
SMERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE FILADELFIJA HROMOZOM - NEGATIVNIH MIJELOPROLIFERATIVNIH NEOPLAZMI

Autori:

Prof. dr Dragana Stamatović

Prof. dr Andrija Bogdanović

Doc. dr Danijela Leković

Prof. dr Ivana Urošević

Prof. dr Miodrag Vučić

Prof. dr Predrag Đurđević

Doc. dr Olivera Marković

Ass. dr Zorica Cvetković

Svi autori su ravnopravno učestvovali u pripremi,
reviziji i odobrenju publikovanja napisanih tekstova

Urednici

Prof. dr Dragana Stamatović
Prof. dr Andrija Bogdanović
Doc. dr Danijela Leković
Prof. dr Ivana Urošević
Prof. dr Miodrag Vučić
Prof. dr Predrag Đurđević
Doc. dr Olivera Marković
Ass. dr Zorica Cvetković

Dizajn korice

ČUGURA Print - Beograd

Grafička priprema i tehničko uređenje teksta

ČUGURA Print - Beograd

Štampa

ČUGURA Print - Beograd
www.cugura.rs

Tiraž

200

Godina

2022.

© 2022.

Sva prava zadržana. Nijedan deo ove publikacije ne sme biti reprodukovan niti smešten u sistem za pretraživanje ili prenos u bilo kojem obliku, elektronski, mehanički, fotokopiranjem, snimanjem ili na drugi način, bez prethodne pismene dozvole autora i izdavača.

Sadržaj

Uvod	v
POLICITEMIJA VERA	1
Dijagnoza	1
Prognoza	2
Lečenje	3
Ruksolitinib	5
Specifične indikacije za lečenje	6
Hirurške intervencije	6
Trudnoća	6
Terapija kod visokorizičnih trudnoća	7
Literatura	7
ESENCIJALNA TROMBOCITEMIJA	9
Pristup bolesniku koji ima trombocitozu	9
Lečenje	15
Principi lečenja ET sa visokim brojem trombocita	17
Literatura	18
PRIMARNA MIJELOFIBROZA (PMF)	19
Dijagnoza	19
Prognoza PMF	21
Terapijski pristup	23
Nizak rizik	23
Srednji - 1 rizik	23
Terapija konstitucionalnih simptoma i splenomegalije u srednjoj i visokorizičnoj grupi bolesnika	25
Definisanje neuspeha i intolerancije Ruksolitinibom	26
Splenektomija i zračenje slezine	28
Transformacija bolesti	29
Literatura	29
LEČENJE MIJELOFIBROZE TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE	31
Indikacije za alogenu transplantaciju MČH u MF	31
Značaj splenektomije pre alogene transplantacije kod bolesnika sa MF	32
JAK2 inhibitori i alogena transplantacija MČH u MF	32
Izbor davaoca MČH u MF	33
Izbor izvora MČH	33
Izbor kondicionog režima MČH	33
Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina” (GvHD)	33

Hematološka rekonstitucija i slabost kalema	34
Praćenje MRD	34
Lečenje relapsa MF nakon alogene transplantacije MČH	34
Literatura	34

**MIJELOIDNE/LIMFOIDNE NEOPLAZME UDRUŽENE SA EOZINOFILIJOM I
REARANŽMANOM PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ILI PCM1-JAK2** **37**

Dijagnoza	37
Terapija	40
Literatura	42

UPITNIK MPN₁₀ **43**

REČNIK POJMOVA **45**

Uvod

Filadelfija hromozom - negativne mijeloproliferativne neoplazme (MPN) predstavljaju retke hematološke malignitete koji se karakterišu klonskom proliferacijom mijeloidnih matičnih ćelija hematopoeze. Mijeloproliferacija je udružena sa pojavom stečenih mutacija gena Janus kinaze 2 (*JAK2*), kalretikulina (*CALR*) i onkogen virusa mijeloproliferativne leukemije (*MPL*). Druge molekularne lezije („non-driver” mutacije) povezane su sa progresijom bolesti. Ovaj klonski proces dovodi do prekomerne proizvodnje crvenih krvnih zrnaca, trombocita i fibroze kostne srži. Prema fenotipu, najčešće MPN se klasifikuju kao policitemija vera (PV), esencijalna trombocitemija (ET) i primarna mijelofibroza (PMF). Pacijenti sa MPN u toku bolesti mogu da razviju brojne komplikacije poput tromboza, krvarenja i transformacije u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Takođe, PV i ET mogu evoluirati u sekundarnu mijelofibrozu (SMF). Prognoza je promenljiva, sa kraćim životnim vekom kod primarne mijelofibroze (MF) nego u PV i ET.

POLICITEMIJA VERA

- Aktivacija *JAK-STAT* signalnog puta;
- Stečena mutacija *JAK2V617F* u egzonu 14 kod 95% bolesnika i mutacija u egzonu 12 *JAK2* gena kod 3% bolesnika;
- Pacijenti sa prisutnom *JAK2* egzom 12 mutacijom su mlađi, imaju više vrednosti hemoglobina/hematokrita, niži broj leukocita i trombocita pri postavljanju dijagnoze u poređenju sa pacijentima kod kojih je prisutna *JAK2V617F* mutacija;
- Obe *JAK2* mutacije su slične po učestalosti pojave tromboznih komplikacija, evoluciji u mijelofibrozu ili leukemiju i pojavi smrtnog ishoda;
- Bolest je udružena sa povišenim rizikom za razvoj trombo-hemoragijskih komplikacija, transformacije u post-policitemičnu mijelofibrozu ili akutnu leukemiju;
- Učestalost tromboze ili splenomegalije- oko 30% bolesnika na prezentaciji bolesti;
- Nakon medijane praćenja od 20 godina raste rizik za transformaciju u akutnu leukemiju kod 10% bolesnika, za transformaciju u mijelofibrozu kod 20%, dok rizik za trombozne incidente ima 26% bolesnika;
- Medijana preživljavanja zavisi od starosti bolesnika;
- Kod bolesnika mlađih od 40 godina medijana preživljavanja iznosi 37 godina, dok kod starijih od 60 godina je 10 godina.

DIJAGNOZA

- Kod izolovane eritrocitoze, koja nije praćena trombocitozom i/ili leukocitozom savetuje se isključiti prvo uzroke sekundarne eritrocitoze.
- Inicijalno uraditi biohemijske i gasne analize, ispitivanje disajne funkcije i ultrazvuk abdomena.
- Po isključivanju uzroka sekundarne eritrocitoze, savetuje se uraditi eritropoetin u serumu *ELISA* tehnikom i PCR za *JAK2V617F* mutaciju.
- Snižena vrednost eritropoetina u serumu se detektuje kod 85% bolesnika sa policitemijom verom

- U slučaju snižene vrednosti eritropoetina u serumu i/ili detektovane *JAK2* mutacije dijagnostiku dopuniti patohistološkom analizom bioptata kostne srži.
- Dijagnoza policitemije vere se postavlja prema kriterijumima SZO iz 2016. godine prikazanih u tabeli 1.

Tabela 1. SZO dijagnostički kriterijumi za PV (2016)

POLICITEMIJA VERA	
MAJOR KRITERIJUMI	MINOR KRITERIJUMI
1) Hb > 165g/L ili Hct > 49% kod muškaraca; Hb > 160g/L ili Hct > 48% kod žena ili povećana celokupna masa eritrocita (>25% u odnosu na normalne vrednosti) 2) Prisustvo <i>JAK2V617F</i> mutacije ili <i>JAK2</i> egzon 12 mutacije 3) Patohistološki nalaz bioptata kostne srži: panmijeloza – povećana celularnost sa trilinejskom proliferacijom uz prisustvo zrelih i pleomornih megakariocita	1) Snižen eritropoetin u serumu
Dg: sva tri major ili prva dva major i jedan minor kriterijum	

- Biopsija kostne srži možda nije potrebna u slučajevima sa dugotrajnom apsolutnom eritrocitozom: Hb ≥ 185 g/L kod muškaraca (Hct ≥ 0,55) ili Hb 165 g/L kod žena (Hct ≥ 0,49) ako je prisutna *JAK2V617F* ili *JAK2* egzon 12 mutacija.
- Međutim, početna mijelofibroza (prisutna kod 20% pacijenata) može se otkriti samo izvođenjem biopsije kostne srži i ovaj nalaz može predvideti bržu progresiju do post-policitemične MF.

PROGNOZA

- Nepovoljni prognostički faktori udruženi sa kraćim preživljavanjem su prisustvo patološkog kariotipa, leukocitoza i razvoj venske tromboze tokom praćenja.
- Nepovoljni faktori za razvoj fibrotične transformacije su: prisustvo alelskog opterećenja *JAK2V617F* mutacijom >50%, prisutna fibroza kostne srži na postavljenoj dijagnozi i leukocitoza.
- Nepovoljni faktori rizika za blastnu transformaciju su: stariji bolesnici, broj leukocita ≥ 15 × 10⁹/L, patološki kariotip i ekspozicija pipobromanu ili hlorambucilu.

Tabela 2. Kliničko-molekularni skor procene preživljavanja (MIPSS-PV, Tefferi 2020)

Parametar	Broj bodova	Skor	Grupa rizika	Medijana OS (god.)
Uzrast > 67 godina	3	0-1	nizak	24
Le ≥ 15 × 10⁹/L	2	2-3	intermedijarni	13.1
Prisutna <i>SRSF2</i> mutacija	2	4-7	visok	3.2
Patološki kariotip	1			

LEČENJE

- Prvi cilj lečenja je smanjenje rizika od trombo-hemoragijskih komplikacija održavanjem hematokrita $<0,45$, primenom antitrombocitne terapije i, u zavisnosti od starosti pacijenta, korišćenjem citoreduktivne terapije sa ciljem normalizacije hematoloških parametara u krvnoj slici.
- Drugi cilj terapije je redukcija ili gubitak tegoba koji su povezani sa bolesti, poput glavobolje, svraba i splenomegalije.
- Pacijenti u odnosu na starost i raniju istoriju tromboznih komplikacija se dele u grupu niskog i grupu visokog rizika.
- Pratiti faktore rizika za razvoj tromboze i krvarenja.
- Procena i lečenje kardiovaskularnih faktora rizika.
- Kontrola pacijenta na 3-6 meseci, ukoliko je klinički indikovano i češće, uz praćenje znakova/simptoma bolesti i procena indikacija za primenu citoreduktivne terapije.

Tabela 3. Lečenje PV u odnosu na grupu rizika

Grupa rizika	Lečenje	Preporuke (5)
NIZAK rizik Starost < 60 godina I bez istorije postojanja prethodne tromboze	Acetilsalicilna kiselina 81-100mg Flebotomije uz održavanje Hct < 0,45 Citoreduktivna terapija nije indikovana kao inicijalna terapija	Razmotriti potrebu za citoreduktivnom terapijom u slučaju: <ul style="list-style-type: none"> • Razvoja tromboze ili krvarenja povezanih sa bolesti • Potrebe za učestalim flebotomijama • Splenomegalije • Značajne leukocitoze i/ili trombocitoze • Prisustva simptoma u vezi sa bolesti (noćnog znojenja, zamaranja ili svraba) procenjenih MPN-SAF TSS; MPN-10
VISOK rizik starost ≥ 60 godina I/II istorija prethodne tromboze	Acetilsalicilna kiselina 81-100mg Flebotomije uz održavanje Hct < 0,45 Citoreduktivna terapija: I: Hidroksiurea ili interferon* (u zavisnosti od starosti i karakteristika bolesnika) II: Ruksolitinib III: Busulfan ili kliničke studije	Zamena citoreduktivne terapije u slučaju: Intolerancije ili rezistencije na lek Razvoja nove tromboze ili krvarenja koji su u vezi sa bolesti Učestalosti flebotomija ili loše tolerancije procedure Značajne leukocitoze i/ili trombocitoze Prisustvo simptoma u vezi sa bolesti (noćnog znojenja, zamaranja ili svraba) procenjenih MPN-SAF TSS ili MPN-10

*Primenu interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a ili peginterferon alfa-2b („off label“ u našoj zemlji) razmotriti kod mlađih bolesnika, kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću ili trudnica kojima je potrebna citoreduktivna terapija, kod pacijenata sa rezistencijom/intolerancijom na HU

Tabela 4. IWG-MRT I ELN kriterijumi odgovora na lečenje u PV 2013⁽¹⁴⁾

KOMPLETNA remisija (KR): A+B+C+D	
A	Gubitak znakova bolesti uključujući palpabilnu hepatosplenomegaliju i značajno poboljšanje simptoma* koje traje duže od 12 nedelja
B	Regulisanje hematoloških parametara: Održavanje hematokrita < 45% bez flebotomija; Broj trombocita ≤ 400 ×10 ⁹ /L, Broj belih krvnih zrnaca < 10 ×10 ⁹ /L
C	Bez progresije bolesti uz odsustvo znakova hemoragijskog ili tromboznog događaja
D	Histološka remisija kostne srži definisana kao prisustvo normocelularnosti prilagođene starosti, gubitak trilineijske hiperplazije i odsustvo retikulinske fibroze >1 gradusa
PARCIJALNA remisija (PR): A+B+C+D	
A	Gubitak znakova bolesti uključujući palpabilnu hepatosplenomegaliju i značajno poboljšanje simptoma* koje traje duže od 12 nedelja
B	Regulisanje hematoloških parametara: Održavanje hematokrita < 45% bez flebotomija; Broj trombocita ≤ 400 ×10 ⁹ /L, Broj belih krvnih zrnaca < 10 ×10 ⁹ /L
C	Bez progresije bolesti uz odsustvo znakova hemoragijskog ili tromboznog događaja
D	Bez histološke remisije kostne srži i dalje prisutna trilineijska hiperplazija
BEZ terapijskog odgovora	Odgovor koji ne zadovoljava kriterijume PR
PROGRESIVNA bolest	Transformacija u post-PV mijelofibrozu, mijelodisplastični sindrom ili akutnu leukemiju

*značajno poboljšanje simptoma (smanjenje za ≥10 bodova) u MPN-SAF TSS.

- Navedeni kriterijumi odgovora tokom lečenja PV su razvijeni uglavnom za korišćenje u kliničkim studijama.
- Od 30% do 40% pacijenata koji primaju citoreduktivnu terapiju imaju suboptimalan odgovor na lečenje

Tabela 5. Definicija rezistencije/intolerancije na hidroksiureu, ruksolitininib i interferon

KRITERIJUMI (prisustvo jednog kriterijuma)		
REZISTENCIJE NA LEK NAKON 3 MESECA LEČENJA	NETOLERANCIJE LEKA	
HIDROKSIUREA	Potreba za flebotomijom da bi se održao Hct <45% pri dozi od najmanje 2 g HU/d	Prisustvo ulkusa na nogama ili druge neprihvatljive nehematološke toksičnosti povezane sa lekom kao npr. mukokutane manifestacije, gastrointestinalni simptomi, pneumonitis ili groznica pri bilo kojoj dozi leka
	Nekontrolisana mijeloproliferacija (Tr > 400x10 ⁹ /L i Le >10x10 ⁹ /L) pri dozi od najmanje 2 g HU/dnevno	
	Neuspeh za smanjenje palpabilno masivne* splenomegalije za >50% ili neuspeh u gubitku simptoma u vezi sa splenomegalijom pri najmanje 2g HU/d	
	ANC <1x10 ⁹ /L ili Tr<100x10 ⁹ /L ili Hb <100 g/L na najnižoj dozi leka potrebnoj za postizanje potpunog ili delimičnog kliničko-hematološkog odgovora**	
RUKSOLITINIB	Relaps: posle ≥ 3 meseca lečenja porast slezine (< 10% smanjenje zapremine slezine ili < 30% smanjenje veličine slezine u odnosu na početak lečenja) nakon inicijalnog odgovora	Lečenje ≥ 28 dana komplikovano potrebom za transfuzijom eritrocitima (≥ 2 jedinice mesečno tokom ≥ 2 meseca) ili gradus ≥ 3 trombocitopenija, anemija, hematomi i/ili krvarenje
	Refraktarna bolest: ≥ 3 meseca lečenje sa < 10% smanjenje zapremine slezine ili < 30% smanjenje veličine slezine	
INF		Neprihvatljive nehematološke toksičnosti, kao npr umor, mišićno-skeletni bol, slabost i glavobolja, depresija i kožne promene.

HU – hidroksiurea, INF – interferon

*masivna splenomegalija: palpira se >10cm pod LRL

** Kompletan odgovor se definiše: Hct <45% bez flebotomije, Tr ≤400x 10⁹/L, Le ≤10x 10⁹/L i bez simptoma bolesti; parcijalni odgovor se definiše: Hct <45% bez flebotomije ili odgovor u tri ili više drugih kriterijuma

Ruksolitininib

- FDA je odobrila 2014. godine primenu ruksolitininiba kod pacijenta sa rezistencijom ili intolerancijom na hidroksiureu ili interferon, posebno kod onih sa prisutnim simptomima: pruritus i splenomegalija.
- Preporučena početna doza ruksolitininiba je 10 mg, dva puta dnevno.
- Doze se mogu povećati, ali ne tokom prve 4 nedelje terapije i ne češće od svake dve nedelje.

SPECIFIČNE INDIKACIJE ZA LEČENJE

HIRURŠKE INTERVENCIJE

- Preoperativno, posebno kod ortopedskih ili hirurških intervencija koje su udružene sa produženom imobilizacijom savetuje se normalizacija hematoloških parametara uz održavanje Hct <0,45, bez izazivanja citopenije u cilju smanjenja rizika od postoperativnog razvoja tromboze i/ili krvarenja.
- Savetuje se da se preoperativno urade sledeće laboratorijske analize: krvna slika, rutinski testovi hemostaze (vreme krvarenja, PV, aPTT, D dimer) i vWF aktivnost u cilju procene postojanja stečenog von Vilebrandovog sindroma.
- Za hirurške procedure savetuje se da se sprovodi antikoagulantna profilaksa i primena citoreduktivne terapije.
- U slučaju da je operacija povezana sa visokim rizikom za razvoj venskog tromboembolizma (npr. operacija maligniteta, splenektomija, ortopedska i kardiovaskularna hirurgija), treba razmotriti produženu tromboprofilaksu sa niskomolekularnim heparinom.
- Acetilsalicilnu kiselinu treba prekinuti nedelju dana pre hirurške procedure i postoperativna profilaktična primena acetilsalicilne kiseline može se razmotriti jedino nakon vaskularne operacije.

TRUDNOĆA

- Planirati začeće nakon pregleda hematologa i ginekologa.

Kod **trudnoća niskog rizika** savetuje se sledeća terapija:

1. Niske doze acetilsalicilne kiseline (50–100 mg dnevno) tokom trudnoće (kod održavanja hematokrita <45%)
2. Acetilsalicilnu kiselinu obustaviti minimum dve nedelje pre porođaja i uvesti niskomolekularni heparin koji treba primenjivati šest nedelja pospartalno.

Visokorizična trudnoća kod pacijenata sa PV se smatra u slučaju postojanja:

- Prethodnih poremećaja mikrocirkulacije ili prisustvo dva ili više markera trombofilije;
- Teške komplikacije u prethodnoj trudnoći (≥ 3 gubitka ploda tokom prvog trimestra ili ≥ 1 gubitka ploda tokom drugog ili trećeg trimestra ili porođajna težina <V percentila za gestaciju ili intrauterina smrt, mrtvorodeno dete ili preeklampsija koja zahteva prevremeni porođaj <37 nedelja).
- Starost pacijentkinje >35 godina.
- Broj trombocita $>1000 \times 10^9/L$

Terapija kod visokorizičnih trudnoća

Kod **visokorizičnih trudnoća** savetuje se primena profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina sa niskim dozama acetilsalicilne kiseline tokom trudnoće (za održavanje Hct <45%) do šest nedelja posle porođaja.

- Ukoliko je potrebna citoreduktivna terapija primeniti interferon (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b);
- Pacijentkinje koje uzimaju hidroksiureu pre trudnoće, tokom trudnoće je preporuka primena interferona najmanje tri meseca pre planiranog začeća;
- Hidroksiurea se izlučuje u majčino mleko i ne primenjuje se kod žena koje doje.

Literatura:

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Alessandro M, Vannucchi AM, Paola Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15.
2. Barbui T, Thiele J, Vannucchi A. M. & Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015; 5:337
3. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–1881.
4. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117:2813–2816.
5. Scott L. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol* 2011;86:668–676.
6. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:599–610.
7. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, Andersson TM, Derolf AR, Eloranta S, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2015;33:2288–95.
8. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol*. 2018;93:1474–84
9. Ronner L, Podoltsev N, Gotlib J, Heaney ML, Kuykendall AT, O'Connell C, et al. Persistent leukocytosis in polycythemia vera is associated with disease evolution but not thrombosis. *Blood*. 2020;135:1696–703.
10. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, 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*. 2010;24:1574–9.
11. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020;189:291–302
12. 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.
13. Marchioli R et al. *N Engl J Med* 2013;368(1):22–33 (Hct manji od 0,45)
14. 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(23):4778–4781

15. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-1069.
16. 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.
17. 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 (6):961-963.
18. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2017.
19. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon α -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106(11):2397-2405.
20. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, et al. PEG-IFN- α -2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer*. 2007;110(9):2012-2018Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352
21. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:235-245.
22. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al. Hematologic malignancies in pregnancy: Management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2016;34:501-508.

ESENCIJALNA TROMBOCITEMIJA

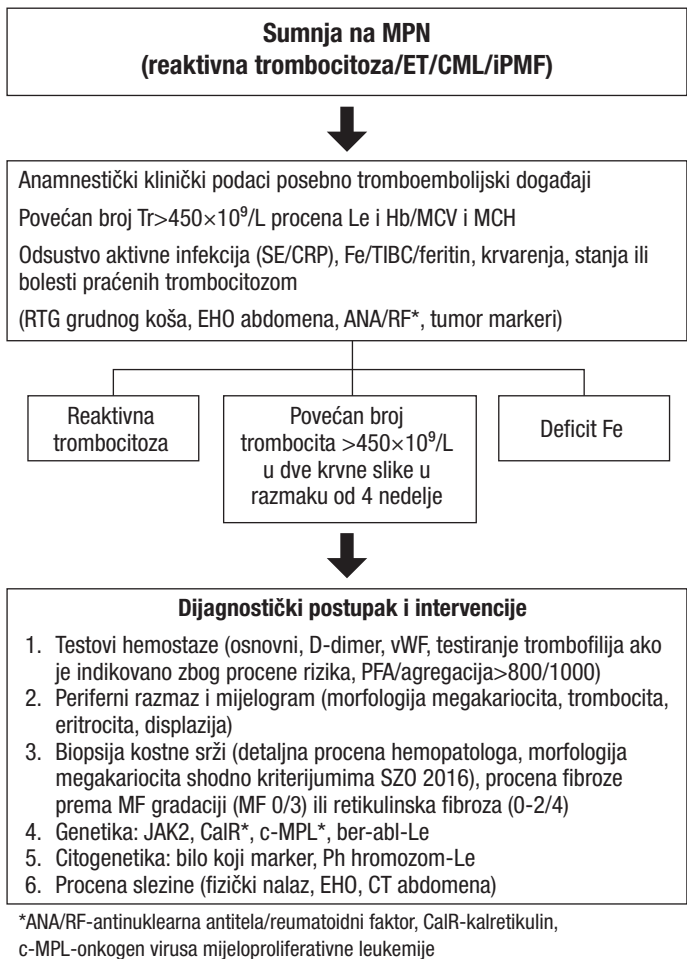
Pristup bolesniku koji ima trombocitozu

Trombocitoza je vrlo čest hematološki poremećaj koji je posledica reakcije hematopoeze na brojne fiziološke ali i patološke događaje koji ne moraju da budu povezani sa hemato-poetskim sistemom. Sa druge strane, trombocitoza je takođe odlika nekoliko specifičnih hematoloških oboljenja kao što su: Filadelfija hromozom (Ph) negativne mijeloprolifera-tivne neoplazme ((MPN: esencijalna trombocitemija (ET) ili primarna trombocitemija, zatim primarna mijelofibroza (PMF), posebno prefibrotička faza PMF (iPMF), polici-temija vera (PV)), ali i Filadelfija hromozom pozitivna hronična mijeloidna leukemija (CML).

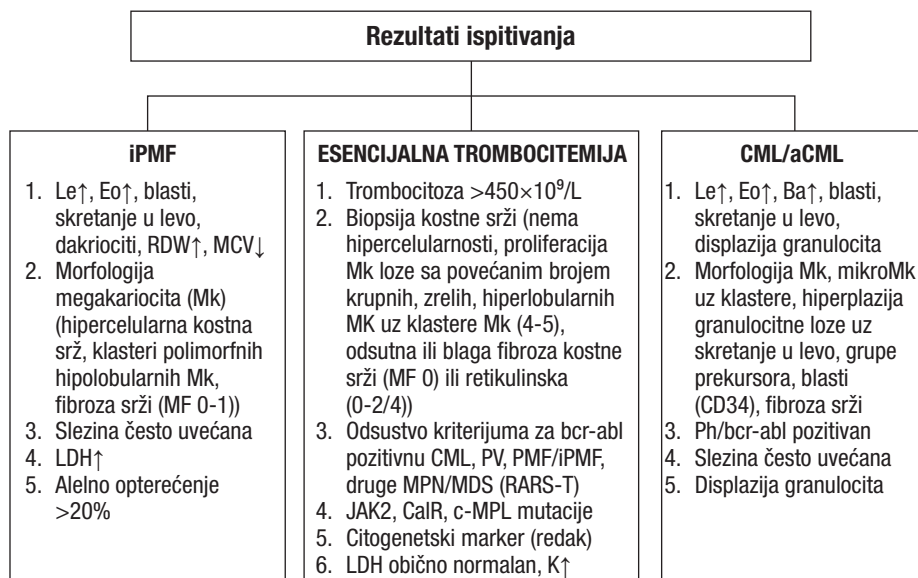
U kliničkom pristupu bolesniku sa trombocitozom bitni su brojni klinički parametri i podaci koji se dobijaju iz osnovnih anamnestičkih podataka i mogu da ukažu na stanja inflamacije, hroničnog krvarenja, potencijalnih neoplazmi ali i problema sa mikrocirkulacijom (svetlucanje u vidnom polju, nagli prolazni gubitak vida-amaurosis fugax, pare-stezije, kratkotrajna slabost mišića, eritromelalgija itd) ili znacima tromboembolijskih poremećaja i oboljenja (prolazni neurološki deficit ili CVI, koronarne tegobe do akutnog infarkta miokarda). Da bi se razlikovali etiološki uzorci trombocitoze, u hematološkoj literaturi se namerno koriste dva pojma, esencijalna, primarna trombocitemija za pri-marno oboljenje kostne srži (MPN) i sekundarna ili reaktivna trombocitoza.

Osnovni kriterijum za dalje ispitivanje trombocitoze je **broj trombocita $>450 \times 10^9/L$ u bar dve krvne slike** uz prethodno isključivanje najčešćih uzroka reaktivne trombocitoze kao što su: inflamacija, akutna i hronična krvarenja, stanje nakon splenektomije, ali i kli-ničko ispitivanje u pravcu različitih tumora kao što su pluća, dojka, jajnik, ređe pankreas.

Slika 1. Pristup bolesniku sa trombocitozom



Nakon sprovedenog osnovnog ispitivanja i isključivanja reaktivnih uzroka trombocitoze, neophodno je sprovesti vrlo detaljnu hematološku diferencijalnu dijagnostiku radi razdvajanja nekoliko specifičnih entiteta sa različitom prognozom ali i terapijskim pristupom.

Slika 2. Diferencijalna dijagnoza MPN

*od značaja mogu biti i endogene CFC (BFU/CFU) u srži i/ili periferiji, broj CD34+ ćelija u perifernoj krvi (iPMF, CML) SZO, 2016

Jedan od najvažnijih dijagnostičkih parametara je histopatološka analiza bioptata kostne srži i procena stepena fibroze (prema smernicama SZO radne grupe i Evropskog udruženja hematopatologa). Preporučuje se gradacija fibroze prema tzv. Evropskom MF gradiranju, od 0 do 3. Predloženo je da je kod fibroze kostne srži >2 potrebna procena i gradiranje osteoskleroze.

Drugi bitan dijagnostički test je kariotip, kao i molekularna genetika na Filadelfija hromozom odnosno *BCR-ABL* transkript PCR testom, posebno kod bolesnika koji pri inicijalnom ispitivanju imaju leukocitozu, prisustvo displazije u granulocitnoj lozi, prisustvo bazofilije ili blasta u perifernoj krvi i/ili kostnoj srži. Dokaz Filadelfija hromozoma i/ili *BCR-ABL* transkripta (PCR ili FISH tehnikom) izdvaja hroničnu mijeloidnu leukemiju sa trombocitozom od ET i drugih Filadelfija hromozom negativnih MPN.

U sklopu evaluacije Filadelfija hromozom negativnih MPN, bitno je pridržavati se svih pozitivnih i negativnih kriterijuma za različite mijeloproliferativne neoplazme. U tom cilju, dodatni dijagnostički parametri su pored histopatologije kostne srži i nalaz prisutne *JAK2V617F* mutacije, mutacija gena za kalretikulin (*CALR*) ili mutacija onkogenog virusa mijeloproliferativne leukemije (c-MPL gena).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za esencijalnu trombocitemiju (SZO, 2016)

ESENCIJALNA TROMBOCITEMIJA	
MAJOR KRITERIJUMI	MINOR KRITERIJUMI
1) Perzistentna trombocitoza ($>450 \times 10^9/L$) bez drugog jasnog uzroka 2) Biopsija kostne srži: odsustvo hipercelularnosti srži (prema godinama), prisustvo proliferacije dominantno u megakariocitnoj lozi (povećan broj krupnih, zrelih, hiperlobularnih Mk, klastere Mk, odsustvo skretanja granulocitne i eritroidne loze u levo) uz odsustvo ili vrlo blagu fibrozu srži shodno kriterijumima SZO 2016, procena fibroze prema MF (MF 0/3) ili retikulinska fibroza (0-2/4) 3) Odsustvo kriterijuma za <i>bcr-abl</i> pozitivnu CML, PV, PMF/iPMF, druge mijeloidne neoplazme, mijelodisplastični sindrom 4) JAK2, CalR, c-MPL	1) Prisustvo bilo kog drugog klonalnog markera 2) Odsustvo svih drugih razloga za reaktivnu trombocitozu
Dg: svi major kriterijumi (1-4) ili tri major (1-3) uz jedan minor kriterijum	

NAPOMENA: genetske analize kao što su kariotip i mutacije *JAK2* ili *CALR* ili *CMPL-a* ne zamenjuju ispitivanja kostne srži, već samo doprinose boljoj i preciznijoj dijagnostici.

Italijanska grupa autora *Carobbio i sar* je 2011 godine na osnovu nekoliko bazičnih kliničkih parametara napravila jednostavan algoritam koji olakšava razdvajanje ET od rane, prefibrotične faze PMF praćene trombocitozom.

Praktičan algoritam za razgraničenje bolesnika sa ET (WHO) i iPMF na osnovu analize ROC kriva

Esencijalna Trombocitemija

Hb ↓	prisustvo anemije ukazuje na iPMF (specifičnost 92%)(MCV↓, RDW↑)	iPMF
Le	Le< $7 \times 10^9/L$ (senzitivnost 94%) Le> $13 \times 10^9/L$ (specifičnost 91%)	iPMF
LDH	odsustvo anemije, leukociti od $7-13 \times 10^9/L$ LDH <200 U/L (senzitivnost 91%)	iPMF

ET je vrlo verovatna (91-92%) kod bolesnika bez anemije
Le od $7-13 \times 10^9/L$ i sa LDH <200 U/L

Nakon postavljanja dijagnoze esencijalne trombocitemije, neophodno je sagledati bolesnika, na prvom mestu proceniti njegove komorbiditetne indekse, zatim potencijalni rizik tromboembolijskih događaja i rizik od krvarenja. Preporučuje se primena IPSET-thrombosis scoring sistem za procenu rizika. Prognoza bolesnika sa ET zavisi od faktora rizika za tromboembolijske događaje (tabele 2 i 3).

Tabela 2. Faktori rizika za tromboembolijske događaje i „IPSET-thrombosis” skor (ELN/NCCN)

Faktori rizika	Bodovi	Stratifikacija rizika	Bodovi
Starost > 60 godina	1	Nizak	0-1
Kardiovaskularni faktori rizika (pušenje, hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest)	1	Srednji	2
Prethodne tromboze	2	Visok	≥3
JAK2V617F mutacija	2		

U terapiji za procenu rizika ulazi i vrlo visoka trombocitoza ($>1000/1500 \times 10^9/L$) koja je češća kod mlađih bolesnika sa *CALR* mutacijom
NCCN, 2018, Am J Hem 2021

Međutim, naknadne procene IPSET skora rizika pokazale su da je uvođenje i četvrte grupe rizika (veoma nizak) imalo svoje mesto, pa se danas češće koristi „modifikovani IPSET” skor koji smanjuje ulogu kardiovaskularnih faktora rizika (podrazumeva se da se oni koriguju u najvećoj meri).

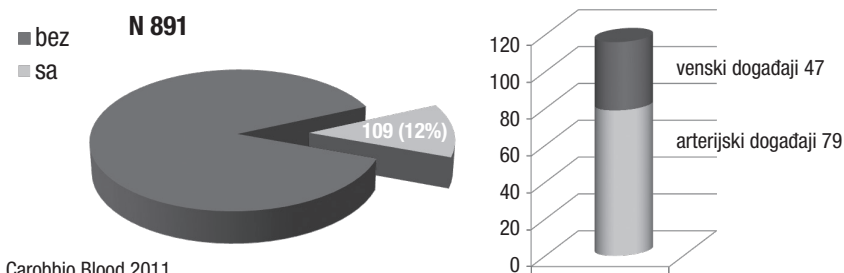
Tabela 3. Modifikovani „IPSET-thrombosis” skor (ELN/NCCN)

Rizik	Starost	TE događaj	JAK2 mutacija
Veoma nizak	≤ 60 godina	NE	NE
Nizak	≤ 60 godina	NE	DA
Umeren	> 60 godina	NE	NE
Visok	> 60 godina	-	DA
	-	DA	DA

Uloga kardiovaskularnog rizika je korigovana i manje značajna za nastanak tromboznih komplikacija

Barbui Blood Cancer J 2015
Robinson&Godfrey HemaSphere 2021

Tromboembolijske komplikacije su najčešći faktor za „kliničke probleme” bolesnika kao i za značajan morbiditet i mortalitet. Interesantno je videti njihovu učestalost u nekim objavljenim kohortnim podacima.

Tromboembolijske komplikacije kod bolesnika sa ET

faktori rizika za arterijske događaje: >60g, prethodni trombotski događaj, KVS rizik, Le>11, JAK+
faktori rizika za venske događaje: muški pol

mikrovaskularni poremećaji koji se sreću kod bolesnika sa ET
zamućenost vida i svetlaci u vidnom polju, glavobolja, „zamućenog su glavi“, parestezije,
tinitus, eritromelalgija, distalna cijanoza

pojava ovih događaja se vezuje za pojačanu mikroagregabilnost Tr u malim sudovima

Shodno tome, u poslednjih deset godina osnovni stavovi u pristupu i lečenju bolesnika sa ET nisu značajnije izmenjeni.

Tabela 4. Stavovi u lečenju ET (~2010)

	tromboembolije hemoragije/ mikrovask.	broj Tr	lečenje
svi bolesnici >60 godina			DA
svi bolesnici <60 godina	DA bez	nije bitan >1500×10 ⁹ /l	DA DA
	kardiovaskularni rizik i/ili trombofilija (lična/familijarna)		
bolesnici 40-60 godina	DA bez	1000-1500×10 ⁹ /l 1000-1500×10 ⁹ /l	DA NE
bolesnici 40-60 godina	DA bez	<1000×10 ⁹ /l <1000×10 ⁹ /l	individualno NE
bolesnici <40 godina	DA bez	<1500×10 ⁹ /l <1500×10 ⁹ /l	DA NE

LEČENJE

Osnovni cilj lečenja esencijalne trombocitemije je „ne naškoditi bolesniku” i smanjiti rizik od tromboembolijskog ili hemoragijskog događaja. Stoga je terapija usmerena na smanjivanje funkcije trombocita (antiagregaciono delovanje), kao i na smanjivanje ukupnog broja trombocita (mijelosupresivno lečenje). Primena lekova za korekciju hipertenzije, hiperlipidemije i metaboličkih problema je sastavni deo opštih i preventivnih terapijskih mera usmerenih na smanjenje kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Kao osnovni antiagregacioni lek prema postojećim stavovima i internacionalnim (ELN) vodičima preporučuje se acetilsalicilna kiselina (ASA) u dozi od 70-100 mg dnevno. Ukoliko je potrebno preporučena doza acetilsalicilne kiseline se može duplirati radi postizanja odgovarajućeg terapijskog efekta ili se kombinuje sa klopidogrelom. Ukoliko kod bolesnika postoje kontraindikacije za primenu acetilsalicilne kiseline (preosetljivost, ulkusna bolest, ranije krvarenje), može se zameniti klopidogrelom u dozi od 75 mg. Primena drugih antiagregacionih lekova je više zasnovana na iskustvu vezanom za koronarnu i cerebrovaskularnu bolest pa se tada terapija individualizuje. Za bolesnike kod kojih postoji raniji venski TE događaj ili apsolutna aritmija, indikovana je primena oralne antikoagulantne terapije (OAKT), dok je primena direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK), za sada, vezana za prvenstveno registrovane indikacije za ovu grupu lekova.

Procena antiagregacionog efekta terapije primenom „multiplate” agregometrije nije posebno preporučena u hematološkim preporukama za praćenje bolesnika sa MPN i više je vezana za bolesnike kod kojih postoje kardiovaskularni faktori koji zahtevaju primenu bar dve vrste antiagregacione terapije.

Kao osnovni lek za smanjenje broja trombocita, prema svetskim vodičima (ELN) preporučuje se hidroksiurea u startnoj dozi od 1000 mg dnevno uz dalje titriranje doze prema ciljanom broju trombocita (za bolesnike umerenog rizika, to može biti $<600 \times 10^9/L$, dok je za bolesnike visokog rizika preporučeno da se broj trombocita normalizuje). Kod mlađih bolesnika u fazi prokreacije ili bez dece, ELN stavovi preporučuju primenu alfa interferona, danas uglavnom PEG-Interferona (PEG-IFN) u dozi od 60-90 mcg nedeljno sa ciljem normalizacije broja trombocita. Primena interferona se takođe preporučuje kao druga linija terapije kod bolesnika sa znacima rezistencije ili toksičnosti na hidroksiureu, a kod starijih bolesnika ($>70/75g$) se može primeniti i busulfan (BF) uz pažljivo titriranje ukupne kumulativne doze.

PEG-Interferon nije registrovan za tu indikaciju nigde u svetu i primenjuje se „off label” što značajno otežava njegovu primenu u Srbiji.

Primena anagrelida je ostala kontroverzna zbog postojanja dva verovatno različita preparata (Thromboreductin® i Agrylin®) koji se razlikuju po osnovnim indikacijama na osnovu studija kroz koje su registrovani. Tromboreduktin je indikovano kod bolesnika sa ET i visokim IPSET rizikom ($Tr >1000 \times 10^9/L$), kod onih sa brzim porastom broja trombocita u kratkom periodu ($>300 \times 10^9/L$ za 3 meseca), dok je Agrylin®/Xagrid® prvenstve-

no registrovan kao lek u drugoj liniji kod visokorizičkih bolesnika sa ET (u Evropi), ali i za lečenje trombocitoze kod svih mijeloproliferativnih bolesti (SAD). Oba ova leka nisu registrovana niti dostupna u Srbiji.

Primena ruksolitiniba, selektivnog JAK inhibitora, nije dala značajne rezultate kod bolesnika sa ET, pa se primenjuje samo u lečenju bolesnika sa post-ET mijelofibrozmom shodno registraciji leka.

Osnovni principi terapije esencijalne trombocitemije prikazani su na sledećim dijagramima.

Tabela 5. Principi lečenja ET (>2020) zasnovani na proceni tromboznog rizika prema modifikovanom „IPSET-thrombosis” skoru (ELN/NCCN)

Grupa rizika	Faktori rizika	Terapija
Veoma nizak rizik ≤ 60 godina Nema tromboza JAK2 negativan	nema KVS rizik	Opservacija
	ima KVS rizik	ASA 70-100 mg/dan Ukloniti KVS rizik
Nizak rizik ≤ 60 godina Nema tromboza JAK2 mutiran	nema KVS rizik	ASA 70-100 mg/dan ili ASA 70-100 mg 2×dan ili ASA +Klopidogrel
	ima KVS rizik	ASA 70-100 mg/dan ili ASA 70-100 mg 2×dan ili ASA +Klopidogrel Ukloniti KVS rizik

- Ako postoje mikrovaskularne tegobe koje se ne gube na ASA (farmakokinetika ASA/Tr)
- Za nepodnošenje/alergija na ASA, može klopidogrel
- Rezistencija na ASA (multiplate) nije pomenuta u hematološkim preporukama

Tabela 6. Principi lečenja ET (>2020) zasnovani na proceni tromboznog rizika prema modifikovanom „IPSET-thrombosis” skoru (ELN/NCCN)

Grupa rizika	Faktori rizika	Terapija
Umeren rizik > 60 godina Nema tromboza JAK2 negativan	nema KVS rizik	ASA 70-100 mg/dan Opciono preporuka HU
	ima KVS rizik	ASA 70-100 mg/dan + HU Ukloniti KVS rizik
Visok rizik > 60 godina ili prethodne tromboze JAK2 mutiran	ARTERIJSKI DOGAĐAJI bez obzira na godine	ASA 70-100 mg 2×dan +HU KVS terapija
	VENSKI DOGAĐAJI bez obzira na godine prisustvo JAK2 mutacije ili KVS rizik	OAKT + HU ili OAKT + HU + ASA

Druga linija kod nepodnošenja HU su PEG-IFN ili BF, ruksolitinib nije preporučen

Kod bolesnika sa vrlo viskim brojem trombocita postoji mogućnost nastanka sekundarnog von Vilebrandovog sindroma usled adsorpcije vWF na trombocite i povećanje rizika od krvarenja. Kod bolesnika sa znacima krvarenja, treba izostaviti primenu antiagregacione terapije i prvi terapijski pristup (čak i bez kompletne dijagnostičke procedure) je trombocitofereza sa ciljem smanjenja broja trombocita na $<1000 \times 10^9/L$. Ako je kompletirana incijalna dijagnostika, bolesnicima se može uvesti mijelosupresivna terapija do pristizanja nalaza ispitivanja.

Principi lečenja ET sa visokim brojem trombocita

- Visok broj trombocita može dovesti do stečenog deficita vWF kao rezultat gubitka velikih multimerusa usled ubrzane proteolize sa ADAMTS 13 proteazom (testovi funkcije vWF: i to FVIII, vWF:Ag, vWF:Ac, vWF:RCoA);
- Kod ET mogu se javiti i drugi poremećaji funkcije trombocita („storage pool”, povećana aktivacija i agregacija, spontani trombocitni agregati, odsutna agregacija na ADR ili ADP);
- Ako postoji krvarenje i/ili znaci stečenog deficita vWF ($<20\%/50\%$) **IZOSTAVITI** ASA/klopidogrel, ali je pitanje trombo-redukcije ~ u zavisnosti od revidiranog IPSET skora;
- Broj trombocita nije deo procene rizika, ali jeste deo procene rizika krvarenja.

Tabela 7. Principi lečenja ET sa visokim brojem trombocita

Grupa rizika	Prisustvo ↑ Tr (vWS) ili krvarenja	Terapija
Veoma/nizak rizik ≤ 60 godina Nema tromboza JAK2 negativan/pozitivan	DA	NE ASA HU ~ simptoma, DA kod krvarenja do $Tr < 600 \times 10^9/l$
Nizak rizik ≤ 60 godina Nema tromboza JAK2 mutiran	DA	ASA posle normalizacije broja Tr HU ~ simptoma

Literatura:

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A et al. Essential thrombocythemia. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2017:50-53
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008.
4. Carobbio A, Finazzi G, Thiele J, et al. Blood tests may predict early primary myelofibrosis in patients presenting with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2012;87(2):203-4. doi: 10.1002/ajh.22241.
5. Barbui T, De Stefano V, Carobbio A, et al. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. *Leukemia*. 2021;35(10):2989-2993. doi: 10.1038/s41375-021-01279-1.
6. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015 Nov 27;5(11):e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.
7. 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(1):81-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08430.x.
8. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 Jan 10;8(1):2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8.
9. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: algorithmic approach. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(2):112-119. doi: 10.1097/MOH.0000000000000402.
10. Harrison CN, Bareford D, Butt N et al British Committee for Standards in Haematology Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis *Br J Haematol* 2010;149(3):352-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08122.x.
11. Robinson AJ, Godfrey AL Low-Risk Essential Thrombocythemia: A Comprehensive Review *Hemasphere* 2021 27;5(2):e521. doi: 10.1097/HS9.0000000000000521.
12. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1.
13. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018 *J Natl Compr Canc Netw* . 2017;15(10):1193-1207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157.
14. Tefferi A, Pardanani A Essential Thrombocythemia *N Engl J Med* . 2019 28;381(22):2135-2144. doi: 10.1056/NEJMcp1816082.
15. Kvernberg J, Lerkevang Grove E, Ommen HB, Hvas AM. Platelet Function and Turnover in Essential Thrombocythemia: A Systematic Review *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(1):90-101. doi: 10.1055/s-0040-1718873.

PRIMARNA MIJELOFIBROZA (PMF)

- Predstavlja progresivnu mijeloidnu neoplazmu koju karakteriše klonska neefektivna i ekstramedularna hematopoeza, fibroza kostne srži i mogućnost leukemijske transformacije.
- Incidencija PMF je u opsegu od 0,1-1 na 100 000 stanovnika godišnje u Evropi.
- Medijana starosti u momentu postavljanja dijagnoze je 67 godina. Oko 5% se dijagnostikuje pre 40. godine i u oko 17% bolesnika pre 50. godine života.
- Medijana ukupnog preživljavanja iznosi 5-7 godina (opseg od nekoliko meseci do 20 godina), sa verovatnoćom leukemijske transformacije od 8-23% u prvih deset godina od postavljene dijagnoze. Preživljavanje bolesnika sa leukemijskom transformacijom iznosi 3-8 meseci i verovatnoćom jednogodišnjeg preživljavanja kod 5-10% bolesnika.
- Diferencijalno dijagnostički PMF treba razlikovati od PV, ET, mijelodisplastičnog sindroma (MDS), hronične mijelomonocitne leukemije (HMMoL) i akutne mijelofibroze.

DIJAGNOZA

- Dijagnostički kriterijumi za prefibrotičnu i manifestnu formu PMF su prikazani u tabeli 2 (1). Biopsija kostne srži je osnova za postavljanje dijagnoze, dok se mutacije *JAK2*, *CALR* i *MPL* predstavljaju pomažuće parametre koji se detektuju u oko 90% bolesnika sa PMF.

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za prefibrotičnu fazu PMF

PREFIBROTIČNA PMF	
MAJOR KRITERIJUMI	MINOR KRITERIJUMI
1) Megakariocitna proliferacija i atipija, fibroza kostne srži gradus <2 2) <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ili <i>MPL</i> mutacija ILI prisustvo drugih klonskih markera (<i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>) ILI odsustvo reaktivne MF 3) Bez kriterijuma za <i>BCR/ABL</i> HML, PV, ET, MDS ili druge mijeloidne neoplazme	1) Anemija 2) Leukocitoza $\geq 11 \times 10^9/l$ 3) Palpabilna spenomegalija 4) Povišen LDH
Dg: sva 3 major kriterijuma i ≥ 1 minor kriterijum	

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za manifestnu fazu PMF

MANIFESTNA FORMA PMF	
MAJOR KRITERIJUMI	MINOR KRITERIJUMI
1) Megakariocitna proliferacija i atipija, sa retikulinskom/kolagenskom fibrozom gradus 2 ili 3 2) <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ili <i>MPL</i> mutacija ILI prisustvo drugih klonskih markera (<i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i>) ILI odsustvo reaktivne MF 3) Bez kriterijuma za <i>BCR/ABL</i> HML, PV, ET, MDS ili druge mijeloidne neoplazme	1) Anemija 2) Leukocitoza $\geq 11 \times 10^9/l$ 3) Palpabilna spenomegalija 4) Povišen LDH 5) Leukoeritroblastna reakcija
Dg: sva 3 major kriterijuma i ≥ 1 minor kriterijum	

U oko 15% bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom (ET) i policitemijom verom (PV) može se očekivati progresija bolesti u sekundarnu mijelofibrozu (post-ET i post-PV mijelofibroza) sa dijagnostičkim kriterijumima prikazanih u tabeli 4 (2).

Tabela 4. Dijagnostički kriterijumi za post-ET i post PV mijelofibrozu

Parametri	Post- ET MF	Post-PV MF
Klinički nalazi	Dva od sledećih: <ul style="list-style-type: none"> • Prisustvo 2 ili sva tri konstitucionalna simptoma:>10% gubitka u telesnoj težini za 6 meseci, noćno preznojavanje povišena temperatura (>37,5°C) • Splenomegalija (> 5 cm, ili de novo nastala) • Anemija i smanjenje vrednosti hemoglobina ≥ 2 g/dL • Povišen LDH • Leukoeritroblastna reakcija 	Dva od sledećih: <ul style="list-style-type: none"> • Prisustvo 2 ili sva tri konstitucionalna simptoma:>10% gubitka u telesnoj težini za 6 meseci, noćno preznojavanje povišena temperatura (>37,5°C) • Splenomegalija (> 5 cm, ili de novo nastala) • Anemija ili gubitak efikasnosti flebotomije ili citoreduktivne terapije za eritrocitozu • Leukoeritroblastna reakcija
Fibroza kostne srži	Gradus 2 ili 3	Gradus 2 ili 3
	Dokumentovano ispunjavanje kriterijuma za dijagnozu ET po kriterijumima SZO	Dokumentovano ispunjavanje kriterijuma za dijagnozu PV po kriterijumima SZO

PROGNOZA PMF

- Prvi prognozni model dizajniran za pacijente sa PMF je internacionalni prognozni scoring sistem (IPSS) koji se primenjuje u momentu postavljanja dijagnoze i sadrži pet prognoznih parametara (tabela 5 i 6) (3).
- Tokom praćenja bolesnika sa PMF primenjuju se Dinamički internacionalni prognozni scoring sistem (DIPSS) i Dinamički internacionalni prognozni scoring sistem plus (DIPSS plus) (tabela 5 i 6) (4,5).

Tabela 5. Prognozni modeli IPSS, DIPSS i DIPSS plus

Parametri	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Starost > 65 godina	Da (1 poen)	Da (1)	Da*
Hemoglobin < 10 g/dL	Da (1 poen)	Da (2)	Da*
Leukociti > $25 \times 10^9/L$	Da (1 poen)	Da (1)	Da*
Blasti u perifernoj krvi $\geq 1\%$	Da (1 poen)	Da (1)	Da*
Konstitucionalni simptomi	Da (1 poen)	Da (1)	Da*
Nepovoljni kariotip**	-	-	Da (1)
Zavisnost od transfuzije eritrocita	-	-	Da (1)
Trombociti < $100 \times 10^9/L$	-	-	Da (1)

*skoringovanje parametara prema DIPSS

** (+8,-7/7q, i(17)q,-5/5g,12p-, inv(3), 11q23 rearanžman)

Tabela 6. Stratifikacija bolesnika i medijana preživljavanja u odnosu na IPSS, DIPSS i DIPSS plus

Rizična grupa Broj bodova	Medijana ukupnog preživljavanja, godine		
	IPSS ^[2]	DIPSS ^[3]	DIPSS-Plus ^[4]
Nizak • 0	11.3	NR	15.0
Intermediate 1 • IPSS/DIPSS-Plus: 1 • DIPSS: 1-2	7.9	14.2	6.6
Intermediate 2 • IPSS: 2 • DIPSS: 3-4 • DIPSS-Plus: 2-3	4.0	4.0	2.9
Visok • IPSS: ≥ 3 • DIPSS: ≥ 5 • DIPSS-Plus: ≥ 4	2.3	1.5	1.3

Vremenom, sa napretkom u razumevanju biologije i definisanja novih citogenetskih i molekularnih parametara, razvili su se novi prognozni modeli (GIPSS, MIPSS70 i MIPSS70+), koji su u ovom momentu limitirani za primenu u Srbiji zbog nemogućnosti detektovanja visokorizičnih molekularnih markera uključenih u prognozne modele (6-8).

Za bolesnike sa postavljenom dijagnozom post-PV i post ET MF primenjuje se MYSEK prognozni model (tabela 7)(9).

Tabela 7. Prognozni model u sekundarnoj mijelofibrozi (SMF)- MYSEK-MF

SKOR	
Faktor	Bodova
Starost u vreme postavljanja SMF	0.15/god
Hemoglobin < 11 g/dL	2
Plt < 150 × 10 ⁹ /L	1
Cirkulišući blasti ≥ 3%	2
CALR-nemutirani genotip	2
Konstitucionalni simptomi	1
Rizične grupe	
Nizak	< 11
Srednji-1	≥ 11 < 14
Srednji-2	> 14 i < 16
Visok	≥ 16

Za bolesnike kod kojih se planira transplantacija matičnih ćelija, primenjuje se MTSS prognozni model (tabela 8)(10).

Tabela 8. MTSS skor za bolesnike sa PMF

Parametar	Skor
Leukociti $> 25 \times 10^9/L$	1
Trombociti $< 150 \times 10^9/L$	1
Performance status $< 90\%$	1
CALR ili MPL	
• Prisustvo	
• Odsustvo	2
Starost ≥ 57 godina	1
HLA-nesrodni nepodudarni	2
ASXL1	1

Rizična grupa	Ukupno petogodišnje preživljavanje
<i>Nizak (0-2 skor)</i>	90%
<i>Srednji (3-4 skor)</i>	77%
<i>Visok (5 skor)</i>	50%
<i>Vrlo visok (6-9 skor)</i>	34%

TERAPIJSKI PRISTUP

- Terapijski pristup bolesnika sa PMF treba da bude baziran na stratifikaciji bolesnika u odnosu na IPSS, DIPSS ili DIPSS+ prognozni sistem (11).

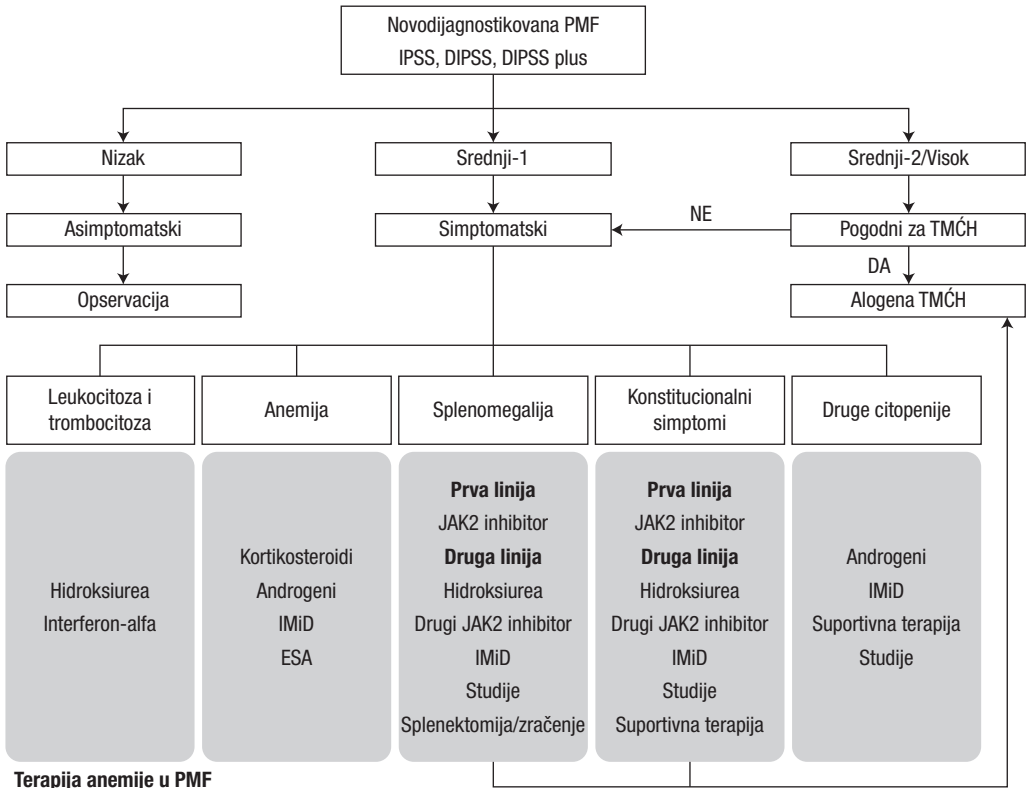
Nizak rizik

- Bolesnici sa niskim rizikom koji su asimptomatični treba da se monitorišu u tromesečnom vremenskom periodu.
- Bolesnici sa niskim rizikom, prisustvom splenomegalije većom od 10 cm ispd levog rebarnog luka, prva terapijska linija je primena hidroksiuree.

Srednji - 1 rizik

- Bolesnici koji su srednji- 1 rizik i imaju simptome vezane za mijelofibrozu zahtevaju terapijski pristup prema algoritmu 1.
- Ukoliko je potrebna primena citoreduktivne terapije zbog postojanja leukocitoze ili trombocitoze, lek izbora je primena hidroksiuree u maksimalno tolerišućoj dozi

Algoritam 1. Terapijski pristup kod bolesnika sa PMF



- Terapija anemije bazirana je na proceni koristi i potencijalne toksičnosti lekova i uključuje primenu: eritropoeza-stimulišućih agenasa (ESA), androgena, kortikosteroida i imunomodulatornih lekova (IMiD) (tabela 9) (12).
- Preporučuje se da se u terapijskoj odluci u lečenju anemije, određuje nivo eritropoetina u serumu. Kod bolesnika sa nivom Epo veći od 500 mIU/mL razmotriti primenu androgena (Danazol), dok sa vrednostima manjim od 500 mIU/mL postoji indikacija za primenu Epo sa procenom terapijskog odgovora nakon tri meseca primene.

Tabela 9. Terapija anemije kod bolesnika sa PMF

Preparat	Doza	Terapijski odgovor
ESA Rekombinantni hEPO Darbopoetin-alfa	20000 nedeljno* 150 μ nedeljno*	23-60%
Androgeni**	Maksimalna doza 600 mg	30-60% Očekivani odgovor između 3-6.meseca
Imunomodulatorni lekovi Talidomid Lenalidomid	100-200 mg 5-10 mg	22%

*dvostruko povećanje doze nakon 4 nedelje ukoliko nema odgovora. Oprez pri primeni ESA zbog mogućnosti uvećanja slezine. Ukoliko nema odgovora nakon 3 meseca primene, obustaviti lečenje ESA

**Bolesnici treba da se monitorišu zbog moguće jetrene insuficijencije i pre uključivanja je obavezna provera PSA kod muških bolesnika

Napomena: ESA, androgeni i imunomodulatorni lekovi nemaju indikaciono područje za primarnu mijelofibrozu u Srbiji

Terapija konstitucionalnih simptoma i splenomegalije u srednjoj i visokorizičnoj grupi bolesnika

- Primena JAK2 inhibitora (ruksolitinib) je indikovana u prvoj liniji kod novodijagnostikovanih bolesnika sa PMF sa prisutnom splenomegalijom ili konstitucionalnim simptomima u srednjoj i visokorizičnoj grupi bolesnika po IPSS;
- Ruksolitinib je indikovana kod bolesnika sa PMF, post-PV i post ET sa prisutnom splenomegalijom ili konstitucionalnim simptomima rezistentnih na hidroksiureu.
- Za stepen težine konstitucionalnih simptoma i praćenje dinamike tokom lečenja preporučuje se MPN-10 skor.
- Preporuka je, pre uvođenja ruksolitiniba, da se pored krvne slike, urade laboratorijski nalazi provere jetrene i bubrežne funkcije, LDH, mokraćna kiselina, kao i hepatitisni markeri (HBsAg i anti HCV).
- Startna doza ruksolitiniba zavisi od broja trombocita, dok anemija nije kontraindikacija za primenu (tabela 10).
- Preporučuje se monitorisanje KKS na 2-4 nedelje do stabilizacije nalaza, nakon toka u odnosu na kliničke indikacije.
- U slučaju potrebe za prekidanjem lečenja ruksolitinibom, potrebno je izbegavati nagli prekid, odnosno preporuka je postepeno ukidanje leka.

Tabela 10. Dozni režimi primene ruksolitiniba

Broj trombocita	Početna doza
Veći od 200,000/mm ³	20 mg oralno dva puta na dan
100,000 do 200,000/mm ³	15 mg oralno dva puta na dan
75,000 do manje od 100,000/mm ³	10 mg oralno dva puta na dan
50,000 do manje od 75,000/mm ³	5 mg oralno dva puta na dan

Tabela 11. Preporuke doziranja Ruksolitiniba zbog trombocitopenije

Broj trombocita	Doza u trenutku pada broja trombocita				
	25 mg dva puta na dan	20 mg dva puta na dan	15 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan
Broj trombocita	Nova doza				
100,000 do 125,000/mm ³	20 mg dva puta na dan	15 mg dva puta na dan	Nema izmene	Nema izmene	Nema izmene
75,000 do <100,000/mm ³	10 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	10 mg dva puta na dan	Nema izmene	Nema izmene
50,000 do <75,000/mm ³	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	5 mg dva puta na dan	Nema izmene
Manje od 50,000/mm ³	Obustava	Obustava	Obustava	Obustava	Obustava

Definisanje neuspeha i intolerancije Ruksolitininom

Tabela 12. Kriterijumi za definisanje neuspeha lečenja i intolerancije Ruksolitininom

Primarna rezistencija	Sekundarna rezistencija	Intolerancija	Progresija bolesti
<ul style="list-style-type: none"> Bez promene u veličini slezine palpacijom Bez redukcije u simptomima vezanih za splenomegaliju < 50% redukcije prema MPN-10 skoru 	<ul style="list-style-type: none"> Gubitak inicijalnog odgovora u smanjenu veličine slezine Gubitak inicijalnog odgovora u redukciji konstitucionalnih simptoma i vraćanje na inicijalno stanje 	<ul style="list-style-type: none"> Bilo koja neprihvatljiva toksičnost uzrokovana lekom Broj trombocita < 35 × 10⁹/L Transfuzijska zavisnost nakon 3 meseca lečenja 	<ul style="list-style-type: none"> Porast procenta blasta u kosnoj srži ili perifernoj krvi ≥ 10% Povećanje slezine 25% od inicijalne veličine u momentu početka lečenja

Procena terapijskog odgovora kod bolesnika sa PMF prema Međunarodnoj grupi za istraživanje i terapiju MPN, koja se uglavnom koristi u kliničkim studijama, je prikazana u tabeli 13 (13).

Tabela 13. Procenat terapijskog odgovora prema IWG-MRT i ELN

Kategorija	Procena odgovora najmanje nakon 12 nedelja terapije	
Kompletni odgovor (KR)	<p>Kosna srž Normocelulnost <5% blasta ≤1 gradus fibroze</p> <p>Periferna krv Hgb >10g/dl i ispod gornje granice normalnih vrednosti Ne ≥1×10⁹/l Trci ≥100×10⁹/l <2% nezrelih mijeloidnih ćelija</p>	<p>Klinički Rezolucija svih simptoma Bez palpabilne jetre i slezine Bez znakova ekstramedularne hematopoeze</p>
Parcijalni odgovor (PR)	<p>Periferna krv Hgb >10g/dl i ispod gornje granice normalnih vrednosti Ne ≥1×10⁹/l Trci ≥100×10⁹/l <2% nezrelih mijeloidnih ćelija ILI</p> <p>Kosna srž Normocelulnost <5% blasta ≤1 gradus fibroze I</p> <p>Periferna krv Hgb >8,5g/dl i ispod 10g/dl i ispod gornje granice normalnih vrednosti Ne ≥1×10⁹/l Trci ≥50×10⁹/l ali manje od 100 i ispod gornje granice normalnih vrednosti <2% nezrelih mijeloidnih ćelija</p>	<p>Klinički Rezolucija svih simptoma Bez palpabilne jetre i slezine Bez znakova ekstramedularne hematopoeze</p>
Progresivna bolest	<p>Pojava splenomegalije najmanje 5 cm palpabilne ispod levog rebarnog luka 100% uvećanje slezine od inicijalne veličine slezine koja je 5-10 cm ispod levog rebarnog luka 50% uvećanje slezine od inicijalne veličine koja je veća od 10 cm ispod levog rebarnog luka Leukemijska transformacija potvrđena biopsijom kosne srži sa više od 20% blasta U perifernoj krvi više od 20% blasta, sa apsolutnim brojem većim od 1×10⁹/l blasta u najmanje dve nedelje</p>	
Stabilna bolest	Bez bilo kojih gore navedenih kriterijuma	
Relaps	Bez kriterijuma za najmanje kliničko poboljšanja nakon kompletnog odgovora ili Pogoršanje anemije nakon mesec dana terapije Pogoršanje veličine slezine nakon mesec dana terapije	

Kategorija	Procena odgovora najmanje nakon 12 nedelja terapije
Kliničko poboljšanje	Postizanje odgovora u odnosu na anemiju, veličinu slezine ili poboljšanje simptoma bez progresije bolesti ili pogoršanja anemije, neutropenije ili trombocitopenije
Anemija-odgovor	Transfuzijska nezavisnost; $\geq 2\text{g/dl}$ porast vrednosti hemoglobina Transfuziono zavisni pacijenti su postali transfuzijski nezavisni
Slezina-odgovor	Inicijalna splenomegalija uvećana 5-10 cm ispod LRL je postala nepalpabilna Za splenomegaliju inicijalno $>10\text{cm}$, smanjenje veličine $\geq 50\%$ Splenomegalija inicijalno veličine $<5\text{ cm}$ nije podobna za procenu odgovora Za procenu odgovora veličine slezine primenom MR ili CT smatra se redukcija $\geq 35\%$ u volumenu
Simptomi-odgovor	$\geq 50\%$ redukcije simptoma primenom MPN-10 skora

Splenektomija i zračenje slezine

- Kod bolesnika sa simptomatičnom i progresivnom slezinom rezistentnih na medikamentoznu terapiju, najpre hidroksiureu, ruksolitinib, jedna od terapijskih izbora je splenektomija ili zračenje slezine.
- Indikacije za splenektomiju i zračenje slezine su prikazani u tabeli 14.

Tabela 14. Splenektomija i zračenje slezine kod bolesnika sa PMF

Lečenje	Indikacije	Kontraindikacije	Rizik
Splenektomija	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatska splenomegalija koje je rezistentna na lečenje • Teška refraktarna anemija i trombocitopenija • Konstitucionalni simptomi • Nekontrolisana hemoliza • Portna hipertenzija 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocitoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Do 31% operativni morbiditet • Do 9% perioperativni mortalitet • Hepatomegalija i insuficijencija • Veći rizik za transformaciju • Medijana preživljavanja 27 meseci
Zračenje slezine	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatska splenomegalija kod bolesnika koji nisu za splenektomiju • Jak bol kao posledica infarkta slezine 	<ul style="list-style-type: none"> • Kao priprema za splenektomiju 	<ul style="list-style-type: none"> • Dugotrajne citopenije (44%)

Transformacija bolesti

- Kod sumnje na transformaciju bolesti potrebno je da se uradi:
 - Aspiracija i biopsija kostne srži
 - Citogenetska i molekularna analiza (panel za AML)
 - Protočna citometrija.

Kriterijumi za definiciju transformacije bolesti su prikazani u tabeli 15.

Tabela 15. Transformacija PMF

Faza bolesti	Kriterijumi
Faza akceleracije	10-19% blasta u perifernoj krvi ili kostnoj srži
Blastna transformacija	Više od 20% blasta u perifernoj krvi ili kostnoj srži

Literatura:

1. Arber DA., Orazi A., Thiele J et al. The 2016 World Health Organization classification of myeloid precursor neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
2. Barosi G., Mesa RA, Thiele J, et al. proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and essential thrombocythemia myelofibrosis:a consensus statement from International Working Group for myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-8.
3. Cervantes F, Dupriey B., et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113; 2895-901.
4. Passamonti F., Cervantes F et al. A dynamic prognostic model to predicts survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT. *Blood* 2010;115:1703-08.
5. Gangat H., Caramazza D et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-7.
6. Tefferi A., Guglielmelli P et al. GIPSS: genetically insired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018;32:1631-42.
7. Guglielmelli P., Lasho TL et al. MIPSS70:mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018; 36:310-18;
8. Tefferi A., Guglielmelli P et al. MIPSS70+ version 2: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36:1769-70.
9. Passamonti F., Giorgino T et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:2726-31.)
10. Gagalmann N., Ditschkowski M et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133:2233-42
11. Barbui T., Tefferi A., et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms:revised management recommendation from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.
12. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2635-42.
13. Tefferi A.,Cervantes F et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group for research and treatment (IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122:1395-98.)

LEČENJE MIJELOFIBROZE TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE

Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (MČH) je danas, još uvek, jedini potencijalni metod izlečenja mijelofibroze (MF) (1,2).

Alogenom transplantacijom MČH moguće je postići:

- Gubitak opštih simptoma
- Normalizaciju veličine slezine
- Normalizaciju krvne slike
- Regresiju stepena fibroze kostne srži
- Indukciju molekularne remisije.

Indikacije za alogenu transplantaciju MČH u MF

Alogena transplantacija MČH je indicovana kod pacijenata sa MF mlađih od 70 godina, dobrog opšteg stanja, kod kojih je, generalno, medijana očekivanog preživljavanja kraća od 5 godina (1).

Pre odluke o primeni ovog modaliteta lečenja neophodno je precizno sagledati odnos efikasnost/toksičnost procedure (3), i to prema:

- karakteristikama bolesnika (životna dob, opšte stanje, prisustvo komorbiditeta, stepen osnovne bolesti mereno preko prognoznih scoring sistema, transplantaciono očekivanog morbiditeta/mortaliteta);
- karakteristikama procedure (tip alogene transplantacije, kondicioni režim, izvor MČH, posttransplantaciona imunosupresivna terapija);
- pogodnosti/prihvatanja procedure od strane bolesnika (3).

Indikacije za alogenu transplantaciju matičnih ćelija kod bolesnika sa MF su:

- intermedijarnog - 2 ili visokog rizika po IPSS/DIPSS/DIPSS plus scoring sistemu;
- intermedijarnog -1 rizika ukoliko postoji refrakternost sa transfuzionom zavisnošću, postotkom blasta u perifernoj krvi >2% u dve uzastopne analize, prisustvo nepovoljne citogenetike ili mutacija visokog rizika, kao što su ASXL1, EZH2, IDH1/IDH2, SRSF2;
- nezavisno od DIPSS rizik scoring sistema koji su „triple” negativni (JAK2/CALR/MPL), ili CALR „wild type” i sa mutacijom ASXL1 (1,2,3).

Značaj splenektomije pre alogene transplantacije kod bolesnika sa MF

- Splenomegalija može umanjiti efekat alogene transplantacije MČH zbog sekvestracije ćelija i odloženog engraftmenta, što sa sobom nosi potencijalne komplikacije (4);
- Splenektomija može ubrzati engraftment, ali je uticaj iste na preživljavanje i stepen relapsa bolesti nepoznat i zahteva prospektivno sagledavanje (4);
- Splenektomija, generalno, nije preporučena u predtransplantacionoj pripremi, obzirom da prethodna primena JAK2 inhibitora dovodi do smanjanja splenomegalije i opštih simptoma, pa se negativni efekti splenomegalije umanjuju (1,4).

JAK2 inhibitori i alogena transplantacija MČH u MF

- Primena JAK2 inhibitora je indikovana u predtransplantacionom periodu, a ima za cilj kontrolu opštih simptoma i redukciju veličine slezine (1,2,3);
- Nema kliničke potvrde da predtransplantaciona primena JAK2 inhibitora utiče na posttransplantacione komplikacije (slabost kalema, transplant-related-mortality-TRM, graft versus host disease-GvHD) ili relaps bolesti (1,2,3);
- Dve nedelje pre transplantacije treba započeti sa postepenim smanjenjem doze JAK2 inhibitora, do dana transplantacije, kada isti treba isključiti (1,3,4);
- Primena JAK2 inhibitora u posttransplantacionom periodu se preporučuje za kontrolu minimalne rezidualne bolesti (minimal residual disease – MRD) i eventualno lečenje GvHD (1,2,3).

Izbor davaoca MČH u MF

- MF, kao bolest matične ćelije hematopoeze, predstavlja parametar rizika za imunološke posttransplantacione komplikacije (GvHD, imunološke citopenije) (1);
- Prvi izbor u alogenoj transplantaciji MČH kod MF je srodni porodični davaoc, mada poređenjem nije dokazana razlika u ukupnom preživljavanju (OS) ukoliko je davalac nesrodni podudarni (uz adekvatnu pripremu);
- Transplantacija od nepotpuno podudarnog ili haploidentičnog davaoca je alternativna opcija lečenja uz adekvatnu kliničku procenu parametara rizika, toka i ishoda transplantacije (1,2,3).

Izbor izvora MČH

- Izvori MČH za alogenu transplantaciju u MF mogu biti kostna srž i periferna krv, podjednako efikasno uz adekvatnu prevenciju GvHD (1,3,4);
- Umbilikalna krv, kao izvor MČH, se izuzetno retko koristi zbog značajno lošijih posttransplantacionih rezultata (odloženi engraftment) (1).

Izbor kondicionog režima MČH

- Mijeloablativni kondicioni režim (myeloablative conditioning – MAC, kombinacija Busulphan+Cyclophosphamide2, Busulphan+Fludarabin sa ili bez dodatka Thiotepa) je preporučen kod pacijenata mlađih od 45 godina (5,6,7);
- Kondicioni režim redukovano intenziteta (reduced intensity conditioning - RIC) se primenjuje kod bolesnika između 45 i 70 godina (5,6,7);

Odluka zavisi i od dodatnih faktora:

- TMČH komorbidnog indeksa (7,8);
- Performans statusa;
- Pacijenti preko 70 godina nisu uvek isključeni iz procedure (1,4).

Prevenција bolesti „kalem protiv domaćina” (GvHD)

Prevenција GvHD se sprovodi standardnim protokolima (najčešće Cyclosporine A+ Methotrexat – Seattle protokol). Dodatak antitimocitnog globulina (ATG) i to 10 mg/kgTT tokom tri dana u slučaju transplantacije od srodnog podudarnog donora, ili 20 mg/kgTT tokom tri dana kod transplantacije od nesrodnog podudarnog donora, je danas prihvaćen modalitet prevencije GvHD u MF (9,10,11)

Hematološka rekonstitucija i slabost kalema

- Prihvatanje kalema je definisano porastom broja trombocita $>20 \times 10^9/L$ i broja neutrofila $>0,5 \times 10^9/L$ (1,2,3);
- Slabost kalema je definisana transfuzinom zavisnošću uz kompletni donorski himerizam, a može se lečiti primenom „boost” doze donorskih CD34⁺ ćelija, prolongiranim primenom TPO agonista (12,13).

Praćenje MRD

Za praćenje MRD nakon alogene transplantacije MČH u MF se koristi:

- stepen donorskog himerizma, JAK2, CALR i MPL mutacije, odnosno molekularni markeri (IDH2, ASXL1) (14);
- analize se rade od +40. dana po transplantaciji, na 3 meseca tokom prve godine, potom na 6 meseci tokom druge godine, a u narednom periodu jednom godišnje ili ranije, zavisno od kliničkog toka

Lečenje relapsa MF nakon alogene transplantacije MČH

Postupci za lečenje relapsa MF nakon alogene transplantacije MČH su:

- Obustava imunosupresivne terapije je prvi korak;
- JAK2 inhibitori;
- Donorska limfocitna infuzija;
- Sekundarna alogena transplantacija MČH (15, 16).

Literatura:

1. Bacigalupo A. 2021 Update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: A review of current data and applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96:1532-1538.
2. Daghia G, Zabelina T, Zeck G et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis patients aged ≥ 65 years. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):370-378.
3. Guardiola P, Anderson J, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Fracaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center collaborative study. *Blood.* 1999;93(9):2831-2838.
4. Polverelli N, Mauff K, Kröger N, et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol.* 2021; 96(1):69-79. doi:10.1002/ajh.26020

5. Robin M, Porcher R, Wolschke C, et al. Outcome after transplantation according to reduced-intensity conditioning regimen in patients undergoing transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1206-1211. doi:10.1016/j.bbmt.2016.02.019.
6. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96:145-162.
7. Samuelson Bannow BT, Salit RB, Storer BE, et al. Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic international prognostic scoring plus risk predicts post-transplant outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):386-392. doi:10.1016/j.bbmt.2017.09.016.
8. Ali H, Aldoss I, Yang D, et al. MIPSS70+ v2.0 predicts long-term survival in myelofibrosis after allogeneic HCT with Flu/Mel conditioning regimen. *Blood Adv.* 2019;3(1):83-95. doi:10.1182/bloodadvances.2018026658
9. Rai K, Eikema DJ, McLornan DP, et al. Family mismatched allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis: report from the chronic malignancies working party of European Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(3):522-528. doi:10.1016/j.bbmt.2018.10.017
10. Morozova EV, Barabanshikova MV, Mosieev I, et al. A prospective pilot study of graft-versus host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Acta Haematol.* 2021; 144:158-165. doi:10.1159/000506758
11. Kröger N, Abd Kadir SSS, Zabelina T, et al. Peritransplantation ruxolitinib prevents acute graft-versus host disease in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018; 24:2152-2156.
12. Larocca A, Piaggio G, Podesta M, et al. Boost of CD34+ - selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplant. *Haematologica.* 2006;91(7):935-940.
13. Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, et al. Eltrobopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. *Int J Hematol.* 2021;114:228-234. doi: 10.1007/s12185-021-03153-3.
14. Srour SA, Olson A, Ciyre S, et al. Mixed myeloid chimerism and relapse of myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019; 106:1988-1990. doi: 10.3324/haematol.2019.223503
15. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia.* 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01276-4.
16. McLornan DP, Boluda JCH, Czerw T et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EMBT chronic malignancies working party. *Leukemia.* 2021; 35:2445-2459. doi:10.1038/s41375-021-01294-2.

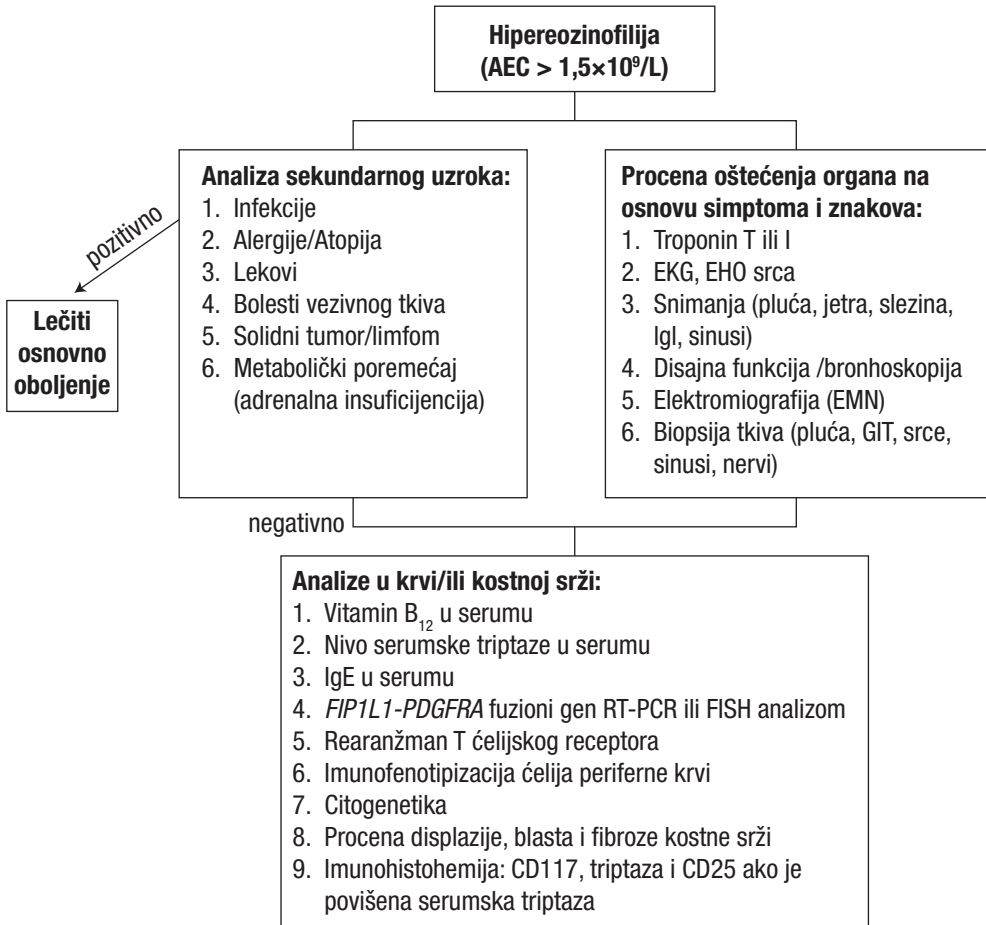
MIJELOIDNE/LIMFOIDNE NEOPLAZME UDRUŽENE SA EOZINOFILIJOM I REARANŽMANOM PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ILI PCM1-JAK2

- Eozinofilije obuhvataju širok spektar nehematoloških (sekundarnih ili reaktivnih) i hematoloških (primarnih ili klonalnih) oboljenja koje mogu dovesti do oštećenja organa.
- Hipereozinofilija (HE) se definiše kao apsolutni broj eozinofilnih granulocita u perifernoj krvi veći od $1,5 \times 10^9/L$ u dva uzastopna merenja, koji perzistira najmanje mesec dana.

Dijagnoza

- Sprovesti dijagnostiku u cilju procene stepena oštećenja organa na osnovu simptoma i znakova bolesti;
- Nakon isključivanja uzroka sekundarne (reaktivne) eozinofilije, dijagnostička procena primarnih eozinofilija zasniva se na citomorfološkom pregledu krvi i kostne srži, analizi konvencionalne citogenetike, imunofenotipizaciji ćelija, analize T ćelijskog receptora (TĀR) i FISH analize rearanžmana gena u cilju detekcije histopatoloških ili klonalnih znakova akutne ili hronične mijelo/limfoidne neoplazme (Grafikon 1).

Grafikon 1. Dijagnostički algoritam eozinofilnih oboljenja zasnovan na SZO klasifikaciji 2016



- Nakon isključivanja sekundarnih uzroka eozinofilije, prema klasifikaciji SZO iz 2016. godine, savetuje se analizirati postojanje mijeloidno/limfoidnih neoplazmi udruženih sa eozinofilijom i rearanžmanom *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* (tabela 1) ili mijeloidne neoplazme- hronične eozinofilne leukemije (HEL).
- Najčešća molekularna aberacija je fuzioni gen *FIP1L1-PDGFRα* koji se identifikuje RT-PCR ili FISH analizom.

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za eozinofilna oboljenja prema SZO klasifikaciji 2016

Gen	Dijagnostički kriterijumi
PDGFRA	Mijeloidna/ limfoidna neoplazma sa izraženom eozinofilijom + <i>FIP1L1-PDGFRA</i> fuzioni gena ili rearanžan <i>PDGFRA</i>
PDGFRB	Mijeloidna/ limfoidna neoplazma sa eozinofilijom, ponekad sa neutrofilijom ili monocitozom + t(5;12) (k31~k33;p12) ili varijante translokacije koje dovode <i>ETV6-PDGFRB</i> fuzionog gena ili rearanžmana <i>PDGFRB</i>
FGFR1	MPN ili MPN/MDS sa eozinofilijom, ponekad sa neutrofilijom ili monocitozom ili AML ili prekursor T-ćelija ili prekursor B-ćelijska limfoblastna leukemija/limfom ili mešoviti fenotip AL (povezana sa eozinofilijom u perifernoj krvi ili kostnoj srži) + t(8;13) (p11;k12) ili varijante translokacije koje dovode do rearanžmana <i>FGFR1</i>
PCM1-JAK2	Mijeloidna/limfoidna neoplazma, sa eozinofilijom + t(8;9) (p22;p24.1) ili rearanžmana <i>JAK2</i> gena

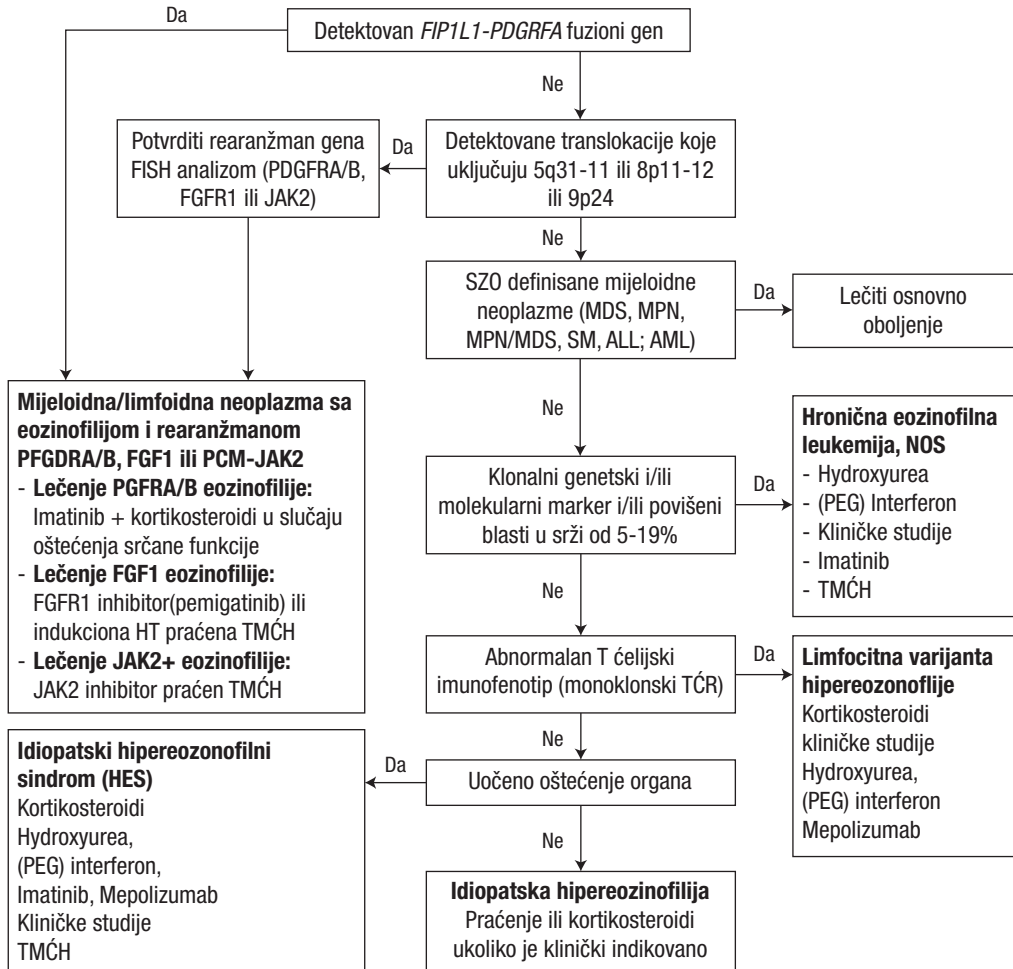
- Pored eozinofilije, kliničke, laboratorijske i morfoške karakteristike bolesnika sa *PDGFRA/B* rearanžmanom mogu biti:
 1. Povišene vrednosti triptaze, vitamina B₁₂ i LDH u serumu;
 2. Pojava citopenija i monocitoze;
 3. Prisutna hepatosplenomegalija i limfadenopatija;
 4. Prisutna fibroza kostne srži i povećan broj difuzno raspoređenih CD25⁺ mastocita u kostnoj srži.
- Nakon isključivanja *PDGFRA* rearanžmana gena savetuje se procena za ostale klonalne eozinofilije.
- Kod nas je dostupna *FISH* analiza *PDGFRB* rearanžmana kao i analize morfoloških znakova mijeloidne/limfoidne neoplazme udružene sa eozinofilijom, analiza citogenetskih aberacija i imunofenotipizacija za limfocitnu varijantu hipereozonofilije.
- U slučaju citogenetski uočene translokacije regiona hromozoma savetuje se obavezna potvrda *FISH* analizom koja je potrebna i za procenu odgovora na terapiju.
- Za razliku od bolesnika sa *FIP1L1-PDGFRA* rearanžmanom, bolesnici sa *PDGFRB* ili *FGFR1* rearanžmanom mogu u momentu postavljanja dijagnoze biti bez eozinofilije u perifernoj krvi.
- Oboljenja sa *PCM1-JAK2* rearanžmanom su dodata SZO klasifikaciji eozinofilnih oboljenja kao privremeni entitet.
- Fuzioni gen sa *FLT3*, najčešće *ETV6-FLT3* obično je udružen sa MPN i/ili akutnim limfoblastnim T-ćelijskim leukemija/limfom i eozinofilijom, mada ovaj entitet nije još uvek formalno dodat SZO klasifikaciji.

- Prognoza bolesti zavisi od tipa eozinofilije.
- Loši prognostički parametri su leukocitoza $>100 \times 10^9/L$, oštećenje srčane funkcije i refraktarnost na kortikosteroide.

Terapija

Cilj terapije je da se smanji oštećenje organa posredovano eozinofilnim granulocitima.

- Za pacijente sa blažim oblicima eozinofilije ($AEC < 1,5 \times 10^9/L$) bez simptoma ili znakova oštećenja organa, savetuje se „watch and wait” princip uz pažljivo praćenje.
- Kod identifikacije *PDGFRA* ili *PDGFRB* rearanžmana gena terapija izbora je imatinib (Grafikon 3).
- Kortikosteroidna terapija je prva linija terapije za pacijente sa HES i limfocitnom varijantom hipereozinofilije.
- Hidroksiurea i interferon su pokazali terapijsku efikasnost kod bolesnika koji imaju rezistenciju na lečenje kortikosteroidima.
- Mepolizumab, monoklonsko antitelo antagonista interleukina-5 (IL-5), nedavno je odobrila američka Uprava za hranu i lekove za bolesnike sa idiopatskim HES.
- Upotreba antitela na receptor za IL-5, benralizumaba, kao i drugih ciljanih terapija poput inhibitora JAK2 (ruxolitinib) i FGFR1 (pemigatinib) još uvek se ispituje u okviru kliničkih studija.
- Kod bolesnika sa mijeloidnom neoplazmom udruženom sa **FGFR1** rearanžmanom alogena transplantacija matičnih ćelija ostaje važna opcija lečenja.

Grafikon 3. Terapijski algoritman eozinofilnih oboljenja prema SZO klasifikaciji 2016

FISH- fluorescentna *in situ* hibridizacija; TMĈH- transplantacija matičnih ćelija hematopoeze; At- antitelo; MDS-mijelodisplastični sindrom; MPN-mijeloproliferativna neoplazma; AML- akutna mijeloblastna leukemija; ALL-akutna limfoblastna leukemija

Preuzeto iz: Shomali W, Gotlib J. WHO defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(1):129-148

Literatura:

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(1):129-148
2. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1201-1214.
3. Bacarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica*. 2007;92:1173-1179.
4. Valent P, Klion D, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:607-612.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
6. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1. In: Swerdlow S, Harris NL, Stein H, Jaffe ES, Theile J, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008:68-73.
7. Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol*. 2015;94:233-238.
8. Walz C, Erben P, Ritter M, et al. Response of ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS like tyrosine kinase 3. *Blood*. 2011;118:2239-2242

Upitnik MPN₁₀

Ime: _____

Datum: _____

Ispunite upitnik ispod kako biste opisali težinu svojih simptoma.

Opis simptoma: od 1 do 10 (1 ako nema simptoma i 10 ako su simptomi najsnažniji mogući)

Molimo ocenite svoj zamor (iscrpljenost) tako što ćete zaokružiti broj koji najbolje opisuje NAJSNAŽNIJI stepen zamora tokom poslednja 24 sata.

Zamor									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(BEZ ZAMORA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Zaokružite jedan broj koji opisuje koliko ste poteškoća imali sa svakim od sledećih simptoma tokom prošle nedelje

Brzo zasićenje kada jedete (preuranjena sitost)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Osećaj nelagodnosti u stomaku									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Neaktivnost									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Problemi s koncentracijom									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Noćno znojenje									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)					(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)				

Svrab (pruritis)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)								(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)	

Bol u kostima (difuzni, ne bol u zglobovima ili artritis)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)								(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)	

Groznicā (> 37,8°C)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)								(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)	

Neželjeni gubitak težine poslednjih 6 meseci									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(NEMA)								(NAJSNAŽNIJI MOGUĆI)	

Da biste dobili jasniju sliku o svome stanju, možete sabrati sve brojeve i izračunati ukupan rezultat simptoma.

Ukupno

Rečnik pojmova

ADAMTS13 (eng. A Disintegrin-like Metalloprotease domain with ThromboSpondin type 1 motifs 13) – metaloproteinaza koja razgrađuje multimerne vWF

ADP – adenzin difosfat

ADR – adrenalin

AEC – apsolutni broj eozinofila

ALL – akutna limfoblastna leukemija

AML – akutna mijeloidna leukemija

ANA – antinuklearna antitela

ANC – apsolutni broj neutrofila

aPTT – aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme

ASA – acetilsalicilna kiselina

At – antitelo

ATG – antitimocitni globulin

Ba – bazofilni granulociti

BCR-ABL – (BCR eng. Breakpoint cluster region; srp. Regija u kojoj se grupišu prelomi) i **ABL** (eng. Abelson tyrosin kinase; srp. Abelsonova tirozin kinaza)) – fuzijski protein tipičan za hroničnu mijeloidnu leukemiju koji se sastoji od BCR

BF – busulfan

CALR – kalretikulin

CFC (eng. colony forming cells) – ćelije koje formiraju kolonije

CML – hronična mijeloidna leukemija

CRP – serumski C reaktivni protein

CT – kompjuterizovana tomografija

CVI – cerebrovaskularna insult

DIPSS (eng. Dynamic International Prognostic Scoring System) – dinamički internacionalni prognozni sistemski skor

DIPSS plus (eng. Dynamic International Prognostic Scoring System) – dinamički internacionalni prognozni sistemski skor plus

DOAK – direktni antikoagulansi

EHO – ehografija

ELISA (eng. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) – kvantitativni imunoenzimski test

ELN (European Leukemia Net) – Evropska grupa za leukemije

EMN – elektromiografija

Eo – eozinofilni granulociti

ESA – eritropoeza stimulišući agensi

ET – esencijalna trombocitemija

FDA – agencija za hranu i lekove

Fe – serumsko gvožđe

FGFR1 (eng. Fibroblast Growth Factor Receptor 1) – receptor 1 za fibroblastni faktor rasta

FIP1L1-PDGFR (eng. Factor Interacting with PAP-Like-1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor A)

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

FLT3 (eng. fms-like tyrosine kinase 3)

GIPSS (eng. Genetically inspired prognostic scoring system) – prognostički scoring sistem baziran na genetici

GIT – gastrointestinalni

GvHD (eng. Graft-Versus-Host Disease) – bolest kalema protiv domaćina

Hb – hemoglobin

HbsAg – hepatitis B antigen

Hct – hematokrit

HCV – hepatitis C virus

HE – hipereozinofilija

HEL – hronična eozinofilna leukemija

HLA – humani leukociti antigen

HMMoL – hronična mijelomonocitna leukemija

HT – hemioterapija

HU – hidroksiurea

IDH1/IDH2 (eng. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2) – izocitrat dehidrogenaza 1 i 2

IL-5 – interleukin 5

IL5R – interleukin 5 receptor

IMiD – imunomodulatorni lekovi

iPMF – prefibrotička faza primarne mijelofibroze

IPSET (eng. International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization- Essential Thrombocythemia) – Internacionalni prognostički skor za tromboze kod bolesnika sa ET

IPSS (eng. International Prognostic Scoring System) – internacionalni prognozni sistemski skor

IWG-MRT (eng. International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and treatment) – Međunarodna radna grupa za istraživanje i lečenje mijeloproliferativnih neoplazmi

JAK2 – Janus kinaza 2

K – kalijum

KR – kompletna remisija

KVS – kardiovaskularni

LDH – serumski laktat dehidrogenaza

Le – leukociti

LRL – levi rebarni luk

MAC (eng. myeloablative conditioning) – mijeloablativni kondicioni režim

MCH – srednja količina hemoglobina u eritrocitu

MCV – srednja zapremina eritrocita

MDS – mijelodisplastični sindrom

MF – mijelofibroza

MIPSS70 (eng. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70)

MIPSS70+ (eng. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70 plus)

Mk – megakariociti

MPL – onkogen virusa mijeloproliferativne leukemije

MPN (eng. Myeloproliferative Neoplasms) – mijeloproliferativne neoplazme

MPN10 (eng. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) – upitnik za procenu simptoma

MPN-SAF TSS (eng. The Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom) – upitnik za procenu svih simptoma

MRD (eng. Minimal Residual Disease) – minimalna rezidualna bolest

MR – magnetna rezonanca

MTSS (eng. Myelofibrosis Transplant Scoring System) – Translantacioni sistemski skor za mijelofibrozu

MYSEK-MF (eng. MYelofibrosis SECondary to PV and ET prognostic model) – Prognozni model u sekundarnoj mijelofibrozi

NCCN (NCCN, engl. National Comprehensive Cancer Network) – Nacionalna sveobuhvatna mreža protiv raka

Ne – neutrofilni granulociti

OAKT – oralna antikoagulantna terapija

OS (eng. overall survival) – ukupno preživljavanje

PCR (eng. Polymerase chain reaction) – lančana reakcija polimeraze

PDGFRB (eng. Platelet-Derived Growth Factor Receptor B)

PEG-IFN – pegilovani interferon

PFA – analizator funkcije trombocita

Ph – Filadelfija hromozom

PMF – primarna mijelofibroza

PR – parcijalna remisija

PSA – prostata specifični antigen

PT – protrombinsko vreme

PV – policitemija vera

RARS-T – refrakтерна anemija sa ring sideroblastima i trombocitozom

RDW – širina distribucije volumena eritrocita

RF – reumatoidni faktor

RIC (eng. reduced intensity conditioning) – kondicioni režim redukovanog inteziteta

RTG – radiogram

RT-PCR (eng. Real Time Polymerase Chain Reaction) – PCR u realnom vremenu ili kvantitativna polimerazna lančana reakcija

SF3B1 (eng. Splicing factor 3B subunit 1)

SMF – sekundarna mijelofibroza

SRSF2 (eng. Serine/arginine-rich splicing factor 2)

STAT (eng. Signal transducer and activator of transcription) – prenosnik signala i aktivator transkripcije

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

TĀR – T ćelijski receptor

TE – tromboembolija

TIBC – ukupni kapacitet vezivanja gvoŹda

TMĀH – transplantacija matićnih ćelija hematopoeze

TPO – trombopoetin

TRM (eng. Transplant-Related-Mortality) – smrtnost izazvana transplantacijom

Tr – trombociti

vWF:Ac – fon Vilebrand aktivnost

vWF:Ag – fon Vilebrand antigen

vWF:RCo – fon Vilebrand ristocetin kofaktor

vWF – fon Vilebrand faktor

