cervantes *et al*, 2004); відповідь на рЕПО частіше відзначалась у пацієнтів, що не залежали від переливання, із вищим вихідним рівнем гемоглобіну. Зведений аналіз цієї серії за участю 20 пацієнтів у порівнянні з 31, що описані у літературі, показав загальний коефіцієнт відповіді на застосування рЕПО 55% [31% повна відповідь (ПВ)], середня тривалість - 12 місяців (Cervantes *et al*, 2004). Багатофакторний аналіз показав, що неналежно низький вихідний рівень сироваткового ЕПО (<125 од./л) був пов'язаний зі сприятливою відповіддю на рЕПО. Найбільш частою початковою дозою рЕПО є 10000 одиниць три рази на тиждень; її подвоювали через 1-2 місяці у випадках, коли рання відповідь не спостерігалась.

Опублікований досвід застосування дарбепоетину - гіперглікозильованого похідного еритропоетину, який можна вводити рідше, обмежується одним дослідженням серії випадків (Cervantes *et al*, 2006a). 20 пацієнтів з анемією та МФ отримували дарбепоетин у початковій тижневій дозі 150 мкг, яку збільшували до 300 мкг через 4-8 тижнів при відсутності ранньої відповіді. Відповідь відзначалась у 40% випадків (30% ПВ), з них у 5 випадках вона зберігалась до 5 місяців. Відповідь на дарбепоетин спостерігалась у пацієнтів, яким проводилось та не проводилось переливання крові, але тільки у тих, в яких вихідний рівень ЕПО становив <125 од./л.

#### *Рекомендації щодо еритропоетину*

- У пацієнтів з анемією та МФ можна розглянути можливість проведення терапії рекомбінантним еритропоетином, якщо їх рівень еритропоетину є неналежно низьким (<125 од./л). Відповідь є більш імовірною у пацієнтів з відносно помірною анемією (Рівень доказовості 2, ступінь В).
- Застосування рЕПО слід починати з дози 10 000 одиниць тричі на тиждень (дарбепоетину - 150 мкг на тиждень), з її збільшенням до 20 000 одиниць тричі на тиждень (дарбепоетину - 300 мкг на тиждень) через 1-2 місяці при відсутності ранньої відповіді. Лікування слід припинити через 3—4 місяці, якщо реакція на нього не відзначається (Рівень доказовості 2, ступінь В).

#### **Коментар робочої групи:**

*Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015 р., лікування анемії зазвичай необхідно розглянути при рівні гемоглобіну <100 г/л, але враховуються індивідуальні фактори, такі як вік та супутні захворювання. Менш часте досягнення відповіді спостерігається у випадку значної спленомегаії та трансфузійної залежності. Лікування рекомендується припинити, якщо не було досягнуто відповіді протягом 3 місяців.*

*Під дією еритропоетину може відбуватися помітне прогресування спленомегаалії, як зазначено у клінічних рекомендаціях діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р.*

### *Андрогени*

Вплив андрогенів на еритропоез був встановлений більш ніж півстоліття тому; ця тема регулярно переглядається (Shahani *et al*, 2009). Досліджувався ряд андрогенів, включаючи нандролон (Gardner & Besa, 1977; Besa *et al*, 1982), тестостерон (Silver *et al*, 1964; Gardner & Besa, 1977; Besa *et al*, 1982), флюоксіместерон (Gardner & Besa, 1977; Brubaker *et al*, 1982), оксіметалон (Alexanian *et al*, 1972; Gardner & Besa, 1977; Hast *et al*, 1978), етіохоланолон (Gardner & Besa, 1977) і даназол (Levy *et al*, 1996; Cervantes *et al*, 2000, 2005). Коефіцієнти відповіді, що спостерігались при терапії андрогенами, були різними, найчастіше від 30% до 60%. Цікаво відзначити, що неефективність одного андрогену при анемії не обов'язково прогнозує відповідь на інший (Gardner & Besa, 1977).

Даназол, синтетичний послаблений андроген, все частіше використовується при мієлофіброзі. Було встановлено, що цей агент забезпечує додаткові ефекти у ряду пацієнтів, такі як зменшення розміру селезінки, (Levy *et al*, 1996) та зміни в бік нормалізації кількості тромбоцитів (Cervantes *et al*, 2000). В оновленому дослідженні, проведеному Cervantes *et al* (2005), пацієнтам спочатку вводили даназол у дозі, залежно від маси тіла: 600 мг на добу пацієнтам з масою тіла до 80 кг та 800 мг на добу пацієнтам з масою тіла >80 кг. Цю дозу залишали протягом мінімум 6 місяців, перш ніж оцінити відповідь. Пацієнти, в яких реакція була сприятливою, продовжували отримувати даназол у зменшеній дозі - 400 мг на добу - протягом ще 6 місяців, а потім її титрували до мінімальної, необхідної для підтримки відповіді (200 мг на добу).

Хоча побічні ефекти від застосування андрогенів є добре відомими та включають затримку рідини, збільшення лібідо, аномальні показники аналізів функції печінки (АФП) і пухлини печінки, тільки у двох випадках у дослідженні, проведеному Cervantes *et al* (2005), лікування припинили через токсичність (один випадок холестатичного гепатиту і один - аденокарциноми передміхурової залози). На основі цих спостережень Cervantes *et al* (2005) рекомендували моніторинг АФП у всіх пацієнтів, що отримують даназол, принаймні щомісячно на початку терапії, а також УЗД печінки на предмет злякисних пухлин кожні 6-12 місяців. Вони також рекомендують проводити чоловікам скринінг на предмет раку простати до початку терапії і під час лікування.

### *Рекомендації щодо андрогенної терапії*

- Слід розглянути можливість застосування даназолу для покращення концентрації гемоглобіну у пацієнтів з мієлофіброзом та анемією, залежною від переливань (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Рекомендована початкова доза становить 200 мг на добу та має поступово збільшуватись, в залежності від переносимості та маси тіла пацієнта (макс. до 600 мг на добу для пацієнтів з МТ <80 кг та 800 мг для пацієнтів з МТ >80 кг) (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Лікування пацієнтів має тривати мінімум 6 місяців. При наявності відповіді терапію слід проводити ще 6 місяців у дозі 400 мг на добу, перш ніж титрувати її до мінімальної, необхідної для підтримки відповіді (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- АФП слід контролювати принаймні щомісячно на початку терапії. УЗД печінки на предмет злякисних пухлин рекомендується проводити кожні 6-12 місяців (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Чоловікам слід проводити скринінг на предмет раку простати до початку терапії і під час лікування (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

### **Коментар робочої групи:**

Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015 р., кортикостероїди в монорежимі також можуть бути використані у випадку рефрактерної анемії в пацієнтів, які не відповіли на вищезгадане опції лікування та в тих, що не розглядаються на проведення ало-ТСК чи спленектомії. Кортикостероїди в монорежимі часто сприяють помірному підвищенню рівня гемоглобіну та покращенню загального самопочуття.

Як зазначено в клінічних рекомендаціях діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р., нові дані стосовно лікування мієлофіброзу з застосуванням **пегільованого інтерферону  $\alpha$ -2a (Peg-IFN $\alpha$ -2a)** були нещодавно представлені колективом авторів Ianotto *et al.*, 2013. 62 пацієнти з ПМФ/ постсправжньополицітемичним мієлофіброзом/ постсенціальнотромбоцитемичним мієлофіброзом протягом в середньому 26 місяців отримували лікування із застосуванням Peg-IFN $\alpha$ -2a. У 64 % пацієнтів (16 із 25) з анемією (вісім пацієнтів додатково отримували еритропоетин) спостерігали повну ремісію, а в 38,5 % пацієнтів (5 із 13) спостерігали залежність від трансфузії. Поліпшення конституціональних симптомів і регресу спленомегалії вдалося досягти у 82 % і 46,5 % пацієнтів відповідно. Найкраща ефективність застосування Peg-IFN $\alpha$ -2a проявляється в тому разі, якщо спленомегалія не є занадто великою (менше ніж на 6 см нижче реберної дуги), тромбоцитемія і потреба в трансфузіях еритроцитів не занадто виражені, та стадія фіброзу є ранньою.

### **Лікування системних симптомів**

Численні симптоми, такі як втома, слабкість, болі в животі, кахексія, втрата ваги, свербіж, нічне потіння і болі в кістках часто спостерігаються у пацієнтів з ПМФ, зокрема (але не обов'язково) на пізній стадії захворювання. Вважається, що виснажливі симптоми мієлофіброзу обумовлені об'єднаним впливом тяжкої спленомегалії та підвищених рівнів прозапальних цитокінів. Оцінка якості життя пацієнтів з ПМФ була аналогічною стану при прогресуючому метастатичному раку (Scherber *et al.*, 2011). Ефективність традиційної терапії для полегшення цих симптомів є недостатньою. З'являється все більше даних про користь інгібіторів JAK, проте їх поки що досліджували тільки для пацієнтів зі спленомегалією та системними симптомами.

#### *Рекомендації щодо системних симптомів*

Лікування системних симптомів при ПМФ є складним питанням; даних про користь традиційних засобів у цій сфері немає. Пацієнти з важкими симптомами, зазвичай, відносяться до категорії значного ризику; для них слід розглянути можливість проведення експериментальної терапії, що передбачає застосування JAK інгібіторів (Рівень доказовості 1, Ступінь А).

### **Мієлосупресивна терапія**

Мієлосупресивна терапія при ПМФ не є лікувальною опцією. Щодо неї опубліковано відносно мало досліджень, які були невеликими, нерандомізованими та передбачали різні критерії відповіді. Тим не менш, показання для мієлосупресії включають контроль симптомів, пов'язаних з гіперкатаболізмом (лихоманка, нічне потіння, втома, втрата ваги, болі в кістках), спленомегалією та гепатомегалією, а також лейкоцитоз та/або тромбоцитоз. Дійсно, роль тромбоцитозу у сприянні підвищенню тромботичного ризику у пацієнтів з ПМФ була підкреслена у дослідженні, проведеному в Іспанії (Cervantes *et al.*, 2006b).

Багатовимірний аналіз показав, що ризик тромбозу пов'язаний з тромбоцитозом (числом тромбоцитів  $>450 \times 10^9/\text{л}$ ) та клітинною фазою захворювання, а також наявністю серцево-судинних факторів ризику (артеріальна гіпертензія, паління, гіперхолестеринемія або діабет). Відповідно, ми рекомендуємо лікувати таких пацієнтів згідно з керівництвами з лікування тромбоцитозу Британського комітету зі стандартизації в області гематології (BCSH) (Harrison *et al*, 2010). При цьому може використовуватись ряд засобів:

#### *Гідроксикарбамід*

Недавно Martinez-Trillos *et al* (2010) повідомили, що гідроксикарбамід відносно добре переноситься та є ефективним засобом для контролю гіперпроліферативних симптомів ПМФ. Проте при цьому може загострюватись анемія; її лікування, як правило, забезпечується шляхом додавання еритропоетину. Для визначення резистентності до гідроксикарбаміду необхідний один з наступних критеріїв: неможливість досягнення зменшення органомегалії на 50%, неможливість повного усунення симптомів, пов'язаних з органомегалією, неможливість контролю мієлопроліферації, незважаючи на прийом дози мін. 2 г/день протягом 3 місяців, та цитопенії при найнижчій дозі гідроксикарбаміду, необхідній для досягнення відповіді (Vargosi *et al*, 2010).

#### **Коментар робочої групи:**

*Робоча група вважає доцільним використовувати критерії European LeukemiaNet для визначення резистентності/непереносимості гідроксисечовини у пацієнтів первинним мієлофіброзом (див. Таблиця 9).*

Таблиця 9

#### **European LeukemiaNet критерії для визначення резистентності/непереносимості гідроксисечовини у пацієнтів із істинною поліциємією, есенціальною тромбоцитемією та первинним мієлофіброзом**

Мієлопроліферативна неоплазія	Ознаки резистентності/непереносимості гідроксисечовини
Первинний мієлофіброз	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нездатність зменшити масивну або прогресуючу* спленомегалію чи гепатомегалію (у пацієнтів після спленектомії) на 50% (при пальпації), або нездатність повністю елімінувати симптоми, що пов'язані із спленомегалією або гепатомегалією (у пацієнтів після спленектомії), після 3 місяців прийому не менше, ніж 2 г/добу гідроксисечовини, або</li> <li>2. Неконтрольована мієлопроліферація (кількість тромбоцитів <math>\geq 400 \times 10^9/\text{л}</math> та кількість лейкоцитів <math>\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math>) після 3 місяців прийому принаймні 2 г/добу гідроксисечовини, або</li> <li>3. Нездатність зменшити масивну* спленомегалію більше, ніж на 50% (при пальпації), або нездатність повністю елімінувати симптоми, що пов'язані із спленомегалією, після 3 місяців прийому принаймні 2 г/добу гідроксисечовини, або</li> <li>4. Абсолютна кількість нейтрофілів <math>\leq 1.0 \times 10^9/\text{л}</math> або кількість тромбоцитів <math>\leq 50.0 \times 10^9/\text{л}</math> при найменшій дозі гідроксисечовини, яка необхідна для досягнення повної чи значної клініко-гематологічної відповіді, або</li> <li>5. Наявність виразок на нижніх кінцівках або інших неприйнятних проявів негематологічної токсичності, пов'язаних із прийомом</li> </ol>



	гідроксисечовини, таких як шкірно-слизові прояви, шлунково-кишкові симптоми, пневмоніти, лихоманка при будь-якій дозі гідроксисечовини.
* Масивна органомегалія: орган на 10 см. нижче реберної дуги. Прогресуюча органомегалія: збільшення органу більш, ніж на 3 см. за останні 3 місяці.	

### *Анагрелід*

Дані, отримані в ході Дослідження первинної тромбоцитемії (Harrison *et al*, 2005) та від Шведської групи з дослідження мієлопроліферативних розладів (Hultdin *et al*, 2007), вказують на те, що лікування анагрелідом, порівняно з гідроксикарбамідом, може бути пов'язане із підвищенням стадії ретикулінового фіброзу. Відповідно, керівництва BCSH з огляду та лікування пацієнтів з тромбоцитозом передбачають регулярний моніторинг розвитку МФ у пацієнтів, що отримують цей засіб. Якщо він розвивається, необхідно змінити терапію (Harrison *et al*, 2010). Щодо пацієнтів з діагностованим ПМФ, опублікованих даних про те, що терапія анагрелідом пов'язана з прогресуванням захворювання, немає, хоча повноцінно це не досліджувалось. Тому цей засіб має застосовуватись з обережністю.

### *α-інтерферон (ІФН-α)*

Незважаючи на переконливі доклінічні обґрунтування щодо використання стандартного ІФН-α у пацієнтів з МФ (Kiladjan *et al*, 2008), об'єктивні коефіцієнти відповіді у ранніх клінічних дослідженнях були невтішними. Зважаючи на високий рівень токсичності при ПМФ, використання ІФН при МПН, як правило, обмежується СП та ЕТ. Тим не менш, були повідомлення про ряд досліджень застосування ІФН при МФ, хоча їх результати дуже неоднорідні. Цей фактор ускладнюється відсутністю стандартизованих форм звітування про відповіді та даних про рандомізовані контрольовані випробування (Gilbert, 1998; Tefferi *et al*, 2001a; Radin *et al*, 2003; Jabbour *et al*, 2007; Ianotto *et al*, 2009; Silver & Vandris, 2009). Крім того, два недавні невеликі ретроспективні обсерваційні дослідження показали більш перспективні результати у пацієнтів з ПМФ. По-перше, група з Університету Корнелла повідомила, що застосування ІФН-α2b на ранній стадії захворювання, починаючи з дуже низької дози (0,5-1,0 млн. одиниць тричі на тиждень) може уповільнювати його прогресування, а у деяких пацієнтів спостерігалась регресія фіброзу кісткового мозку (Silver & Vandris, 2009). Друге дослідження продемонструвало клінічно достовірну ефективність пегільованого ІФН-α2α при ПМФ: у 44% пацієнтів спостерігалась повна або значна відповідь, у 6 з 8 пацієнтів нормалізувались рівні гемоглобіну (у тому числі у 2 з 3 пацієнтів, залежних від переливань; Ianotto *et al*, 2009).

В обох дослідженнях у пацієнтів на пізній стадії захворювання та із тяжкою спленомегалією коефіцієнт відповіді був нижчим. І навпаки, ІФН продемонстрував особливу ефективність у пацієнтів з проліферативними формами захворювання, з лейкоцитозом або тромбоцитозом. Слід відзначити, що має місце деяка ефективність ІФН-α при лікуванні трансформованого мієлофіброзу (Berneman *et al*, 2010).

### *Рекомендації щодо мієлосупресивної терапії*

- Гідроксикарбамід є переважним засобом контролю гіперпроліферуючих проявів мієлофіброзу (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Анагрелід має застосовуватись з обережністю у пацієнтів з діагностованим МФ (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Застосування ІФН-α у пацієнтів з ПМФ має обмежуватись випадками ранньої стадії захворювання з переважно проявами проліферації (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Високі початкові дози стандартного ІФН-α дуже погано переносяться при ПМФ, тому їх

слід уникати. При застосуванні стандартного ІФН- $\alpha$  рекомендується починати з дози 1,5 млн. одиниць тричі на тиждень та підвищувати її до макс. 15 млн. одиниць/тиждень, в залежності від переносимості. При застосуванні пегильованого ІФН, рекомендованим засобом є  $\alpha 2\alpha$  (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

### **Трансплантація кісткового мозку**

#### *Трансплантація аутологічних стовбурових клітин (ауто-ТСК)*

Літературні дані про використання ауто-ТСК при ПМФ є недостатніми та в основному ґрунтуються на ранньому пілотному дослідженні (Anderson *et al*, 2001). Тим не менш, це дослідження показало, що користь від ауто-ТСК є максимум помірною. Подальший звіт підтвердив відсутність істотної терапевтичної ефективності (Fruehauf *et al*, 2005). Зважаючи на ці результати, ауто-ТСПСК не рекомендується при ПМФ (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### **Коментар робочої групи:**

*Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014р., йдеться про експериментальну терапію, яку слід застосовувати лише в рамках досліджень для отримання надійної інформації стосовно корисності цього заходу.*

#### *Трансплантація аlogenних гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТСК)*

З моменту першого повідомлення про успішність ало-ТСК при мієлофіброзі (Dokal *et al*, 1989), численні публікації підтвердили потенційний корисний вплив ало-ТСК із стабільним приживленням та регресією фіброзу кісткового мозку (Devine *et al*, 2002; Daly *et al*, 2003; Ditschkowski *et al*, 2004; Rondelli *et al*, 2005; Gupta *et al*, 2009; Vacigalupo *et al*, 2010; Lissandre *et al*, 2011; Samuelson *et al*, 2011). Декілька груп повідомили про виживаність через  $\geq 3$  років після ало-ТСК (Guardiola *et al*, 1997, 1999; Kerbauy *et al*, 2007; Patriarca *et al*, 2008; Kroger *et al*, 2009a; Vacigalupo *et al*, 2010; Ballen *et al*, 2010; Stewart *et al*, 2010; Abelson *et al*, 2011; Nivison-Smith *et al*, 2011; Таблиця 10).

#### **Коментар робочої групи:**

*Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014р., єдиною терапією, що може вилікувати хворого, є алогенна трансплантація стовбурових клітин.*

Таблиця 10

**Ало-ГСКТ при мієлофіброзі**

	<i>Guardiola et al</i>	<i>Kerbauy et al</i>	<i>Abelsson et al</i>	<i>Patriarca et al</i>	<i>Stewart et al</i>	<i>Ballen et al</i>	<i>Kroger et al</i>	<i>Nivison-Smith et al</i>
Дослідження	(1999)	(2007)	(2011)	(2010)	(2010)	(2010)	(2009b)	(2011)
Центр(и)/група	Європа та США	Сіетл	Країни Північної Європи	Італія	ВК та Ірландія	SIBMTR	ЕВМТ	Австралія
Проведення	1979-1997	>1990 (крім 3)	1982-2009	1998-2006	1989-2005	1989-2002	2002-2007	1993-2005
Пацієнти (n)	55	104	92	52	51	289	103	57
Вік, років (діапазон)	42 (4-53)	49 (18-70)	МА 46 (34-58) КЗІ 55 (47-63)	52-5 (32-68)	МА 38 (19-54) КЗІ 54 (40-64)	47 (18-73)	55 (32-68)	47 (16-71)
Показник за шкалою Лілля $\geq 1$ (%)	38	58	МА 82 КЗІ 78	89	МА 76* КЗІ 75*	67	83	54*
МА/КЗІ (n)	55/0	95/9	40/52	-/52	27/24	229/60	-/103	40/17
СПЛ								
День 100	-	13	МА 17-5; КЗІ 5-8	-	МА 26; КЗІ 21	Bci - HLA-id Sib 18	95% ДІ 19-23	18
1 рік (%)	27 (21-33)			30		Bci - HLA-id Sib 27 Bci - ВДНР 43 КЗІ HLA-id 15		25
ЗВ								
3 рік	-	-	-	44	МА 44; КЗІ 31			
5 рік (%)	47 (39-55)	61 (95% ДІ 43-)	МА 49; КЗІ 59	-	-	Bci - HLA-id Sib 67 Bci - ВДНР 30	95% ДІ 55-79	58
ВБОЗ								
3 рік	-	-	-	38	МА 15; КЗІ 24	КЗІ HLA-id Sib 39 КЗІ ВДНР 17		
5 рік (%)	39 (32-46)			—	—	Bci - HLA-id Sib 33 Bci - ВДНР 27	95% ДІ 38-64	57

ДІ - довірчий інтервал; SIBMTR - Центр міжнародних досліджень трансплантації кісткового мозку; ВБОЗ - виживаність без ознак захворювання; ЕВМТ - Європейська група з досліджень крові та трансплантації кісткового мозку; HLA-id Sib – родич з сумісним HLA; ГСКТ - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; МА - мієлоаблятивне кондиціонування; ВДНР - відповідний донор, що не є родичем; ЗВ – загальна виживаність; КЗІ - кондиціонування зниженої інтенсивності; СПЛ – смертність, пов'язана з трансплантацією; ВК - Великобританія, неповні дані.

Проте слід зазначити, що рандомізовані контрольовані випробування (РКВ) для порівняння ало-ТСК з будь-якою альтернативною/підтримуючою терапією не проводились; РКВ для порівняння мієлоаблятивного (МА) кондиціонування з кондиціонуванням зниженої інтенсивності (КЗІ) ало-ТСК також не проводились. Відповідно, наші висновки ґрунтуються на непорівняльних дослідженнях в якості основної доказової бази (Таблиця 10). Спроби їх оцінити додатково ускладнюються значною гетерогенністю груп пацієнтів (вік, прогностичні групи, супутні захворювання, джерела стовбурових клітин, донори, протоколи кондиціонування (МА та КЗІ), профілактика реакції "трансплантат проти хазяїна" (РТПХ), залежність від переливання еритроцитів та тромбоцитів перед трансплантацією та насиченість залізом). Пацієнтів з різними прогностичними факторами на момент трансплантації часто включали в одну серію досліджень, внаслідок чого результати важко оцінити, порівнюючи з медіаною прогнозованої виживаності за відсутності трансплантації. Крім того, деякі з масштабніших опублікованих досліджень серій випадків описували трансплантації, проведені до 20 років тому. В проміжку відбулися істотні зміни у практиці трансплантації: від запровадження молекулярного типування з високою роздільною здатністю для неспоріднених донорів-добровольців до впровадження режимів КЗІ та удосконалення підтримуючої терапії, - всі з яких потенційно призводили до кращих результатів трансплантації, таким чином ускладнюючи інтерпретацію результатів більш ранніх звітів.

#### *Мієлоаблятивна ТСК*

Звичайні схеми МА, такі як циклофосфамід у поєднанні з загальним опроміненням (ЦИ-30) або бусульфаном (БУ-ЦИ), можуть забезпечити добрі показники ЗВ. Серед пацієнтів, які отримували БУ-ЦИ, із досягненням цільової дози бусульфану, п'ятирічна ЗВ становила 68%, порівняно з 46% при нецільових режимах (Deeg *et al*, 2003; Kerbauy *et al*, 2007; Zang & Deeg, 2009). Смертність, пов'язана з лікуванням (СПЛ), через 1 рік після МА ТСК становила 16% - 48%, причому кращі наслідки спостерігались у реципієнтів стовбурових клітин від донорів-родичів з сумісним антигеном лейкоцитів людини (HLA) (Guardiola *et al*, 1999; Daly *et al*, 2003; Ditschkowski *et al*, 2004; Kerbauy *et al*, 2007; Ballen *et al*, 2010; Stewart *et al*, 2010; Abelsson *et al*, 2011). ЗВ через  $\geq 3$  роки становила 30% - 61%, в той час як повідомлена виживаність без прогресування захворювання (ВБПЗ) через  $\geq 3$  роки складала 15% - 39% (Таблиця 10). Виснаження Т-клітин (ВТК), зниження числа Т-клітин реципієнта і донора, опосередкованих анти-Т-клітинними антитілами можуть знижувати ВБПЗ (Guardiola *et al*, 1999).

#### *ТСК зниженої інтенсивності*

Поступове зниження у розробці режимів МА за останні два десятиріччя обумовило розвиток режимів КЗІ у спробі скоротити ранню СПЛ, часто з використанням флударабіну (ФЛУ) та включаючи, у цьому керівництві, немієлоаблятивні протоколи, такі як ЗО 200 сГр. Деякі з них включають процедури з ВТК, такі як додавання антилімфоцитного глобуліну (АЛГ). Після початкового успіху КЗІ-ТСК при мієлофіброзі (Devine *et al*, 2002; Rondelli *et al*, 2005) досліджувались різні режими КЗІ, наприклад, ФЛУ ЗО 200 сГр, ФЛУ БУ АЛГ, ФЛУ мефалан алемтузумаб, ФЛУ БУ алемтузумаб та ЦИ тіотепа.

Масштабніші ретроспективні дослідження з продовженим періодом контролю показали СПЛ через 100 днів та 1 рік 5.8-21% та 15-49%, з ЗВ та ВБПЗ через  $\geq 3$  роки приблизно 31-67% та 17-51%, відповідно (Таблиця 10).

#### *Відбір пацієнтів для ТСК*

*Статус захворювання.* Пізня стадія захворювання була пов'язана з нижчим рівнем виживаності після ТСК (Kerbauy *et al*, 2007; Kroger *et al*, 2009a; Ciurea *et al*, 2010; Scott *et al*, 2010; Samuelson *et al*, 2011), в той час як мутація *JAK2* V617F (Kroger *et al*, 2009b) або попередній діагноз СП/ЕТ може підвищити цей показник (Kerbauy *et al*, 2007). Залежність

від переливання крові характеризує агресивне захворювання із гіршими результатами ТСК, хоча хелатування заліза може покращитись (Vasigalupo *et al*, 2010; Leitch *et al*, 2010; Elena *et al*, 2011).

Згідно з консенсусом Європейської мережі з вивчення лейкозів, можливість використання алотрансплантату слід розглядати, коли прогноз без ТСК становить <5 років (наразі вважається захворювання з Середнім 2 або Високим ризиком за шкалою IPSS (Barbui *et al*, 2011). Модифіковані шкали прогнозів, а саме, DIPSS та DIPSS-Plus, можуть додатково уточнити критерії відбору пацієнтів (Scott *et al*, 2012).

*Супутні захворювання.* Похилий вік та показник супутніх захворювань при ТСК від 4 до 6 передбачають гірші наслідки ТСК при мієлофіброзі (Sorgor *et al*, 2005; Kerbauy *et al*, 2007; Zang & Deeg, 2009; Abellsson *et al*, 2011). Тим не менш, серед пацієнтів віком 60-78 років СПЛ через 100 днів становила 13%, а ВБПЗ через 3 роки - 40% (Samuelson *et al*, 2011). Тяжка спленомегалія >22 см може слугувати фактором прогнозу СПЛ та рецидиву (Vasigalupo *et al*, 2010). Спленектомія до ТСК як правило, призводить до більш раннього приживлення, без впливу на ЗВ або відторгнення трансплантату (Guardiola *et al*, 1999; Daly *et al*, 2003; Kerbauy *et al*, 2007; Ballen *et al*, 2010), хоча ризик рецидиву може підвищуватись (Kroger *et al* (2009a). Проведення спленектомії перед ТСК, зазвичай, не рекомендується.

*Характеристики донора та трансплантату.* В більшості випадків для ТСК при мієлофіброзі залучаються HLA-сумісні дорослі донори (родичі або добровольці). Кращі наслідки спостерігались при залученні 10/10 HLA-сумісних донорів (Kroger *et al*, 2009a) та при вищих дозах клітин (Guardiola *et al*, 1999). ТСК з використанням стовбурових клітин крові пуповини також була успішною (Takagi *et al*, 2010). Залучення HLA-несумісних донорів підвищує ризик відторгнення трансплантату (Ballen *et al*, 2010) та обумовлює необхідність повторного вливання стовбурових клітин (Kroger *et al*, 2009a). Гостра РТПХ II-IV ступеню та тяжка хронічна РТПХ спостерігались у 27% та 25% випадків відповідно при ВТК (Kroger *et al*, 2009a) порівняно з 64% та 59% у групі переважно без ВТК (Kerbauy *et al*, 2007). Проте, присутність хронічної ТПХР може покращувати ЗВ (Kroger *et al*, 2009a). Оптимальна профілактика РТПХ поки що не визначена (Soiffer *et al*, 2011). Вливання донорських лімфоцитів може змінити клінічний або молекулярний (JAK2 V617F) рецидив/резистентність після ТСК (Byrne *et al*, 2000; Benjamini *et al*, 2008; Kroger *et al*, 2009b).

#### *Рекомендації щодо ало-ТСК*

Визначення: Пацієнтом, якому може бути проведена трансплантація, вважається той, що може перенести процедуру із належним контролем супутніх захворювань, та у якого є HLA-сумісний донор (родич або доброволець).

- Щодо пацієнтів, яким може бути проведена трансплантація, віком <45 років, з Середнім 2 або Високим ризиком по шкалі IPSS, особливо із залежністю від переливання та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями, слід розглянути можливість проведення МА ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Щодо пацієнтів, яким може бути проведена трансплантація, з Середнім 2 або Високим ризиком по шкалі IPSS, особливо із залежністю від переливання та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями, разом з показником супутніх захворювань при ТСК  $\geq 3$ , або у віці 45 років або старше, слід розглянути можливість проведення КЗІ ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Трансплантація має проводитись до введення пацієнтам більш, ніж 20 одиниць еритроцитів (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Пероральне введення бусульфану має супроводжуватись цільовим дозуванням відповідно до рівнів плазми. Крім того, можливе внутрішньовенне введення бусульфану в залежності від рівнів плазми (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

- Переконаючих даних на користь проведення спленектомії до трансплантації немає. Є певні свідчення про супутні захворювання та смертність при таких операціях та підвищений ризик рецидиву після трансплантації (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Пацієнтам з мутацією *JAK2 V617F*, яким забезпечується контроль за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (К-ПЛР) після трансплантації, в яких не досягається молекулярна ПВ (або відбувається рецидив), можуть проводитись вливання донорських лімфоцитів за відсутності РТПХ (Рівень доказовості 2, Ступінь В). Роль К-ПЛР при інших мутаціях після пересадки кісткового мозку не встановлена.
- Однозначних свідчень на користь застосування певного режиму кондиціонування МА або КЗІ немає, хоча сприятливі результати були відзначені після використання БУ-ЦИ та ФЛУ-БУ та антилімфоцитного глобуліну. Слід докладати всіх зусиль для проведення проспективних клінічних досліджень та передачі даних до національних та міжнародних реєстрів (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### **Коментар робочої групи:**

*Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015 р., спленектомію зазвичай не рекомендують виконувати при підготовці до ало-ТСК. Передтрансплантаційна терапія JAK інгібіторами може зменшити розміри селезінки та покращити конституціональні симптоми, але на разі досліджується в рамках клінічних випробувань та має розглядатися, як експериментальна.*

*Відповідно до клінічних рекомендацій діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014 р., лікувальна ало-ТСК у зв'язку з поганим прогнозом має бути проведена насамперед пацієнтам, віднесеним до групи середнього ризику 2 і високого ризику за шкалою IPSS або DIPSS, якщо вони перебувають у стані спроможності до трансплантації та їх біологічний вік становить до 70 років (рис. 1).*

### *Фаза бластного кризу мієлофіброзу*

*Діагностування.* Фаза бластного кризу мієлофіброзу (ПМФ, пост-СП МФ або пост-ЕТ МФ) є синонімом гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ). Згідно з консенсусом щодо термінології IWG-MRT, такий стан називається «фаза бластного кризу ПМФ» (ФБК-ПМФ; Mesa *et al*, 2007). ФБК-ПМФ визначається або (i) відповідно до стандартних критеріїв ГМЛ ВООЗ 2009 при попередньо встановленому діагнозі МФ (Vardiman *et al*, 2009) або (ii) при стійкому підвищенні бластів периферичної крові до рівня >20% протягом 8 тижнів (Tefferi *et al*, 2006a).

Останній критерій, що ґрунтується на кількості циркулюючих бластів, дає можливість постановки діагнозу у осіб, у яких неможлива аспірація та в яких трепанообіоптати майже повністю замінені фіброзом, що дуже ускладнює оцінку процентної кількості бластів.

*Прогноз.* Літературні дані стосовно прогнозу обмежені, але передбачають, що більшість осіб з ФБК-ПМФ живуть менше, ніж 1 рік, а велика кількість помирає протягом 6 місяців, незважаючи на доступні види лікування (Mesa *et al*, 2005). Даних про те, що прогноз або реакція на лікування буде відрізнитись при ФБК-ПМФ, обумовленому ПМФ, пост-ЕТ або пост-СП МФ, немає.

*Встановлення цілей лікування.* Незважаючи на обмежені дані, очевидно, що (i) прогноз при ФБК-ПМФ є поганим, іноді навіть при максимальних зусиллях; (ii) режими індукції ГМЛ використовуються при ФБК-ПМФ, але коефіцієнти відповіді є нижчими, ніж при *de novo* ГМЛ, та (iii) відповідь на режим індукції ГМЛ, у найкращому випадку, може

призвести до короткострокового повернення до хронічної фази захворювання.

*Збільшення терміну життя як мета.* Переконаючих даних про те, що медикаментозна терапія може збільшити виживаність при ФБК-ПМФ, немає. Проте, зважаючи на оптимістичні результати застосування азацитидину при МДС з високим ризиком, у нещодавньому дослідженні була проведена оцінка його ефективності у випадку трансформації МПН (Therpot *et al*, 2010). Повідомлялось про загальний коефіцієнт відповіді 38%, включаючи 4/7 випадків трансформації ПМФ. Медіана виживання складала 8 місяців. Відповідно, слід розглянути можливість застосування монотерапії азацитидином 75 мг/м<sup>2</sup> протягом 7 днів кожні 28 днів, хоча для підтвердження його ефективності при цих станах необхідні додаткові дані.

*Ціль лікування.* Лікування ФБК-ПМФ досягти складно, але не неможливо, виходячи з наступних міркувань. По-перше, ало-ТСК є єдиним видом терапії, що може обумовити довгострокову ремісію або виліковування ФБК-ПМФ. По-друге, згідно з існуючими видами лікування інших мієлоїдних новоутворень, ало-ТСК слід проводити одразу після встановлення хронічної фази після інтенсивної хіміотерапії. Це обумовлено досвідом при МДС та фазі бластного кризу хронічного мієлоїдного лейкозу, де трансплантація в присутності масивної пухлини (тобто рівень бластів > 20%) призводить до дуже високого ризику рецидиву. Справді, недавній звіт Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона припускає, що цей підхід є допустимим для невеликої частини пацієнтів з ФБК-ПМФ (Ciurea *et al*, 2010). Проте, існують деякі дані, на підтримку використання конкретного режиму індукції. Незважаючи на цікаві звіти про окремі випадки повернення до хронічної фази після терапії азацитидином, його використання в якості переходу до ТСК слід розглядати як експериментальне.

Після відновлення хронічної фази МФ ало-ТСК слід проводити якомога скоріше. Оптимальний режим кондиціонування поки не встановлений, хоча КЗІ краще використовувати у пацієнтів з повним поверненням до хронічної фази захворювання.

#### *Рекомендації щодо ФБК-ПМФ*

- ФБК-ПМФ має погані прогнози; слід розглянути можливість використання суто підтримуючої терапії (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Монотерапія азацитидином (75 мг/м<sup>2</sup> протягом 7 днів кожні 28 днів) може забезпечити відповідь паліативного характеру або, імовірно, продовжити строк життя пацієнтів, яким не може проводитись ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Лікувальний підхід до ФБК-ПМФ залежить від успіху індукційної хіміотерапії з поверненням до хронічної фази захворювання та від негайної трансплантації аlogenних стовбурових клітин. Відбір кандидатів має бути дуже ретельним, зважаючи на те, що ці заходи можуть бути успішними тільки у небагатьох пацієнтів (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### **Лікування під час вагітності**

МПН-МФ рідко виникає у пацієнтів дітородного віку. В документі, що описує досвід у Великобританії, узагальнено дуже мало наявних описів клінічних випадків (Tulpule *et al*, 2008). Це дослідження показало, що несприятливі явища для плода та матері можуть відбуватися під час вагітності, але на сьогоднішній день не існує ніяких доказів прогресування захворювання. Лікування ускладнюється відсутністю доказів, але пропонується дотримуватись алгоритму, представленого у керівництвах BCSH з лікування тромбоцитозу (Harrison *et al*, 2010).

#### *Рекомендації*

- Вагітність є рідкісним фактором при ПМФ. Необхідний збір подальших даних.

Рекомендується проведення лікування відповідно до поточних керівництв щодо ЕТ (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

### **ПМФ у дитячому віці**

Слід докладати великих зусиль для встановлення остаточного діагнозу ПМФ у дитячому віці, оскільки це рідкісний стан, і до того ж багато випадків з типовим фенотипом можуть бути поліклональними. Звичайно, виявлення *JAK2 V617F* або *MPL W515L* підтвердить діагноз МПН, хоча на цей час дані щодо дітей відсутні. Можливі складнощі у діагностуванні при наступних розладах, особливо за відсутності достатньої цитогенетичної підготовки

- гострий панмієлоз з мієлофіброзом
- гострий мегакаріобластний лейкоз (ГМКЛ, при синдромі Дауна)
- аутоімунні розлади, проліферація природних клітин-кілерів
- випадки мієлофіброзу у дітей в сімейному анамнезі
- причини вторинного мієлофіброзу, наприклад, рахіт
- гіпоцелюлярний МДС.

У багатьох випадках захворювання у дитячому віці може минути «саме по собі», із спонтанним еритропоетичним відновленням вже через 2-3 роки після діагностування (Altura *et al*, 2000). Відповідно, рекомендується консервативний підхід до таких пацієнтів, з можливістю застосування стероїдів після виключення ГМКЛ та рахіту (Bhakhri & Debata, 2010). Єдиним варіантом лікування «дійсного» ПМФ є аlogenна ТКМ. Проте, його повсякчасне застосування не рекомендується та має обмежуватись пацієнтами, в яких були виключені всі інші діагнози, зокрема, при стійкій симптоматичній цитопенії або підвищенні рівнів бластів.

#### *Рекомендації щодо ПМФ у дітей*

- Консервативний підхід рекомендується у більшості випадків.

Слід розглянути можливість використання стероїдів після виключення ГМКЛ та дефіциту вітаміну D (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

### **Нові види терапії**

Зараз проходять оцінку ряд потенційних видів терапії. Інгібітори JAK демонструють найбільш оптимістичні результати щодо контролю таких складних аспектів ПМФ, як збільшення розмірів селезінки та симптоми виснаження. Дійсно, вони представляють єдиний варіант лікування, за винятком ТКМ, що забезпечує стійку та достовірну відповідь. Проте, ймовірно, майбутнє полягає в поєднанні цих варіантів.

#### **Коментар робочої групи:**

*У клінічних рекомендаціях діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014р. згадується про застосування в рамках клінічних випробувань терапії ПМФ інгібіторів mTOR та інгібіторів гістондеацетилази. При МФ активація сигнального шляху AKT/mTOR має важливе патогенетичне значення. У клінічному випробуванні стадій I/II у 39 хворих на МФ пацієнтів, віднесених до групи високого або середнього ризику, застосовували інгібітор mTOR еверолімус (Guglielmelli P, et al., 2011). Можна було оцінити відповідь у цілому в 30 пацієнтів. Найчастішим проявом токсичності при дозуванні 10 мг/добу був стоматит 1/2 ступеня. Зменшення розміру селезінки на понад 50 % та понад 30 % спостерігали у 20 % і 44 % пацієнтів відповідно. У 69 % пацієнтів виявлено повний регрес конституціональних симптомів.*



*Гістондеацетилази (HDACS) є ферментами, що задіяні в перетворенні хроматину та відіграють ключову роль в епігенетичному регулюванні експресії генів. У клінічних випробуваннях стадії II для лікування ПМФ застосовували гівіностат і панобіностат (PAN/LBH589) (Rambaldi A, et al., 2010; Mascarenhas J, et al., 2013). При цьому були отримані вражаючі дані стосовно зменшення анемії, спленомегалії і конституціональних симптомів.*

### **Застосування JAK інгібіторів в лікуванні МФ: перегляд клінічного керівництва Британського комітету по стандартам в гематології щодо дослідження та лікування мієлофіброзу 2012**

Керівництво BCSH щодо мієлофіброзу було створене у 2012 році (Рейлі і співавт., 2012), але з тих пір руксолітініб, JAK1/JAK2 інгібітор, був схвалений для використання в Європейському Союзі, і були описані дуже поширені мутації в гені Calreticulin (CALR). Тому ми хотіли б переглянути існуюче керівництво (Reilly et al., 2012), щоб ці важливі дані були прийняті до уваги. Сучасні діагностичні критерії повинні бути змінені з включенням мутаційного статусу гена CALR до основних критеріїв A2 разом з тестуванням на наявність мутації в гені JAK2 V617F (Рівень доказовості 1, Ступінь А). Пацієнти з CALR мутаціями можуть мати кращий прогноз (Klampfl et al., 2013), але ці дані не були оцінені офіційно та не були включені до прогностичних шкал.

Істотні дані щодо відповіді на терапію JAK інгібіторами, в тому числі позитивного впливу на виживання, тепер доступні (Verstovsek et al., 2012, 2013; Cervantes et al., 2013). Наприклад, у 144 тижневому дослідженні COMFORT-II медіана загальної виживаності не була досягнута в жодній з гілок. В цілому 29 (19 9%) і 22 (30 1%) пацієнтів померли під час дослідження в гілках руксолітінібу та найкращої доступної терапії (НДТ), відповідно, з яких смертей на лікуванні було повідомлено 13 (8 9%) в гілці руксолітінібу та 5 (6 8%) в гілці НДТ (одна смерть сталася після переходу до гілки руксолітінібу). Зниження ризику смерті на 52% відзначено в гілці терапії руксолітінібом порівняно з гілкою НДТ (відносний ризик (ВР) = 0 48, 95%, довірчий інтервал (ДІ) 0 28-0 85). Оцінена ймовірність бути живим на 144 тижні склала 81% в гілці руксолітінібу і 61% в гілці НДТ. Р-значення для логарифмічного рангового критерія, стратифікованого з базовою категорією ризику склав 0,009, (Cervantes et al., 2013). Крім того, дані цих рандомізованих досліджень показують, що стандартні методи лікування порівнюються з плацебо у відношенні відповіді з боку селезінки і симптомів. В попередньому керівництві (Reilly et al., 2012) рекомендувалося розглянути терапію JAK інгібіторами для пацієнтів, які не відповіли на лікування гідроксикарбамідом та на даний час не розглядаються кандидатами на трансплантацію кісткового мозку, або для пацієнтів з тяжкими конституціональними симптомами. З урахуванням нових доказів ми на даний час офіційно рекомендуємо руксолітініб в якості терапії першої лінії симптоматичної спленомегалії та/або конституціональних симптомів, пов'язаних із МФ незалежно від JAK2 V617F мутаційного статусу (Рівень доказовості 1, Ступінь А), де баланс між необхідністю справлятися із останніми складнощами переважає ризик побічних ефектів і, зокрема, ми пропонуємо наступні рекомендації

#### **Показання:**

- 1 Симптоматична спленомегалія. (Рівень доказовості 1, Ступінь А)
- 2 Симптоми, пов'язані із МФ, які при цьому впливають на якість життя. (Рівень доказовості 1, Ступінь Б)
- 3 Гепатомегалія і портальна гіпертензія внаслідок МФ зменшуються на фоні терапії руксолітінібом (Verstovsek et al, 2010), тому його можна розглянути для цих показань. (Рівень доказовості 2, Ступінь Б)

У той час як терапія руксолітинібом передбачає підтвердження переваг щодо виживаності, використання руксолітиніба на разі не рекомендується у безсимптомних пацієнтів і/або тих, у кого немає суттєвої спленоменгалії.

**Коментар робочої групи:**

Робоча група вважає за доцільне використовувати наступні рекомендації щодо терапії руксолітинібом:

Стартова доза руксолітинібу:

- a)  $> 200 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитів: 2 x 20 мг/добу
  - b)  $100-200 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитів: 2 x 15 мг/добу
  - c)  $50-100 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитів: 2 x 5 мг/добу і, залежно від конкретних обставин, повільне збільшення дози кроками по 5 мг до 2 x 10 мг/добу
  - d) менше  $50 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитів: відміна руксолітинібу або лише ретельне призначення.
- Терапія руксолітинібом переривається за зниження кількості тромбоцитів менше  $50 \times 10^9/\text{л}$  та/або абсолютної кількості нейтрофілів  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .
  - Після переривання терапії руксолітинібом, вона відновлюється при зростанні кількості тромбоцитів більше  $50 \times 10^9/\text{л}$  та абсолютної кількості нейтрофілів  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ .

Таблиця 11

**Максимальна доза руксолітинібу, яка призначається після переривання його застосування у зв'язку з розвитком тромбоцитопенії**

Доза руксолітинібу	
Кількість тромбоцитів на поточний час	Доза
$> 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг / 2 рази на добу
$> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг / 2 рази на добу
$> 75 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг / 2 рази на добу
$> 50 \times 10^9/\text{л} \leq 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг / 2 рази на добу
$\leq 50 \times 10^9/\text{л}$	не призначають

**Максимальна доза руксолітинібу, яка призначається після переривання його застосування у зв'язку з розвитком нейтропенії**

Після зростання кількості нейтрофілів  $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ , терапію руксолітинібом відновлюють із дози 5 мг 1 раз/доба або 5 мг 2 рази/доба, якщо вона нижче, ніж максимальна доза препарату, яку застосовували на останньому тижні перед перервою в терапію.

**Редукція дози руксолітинібу проводиться за умови зниження кількості тромбоцитів.**

Таблиця 12

**Редукція дози руксолітинібу за розвитку тромбоцитопенії у пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів  $100 \times 10^9/\text{л}$  та більше**

Кількість тромбоцитів на поточний час	Редукція дози руксолітинібу				
	Доза на момент зниження кількості тромбоцитів				
	25 мг / 2 рази на добу	20 мг / 2 рази на добу	15 мг / 2 рази на добу	10 мг / 2 рази на добу	5 мг / 2 рази на добу
	нова	нова	нова	нова	Нова
$>100 \times 10^9/\text{л} \leq 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг/ 2 рази на добу	15 мг/2 рази на добу	без змін	без змін	без змін
$>75 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг/2 рази на добу	10 мг/ 2 рази на добу	10 мг/ 2 рази на добу	без змін	без змін
$>50 \times 10^9/\text{л} \leq 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг/ 2 рази на добу	5 мг/2 рази на добу	5 мг/ 2 рази на добу	5 мг / 2 рази на добу	без змін
$\leq 50 \times 10^9/\text{л}$	не призначають	не призначають	не призначають	не призначають	не призначають

**Модифікація дози руксолітинібу при недостатній відповіді на терапію ним у пацієнтів, яким ініційоване лікування на рівні тромбоцитів  $100 \times 10^9/\text{л}$  або більше**

Якщо відповідь на терапію руксолітинібом є недостатньою, а кількість тромбоцитів та нейтрофілів адекватна дозі, остання може бути збільшена на 5 мг двічі на день, до максимальної дози, яка становить 25 мг двічі на день. Доза руксолітинібу не повинна збільшуватись протягом перших 4 тижнів терапії та частіше ніж кожні 2 тижні.

**Редукція дози за розвитку гематологічної токсичності в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$**

Зниження дози руксолітинібу за гематологічної токсичності у хворих, які було розпочато лікування на рівні тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$  відповідає такій, яка наведена вище для редукції дози руксолітинібу за розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів  $100 \times 10^9/\text{л}$  та більше.

- У хворих, яким ініційована терапія руксолітинібом на рівню тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$  переривається за зниження кількості тромбоцитів менше  $25 \times 10^9/\text{л}$  та/або абсолютної кількості нейтрофілів  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .
- У хворих, яким ініційовано терапія руксолітинібом на рівню тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$ , після переривання терапії руксолітинібом, вона відновлюється при зростанні кількості тромбоцитів більше  $35 \times 10^9/\text{л}$  та абсолютної кількості нейтрофілів  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ .
- Терапію руксолітинібом відновлюють із дози 5 мг 1 раз/доба або 5 мг 2 рази/доба, якщо вона нижче, ніж максимальна доза препарату, яку застосовували на останньому тижні перед перервою в терапію.

Таблиця 13

**Редукція дози руксолітинібу за розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$**

Редукція дози	
Кількість тромбоцитів на поточний час	Доза
$\leq 25 \times 10^9/\text{л}$	не призначають
$>25 \times 10^9/\text{л} \leq 35 \times 10^9/\text{л}$	- зменшення дози до 5 мг / 1 раз на

<p>ТА їх зниження протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає менше ніж 20%</p>	<p>добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 1 раз – продовжити терапію в зазначеній дозі</p>
<p><math>&gt;25 \times 10^9/\text{л} \leq 35 \times 10^9/\text{л}</math> ТА їх зниження протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає більше ніж або дорівнює 20%</p>	<p>- зменшення дози до 5 мг / 2 рази на добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 2 рази – зменшити дозу до 5 мг / 1 раз на добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 1 раз – продовжити терапію в зазначеній дозі</p>

**Модифікація дози руксолітинібу при недостатній відповіді на терапію ним у пацієнтів, яким ініційоване лікування на рівні тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$**

Доза руксолітинібу не повинна збільшуватись протягом перших 4 тижнів терапії та частіше ніж кожні 2 тижні. Якщо відповідь на терапію руксолітинібом є недостатньою, а кількість тромбоцитів на поточний час дорівнює  $100 \times 10^9/\text{л}$  або більше, доза може бути збільшена на 5 мг у день. Доза руксолітинібу може бути збільшена до максимальної, яка становить 10 мг / 2 рази на добу за зберігання всіх наведених нижче умов:

- кількість тромбоцитів залишається  $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ ;
- зниження кількості тромбоцитів протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає менше ніж 20%;
- абсолютна кількість нейтрофілів  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- доза руксолітинібу не було редукована або він не був відмінений в зв'язку із розвитком гематологічної токсичності на протязі останніх 4 тижнів.

**Модифікація дози руксолітинібу за розвитку кровотечі**

За розвитку кровотечі переривається лікування руксолітинібом незалежно від поточної кількості тромбоцитів. Після того, як кровотеча була зупинена та основна її причиною знаходиться під контролем розглянути питання про поновлення лікування в раніше призначеній дозі. Якщо кровотеча зупинена, але основна її причина залишається неконтрольованою, розглянути питання про поновлення лікування руксолітинібом у більш низькій дозі.

**Переносимість і побічні ефекти:**

1 Анемія і тромбоцитопенія очікуються при лікуванні руксолітинібом, анемія зазвичай досягає максимуму до 12-16 тижнів і поліпшується в подальшому. У пацієнтів з передіснуючою анемією і тромбоцитопенією (пацієнтам з кількістю тромбоцитів нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$  препарат не призначають) рекомендується використання нижчої початкової дози, наприклад 5 мг BD (Verstovsek et al, 2010) (Рівень доказовості 1, Ступінь Б).

2 Анемія може бути покращена шляхом зниження дози руксолітинібу або одночасним застосуванням еритропоетин-стимулюючих агентів, та/або анаболічних стероїдів, таких як даназол (McMullin et al, 2011) (Рівень доказовості 2, Ступінь Б).

3 Враховуючи, що були повідомлення про реактивацію латентних і атипічних інфекцій, таких як гепатит В та туберкульоз, лікар, який призначає препарат повинен активно

проводити скринінг інфекційних хвороб та відповідні профілактичні заходи. Щеплення живими вакцинами повинні розглядатися з обережністю (Рівень доказовості 1, Ступінь Б).

### **Контроль відповіді:**

1 Для об'єктивного контролю симптомів Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF, форма для оцінки симптомів мієлопроліферативних новоутворень) може бути корисною (Emanuel et al., 2012; Harrison et al., 2013). (Рівень доказовості 1, Ступінь А)

2 Нещодавні критерії відповіді для оцінки лікування мієлофіброзу новими агентами були запропоновані для використання у клінічних випробуваннях (Tefferi et al., 2013), хоча вони не призначені і не рекомендуються для використання в клінічній практиці.

3 Рішення припинити терапію руксолітинібом буде залежати від сукупності різних факторів, у тому числі користі від лікування (як правило, зменшення селезінки та/або симптоми) і наявності або відсутності токсичності. Ступінь цільової редукції розмірів селезінки або симптомів поки що не встановлено і буде індивідуальним для кожного пацієнта. Рекомендується модифікувати дозу до максимально переносимої, якщо відповідь не є адекватною, а лікування повинно продовжуватись протягом 24 тижнів. Схема для вирішення чи варто продовжувати, чи припинити лікування цими препаратами, представлена на рис 1. (Рівень доказовості 1, Ступінь Б)

### **Як припинити лікування**

1 Симптоми хвороби та спленомегалія будуть відновлюватися після відміни препарату, іноді стрімко. Поступове зниження дози протягом 7-10 днів та уникнення раптового переривання рекомендується. Застосування системних стероїдів (20-30 мг преднізолону) також використовувалося в таких обставинах (Harrison et al, 2013). (Рівень доказовості 1, Ступінь А)

Для пацієнтів, які не відповідають або не переносять руксолітиніб, додаткові JAK інгібітори оцінюються у клінічних випробуваннях і можуть бути схвалені у майбутньому.

### **Коментар робочої групи:**

*Припинення терапії руксолітинібом:*

*Лікування руксолітинібом більше ніж 6 місяців повинно бути продовження у пацієнтів, в яких перевага терапії домінує над потенційними ризиками.*

*Застосування руксолітинібом припиняють за відсутності відповіді на неї селезінки (зменшення об'єму селезінки  $\geq 35\%$ , яке визначено під час проведення магнітнорезонансної або комп'ютерної томографії) або зменшення інтенсивності симптомів через 6 місяців терапії.*

### **Підсумок рекомендацій**

*Молекулярні діагностичні дослідження*

- Скринінг на предмет мутації *JAK2 V617F* має рутинно проводитись у пацієнтів з ПМФ. Кількісні результати для клінічного лікування не вимагаються.
- Перебудова *BCR-ABL1* має бути виключена у разі атипічних даних, виявлених при трепанобіопсії, або відсутності мутацій *JAK2* або *MPL* у пацієнта.
- Перебудови *PDGFRA* та *PDGFRB* мають бути виключені за наявності значної еозинофілії. (Скринінг на предмет інших мутацій залишається інструментом дослідження; рутинний скринінг не може бути виправданий, крім випадків складних у діагностуванні, де виявлення клональних аномалій могло б забезпечити певну інформацію) (Рівень доказовості 2, Ступінь

В).

#### *Терапевтичні рішення*

- Рішення щодо терапії ПМФ, особливо щодо застосування ало-ТСК, мають ґрунтуватись на прогнозі для пацієнта, що визначається за шкалою DIPSS Plus, так як ця система валідована для будь-якої стадії захворювання та дає можливість краще розрізнити прогностичну медіану виживаності, ніж IPSS.
- В той час як IPSS, DIPSS та DIPSS Plus не були валідовані для пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, передбачається, що вони будуть використовуватись при цих захворюваннях (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Рекомендації щодо медикаментозного лікування спленомегалії*

##### *Перша лінія:*

- Гідроксикарбамід (за відсутності цитопенії).
- Талідомід та преднізолон (за наявності цитопенії) – розглянути можливість застосування леналідоміду (у разі анемії із числом тромбоцитів  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ).

##### *Друга лінія:*

- Слід розглянути можливість застосування інгібіторів JAK – або в рамках клінічного дослідження, або за допомогою протоколів доступу пацієнта. Ці засоби були схвалені в США в якості терапії першої лінії, що є доцільним після затвердження. (Рівень доказовості 1, Ступінь А).

#### *Рекомендації щодо спленектомії*

##### *Показання*

- Симптоматична спленомегалія, стійка до впливу препаратів.
- Анемія, стійка до впливу препаратів.
- Симптоматична портальна гіпертензія (наприклад, асцит, кровотеча із варикозно розширених судин).
- Важкі катаболічні симптоми, включаючи кахексію (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Періоперативне лікування*

- Оцінка стану серця, печінки, нирок та обміну речовин.
- Коригування коагулопатії.
- Ретельний контроль числа тромбоцитів до та після спленектомії.
- Лапароскопічна спленектомія не рекомендується.
- Емболізація селезінкової артерії не рекомендується.
- Належна вакцинація та довгострокове застосування пеніциліну (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Мієлопроліферація після спленектомії*

- Циторедуктивна терапія (гідроксикарбамід). У деяких пацієнтів можна розглянути можливість застосування кладрибіну (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Рекомендації щодо променевої терапії*

- Пацієнти з симптоматичною спленомегалією, із достатнім числом тромбоцитів  $>50 \times 10^9/\text{л}$ ), які не вважаються придатними для хірургічного втручання.
- ЕМГ із залученням життєво важливих органів.
- Сильний біль у кістках (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Рекомендації щодо переливання*

- Переливання еритроцитів рекомендується для пацієнтів з ПМФ із симптоматичною анемією (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Хелатотерапія, як правило, не рекомендується при ПМФ (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### *Рекомендації щодо еритропоетину*

- У пацієнтів з анемією та МФ можна розглянути можливість проведення терапії рекомбінантним еритропоетином, якщо рівень еритропоетину є неналежно низьким (<125 од/л). Відповідь є більш імовірною у пацієнтів з відносно помірною анемією (Рівень доказовості 2, ступінь В).
- Застосування рЕПО слід починати з дози 10 000 одиниць тричі на тиждень (дарбепоетину - 150 мкг на тиждень), з її збільшенням до 20 000 одиниць тричі на тиждень (дарбепоетину - 300 мкг на тиждень) через 1-2 місяці при відсутності ранньої відповіді. Лікування слід припинити через 3—4 місяці, якщо реакція на нього не відзначається (Рівень доказовості 2, ступінь В).

#### *Рекомендації щодо андрогенної терапії*

- Слід розглянути можливість застосування даназолу для покращення концентрації гемоглобіну у пацієнтів з мієлофіброзом та анемією, залежною від переливань (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Рекомендована початкова доза становить 200 мг на добу та має поступово збільшуватись, в залежності від переносимості та маси тіла пацієнта (макс. до 600 мг на добу для пацієнтів з МТ <80 кг та 800 мг для пацієнтів з МТ >80 кг) (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Лікування пацієнтів має тривати мінімум 6 місяців. При наявності відповіді терапію слід проводити ще 6 місяців у дозі 400 мг на добу, перш ніж титрувати її до мінімальної, необхідної для підтримки відповіді (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Показники функції печінки слід контролювати принаймні щомісячно на початку терапії. УЗД печінки на предмет злоякісних пухлин рекомендується проводити кожні 6-12 місяців (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Чоловікам слід проводити скринінг на предмет раку простати до початку терапії і під час лікування (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### *Рекомендації щодо лікування системних симптомів*

- Лікування системних симптомів при ПМФ є складним питанням; даних про користь традиційних засобів у цій сфері немає. Пацієнти з тяжкими симптомами, зазвичай, відносяться до категорії значного ризику; для них слід розглянути можливість проведення експериментальної терапії, що передбачає інгібування JAK (Рівень доказовості 1, Ступінь А).

#### *Рекомендації щодо мієлосупресивної терапії*

- Гідроксикарбамід є переважним засобом контролю гіперпроліферуючих проявів мієлофіброзу (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Анагрелід має застосовуватись з обережністю у пацієнтів з діагностованим МФ (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Застосування ІФН- $\alpha$  у пацієнтів з ПМФ має обмежуватись випадками ранньої стадії захворювання з переважно проявами проліферації (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Високі початкові дози стандартного ІФН- $\alpha$  дуже погано переносяться при ПМФ, тому їх слід уникати. При застосуванні стандартного ІФН- $\alpha$  рекомендується починати з дози 1,5 млн. одиниць тричі на тиждень та підвищувати її до макс. 15 млн. одиниць/тиждень, в залежності

від переносимості. При застосуванні пегильованого ІФН, рекомендованим засобом є α2a (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### *Рекомендації щодо ало-ТСКТ*

Визначення: Пацієнтом, якому може бути проведена трансплантація, вважається той, що може перенести процедуру із належним контролем супутніх захворювань, та в якого є НЛА-сумісний донор (родич або доброволець).

- Щодо пацієнтів, яким може бути проведена трансплантація, віком <45 років, з Середнім 2 або Високим ризиком по шкалі IPSS, особливо із залежністю від переливання та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями, слід розглянути можливість проведення МА ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Щодо пацієнтів, яким може бути проведена трансплантація, з Середнім 2 або Високим ризиком по шкалі IPSS, особливо із залежністю від переливання та/або несприятливими цитогенетичними аномаліями, разом з показником супутніх захворювань при ТСК  $\geq 3$ , або у віці 45 років або старше, слід розглянути можливість проведення КЗІ ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Трансплантація має проводитись до введення пацієнтам більш, ніж 20 одиниць еритроцитів (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Пероральне введення бусульфану має супроводжуватись цільовим дозуванням відповідно до рівнів плазми. Крім того, можливе внутрішньовенне введення бусульфану в залежності від рівнів плазми (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Переконаючих даних на користь проведення спленектомії до трансплантації немає. Є певні свідчення про супутні захворювання та смертність при таких операціях та підвищений ризик рецидиву після трансплантації (Рівень доказовості 2, Ступінь С).
- Пацієнтам з мутацією *JAK2 V617F*, яким забезпечується контроль за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (К-ПЛР) після трансплантації, в яких не досягається молекулярна ПВ (або відбувається рецидив), можуть проводитись вливання донорських лімфоцитів за відсутності РТПХ (Рівень доказовості 2, Ступінь В). Роль К-ПЛР при інших мутаціях після трансплантації кісткового мозку не встановлена.
- Однозначних свідчень на користь застосування певного режиму кондиціонування МА або КЗІ немає, хоча сприятливі результати були відзначені після використання БУ-ЦИ та ФЛУ-БУ та антилімфоцитного глобуліну. Слід докладати всіх зусиль для проведення проспективних клінічних досліджень та передачі даних до національних та міжнародних реєстрів (Рівень доказовості 2, Ступінь С).

#### *Рекомендації щодо лікування ФБК-ПМФ*

- ФБК-ПМФ має погані прогнози; слід розглянути можливість використання суто підтримуючої терапії (Рівень доказовості 2, Ступінь В).
- Монотерапія азациитидином (75 мг/м<sup>2</sup> протягом 7 днів кожні 28 днів) може забезпечити відповідь паліативного характеру або, імовірно, продовжити строк життя пацієнтів, яким не може проводитись ало-ТСК (Рівень доказовості 2, Ступінь С). Лікувальний підхід до ФБК-ПМФ залежить від успіху індукційної хіміотерапії з поверненням до хронічної фази захворювання та від негайної трансплантації алогенних стовбурових клітин. Відбір кандидатів має бути дуже ретельним, зважаючи на те, що ці заходи можуть бути успішними тільки у небагатьох пацієнтів (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

#### *Рекомендації щодо лікування під час вагітності*

- Вагітність є рідкісним фактором при ПМФ. Необхідний збір подальших даних. Рекомендується проведення лікування відповідно до поточних керівництв щодо ЕТ (Рівень



доказовості 2, Ступінь С).

*Рекомендації щодо лікування ПМФ у дітей*

- Консервативний підхід рекомендується у більшості випадків. Слід розглянути можливість використання стероїдів після виключення ГМКЛ та дефіциту вітаміну D (Рівень доказовості 2, Ступінь В).

*Рекомендації щодо використання нових видів терапії (інгібіторів JAK)*

- Див. розділ щодо застосування JAK інгібіторів в лікуванні МФ: перегляд клінічного керівництва Британського комітету по стандартам в гематології щодо дослідження та лікування мієлофброзу 2012.
- Див. додаткові рекомендації щодо спленоменгалії та лікування симптомів.

**Коментар робочої групи:**

Існують критерії оцінки відповіді на лікування ПМФ відповідно до IWG-MRT та ELN критеріїв. У випадку ПМФ переглянуті критерії включають 6 показників (цитогенетична та молекулярна ремісія, хоча розглядаються, але не є обов'язковими для встановлення повної ремісії (Tefferi A. et al., 2013). Однак, ці критерії були розроблені у більшій мірі для використання у клінічних випробуваннях і не повинні бути інструментом оцінки відповіді на стандартне лікування, як зазначено у клінічних рекомендаціях ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015р.

Таблиця 14

**Визначення відповіді на лікування при ПМФ**

<b>Оцінка відповіді</b>	<b>Критерії</b>
Повна ремісія (ПР)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- кістковий мозок *: клітинність кісткового мозку відповідає віку хворого, ступеню ретикулінового фіброзу <math>\leq 1^{\dagger}</math> та кількості бластів <math>&lt; 5\%</math> ТА</li> <li>- периферична кров: рівень гемоглобіну <math>\geq 100</math> г/л <math>&lt; \text{ВРМ}</math>, рівень нейтрофілів <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} &lt; \text{ВРМ}</math>, тромбоцитів <math>\geq 100 \times 10^9/\text{л} &lt; \text{ВРМ}</math>, незрілих мієлоїдних клітин <math>&lt; 2\%</math> <math>\ddagger</math> ТА</li> <li>- клінічна картина: відсутність симптомів, які асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ.</li> </ul>
Часткова ремісія (ЧР)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- кістковий мозок *: клітинність кісткового мозку відповідає віку хворого, ступеню ретикулінового фіброзу <math>\leq 1^{\dagger}</math> та кількості бластів <math>&lt; 5\%</math> ТА</li> <li>- периферична кров: рівень гемоглобіну <math>\geq 85</math> г/л <math>&lt; 100</math> г/л, рівень нейтрофілів <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} &lt; \text{ВРМ}</math>, тромбоцитів <math>\geq 50 \times 10^9/\text{л} &lt; 100 \times 10^9/\text{л}</math>, незрілих мієлоїдних клітин <math>&lt; 2\%</math> <math>\ddagger</math> ТА</li> <li>- клінічна картина: відсутність симптомів, які асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ АБО</li> <li>- периферична кров: рівень гемоглобіну <math>\geq 100</math> г/л <math>&lt; \text{ВРМ}</math>, рівень нейтрофілів <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} &lt; \text{ВРМ}</math>, тромбоцитів <math>\geq 100 \times 10^9/\text{л} &lt; \text{ВРМ}</math>, незрілих мієлоїдних клітин <math>&lt; 2\%</math> <math>\ddagger</math> ТА</li> <li>- клінічна картина: відсутність симптомів, які асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ.</li> </ul>
Клінічне покращення (КП)	- отримання відповіді на терапію анемії, гіперспленомегалії або симптоматичної відповіді без прогресії захворювання, ступеню анемії, тромбоцитопенії або нейтропенії $\S$ .
Відповідь анемії	У трансфузійно-незалежних пацієнтів: збільшення рівню гемоглобіну $\geq 20$ г/л $\parallel$ ; У трансфузійно-залежних пацієнтів: відсутність потреби в трансфузіях.
Відповідь селезінки #	Первинно нижній полюс селезінки визначався на 5-10 см нижче краю ЛРД: не пальпується **. Первинно нижній полюс селезінки визначався на $\geq 10$ см нижче краю ЛРД: зменшується на $\geq 50\%$ **. Первинно нижній полюс селезінки визначався на $< 5$ см нижче краю ЛРД: не застосовується**.

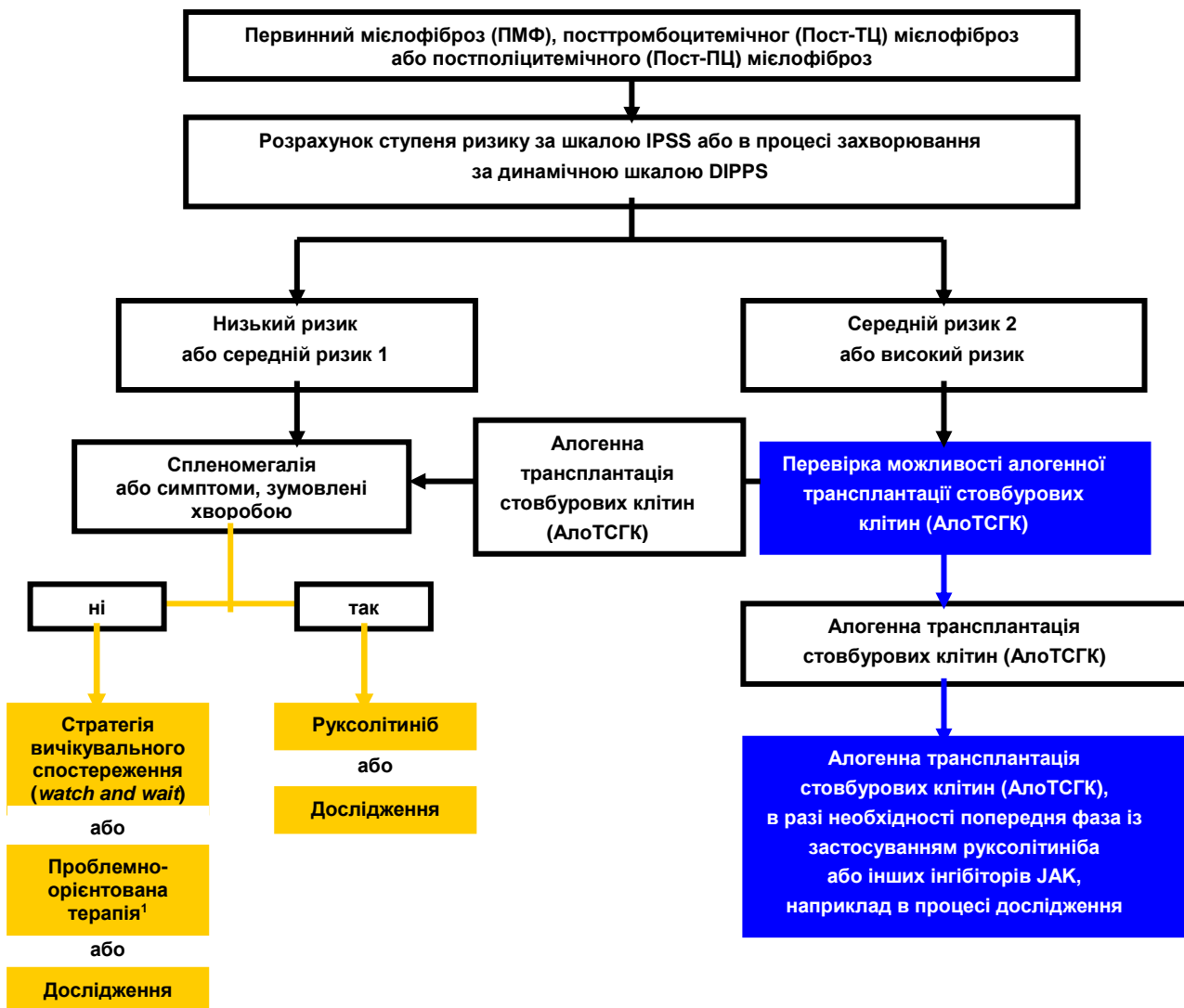
	Підтвердження відповіді селезінки на терапію потребує зменшення її об'єму на $\geq 35\%$ , що визначено під час проведення магнітнорезонансної або комп'ютерної томографії**.
Симптоматична відповідь	Зменшення інтенсивності симптомів $\geq 50\%$ , які визначено та оцінено за формою MPN-SAF TSS ††.
Прогресія захворювання ††	<ul style="list-style-type: none"> <li>- поява спленомегалії, за якої нижній полюс селезінки визначається що найменш на 5 см нижче краю ЛРД АБО</li> <li>- збільшення спленомегалії на <math>\geq 100\%</math>, за умови якщо під час первинного обстеження нижній полюс селезінки визначався на 5-10 см нижче краю ЛРД АБО</li> <li>- збільшення спленомегалії на <math>\geq 50\%</math>, за умови якщо під час первинного обстеження нижній полюс селезінки визначався на <math>\geq 10</math> см нижче краю ЛРД АБО</li> <li>- лейкомічна трансформація, що верифікується за наявності бластів у кістковому мозку <math>\geq 20\%</math> або за наявності бластів у периферичній крові <math>\geq 20\%</math> у поєднанні з їх абсолютною кількістю <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}</math> тривалістю довше 2-х тижнів.</li> </ul>
Стабілізація захворювання	Неналежність до жодної з категорій відповіді.
Рецидив	<ul style="list-style-type: none"> <li>- втрата відповідності критеріям, принаймні КП після досягнення ПВ, ЧВ, або КП АБО</li> <li>- втрата відповідь анемії що триває не менше 1 місяця АБО</li> <li>- втрата відповідь селезінки що триває не менше 1 місяця.</li> </ul>
Рекомендації оцінки цитогенетичних та молекулярних змін, які зумовлені терапією	
Цитогенетична ремісія	<p>Для оцінки цитогенетичного відповіді щонайменше 10 метафаз повинні бути проаналізовані, результат повинен підтверджуватися повторним тестування в рамках 6 місячного вікна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ПВ: відсутність існуючої раніше аномалії;</li> <li>- ЧВ: <math>\geq 50\%</math> зменшення кількості аномальних метафаз</li> </ul> <p>(категорія часткової відповіді прийнятна до застосування тільки в пацієнтів, в яких первинно спостерігалось як найменше десять аномальних метафаз).</p>
Молекулярна ремісія	<p>Для проведення аналізу молекулярної відповіді використовують гранулоцити периферичної крові, результат повинен підтверджуватися повторним тестування в рамках 6-и місячного вікна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ПВ: відсутність існуючої раніше мутації;</li> <li>- ЧВ: <math>\geq 50\%</math> зменшення алельного навантаження</li> </ul> <p>(категорія часткової відповіді прийнятна до застосування тільки в пацієнтів, в яких початково було як найменше 20% алельного навантаження мутацією).</p>

Цитогенетичний/ молекулярний рецидив	Повторна поява вже існуючої цитогенетичного або молекулярної аномалії, що підтверджено під час повторного тестування (двох підряд тестувань).
<p>ЕМГ – екстрамедулярний гемопоєз (відсутність клінічних доказів наявності ЕМГ не має на увазі їх об’єктивну відсутність, яку підтверджують за допомогою візуалізуючих методів дослідження негепатолієнального ЕМГ); ЛРД – ліва реберна дуга; ВРМ – верхня референтна межа.</p> <p>* – Базові препарати трепанобіоптату кісткового мозку та препарати, які отримано після лікування, повинні бути інтерпретовані одночасно в процесі централізованого огляду. Цитогенетична та молекулярна відповідь не потрібні для визначення ПР.</p> <p>† – Класифікування МФ проводиться відповідає до Європейській класифікації.</p> <p>Зрозуміло, що визначена консенсусом ПР кісткового мозку повинен бути використана тільки в тих пацієнтів, в яких всі інші критерії, у тому числі лейкоеритробластоз, виконані.</p> <p>‡ – Незрілі мієлоїдні клітини складаються з бластів + промієлоцитів + мієлоцитів + метамієлоцитів + еритробластів. У спленектомованих пацієнтів допускається &lt;5% незрілих мієлоїдних клітин.</p> <p>§ – див. визначену відповідь анемії, відповідь селезінки та прогресію захворювання. Збільшення важкості анемії, що викликає потребу в трансфузіях або <math>\geq 20</math> г/л зниження рівня гемоглобіну від вихідного, який визначено до початку терапії, що триває не менше 12 тижнів. Збільшення важкості тромбоцитопенії або нейтропенії визначається як 2 ступеневе зниження від вихідного рівню, який визначено до початку терапії, числа тромбоцитів або абсолютного числа нейтрофілів, відповідно до загальних критеріїв побічних ефектів лікування (СТСАЕ) версії 4.0. Крім того, визначення КП вимагає кількості тромбоцитів <math>\geq 25 \times 10^9</math> /л та абсолютної кількості нейтрофілів в розмірі <math>\geq 0,5 \times 10^9</math> /л.</p> <p>   – Застосовується тільки для хворих з вихідним рівнем гемоглобіну &lt; 100 г/л. У пацієнтів, що не відповідають суворим критеріям трансфузійної залежності на момент аналізу (див. нижче) але отримували переливання протягом попереднього місяця, предтрансфузійний рівень гемоглобіну повинен використовуватися в якості базового.</p> <p>Трансфузійна залежність визначається як переливання не менше 6 одиниць еритроцитарної маси, протягом 12 тижнів до початку терапії, для рівню гемоглобіну &lt; 85 г/л, при відсутності кровотечі або викликаній лікуванням анемії. Крім того, найближчий епізод переливання повинен був відбутися за 28 днів до включення в дослідження (початку терапії). Відповідь у трансфузійно-залежних пацієнтів потребує відсутності переливання еритроцитарної маси протягом 12 тижневого інтервалу на лікуванні, наявності рівню гемоглобіну <math>\geq 85</math> г/л.</p> <p># У спленектомованих пацієнтів оцінка гепатомегалії та послідуєча їй відповідь на терапії проводиться за тією ж стратегією вимірювання, як і для спленомагалії.</p> <p>** - Відповідь селезінки або печінки повинна бути підтверджена візуалізуючими методами зі зменшенням об’єму органу <math>\geq 35\%</math>, а саме за допомогою магнітнорезонансної томографії або комп’ютерної томографії, не потрібно. Крім того, зменшення об’єму селезінки або печінки <math>\geq 35\%</math>, яке визначено за допомогою магнітнорезонансної томографії або комп’ютерної томографії, є відповіддю на терапію незалежно від результатів фізикального обстеження.</p> <p>†† - Симптоми оцінюються відповідно до MPN-SAF TSS. Форма MPN-SAF TSS заповнюється самим пацієнтом та включає в себе втому, концентрацію, раннє насичення їжею, зниження активності, нічну пітливість, свербіж, біль у кістках, дискомфорт у животі, втрату ваги та лихоманку. Тяжкість симптомів оцінюється за шкалою від 0 (відсутній / настільки добре, як тільки це може бути) до 10 (найгірше відчуття /</p>	

так погано, як тільки це може бути). Бали в формі MPN-SAF TSS сумуються в індивідуальну шкалу (0-100 шкала). Симптоматична відповідь вимагає зниження  $\geq 50$  % інтенсивності симптомів, які визначено за формою MPN-SAF TSS.

\*\* - Прогресивна призначення хвороба для спленоменгальї вимагає підтвердження моя МРТ або комп'ютерна томографія, показуючи збільшення  $\geq 25$ % обсягу селезінки в порівнянні з вихідним.

Відповідно до клінічних рекомендацій ESMO щодо діагностування, лікування та спостереження Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазій, 2015 р., у пацієнтів? хворих на ПМФ із нормальною/підвищеною кількістю тромбоцитів, використання низьких доз аспірину не підтверджено результатами клінічних випробувань, але може бути прийнятним, враховуючи рівень тромбозів (фатальних та нефатальних), 1.75%, порівняно із ET (Ellis MH, et al., 2014). Пацієнтам, у яких виникали великі серцево-судинні події, рецидивування має бути попереджено відповідно до головних напрямків ведення, залежно від типу та локалізації попереднього тромбозу. В пацієнтів із тромбозом вісцеральних вен або рецидивуючим тромбозом венозних судин та легенеvim емболізмом довготривала терапія антикоагулянтами per os зазвичай рекомендується, хоча експерти сперечаються, адже відсутні контрольовані дослідження (Ellis MH, et al., 2014).



Пояснення: → лікувальна терапія → паліативна терапія

<sup>1</sup>Проблемно-орієнтована терапія: еритропоетин (14), трансфузія еритроцитів, гідроксисечовина (12,13), інтерферон (18), стероїди (12), андрогени (15) або іміди (19-22).

Рис. 1: Структура терапії первинного мієлофіброзу (ПМФ), посттромбоцитемічного (Пост-ЕТ) або постполіцитемічного (пост-СП) мієлофіброзу

## Список літератури

### 1. **British Journal of Haematology, Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis: 2012:**

Abelsson, J., Merup, M., Birgegard, G., Weisbjerg, O., Brinch, L., Brune, M., Johansson, P., Kauppila, M., Lenhoff, S., Liljeholm, M., Malm, C., Remes, K., Vindeløv, L. & Andre´asson, B. (2011) The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplantation* (in press). Alexanian, R., Nadell, J. & Alfrey, C. (1972) Oxymetholone treatment for the anaemia of bone marrow failure. *Blood*, 40, 353–365.

Altura, R.A., Head, D.R. & Wang, W.C. (2000) Long-term survival of infants with idiopathic myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 109, 459–462.

Alvarez-Larran, A., Abraldes, J.G., Cervantes, F., Hernandez-Guerra, M., Vizzutti, F., Miquel, R., Gilabert, R., Giusti, M., Garcia-Pagan, J.C. & Bosch, J. (2005) Portal hypertension secondary to myelofibrosis: a study of three cases. *American Journal of Gastroenterology*, 100, 2355–2358.

Anderson, J.E., Tefferi, A., Craig, F., Holmberg, L., Channcey, T., Appelbaum, F.R., Guardiola, P., Callander, N., Freytes, C., Gazitt, Y., Razvillas, B. & Deeg, H.J. (2001) Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood*, 98, 586–593.

Angermayr, B., Cejna, M., Schoder, M., Wrba, F., Valent, P., Gangl, A. & Peck-Radosavljevic, M. (2002) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension due to extramedullary hematopoiesis in idiopathic myelofibrosis. *Blood*, 99, 4246–4247.

Bacigalupo, A., Soraru, M., Dominietto, A., Pozzi, S., Geroldi, S., Van Lint, M.T., Ibatici, A., Raiola, A.M., Frassoni, F., De Stefano, F., Verdiani, S., Casarino, L. & Barosi, G. (2010) Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplantation*, 45, 458–463.

Ballen, K.K., Shrestha, S., Sobocinski, K.A., Zhnag, M.J., Bashey, A., Bolwell, B.J., Cervantes, F., Devine, S.M., Gale, R.P., Gupta, V., Hahn, T.E., Hogan, W.J., Kroger, N., Litzow, M.R., Marks, D.I., Maziarz, R.T., McCarthy, P.L., Schiller, G., Schouten, H.C., Roy, V., Wiernik, P.H., Hovowitz, M.M., Giralt, S.A. & Arora, M. (2010) Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16, 358–367.

Barbui, T., Barosi, G., Birgegard, G., Cervantes, F., Finazzi, G., Griesshammer, M., Harrison, C., Hasselbalch, H.C., Hehlmann, R., Hoffman, R., Kiladjan, J.J., Kroger, N., Mesa, R., McMillan, M.F., Pardanani, H., Passamonti, F., Vannucchi, A.M., Reiter, R., Silver, R.T., Verstovsek, S. & Tefferi, A. (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 761–770.

Barosi, G., Ambrosetti, A., Buratti, A., Finelli, C., Liberato, N.L., Quaglini, S., Ricetti, M.M., Visani, G., Tura, S. & Ascari, E. (1993) Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: pretreatment variables and outcome prediction. *Leukemia*, 7, 200–206.

Barosi, G., Ambrosetti, A., Centra, A., Falcone, A., Finelli, C., Foa, P., Grossi, A., Guarnone, R., Rupoli, S., Luciano, L., Petti, M.C., Polgiani, E., Russo, D., Ruggeri, M. & Quaglini, S. (1998) Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 91, 3630–3636.

Barosi, G., Bergamaschi, G., Marchetti, M., Vannucchi, A.M., Guglielmelli, P., Antonioli, E., Massa, M., Rosti, V., Campanelli, R., Villani, L., Viarengo, G., Gattoni, E., Gerli, G., Specchia, G., Tinelli, C., Rambaldi, A. & Barbui, T. (2007) JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*, 110, 4030–4036.

Barosi, G., Mesa, R.A., Thiele, J., Cervantes, F., Campbell, P.J., Verstovsek, S., Dupriez, B., Levine, R.L., Passamonti, F., Gotlib, J., Reilly, J. T., Vannucchi, A.M., Hanson, C.A., Solberg, L. A., Orazi, A. & Tefferi, A. (2008) Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythaemia and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Leukemia*, 22, 437–438.

Barosi, G., Birgegard, G., Finazzi, G., Griesshammer, M., Harrison, C., Hasselbalch, H., Kiladjan, J.J., Lengfelder, E., Mesa, R., McMullin, M. F., Passamonti, F., Reilly, J.T., Vannucchi, A.M. & Barbui, T. (2010) A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia-Net (ELN) consensus process. *British Journal of Haematology*, 148, 961–963.

- Bartlett, R.P., Greipp, P.R., Tefferi, A., Cupps, R. E., Mullan, B.P. & Trastek, V.F. (1995) Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. *Mayo Clinical Proceedings*, 70, 1161–1164.
- Beer, P.A., Campbell, P.J. & Green, A.R. (2010) Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurements of serum lactate dehydrogenase. *Haematologica*, 95, 1960–1963.
- Beer, P.A., Erber, W.N., Campbell, P.J. & Green, A.R. (2011) How I treat essential thrombocythemia. *Blood*, 117, 1472–1482.
- Benjamini, O., Koren-Michowitz, M., Amariglio, N., Kroger, N., Nagler, A. & Shimoni, A. (2008) Relapse of postpolycythemia myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation in a polycythemic phase: successful treatment with donor lymphocyte infusion directed by quantitative PCR test for V617F-JAK2 mutation. *Leukemia*, 22, 1961–1963.
- Berneman, Z.N., Anguille, S., Van Marck, V., Schroyens, W.A. & Van Tendeloo, V.F. (2010) Induction of complete remission of acute myeloid leukaemia by pegylated interferon-alpha-2a in a patient with transformed primary myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 149, 152–155.
- Besa, E.C., Nowell, P.C., Geller, N.L. & Gardner, F. H. (1982) Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: the value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*, 49, 308–313.
- Bhakhri, B.K. & Debata, P.K. (2010) Nutritional rickets presenting with myelofibrosis. *Indian Journal of Pediatrics*, 77, 1437–1439.
- Bouabdallah, R., Coso, D., Gonzague-Casabianca, L., Alzieu, C., Resbeut, M. & Gastaut, J.A. (2000) Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report on 15 patients. *Leukaemia Research*, 24, 491–495.
- Brubaker, L.H., Briere, J., Laszlo, J., Kraut, E., Landaw, S.A., Peterson, P., Goldberg, J. & Donovan, P. (1982) Treatment of anaemia in myeloproliferative disorders: a randomized study of fluoxymesterone v transfusions only. *Archives of Internal Medicine*, 142, 1533–1537.
- Byrne, J.L., Beshti, H., Clark, D., Ellis, I., Haynes, A.P., Das-Gupta, E. & Russell, N.H. (2000) Induction of remission after donor leucocyte infusion for the treatment of relapsed chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic transplantation: evidence for a ‘graft vs. myelofibrosis’ effect. *British Journal of Haematology*, 108, 430–433.
- Campbell, P.J. & Green, A.R. (2006) The myeloproliferative disorders. *New England Journal of Medicine*, 355, 2452–2466.
- Campbell, P.J., Griesshammer, M., Döhner, K., Döhner, H., Kusec, R., Hasselbalch, H.C., Larsen, T.S., Pallisgaard, N., Giraudier, S., le Bousse-Kerdiles, M.C., Desterke, C., Guerton, B., Dupriez, B., Bordessoule, D., Fenaux, P., Kiladjian, J.J., Viallard, J.F., Briere, J., Harriossn, C.N., Green, A.R. & Reilly, J.T. (2006) V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood*, 107, 2098–2100.
- Cervantes, F., Hernandez-Boluda, J.C., Alvarez, A., Nadal, E. & Montserrat, E. (2000) Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anaemia. *Haematologica*, 85, 595–599.
- Cervantes, F., Alvarez-Larran, A., Hernandez-Boluda, J.C., Sureda, A., Torrebadell, M. & Monserrat, E. (2004) Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients with review of the literature. *British Journal of Haematology*, 127, 399–403.
- Cervantes, F., Alvarez-Larran, A., Domingo, A., Arellano-Rodrigo, E. & Montserrat, E. (2005) Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *British Journal of Haematology*, 129, 771–775.
- Cervantes, F., Alvarez-Larraín, A., Arellano-Rodrigo, E., Granell, M., Domingo, A. & Montserrat, E. (2006a) Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*, 20, 55–60.



- Cervantes, F., Alvarez-Larran, A., Hernandez-Boluda, J.C., Sureda, A., Torrebadell, M. & Montserrat, E. (2006b) Darbepoietin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 134, 184–186.
- Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J.T., Morra, E., Vannucchi, A.M., Mesa, R.A., Demory, J.L., Barosi, G., Rumi, E. & Tefferi, A. (2009) New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 113, 2895–2901.
- Chang, J.C. & Gross, H.M. (1988) Remission of chronic idiopathic myelofibrosis to busulfan treatment. *American Journal of Medical Science*, 295, 472–476.
- Ciurea, S.O., de Lima, M., Giralt, S., Saliba, R., Bueso-Lamos, C., Andersson, B.S., Hosing, C. M., Verstovsek, S., Champlin, R.E. & Popat, U. (2010) Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16, 555–559.
- Daly, A., Song, K., Nevill, T., Nantel, S., Toze, C., Hogge, D., Forrest, D., Lavoie, J., Sutherland, H., Shepherd, J., Hasegawa, W., Lipton, J., Messner, H. & Kiss, T. (2003) Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplantation*, 32, 35–40.
- Deeg, H.J., Gooley, T.A., Flowers, M.E., Sale, G.E., Slattery, J.T., Anasetti, C., Chauncey, T.R., Doney, K., Georges, G.E., Kiem, H.P., Martin, P.J., Petersdorf, E.W., Radich, J., Sanders, J.E., Sandmaier, B.M., Warren, E.H., Witherspoon, R.P., Storb, R. & Appelbaum, F.R. (2003) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood*, 102, 3912–3918.
- Devine, S.M., Hoffman, R., Verma, A., Shah, R., Bradlow, B.A., Stock, W., Maynard, V., Jessop, E., Peace, D., Huml, M., Thomason, D., Chen, Y.H. & van Besien, K. (2002) Allogeneic blood cell transplantation following reduced-intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 99, 2255–2258.
- Ditschkowski, M., Beelen, D.W., Trenchel, R., Koldehoff, M. & Elmaagacli, A.H. (2004) Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*, 34, 807–813.
- Dokal, I., Jones, L., Deenmamode, M., Lewis, S.M. & Goldman, J.M. (1989) Allogeneic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 71, 158–160.
- Doki, N., Irisawa, H., Takada, S., Sakura, T. & Miyawaki, S. (2007) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Internal Medicine*, 46, 187–190.
- Dupriez, B., Morel, P., Demory, J.L., Lai, J.L., Simon, M., Plantier, I. & Bautiers, F. (1996) Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*, 88, 1013–1018.
- Elena, C., Passamonti, F., Rumi, E., Malcovati, L., Arcaini, L., Boveri, E., Merli, M., Pietra, D., Pascutto, C. & Lazzarino, M. (2011) Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica*, 96, 167–170.
- Elliot, M.A., Chen, M.G., Silverstein, M.N. & Tefferi, A. (1998) Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 103, 505–511.
- Faoro, L.N., Tefferi, A. & Mesa, R.A. (2005) Longterm analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *European Journal of Haematology*, 74, 117–120.
- Feldman, L.S., Demyttenacre, S.V., Polyhronopoulos, G.N. & Fried, G.M. (2008) Refining the selection criteria for laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, 18, 13–19.
- Fruehauf, S., Buss, E.C., Topaly, J., Kreipe, H.H. & Ho, A.D. (2005) Myeloablative conditioning in myelofibrosis using IV treosulfan and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with high doses of CD34+ cells results in hematologic responses – follow-up of three patients. *Haematologica*, 90, 17–20.
- Gangat, N., Caramazza, D., Vaidya, R., George, G., Begna, K., Schwager, S., Van Dyke, D., Hanson, C., Wu, W., Pardanani, A., Cervantes, F., Passamonti, F. & Tefferi, A. (2011) DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 392–397.

- Gardner, F.H. & Besa, E.C. (1977) The onset of a refractory response to androgens in the anemia of bone marrow failure. *Transactions of the American Clinical Climatological. Association*, 88, 108–118.
- Gilbert, H.S. (1998) Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer*, 83, 1205–1213.
- Guardiola, P., Esperou, H., Cazals-Hatem, D., Ifrah, N., Jouet, J.P., Buzyn, A., Sutton, L., Gratecos, N., Tilly, H., Lioure, B. & Gluckman, E. (1997) Allogeneic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. *French Society of Bone Marrow Transplantation. British Journal of Haematology*, 98, 1004–1009.
- Guardiola, P., Anderson, J.E., Bandini, G., Cervantes, F., Runde, V., Arcese, W., Bacigalupo, A., Przepiovka, D., O'Donnell, M.R., Polchi, P., Buzyn, A., Sutton, L., Cazals-Hatem, D., Sale, G., de Witte, T., Deeg, H.J. & Gluckman, E. (1999) Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Socié'te' Franc'aise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood*, 93, 2831–2838.
- Guglielmelli, P., Pancrazzi, A., Bergamaschi, G., Rosti, V., Villiani, L., Antonioli, E., Bosi, A., Barosi, G. & Vannucchi, A.M. (2007) Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *British Journal of Haematology*, 137, 244–247.
- Guglielmelli, P., Barosi, G., Specchia, G., Rambaldi, A., Lo Coco, F., Antonioli, E., Pieri, L., Pancrazzi, A., Ponziani, V., Delaini, F., Longo, G., Ammatuna, E., Liso, V., Bosi, A., Barbui, T. & Vannucchi, A.M. (2009) Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood*, 114, 1477–1483.
- Guglielmelli, P., Biamonte, F., Score, J., Hidalgo-Curtis, C., Cervantes, F., Maffiolo, M., Fanelli, T., Ernst, T., Winkelmann, N., Jones, A.V., Zoi, K., Reiter, A., Duncombe, A., Villani, L., Bosi, A., Barosi, G., Cross, N.C. & Vannucchi, A.M. (2011) EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. *Blood*, 118, 5227–5234.
- Gupta, V., Kro"ger, N., Aschan, J., Xu, W., Leber, B., Dalley, C., Sabloff, M., Lipton, J.H., Messner, H. & Brune, M. (2009) A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*, 44, 317–320.
- Harrison, C.N., Campbell, P.J., Buck, G., Wheatley, K., East, C.L., Bareford, D., Wilkins, B.S., van der Walt, J.D., Reilly, J.T., Grigg, A.P., Revell, P., Woodcock, B.E. & Green, A.R. (2005) Hydroxyurea compared with anagrelide in highrisk essential thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*, 353, 33–45.
- Harrison, C.N., Bareford, D., Butt, N., Campbell, P., Conneally, E., Drummond, M., Erber, W., Everington, T., Green, A.R., Hall, G.W., Hunt, B.J., Ludlam, C.A., Murrin, R., Nelson-Piercy, C., Radia, D.H., Reilly, J.T., Van der Walt, J., Wilkins, B. & McMullin, M.F. (2010) Guideline for the investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British Journal of Haematology*, 149, 352–375.
- Harrison, C., Kiladjian, J.-J., Al-Ali, H.K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovska, V., McQuitty, M., Hunter, D.S., Levy, R., Knoops, L., Cervantes, F., Vannucchi, A.M., Barbui, T. & Barosi, G. (2012) JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, 366, 787–798.
- Hast, R., Engstedt, L., Jaemeson, S., Killander, A., Lundh, B., Reizenstein, P., Skarberg, K.O., Uden, A.M. & Wadman, B. (1978) Oxymethalone treatment in myelofibrosis. *Blut*, 37, 19–26.
- Hultdin, M., Sundstro"m, G., Wahlin, A., Lundstrom, B., Samuelsson, J., Birgeegard, G. & Engstrom-Laurent, A. (2007) Progression of bone marrow fibrosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera during anagrelide treatment. *Medical Oncology*, 24, 63–70.
- Ianotto, J.-C., Kiladjian, J.-J., Demory, J.-L., Roy, L., Boyer, F., Rey, J., Dupriez, B., Berthou, C. & Abgrall, J.-F. (2009) PEG-IFN-a-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergrroupe des Syndromes Myeloproliferatifs (FM). *British Journal of Haematology*, 146, 223–225.
- Jabbour, E., Kantarjian, H., Cortes, J., Thomas, D. M., Garcia-Manero, G., Ferrajoli, A., Faderl, S., Richie, M.A., Beran, M., Giles, F. & Verstovsek, S. (2007) PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCRABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer*, 110, 2012–2018.
- Kerbaux, D.M., Gooley, T.A., Sale, G.E., Flowers, M.E., Doney, K.C., Georges, G.E., Greene, J.E., Linenberger, M., Petersdorf, E., Sandmaier, B. M., Scott, B.L., Sorrow, M., Stirewalt, D.L., Stewart, F.M., Witherspoon, R.P., Storb, R.,

- Appelbaum, F.R. & Deeg, H.J. (2007) Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13, 355–365.
- Kiladjian, J.J., Chomienne, C. & Fenaux, P. (2008) Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 22, 1990–1998.
- Kroger, N., Holler, E., Kobbe, G., Bornhauser, M., Schwerdtfeger, R., Baurmann, H., Nagler, A., Bethge, W., Stelljes, M., Uharek, L., Wandt, H., Burchert, A., Corradini, P., Schubert, J., Kaufmann, M., Dreger, P., Wulf, G.G., Einsele, H., Zabelina, T., Kvasnicka, H.M., Thiele, J., Brand, R., Zander, A.R., Niederwieser, D. & de Witte, T.M. (2009a) 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, 5264–5270.
- Kroger, N., Alchalby, H., Klyuchnikov, E., Badbaran, A., Hildebrandt, Y., Ayuk, F., Bacher, U., Bock, O., Kvasnicka, M., Fehse, B. & Zander, A. (2009b) JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donorlymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 113, 1866–1868.
- Kupferschmid, J.P., Shahian, D.M. & Villanueva, A.G. (1993) Massive hemothorax associated with intrathoracic extramedullary hematopoiesis involving the pleura. *Chest*, 103, 974–975.
- Landolfi, R., Colosimo, C., De Candia, E., Castellana, M.A., De Cristofara, R., Trodella, L. & Leone, G. (1988) Meningeal hematopoiesis causing exophthalmos and hemiparesis in myelofibrosis: effect of radiotherapy. *Cancer*, 62, 2346–2349.
- Leinweber, C., Order, S.E. & Calkins, A.R. (1991) Whole-abdominal irradiation for the management of gastrointestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloid metaplasia. *Cancer*, 68, 1251–1254.
- Leitch, H.A., Chase, J.M., Goodman, T.A., Ezzat, H., Rollins, M.D., Wong, D.H., Badawi, M., Leger, C.S., Ramadan, K.M., Barnett, M., Foltz, L.M. & Vickars, L.M. (2010) Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematological Oncology*, 28, 40–48.
- Levy, V., Bourgarit, A., Delmer, A., Legrand, O., Baudard, M., Rio, B. & Zittoun, R. (1996) Treatment of agnogenic myeloid metaplasia with danazol: a report of four cases. *American Journal of Hematology*, 53, 239–241.
- Lissandre, S., Bay, J.-O., Cahn, J.-Y., Porcher, R., Cacheux, V., Cabrespine, A.J., Cornillon, J., Cassinat, B., Peffault de Latour, R., Socie, G. & Robin, M. (2011) Retrospective study of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 557–561.
- Lofvenberg, E. & Wahlin, A. (1988) Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *European Journal of Haematology*, 41, 375–381.
- Lo pez-Guillermo, A., Cervantes, F., Bruguera, M., Pereira, A., Feliu, E. & Rozman, C. (1991) Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients. *Acta Haematologica*, 85, 184–188.
- Manoharan, A. & Pitney, W.R. (1984) Chemotherapy resolves and reverses marrow fibrosis in myelofibrosis. *Scandinavian Journal of Haematology*, 33, 453–459.
- Martinez-Trillos, A., Gaya, A., Maffioli, M., Arellano-Rodrigo, E., Calvo, X., Diaz-Beya, M. & Cervantes, F. (2010) Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology*, 89, 1233–1237.
- Mesa, R.A., Steensma, D.P., Pardanani, A., Li, C. Y., Elliott, M., Kaufmann, S.H., Wiseman, G., Gray, L.A., Schroeder, G., Reeder, T., Zeldis, J.B. & Tefferi, A. (2003) A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisolone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 101, 2534–2541.
- Mesa, R.A., Li, C.Y., Ketterling, R.P., Schroeder, G. S., Knudson, R.A. & Tefferi, A. (2005) Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*, 105, 973–977.
- Mesa, R.A., Verstovsek, S., Cervantes, F., Barosi, G., Reilly, J.T., Dupriez, B., Levine, R., Le Bousse-Kerdiles, M.C., Wadleigh, M., Campbell, P. J., Silver, R.T., Vannucchi, A.M., Deeg, H.J., Gisslinger, H., Thomas, D., Odenike, O., Solberg, L.A., Gotlib, J., Hexner, E., Nimer, S.D., Kantarjian, H., Orazi, A., Vardiman, J.W., Thiele, J. & Tefferi, A. (2007) Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential

- thrombocytopenia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Leukemia Research*, 31, 737–740.
- Neben-Wittich, M.A., Brown, P.D. & Tefferi, A. (2010) Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *American Journal of Hematology*, 85, 808–810.
- Nivison-Smith, I., Dodds, A.J., Butler, J., Bradstock, K.F., Ma, D.D., Simpson, J.M. & Szer, J. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelofibrosis in Australia and New Zealand: older recipients receiving myeloablative conditioning at increased mortality risk. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18, 302–308.
- Pardanani, A.D., Levine, R.L., Lasho, T., Pikman, Y., Mesa, R.A., Wadleigh, M., Steensma, D.P., Elliott, M.A., Wolanskyj, A.P., Hogan, W.J., McClure, R.F., Litzow, M.R., Gilliland, D.G. & Tefferi, A. (2006) MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*, 108, 3472–3476.
- Passamonti, F., Rumi, E., Pietra, D., Elena, C., Boveri, E., Arcaini, L., Roncovoni, E., Astori, C., Merli, M., Boggi, S., Pascutto, C., Lazzarino, M. & Cazzola, M. (2010a) A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leucocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*, 24, 1574–1579.
- Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A.M., Morra, E., Rumi, E., Pereira, A., Guglielmelli, P., Caramella, M., Maffioli, M., Pascutto, C., Lazzarino, M., Cazzola, M. & Tefferi, A. (2010b) A Dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWGMRT (International Working Party for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*, 115, 1703–1708.
- Patriarca, F., Bacigalupo, A., Sperotto, A., Isola, M., Soldano, F., Bruno, B., van Lint, M.T., Iori, A.P., Santarone, S., Porretto, F., Pioltelli, P., Visani, G., Iacopino, P., Fanin, R. & Bosi, A. (2008) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*, 93, 1514–1522.
- Patriarca, F., Bacigalupo, A., Sperotto, A., Isola, M., Bruno, B., van Lint, M.T., Iori, A.P., Di Bartolomeo, P., Musso, M., Pioltelli, P., Visani, G., Iacopino, P., Fanin, R. & Bosi, A. (2010) Outcome of allogeneic stem cell transplantation following reduced intensity conditioning regimen in patients with idiopathic myelofibrosis: the GITMO experience. *Mediterranean Journal of Infectious Diseases*, 2, 2. *Haematologica*, 93, 1514–1522.
- Petti, M.C., Latagliata, R., Spadea, T., Spadea, A., Montefusco, E., Aloe Spiriti, M.A., Avvisati, G., Breccia, M., Pescarmona, E. & Mandelli, F. (2002) Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 116, 576–581.
- Pikman, Y., Lee, B.H., Mercher, T., McDowell, E., Ebert, B.L., Gozo, M., Cuker, A., Wernig, G., Moore, S., Galinsky, I., DeAngelo, D.J., Clark, J. J., Lee, S.J., Goloub, T.R., Wadleigh, M., Galliland, D.G. & Levine, R.L. (2006) MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Medicine*, 3, e270.
- Price, F. & Bell, H. (1985) Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis. Successful treatment in a patient with long standing myelofibrosis. *JAMA*, 253, 2876–2877.
- Radin, A.I., Kim, H.T., Grant, B.W., Bennett, J.M., Kirkwood, J.M., Stewart, J.A., Hahn, R.G., Dutcher, J.P., Wiernik, P.H. & Oken, M.M. (2003) Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 98, 100–109.
- Riesterer, O., Gmur, J. & Lutolf, U. (2008) Repeated and preemptive palliative radiotherapy of symptomatic hepatomegaly in a patient with advanced myelofibrosis. *Onkologie*, 31, 325–327.
- Rondelli, D., Barosi, G., Bacigalupo, A., Prchal, J. T., Papat, U., Alessandrino, E.P., Spivak, J.L., Smith, B.D., Klingemann, H.G., Fruchtman, S. & Hoffman, R. (2005) Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 105, 4115–4119.
- Samuelson, S., Sandmaier, B.M., Heslop, H.E., Papat, U., Carrum, G., Champlin, R.E., Storb, R., Prchal, J.T., Gooley, T.A. & Deeg, J.H. (2011) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60–78 years of age. *British Journal of Haematology*, 153, 76–82.
- Scherber, R., Dueck, A.C., Johansson, P., Barbui, G., Vannucchi, A.M., Passamonti, F., Andreasson, B., Ferarri, M.L., Rambaldi, A., Samuelsson, J., Birgegard, G., Tefferi, A., Harrison, C.N., Radia, D. & Mesa, R.A. (2011) The

- Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*, 118, 401–408.
- Scott, B.L., Gooley, T.A., Linenberger, M.L., Sandmaier, B.M., Myerson, D., Chauncey, T., Appelbaum, F.R. & Deeg, H.J. (2010) International Working Group scores predict post-transplant outcomes in patients with myelofibrosis. *Blood*, 116, 3085a.
- Scott, B.L., Gooley, T.A., Sorror, M.L., Rezvani, A. R., Linenberger, M.L., Grim, J., Sandmaier, B. M., Myerson, D., Chauncey, T.R., Storb, R., Buxhofer-Ausch, V., Radich, J.P., Appelbaum, F. R. & Deeg, H.J. (2012) The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 119, 2657–2664.
- Shahani, S., Braga-Basaria, M., Maggio, M. & Basaria, S. (2009) Androgens and erythropoiesis: past and present. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32, 704–716.
- Silver, R.T. & Vandris, K. (2009) Recombinant interferon alpha (rIFN alpha-2b) may retard progression of early primary myelofibrosis. *Leukemia*, 23, 1366–1369.
- Silver, R.T., Jenkins, D.E. & Engle, R.L. (1964) Use of testosterone and busulfan in the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 23, 341–353.
- Soiffer, R.J., Lerademacher, J., Ho, L., Kan, F., Artz, A., Champlin, R.E., Devine, S., Isola, L., Lazarus, H.M., Marks, D.I., Porter, D.L., Waller, E.K., Horowitz, M.M. & Eapen, M. (2011) Impact of immune modulation with anti-T cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*, 117, 6963–6970.
- Sorror, M.L., Maris, M.B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G. & Storer, B. (2005) Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912–2919.
- Steensma, D.P., Hook, C.C., Stafford, S.L. & Tefferi, A. (2002) Low-dose, single fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*, 118, 813–816.
- Stewart, W.A., Pearce, R., Kirkland, K.E., Bloor, A., Thomson, K., Apperley, J., McQuaker, G., Marks, D.I., Craddock, C., McCann, S., Russell, N., Cook, G. & Kottarides, P.D. (2010) The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplantation*, 45, 1587–1593.
- Takagi, S., Ota, Y., Uchida, N., Takahashi, K., Ishiwata, K., Tsuji, M., Yamamoto, H., Asano-Mori, Y., Matsuno, N., Masuoka, K., Wake, A., Miyakoshi, S., Ohashi, K. & Taniguchi, S. (2010) Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord transplantation for myelofibrosis. *Blood*, 116, 649–652.
- Tefferi, A., Mesa, R.A., Nagomey, D.N., Schroeder, G. & Silverstein, M.N. (2000) Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 223 patients. *Blood*, 95, 2226–2233.
- Tefferi, A., Elliot, M.A., Yoon, S.Y., Li, C.Y., Mesa, R.A., Call, T.G. & Dispenzieri, A. (2001a) Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 97, 1896.
- Tefferi, A., Jimenez, T., Gray, L.A., Mesa, R.A. & Chen, M.G. (2001b) Radiation therapy for symptomatic hepatomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *European Journal of Haematology*, 66, 37–42.
- Tefferi, A., Lasho, T.L., Schwager, S.M., Steensma, D.P., Mesa, R.A., Li, C.Y., Wadleigh, M. & Gilliland, G. (2005) The JAK2 (V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *British Journal of Haematology*, 131, 320–328.
- Tefferi, A., Barosi, G., Mesa, R.A., Cervantes, F., Deeg, H.J., Reilly, J.T., Verstovsek, S., Dupriez, B., Silver, R.T., Odenike, O., Cortes, J., Wadleigh, M., Solberg, L.A., Camoriano, J.K., Gisslinger, H., Noel, P., Thiele, J., Vardiman, J.W., Hoffman, R., Cross, N.C., Gilliland, D.G. & Kantarjian, H. (2006a) International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*, 108, 1497–1503.

Tefferi, A., Cartes, J., Verstovsek, S., Mesa, R.A., Thomas, D., Lasho, T.L., Hogan, W.J., Litzow, M.R., Allred, J.B., Jones, D., Byrne, C., Zeldis, J. B., Ketterling, R.P., McClure, R.F., Giles, F. & Kantarjian, H.M. (2006b) Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 108, 1158–1164.

Tefferi, A., Lasho, T.L., Huang, J., Finke, C., Mesa, R.A., Li, C.Y., Wu, W., Hanson, C.A. & Pardanani, A. (2008) Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia*, 22, 756–761.

Tefferi, A., Pardanani, A., Lim, K.H., Abdel-Wahab, O., Lasho, T.L., Gangat, N., Finke, C.M., Schwager, S., Mullally, A., Li, C.Y., Hanson, C. A., Mesa, R., Bernard, O., Delhommeau, F., Vainchenker, W., Gilliland, D.G. & Levine, R.L. (2009a) TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia*, 23, 905–911.

Tefferi, A., Mesa, R.A., Pardanani, A., Hussein, K., Schwager, S., Hanson, C.A. & Steensma, D.P. (2009b) Red blood cell transfusion need at diagnosis adversely affects survival in primary myelofibrosis-increased ferritin or transfusion load does not. *American Journal of Hematology*, 84, 265–267.

Thapaliya, P., Tefferi, A., Pardanani, A., Steensma, D.P., Camoriano, J., Wu, W., Geyer, S. & Mesa, R.A. (2011) International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomideprednisolone based regimens. *American Journal of Hematology*, 86, 96–98.

Thepot, S., Itzykson, R., Seegers, V., Raffoux, E., Quesnel, B., Chait, Y., Sorin, L., Dryfus, F., Cluzeau, T., Delaunay, J., Sanhes, L., Eclache, V., Dartigeas, C., Turlure, P., harel, S., Salanoubat, C., Kiladjian, J.J., Fenaux, P. & Ade`s, L. (2010) Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on behalf of the Group Francophone des Myelodyplasies (GFM). *Blood*, 116, 3735–3742.

Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Tefferi, A., Barosi, G., Orazi, A. & Vardiman, J.W. (2008) Primary myelofibrosis. In: WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris E. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J.W. Vardiman), pp. 44–47. IARC, Lyon.

Tulpule, S., Bewley, S., Robinson, S.E., Radia, D., Nelson-Piercy, C. & Harrison, C.N. (2008) The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 142, 480–482.

Vannucchi, A.M., Antonioli, E., Guglielmelli, P., Rambaldi, A., Barosi, G., Marchioli, R., Marfisi, R.M., Finazzi, G., Guerini, V., Fabris, F., Randi, M.L., De Stefano, V., Caberlon, S., Tafuri, A., Ruggeri, M., Specchia, G., Liso, V., Rossi, E., Pogliani, E., Gugliotta, L., Bosi, A. & Barbui, T. (2007) Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*, 110, 840–846.

Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellstro`m-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937–951.

Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R.T., Talpaz, M., Winton, E.F., Harvey, Jr, J.H., Arcasoy, M.O., Hexner, E., Lyons, R.M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., Koumenis, I.L., Sun, W., Sandor, V. & Kantarjian, H.M. (2012) A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, 366, 799–807.

Wiest, R., Strauch, U., Wagner, H., Strotzer, M., Woenckhaus, M., Schroder, G., Scho`lmerich, J. & Lock, G. (2004) A patient with myelofibrosis complicated by refractory ascites and portal hypertension: to tips or not to tips? A case report with discussion of the mechanism of ascites formation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39, 389–394.

Wilkins, B.S., Erber, W.N., Bareford, D., Buck, G., Wheatley, K., East, C.L., Paul, B., Harrison, C. N., Green, A.R. & Campbell, P.J. (2008) Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*, 111, 60–70.

Zang, D.Y. & Deeg, H.J. (2009) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myelofibrosis. *Current Opinion in Hematology*, 16, 140–146.

**2. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012:**

Cervantes, F., Vannucchi, A.M., Kiladjan, J.J., Al-Ali, H.K., Sirulnik, A., Stalbovska, V., McQuitty, M., Hunter, D.S., Levy, R.S., Passamonti, F., Barbui, T., Barosi, G., Harrison, C.N., Knoops, L., Gisslinger, H. & C.-I. investigators (2013) Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 122, 4047–4053.

Emanuel, R.M., Dueck, A.C., Geyer, H.L., Kiladjan, J.J., Slot, S., Zweegman, S., Te Boekhorst, P.A., Commandeur, S., Schouten, H.C., Sackmann, F., Kerguelen Fuentes, A., Hernandez-Maraver, D., Pahl, H.L., Griesshammer, M., Stegelmann, F., Doehner, K., Lehmann, T., Bonatz, K., Reiter, A., Boyer, F., Etienne, G., Ianotto, J.C., Ranta, D., Roy, L., Cahn, J.Y., Harrison, C.N., Radia, D., Muxi, P., Maldonado, N., Besses, C., Cervantes, F., Johansson, P.L., Barbui, T., Barosi, G., Vannucchi, A.M., Passamonti, F., Andreasson, B., Ferarri, M.L., Rambaldi, A., Samuelsson, J., Birgegard, G., Tefferi, A. & Mesa, R.A. (2012) Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 4098–4103.

Harrison, C., Mesa, R., Ross, D., Mead, A., Keohane, C., Gotlib, J. & Verstovsek, S. (2013) Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Review of Hematology*, 6, 511–523.

Klampfl, T., Gisslinger, H., Harutyunyan, A.S., Nivarthi, H., Rumi, E., Milosevic, J.D., Them, N.C., Berg, T., Gisslinger, B., Pietra, D., Chen, D., Vladimer, G.I., Baginski, K., Milanese, C., Casetti, I.C., Sant'Antonio, E., Ferretti, V., Elena, C., Schischlik, F., Cleary, C., Six, M., Schalling, M., Schonegger, A., Bock, C., Malcovati, L., Pascutto, C., Superti-Furga, G., Cazzola, M. & Kralovics, R. (2013) Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 369, 2379–2390.

McMullin, M.F., Harrison, C.N., Niederwieser, D., Demuyneck, H., Jackel, N., Sirulnik, A., Wearver, A., Stalbovska, V., Kiladjan, J.-J. & Al-Ali, H.K. (2011) Anemia and the Use of Erythropoietic-Stimulating Agents with Ruxolitinib in the COMFORT-II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118, 5147.

Reilly, J.T., McMullin, M.F., Beer, P.A., Butt, N., Conneally, E., Duncombe, A., Green, A.R., Michael, N.G., Gillece, M.H., Hall, G.W., Knapper, S., Mead, A., Mesa, R.A., Sekhar, M., Wilkins, B., Harrison, C.N. & H. Writing group: British Committee for Standards in, (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 158, 453–471.

Tefferi, A., Cervantes, F., Mesa, R., Passamonti, F., Verstovsek, S., Vannucchi, A.M., Gotlib, J., Dupriez, B., Pardanani, A., Harrison, C., Hoffman, R., Gisslinger, H., Kroger, N., Thiele, J., Barbui, T. & Barosi, G. (2013) Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*, 122, 1395–1398.

Verstovsek, S., Kantarjian, H., Mesa, R.A., Pardanani, A.D., Cortes-Franco, J., Thomas, D.A., Estrov, Z., Fridman, J.S., Bradley, E.C., Erickson-Viitanen, S., Vaddi, K., Levy, R. & Tefferi, A. (2010) Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, 363, 1117–1127.

Verstovsek, S., Kantarjian, H.M., Estrov, Z., Cortes, J.E., Thomas, D.A., Kadia, T., Pierce, S., Jabbour, E., Borthakur, G., Rumi, E., Pungolino, E., Morra, E., Caramazza, D., Cazzola, M. & Passamonti, F. (2012) Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*, 120, 1202–1209.

Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M.W., Miller, C.B., Silver, R.T., Talpaz, M., Winton, E.F., Harvey, J.H. Jr, Arcasoy, M.O., Hexner, E.O., Lyons, R.M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., Sun, W., Sandor, V. & Kantarjian, H.M. (2013) Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*, 98, 1865–1871.

### **3. Клінічні рекомендації: Clinical practice guidelines Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.

Moulard O, Mehta J, Fryzek J et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92: 289–297.

Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014; 89: 581–587.

- Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2981–2987.
- Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014; 28: 1407–1413.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128–1132.
- Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of postpolycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22: 437–438.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L et al. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood* 2011; 117: 5710–5718.
- Gianelli U, Bossi A, Cortinovis I et al. Reproducibility of the WHO histological criteria for the diagnosis of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Mod Pathol* 2014; 27: 814–822.
- Madelung AB, Bondo H, Stamp I et al. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative neoplasms: morphological reproducibility and clinical correlations—the Danish experience. *Am J Hematol* 2013; 88: 1012–1016.
- Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4: 33–40.
- Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Problems and pitfalls regarding WHOdefined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. *Leukemia* 2013; 27: 1953–1958.
- Jovanovic JV, Ivey A, Vannucchi AM et al. Establishing optimal quantitative polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F-associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPNr-EuroNet (COST action BM0902) study. *Leukemia* 2013; 27: 2032–2039.
- Passamonti F, Thiele J, Girodon F et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120: 1197–1201.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013; 27: 1874–1881.
- 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: 761–770.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2224–2232.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rumi E, Pietra D, Pascutto C et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 1062–1069.
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013; 27: 1861–1869.



- Hernández-Boluda JC, Pereira A, Gómez M et al. The International Prognostic Scoring System does not accurately discriminate different risk categories in patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Haematologica* 2014; 99: e55–e57.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368: 22–33.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114–124.
- Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3907–3913.
- Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2410–2415.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 3065–3072.
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5418–5424.
- Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117: 4706–4715.
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109: 68–76.
- Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012; 119: 2721–2730.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105: 2664–2670.
- Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M et al. Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (RESPONSE) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. *EHA Annual Meeting* 2014; LB2436.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88: 507–516.
- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010; 116: 1205–1210.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132–1136.
- 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.
- Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J et al. Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 121: 1720–1728.
- Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 2004; 127: 399–403.
- Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2006; 134: 184–186.
- 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: longterm results in 30 patients. *Br J Haematol* 2005; 129: 771–775.

- Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A et al. A phase 2 trial of combination lowdose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003; 101: 2534–2541.
- Mesa RA, Yao X, Cripe LD et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010; 116: 4436–4438.
- Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA et al. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007; 21: 1827–1828.
- Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000; 95: 2226–2233.
- 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.
- Bouabdallah R, Coso D, Gonzague-Casabianca L et al. Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report on 15 patients. *Leuk Res* 2000; 24: 491–495.
- Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, wholelung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002; 118: 813–816.
- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117–1127.
- Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1188–1191.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 799–807.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787–798.
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. 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.
- Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z et al. Long term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012; 120: 1202–1209.
- Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood* 2014; 123: 1833–1835.
- 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* 2009; 114: 5264–5270.
- Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 358–367.
- Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014; 99: 916–921.
- Rondelli D, Goldberg JD, Isola L et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 1183–1191.
- 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: 4778–4781.

Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4098–4103.

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; 122: 1395–1398.

Barbui T, Carobbio A, Cervantes F et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010; 115: 778–782.

Ellis MH, Lavi N, Vannucchi A, Harrison C. Treatment of thromboembolic events coincident with the diagnosis of myeloproliferative neoplasms: a physician survey. *Thromb Res* 2014; 134: 251–254.

Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010; 148: 961–963.

Barosi G, Besses C, Birgegard G et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21: 277–280.

Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009; 113: 4829–4833.

Barosi G, Bordessoule D, Briere J et al. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood* 2005; 106: 2849–2853.

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.

Hernández-Boluda JC, 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.

Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013; 121: 2725–2733.

Alchalby H, Zabelina T, Stubig T et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 279–281.

Thepot S, Itzykson R, Seegers V et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood* 2010; 116: 3735–3742.

Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 261–275.

Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129: 293–306.

Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood* 2008; 111: 666–671.

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

#### **4. Клінічні рекомендації діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014р.:**

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114:937-951, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262

- Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A: Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. *Leukemia* 10: 1953-1958, 2013. DOI: 10.1038/leu.2013.74
- 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* 22:437-438, 2008. DOI: 10.1038/sj.leu.2404914
- Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 88:141-150, 2013. DOI: 10.1002/ajh.23384
- Cervantes F, Pereira A, Esteve J, et al.: Identification of “long-lived” and “short-lived” patients at presentation of primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 97:635-640, 1997. PMID: 9207412
- 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: 2895-2901, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al.: A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWGMRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115: 1703-1708, 2010. DOI: 10.1182/ blood-2009-09-245837
- 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* 29:392-397, 2011. DOI: 10.1200/ JCO.2010.32.2446
- Klampfl T , Gisslinger H, Ashot S H, et al.: Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379-2390, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al.: Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391-2405, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542
- 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* 114:5264-5270, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110557
- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-798, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110556
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761-770, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436
- Martínez-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 Oncol* 22:397-404, 2011. DOI: 10.1007/s00277-010-1019-9.
- Cervantes F , Alvarez-Larrán A , Hernández-Boluda JC , et al.: Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 127:399-403, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05229.x 17.
- Cervantes F , Hernández-Boluda JC , Alvarez-Larrán A , et al.: Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica* 85:595-599, 2000. PMID: 10870115
- Mesa RA : How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 113:5394-5400, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-02-195974
- Mesa RA , Nagorney DS , Schwager S , Allred J , Tefferi A .: 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* 107:361-370, 2006. DOI: 10.1002/cncr.22021

Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al.: Efficacy and safety of pegylated-interferon  $\alpha$ -2a in myelofibrosis : a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 162:783-791, 2013. DOI: 10.1111/bjh.12459

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* 101:2534-2541, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2928

Marchetti M , Barosi G , Balestri F , et al. : Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 22:424-431, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.160

Tefferi A , Cortes J , Verstovsek S , et al. : Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006; 108:1158-1164, 2006 DOI: 10.1182/blood-2006-02-004572

Tefferi A , Verstovsek S , Barosi G , et al. : Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 27:4563-4569, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7356

Guglielmelli P , Barosi G , Rambaldi A , et al.: Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood* 118:2069-2076, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330563

Rambaldi A , Dellacasa CM , Finazzi G , et al.: A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *British Journal of Haematology* 150:446-455, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08266.x

Mascarenhas J , Lu M, Li T, et al.: A phase I study of panobinostat (LBH589) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythaemia vera/essential thrombocythaemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). *British Journal of Haematology* 161:68-75, 2013. DOI: 10.1111/bjh.12220

##### **5. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report:**

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 [letter]. *Leukemia*. 2008; 22(2):437-438.

Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573-582.

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(13):2895-2901.

Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2012;30(24): 2981-2987.

Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007;109(1):68-76.

Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778-782.

Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood*. 2003;102(12): 3912-3918.

Kroger 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*. 2009;114(26):5264-5270.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88(2):141-150.

Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27):4563-4569.

- Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2011; 29(7):789-796.
- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9):787-798.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A doubleblind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9): 799-807.
- Guglielmelli P, Barosi G, Rambaldi A, et al. Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2011;118(8):2069-2076.
- Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*. 2006;108(5):1497-1503.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-4833.
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012; 30(33):4098-4103.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24):4642-4649.
- Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(12):3671-3674.
- Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia*. 2011;25(2):301-304.
- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117-1127.
- Gale RP, Barosi G, Barbui T, et al. What are RBCtransfusion- dependence and -independence? *Leuk Res*. 2011;35(1):8-11.

## **6. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet:**

- Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A: Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 59:171-191, 2009
- Verstovsek S: Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 636-642, 2009
- Williams PL, Webb C: The Delphi technique: A methodological discussion. *J Adv Nurs* 19:180-186, 1994
- Delbecq AL, van de Ven AH, Gustafson DH: *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes*. Glenview, IL, Scott, Foresman and Co, 1975
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): *WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2008
- Spivak JL, Silver RT: The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: An alternative proposal. *Blood* 112:231-239, 2008
- Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, et al: Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: Interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood* 111:60-70, 2008

- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al: A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: The impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 24: 1574-1579, 2010
- Crisa` E, Venturino E, Passera R, et al: A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: Impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with antithrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol* 89:691-699, 2010
- Girodon F, Dutrillaux F, Brose´us J, et al: Leukocytosis is associated with poor survival but not with increased risk of thrombosis in essential thrombocythemia: A population-based study of 311 patients. *Leukemia* 24:900-903, 2010
- Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al: Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 81:159-166, 2006
- Vaidya R, Siragusa S, Huang J, et al: Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: Evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clin Proc* 84:1114-1119, 2009
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 23:2224-2232, 2005
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al: Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 8:556-562, 1990
- Besses C, Cervantes F, Pereira A, et al: Major vascular complications in essential thrombocythemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 13:150-154, 1999
- Chim CS, Kwong YL, Lie AK, et al: Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: Prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med* 165: 2651-2658, 2005
- Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al: Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 78:539-543, 1999
- Budde U, van Genderen PJ: Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 23:425-431, 1997
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al: Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350:114-124, 2004
- 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* 113:2895-2901, 2009
- 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* 115: 1703-1708, 2010
- Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al: Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis: Prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 85:14-17, 2010
- Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al: International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 115:496-499, 2010
- Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al: Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 114:1477-1483, 2009
- Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al: Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* 22:756-761, 2008
- Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, et al: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 304:441-447, 1981

- Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al: Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 23:172-176, 1986
- Treatment of polycythemia vera by radiophosphorus or busulphan: A randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer* 44:75-80, 1981
- Najean Y, Rain JD: Treatment of polycythemia vera: Use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age—The French Polycythemia Study Group. *Blood* 89:2319-2327, 1997
- Najean Y, Rain JD: Treatment of polycythemia vera: The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 90:3370- 3377, 1997
- Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N, et al: Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol* 87:847-850, 2008
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al: Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 112:3065-3072, 2008
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al: Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: Result of a European Leukemia-Net consensus conference. *Blood* 113:4829-4833, 2009
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al: Acute leukemia in polycythemia vera. An analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 105:2664-2670, 2005
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: Results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 148:961-963, 2010
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 332:1132-1136, 1995
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353:33-45, 2005
- Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP: Management of extreme thrombocytosis in otherwise lowrisk essential thrombocythemia: Does number matter? *Blood* 108:2493-2494, 2006
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, et al: No treatment for low-risk thrombocythaemia: Results from a prospective study. *Br J Haematol* 103:772-777, 1998
- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al: Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 110:577-583, 2000
- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al: Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood* 101:3749, 2003
- Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al: A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: Results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 21:277-280, 2007
- Cervantes F, Alvarez-LarrañA, Hernandez-Boluda JC, et al: Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: Results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 127:399-403, 2004
- 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* 83:154-155, 2009
- Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, et al: The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: Retrospective analysis of 39 patients in Japan. *Int J Hematol* 85:338-343, 2007
- Cervantes F, Alvarez-Herna'ndez 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* 129:771-775, 2005



- Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al: A phase II trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 101:2534-2541, 2003
- Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, et al: Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* 93:1100-1101, 2008
- Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 108:1158-1164, 2006
- Quinta's-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al: Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:4760-4766, 2009
- Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al: Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: Cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 21:1827-1828, 2007
- Martínez-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* 89:1233-1237, 2010
- Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, et al: The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol* 83: 363-365, 2008
- Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA: Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 74:117-120, 2005
- Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al: Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 116:576-581, 2002
- Chee L, Kalnins R, Turner P: Low dose melphalan in the treatment of myelofibrosis: A single centre experience. *Leuk Lymphoma* 47:1409-1412, 2006
- Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P: Interferonalpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 22:1990-1998, 2008
- Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, et al: PEGIFN- alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: Final result of a phase 2 study. *Cancer* 110:2012-2018, 2007
- Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, et al: PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: A study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergrroupe des Syndromes Mye' loprolife' ratifs (FIM). *Br J Haematol* 146:223-225, 2009
- Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al: Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 103:505-511, 1998
- Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, 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* 107: 361-370, 2006
- Barosi G, Ambrosetti A, Buratti A, et al: Splenectomy for patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia: Pretreatment variables and outcome prediction. *Leukemia* 7:200-206, 1993
- Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al: Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:358-367, 2010
- Kroger 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* 114:5264-5270, 2009
- Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: The 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 93:1514-1522, 2008
- Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al: Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: A predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 45:458-463, 2010

- Siragusa S, Passamonti F, Cervantes F, et al: Survival in young patients with intermediate- / highrisk myelofibrosis: Estimates derived from databases for non transplant patients. *Am J Hematol* 84:140-143, 2009
- Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al: Impact of JAK2V617F-mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 116:3572-3581, 2010
- Kroger N, Badbaran A, Holler E, et al: Monitoring of the JAK2–V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 109:1316-1321, 2007
- Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al: Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: A single-institution experience with 91 cases. *Blood* 105:973-977, 2005
- Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, et al: Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 112:2199- 2204, 2008
- Jones AV, Campbell PJ, Beer PA, et al: The JAK2 46/1 haplotype predisposes to MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood* 115:4517-4523, 2010
- Trifa AP, Cucuianu A, Petrov L, et al: The G allele of the JAK2 rs10974944 SNP, part of JAK2 46/1 haplotype, is strongly associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol* 89:979-983, 2010
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al: MPL mutation effect on JAK2 46/1 haplotype frequency in JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 24:859-860, 2010
- Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al: Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V\_F) mutation. *Blood* 110:485-489, 2007
- Griesshammer M, Struve S, Barbui T: Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 22:235-245, 2008
- Tefferi A, Passamonti F: Essential thrombocythemia and pregnancy: Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol* 84:629-630, 2009
- Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A: Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia: Prevalence, clinical correlates, and prognostic implications. *Eur J Haematol* 77:327-333, 2006
- Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al: The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 94: 1537-1545, 2009
- Adir Y, Humbert M: Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 35:1396-1406, 2010
- Galie` N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34:1219-1263, 2009
- Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, et al: Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 118:813-816, 2002
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al: Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 109:2446-2452, 2007
- De Stefano V, Za T, Rossi E, et al: Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 85:97-100, 2010
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al: Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: A critical reappraisal. *Leukemia* 22:1299-1307, 2008
- Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al: Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: Interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 109:2310-2313, 2007
- Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al: Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 26:2732- 2736, 2008

Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al: Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:4563-4569, 2009

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 363:1117-2227, 2010

**7. Standardization of Bone Marrow Biopsy Reporting in Ph- CMPD A. Schmitt-Graeff, 20-11-2004-11-2004 LeukemiaNet, WP9.6:**

Pierre R, Imbert M, Thiele J, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Polycythaemia vera. In: Jaffe ES, Harris NL, SteinH, Vardiman JW, eds, *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press Lyon 2001, pp 32-34.

Thiele J, Pierre R, Imbert M, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic idiopathic myelofibrosis. In: Jaffe ES, Harris NL, SteinH, Vardiman JW, eds, *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press Lyon 2001, pp 35-38.

Imbert M, Pierre R, Thiele J, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic idiopathicmyelofibrosis. In: Jaffe ES, Harris NL, SteinH, Vardiman JW, eds, *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press Lyon 2001, pp 39-41.

Thiele J, Imbert M, Pierre R, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic myeloproliferative disease, unclassifiable. In: Jaffe ES, Harris NL, SteinH, Vardiman JW, eds, *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press Lyon 2001, pp 35-38.

Bock O, Tessema M, Serinsoz E, von Wasilewsky R, Busche G, Kreipe H. Aberrant expression of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2004; 28: 1145-1151

Thiele J, Kvasnicka HM, Zerhusen G, Vardiman J, Diehl V, Luebbert M, Schmitt-Graeff A. Acute panmyelosis with myelofibrosis: a clinicopathological study on 46 patients including histochemistry on bone marrow biopsies and follow-up. *Ann Hematol* 2004; 83: 513-521

Bock O, Kreipe H, Lehmann U. One-step extraction of RNA from archival biopsies. *Anal Biochem* 2001; 295: 116-117.

Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Gräff A, Diehl V. Dynamics of fibrosis in chronic idiopathic (primary) myelofibrosis during therapy: a followup study on 309 patients. *Leukemia Lymphoma* 2003; 44: 946-953

Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Gräff A, Hulsemannnn R, Diehl V. Therapy-related changes of the bone marrow in chronic idiopathic myelofibrosis. *Histol Histopathol* 2004; 19: 239-250