

Myelofibróza – posúdenie nových liečebných možností

MUDr. Antónia Hatalová

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Liečebné možnosti myelofibrózy (MF) pri myeloproliferatívnych neopláziách (MPN) sú obmedzené. Alogénna transplantácia periférnych kmeňových buniek (ATPKB) predstavuje jediného zástupcu potenciálne kuratívnej liečby. Konvenčná liečba prináša len paliatívny efekt, preto je naliehavá potreba nových postupov. Objavenie deregulácie JAK/STAT dráhy ako hlavnej charakteristiky myeloproliferatívnej neoplázie Ph negatívnej (MPN) vyvolalo obrovský záujem o možnosť cielej liečby. Prvý zástupca inhibítorov Janusových kináz (JAK) ruxolitinib je úspešným príkladom rastúceho trendu v onkológii, keď vedomosti o patogenéze ochorenia umožňujú liek nasmerovať špecificky na molekulovú dráhu. Ruxolitinib je favorit v experimentálnej liečbe MF. Pri liečbe prispôbenej riziku ochorenia a správnom načasovaní prináša skvalitnenie života pacienta a v konečnom dôsledku aj predĺženie prežívania s diagnózou MF.

Kľúčové slová: myelofibróza, myeloproliferatívne neoplázie, liečba prispôbena riziku, Janusová kináza, JAK inhibítory, ruxolitinib.

Myelofibrosis – assessing new therapeutic options

Treatment options for myelofibrosis as a myeloproliferative neoplasms are limited. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is the only one potentially curative option for MF. Conventional therapies are palliative, therefore there is an urgent need for new treatment strategies to be developed. The discovery of deregulation JAK/STAT pathway as main characteristics BCR-ABL-negative MPNs has led to a resurgence of medical interest in JAK-STAT targeted treatment modalities. First of JAK inhibitors ruxolitinib represents another example of an increasing trend in oncology where a detailed understanding of mechanisms of a disease allows the drug to be directed towards specific molecular pathways. Ruxolitinib is the most promising agent in the experimental treatment of MF. The risk adapted treatment and the right timing improved quality of life of patient and ultimately prolongs survival with MF.

Key words: myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, risk adapted treatment, Janus kinasa, JAK inhibitors, ruxolitinib.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(5): 328–332

Úvod

Myelofibróza asociovaná s myeloproliferatívnou neopláziou (MPN) patrí do kategórie klasických Philadelphia – negatívnych MPNs, kam zaraďujeme pravú polycytémiu (PV) a esenciálnu trombocytémiu (ET) (1). Myelofibróza môže vzniknúť *de novo*, vtedy sa označuje ako primár-

na myelofibróza (PMF), alebo sa klinicky vyvinie v prostredí polycytémie vera (post-PV MF) či esenciálnej trombocytémie (post-ET MF) (2).

PMF je definovaná ako klonálna myeloproliferácia charakterizovaná predovšetkým proliferáciou megakaryocytov a granulocytov v kostnej dreni.

Myelofibróza pri myeloproliferatívnych neopláziách sa manifestuje abnormálnym počtom krviniek (anémiou, trombocytopéniou alebo trombocytózou, leukocytózou alebo leukopéniou), splenomegáliou, symptómami ochorenia (horúčky, únava, bolesti brucha, kachexia, nechutenstvo, pruritus, nočné potenie, bolesti kostí), spôsobenými kombinovaným efektom splenomegálie a vysokou hladinou prozápalových cytokínov (2).

Celkové prežívanie pacientov s MF závisí od definovaných prognostických faktorov.

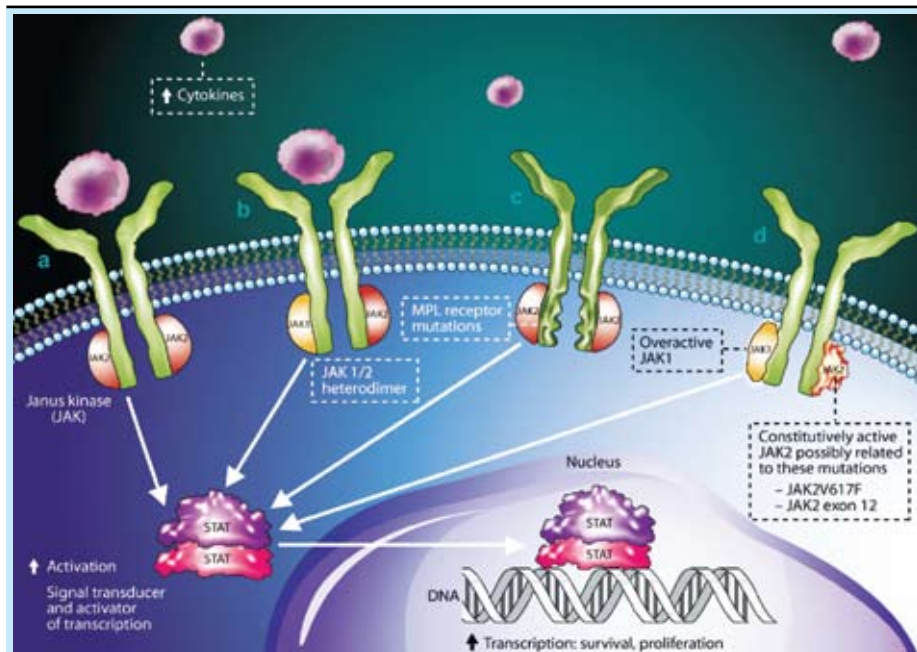
Primárna myelofibróza je zriedkavé ochorenie, ktoré sa vyskytuje v 0,2 – 1,5 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne.

Rozvoj MF je typický pre PMF. S fibrotickou transformáciou MPN sa však stretávame u 20 % pacientov s PV (tzv „spent fáza“ PV) a ojedinele i v prípadoch ET (3).

ET sa považuje za stabilné ochorenie s absenciou retikulínovej fibrózy, preto MF post ET viacero autorov spochybňuje (4).

Alternatívne terminologické označenia, „agrogénna myeloidná metaplázia“ alebo „chronická idiopatická myelofibróza“ dnes z hľadiska známej klonálnej povahy ochorenia možno označiť ako nepresné.

Obrázok 1. JAK/STAT dráha je kľúčová a zodpovedá za normálnu hematopoézu, inflamačné a imunitné procesy (16, 17)



JAK (Janus kinasa)/STAT (signal transducers and activators of transcriptions) signalizačná dráha – kľúčová v patogeneze MF

Šesťdesiatjeden rokov od klinicko-patofyziologických poznatkov Wiliama Damesheka o spoločnej povahe myeloproliferatívnych ochorení (CML, PV, ET, PMF) je známa klonálna povaha MPN. MF je dôsledkom získaných mutácií, vznikajúcich v hematopoetickej kmeňovej bunke s následnou poruchou signalizácie v kľúčovej JAK/STAT dráhe, so vznikom klonálnej myeloproliferácie a abnormálnej cytokínovej expresie (5).

Objavenie mutácie v Janus kináze 2 (JAK2V617F) alebo MPL (MPL W515L/K) malo za následok rýchly vývoj poznatkov o patogeneze ochorenia s MPN asociovanej MF.

V prípade PMF je frekvencia výskytu JAK2V617 mutácie asi v 60 % (6). Iné somatické mutácie zahŕňajúce TET2, CBL, ASXL-1, IDH1/IDH2, LNK, E ZH sa opisujú v literatúre u pacientov s MPN asociovanej MF. Ich úloha na fenotype ochorenia má v porovnaní s mutáciou JAK2 veľmi malý význam.

Hlavnou molekulovou charakteristikou ochorenia zostáva somatická mutácia JAK2 V617F. Približne 30 % pacientov nemá žiadne dokázateľné mutácie alebo cytogenetické abnormality (7), preto samotná mutácia zrejme nie je bezprostredná príčina ochorenia, ale prispieva k jeho existencii.

Dysregulácia JAK/STAT dráhy, bez ohľadu na mutačný stav, poskytuje kľúč na pochopenie patofyziológie MPN. JAK2 tyrozínkinázová aktivita je liečebný cieľ a odštartovala vývoj účinných a selektívnych JAK inhibítorov.

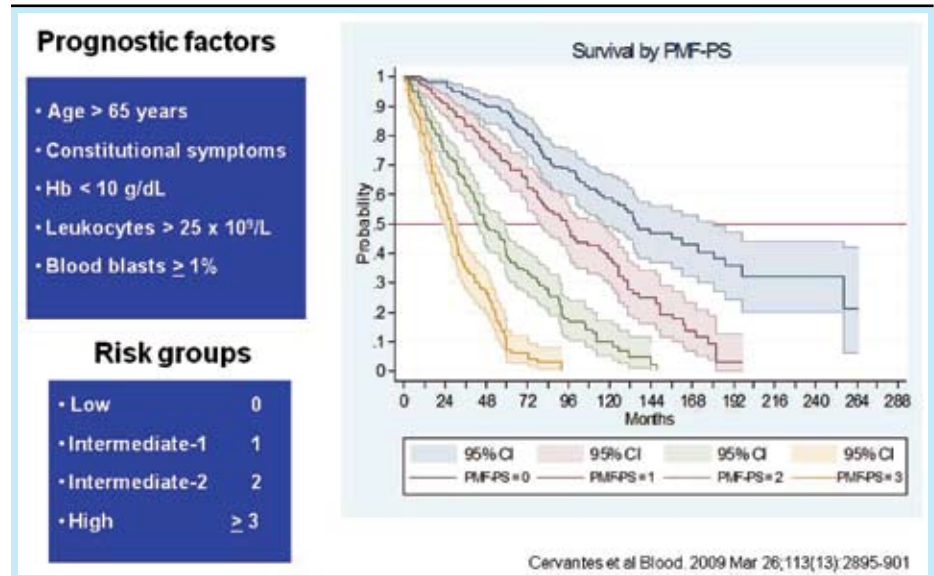
Klasifikácia, klinická manifestácia, riziková stratifikácia

V súlade s klasifikáciou Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2008 primárna myelofibróza (PMF) alebo fenotypovo podobné ochorenia vyvinuté v prostredí polycytémie vera (post – PV MF) či esenciálnej trombocytémie (post – ET MF) patria do skupiny myeloproliferatívnych neoplázií (MPN) Ph negatívnych (Ph-) (8). Medzinárodne akceptovaná klasifikácia WHO spočíva v tzv. multiparametrickom princípe, ktorého podstatou je korelácia morfológie nádorových buniek s klinickými údajmi, klinickou manifestáciou ochorenia s výsledkami laboratórných a genetických vyšetrení (9).

Klonálna štruktúra MPN a schopnosť transformácie do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) je zohľadnená aj v označení *neoplázie*, odporúčanom WHO.

Približne 25 % pacientov s dg MPN asociovanej myelofibrózy je asymptomatických.

Obrázok 2. Nový prognostický skórovací systém (IPSS) pre pacientov s PMF



Vo väčšine prípadov však ochorenie interferuje s kvalitou života a so sociálnymi aktivitami pacienta. Najčastejšie príčiny smrti sú infekcie, krvácanie, trombotické príhody, portálna hypertenzia a leukemická transformácia (10).

Pre pacientov s plne rozvinutým fenotypom MPN asociovanej myelofibrózy je charakteristické prehĺbenie remodelácie architektúry kostnej drene fibrózou, porucha hemopoézy, mobilizácia a extramedulárna hematopoéza, v slezine a pečeni. Tieto zmeny vyúsťia do anémie, splenomegálie, leukoerytoblastového obrazu a možnej neutropénie a trombocytopenie (2).

PMF je vo svojich prejavoch a vývoji heterogénne ochorenie. Časť pacientov umiera krátko po diagnóze, iní prežívajú dve desaťročia a dlhšie. Variabilita v prežívaní, potreba jej odhadu a výberu správnej liečby otvára omnoho väčší výber spoľahlivých prognostických faktorov. Medzinárodný prognostický skórovací systém (IPSS), ktorý posudzuje 5 rizikových faktorov, odhadujúc možnosti pacientovho prežitia v čase diagnózy, bol navrhnutý medzinárodnou pracovnou skupinou pre výskum a liečbu myelofibrózy – International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG –MRT) už v roku 2009 (obrázok 2). Posudzované faktory sú: vek > 65 rokov, hodnota hemoglobínu < 100 g/l, počet leukocytov > 25 x 10⁹/l, cirkulujúce blasty ≥ 1 % a prítomnosť konštitučných príznakov. Prítomnosť 0, 1, 2 a ≥ 3 negatívnych faktorov sa hodnotí ako nízke, stredné 1, stredné 2, vysoké riziko s mediánom prežitia od 11,3; 7,9; 4 až 2,3 roka (11).

IPSS bol neskôr modifikovaný na Dynamic IPSS (DIPSS) používaný v ktoromkoľvek priebehu

ochorenia (12). DIPSS dopĺňajú aj o 3 nové nezávislé faktory, potreba transfúznej liečby, počet Tr > 100 x 10⁹/l a nepriaznivý karyotyp, komplexné alebo dve abnormality + 8,-7/7q-, i(17q), inv(3), -5(5q-12p- alebo 11q23 rearanžment (8). DIPSS – plus faktory sa používajú na definovanie skupiny s nízkym rizikom (žiadny rizikový faktor), intermediárnym 1 (1 rizikový faktor), intermediárnym 2 (2 alebo 3 rizikové faktory) a s vysokým rizikom (≥ 4 rizikové faktory) s mediánom prežitia od 15,4; 6,5; 2,9 a 1,3 roka (12).

IPSS skóre predstavuje nástroj na výber vhodného liečebného postupu, a to rozhodnutím medzi transplantačnou a netransplantačnou liečbou.

Liečba prispôbená riziku ochorenia

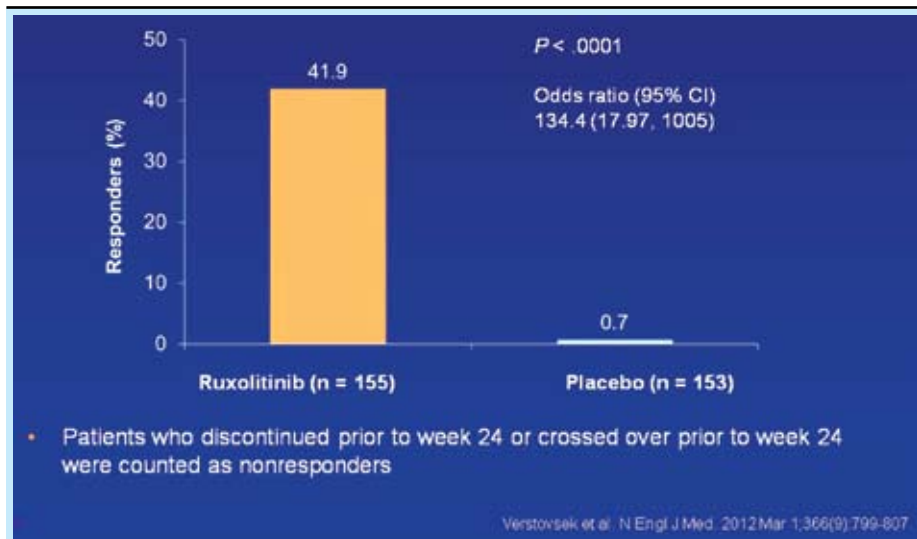
Pacient v nízkom a strednom 1 riziku (low, intermediate -1)

Medián prežitia v tomto štádiu ochorenia sa pohybuje od 6 do 15 rokov, u pacientov mladších ako 65 rokov aj dlhšie. Z tohto dôvodu nie je odôvodnená indikácia ATPKB v tejto skupine pacientov s ohľadom na asociovanú mortalitu a morbiditu ATPKB (5). O dlhodobej bezpečnosti experimentálnej liečby máme limitované údaje, preto v kategórii nízke riziko a intermediárne riziko 1 sa preferuje stratégia „watch and wait“ bez prihladnutia na vek pacienta.

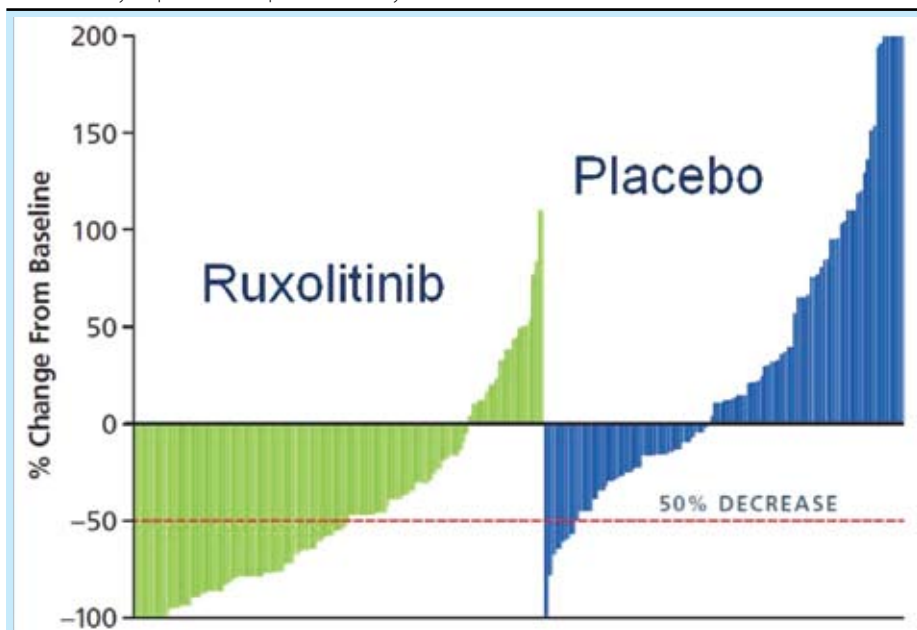
Intermediate 2 – high risk

V tejto skupine pacientov nás pokročilosť ochorenia a jeho symptomatológia oprávňuje na liečebnú intervenciu. Z liečebných možností – konvenčná medikamentózna liečba (liečba anémie, hydroxyurea, interferón alfa, anaboliká, alkylačné látky), splenektómia, rádioterapia, allo SCT alebo experimentálna liečba.

Obrázok 3. COMFORT-1. Primárny cieľový ukazovateľ – podiel pacientov, u ktorých došlo k $\geq 35\%$ redukcii objemu sleziny v 24. týždni



Obrázok 4. COMFORT-1. Sekundárny cieľový ukazovateľ – podiel pacientov s $\geq 50\%$ zníženým skóre celkových príznakov v porovnaní s východiskovou hodnotou



Alogénna transplantácia periférnych kmeňových buniek

ATPKB – jediná liečebná kuratívna modalita s dosiahnutím regresie fibrózy drene navodením molekulovej remisie, normalizáciou veľkosti sleziny, odstránením príznakov súvisiacich s MF, úpravou parametrov periférnej krvi.

O jej výsledku však rozhoduje celý rad faktorov a sprevádza ju riziko mortality alebo chronickej morbidity (reakcia štepu proti hostiteľovi, graft versus host disease GVHD). ATPKB sa neodporúča v skupine pacientov s PMF s nízkym a stredným rizikom. Možná indikácia ATPKB je u pacientov s vysokým rizikom pod 65 rokov, ktorí majú dostupného darcu a pravdepodobnosť vzniku závažných komplikácií neprevyšuje riziko mortality MF (14).

Experimentálna liečba, JAK inhibítory

JAK inhibítory, ATP mimetiká, histón deacetylázové inhibítory, hypometylačné látky sa stali predmetom klinických štúdií v liečbe MF. Práve JAK inhibítormi, ich efektívnosťou a toxicitou sa venuje najväčšia pozornosť.

Ruxolitinib

Ruxolitinib (INCB018424) je zástupca selektívnych inhibítorov Janusových kináz JAK1 a JAK2. Funguje ako inhibícia signalizácie cytokínov (small cell – signalling protein molecules) a rastových faktorov, ktoré využívajú JAK1 a JAK2 ako signálnu dráhu. Obmedzuje rast nádorových buniek a kontroluje aktivitu cytokínov podieľajúcich sa na hypermetabolickom stave pri MF.

Ruxolitinib je prvý JAK inhibítor overený v klinických štúdiách u pacientov s MF.

Od 23. 8. 2012 je ruxolitinib prvý JAK inhibítor schválený a odporúčaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) pre liečbu dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou, myelofibrózou po polycytémii vera alebo MF po esenciálnej trombocytmii. Problémom zostáva nedostatočná selektivita proti JAK2 kináze. Na druhej strane nedostatok selektivity poskytuje výhodu – JAK2 inhibítory sú porovnateľne účinné aj u pacientov bez mutácie JAK2 génu (1).

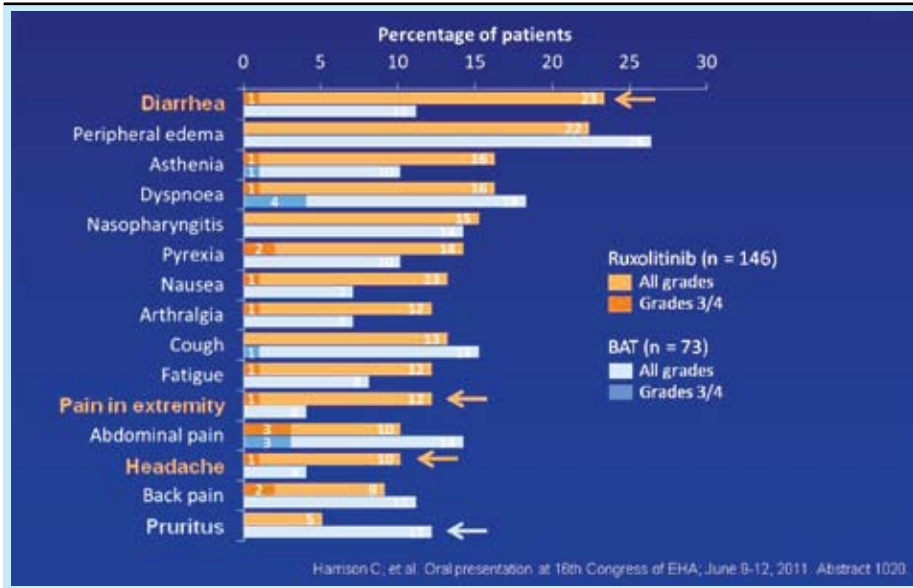
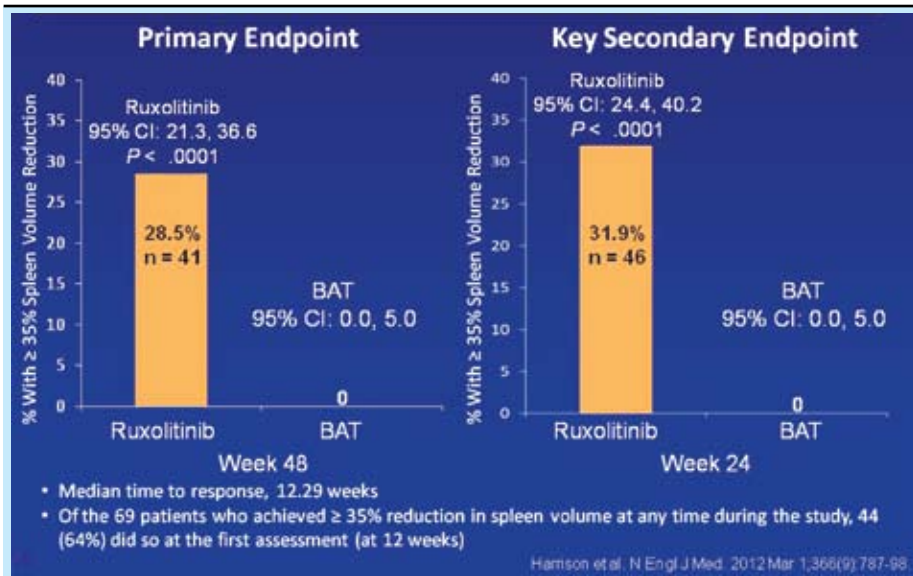
Schváleniu predchádzali dve separátne randomizované štúdie s názvom **CO**ntróled **MY**eloFibrosis Study with s **O**ral JAK inhibitor **T**reatment (COMFORT)-1 a COMFORT-2, zamerané na problémy pacientov s MF vrátane splenomegálie a príznakov asociovaných s MF (15).

COMFORT-1 (august 2009 – január 2011), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, zameraná na hlavné ťažkosti pacientov s PMF (splenomegália a príznaky súvisiace s MF). V štúdiu bolo zahrnutých 309 pacientov s IPSS (20) vysoké (high) alebo stredné 2 (intermediate - 2) MF, 50 % PMF, 31 % post PV a 18 % post ET MF (14).

Vstupné kritériá boli nasledovné: ≥ 5 cm palpovateľná slezina a $\geq 100 \times 10^9/l$ hodnota trombocytov. Randomizované usporiadanie pacientov bolo do skupiny s placebom ($n = 154$) alebo ruxolitinibom ($n = 155$). Dávkovanie bolo 15 mg v dvoch denných dávkach pri počte trombocytov (Tr) $100 - 200 \times 10^9/l$ alebo 20 mg v dvoch denných dávkach ($Tr > 200 \times 10^9/l$). Primárne sledovaným ukazovateľom štúdie bolo dosiahnutie najmenej 35 % redukcii objemu sleziny meranej magneticou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT) v 24. týždni (obrázok 3).

Ako sekundárne ukazovatele sa sledovali: udržanie odpovede redukcii objemu viac ako 35 % oproti východiskovému stavu u pacientov randomizovaných do aktívnej liečby a podiel pacientov s viac ako 50 % redukciiu príznakov ochorenia od začiatku randomizácie do 24. týždňa (14) (obrázok 4).

Výsledky COMFORT-1, po prvý raz publikované v roku 2011, priniesli prevrpenie. Pokles objemu sleziny sa dosiahol u 41,9 % aktívne liečených pacientov v porovnaní s 0,7 % pacientov liečených placebom ($p < 0,001$). Medián sledovania bol 32,2 týždňa. Šesťdesiatšesť percent pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, mali pretrvávanie odpovede aj s odstupom 48 týždňov. Ústup príznakov sprevádzajúcich MF (únava, abdominálny dyskomfort, bolesti pod rebrovým oblúkom, pocit plnosti, bolesti svalov a kostí, svrbenie, nočné potenie) sa dosiahol v 24. týždni u 45,9 % pacientov v porovnaní s minimálnymi 5,3 % zo skupiny placeba ($p < 0,001$).

Obrázok 5. Prejavu nehematologickej toxicity ruxolitiniibu**Obrázok 6.** COMFORT-2. Primárny a sekundárny cieľový ukazovateľ

V skupine osôb liečených ruxolitiniibom bol zaznamenaný aj nižší počet úmrtí, a to 13 vs. 24 (HR: 0,50; 95 % CI: 0,25 – 0,98; $p = 0,04$).

Z vedľajších účinkov v zmysle hematologickej toxicity sa pozorovala anémia (stupeň 3 a 4) hlásená signifikantne častejšie v skupine liečiva (45,2 % vs. 19,2 placebo %) a trombocytopenia (12,9 % vs. 1,3 %). Potreba hemosubstitučnej liečby pri ruxolitiniibe bola dokumentovaná v 60 %, v skupine s placebom v 38 %.

Počet chorých, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov, bol v oboch skupinách porovnateľný.

Z prejavov nehematologickej toxicity ruxolitiniibu sa najčastejšie udávala únava, hnačky, dyspnoe, nauzea, závraty (obrázok 5).

Výsledky COMFORT-1 ukázali ruxolitiniib ako efektívny, dobre tolerovaný a vhodný na liečbu myelofibrózy.

COMFORT-2 bola štúdia vedená v 56 centrách v Európe. Dvestodevätásť pacientov s IPSS vysoké riziko (49 %) alebo intermediárne – 2 riziko (51 %) MF (53% PMF, 31 % post – PV MF a 16 % post ET MF). Randomizované rozdelenie do ramena najlepšej dostupnej liečby (best available therapy BAT; $n = 73$) a do ramena ruxolitiniib ($n = 146$). Najlepšie dostupná liečba bola zastúpená okrem iného hydroxyureou, chemoterapiou a glukokortikoidmi (obrázok 6).

Vstupné kritériá a dávkovanie liekov boli totožné ako v COMFORT-1. Primárne sledovaný ukazovateľ dosiahnutie najmenej 35 % redukcie objemu sleziny v 48. týždni. Sekundárne sledované ukazovatele boli prežívanie bez transformácie do akútnej leukémie (leukemia free survival), celkové prežívanie (overall survival) a prežívania bez progresie ochorenia (progression free survival), určenie podielu pacientov, ktorí dosiahli redukciu

objemu sleziny v porovnaní s východiskom do 24. týždňa a trvanie ich odpovede. V neposlednom rade sa pozornosť venovala aj zmenám v histopatológii kostnej drene (15).

V 48. týždni dosiahlo 28,5 % aktívne liečených pacientov ≥ 35 % redukciu objemu sleziny v porovnaní s 0 % pacientov dostávajúcich najlepšiu dostupnú liečbu ($p < 0,001$).

Zodpovedajúce hodnoty v 24. týždni boli 32 % a 0 % ($p < 0,001$). Na konci 48. týždňa sa priemerná dĺžka sleziny hodnotená palpačne znížila o 56 % v skupine aktívne liečených v porovnaní iba s 4 % v skupine najlepšie dostupnej liečby.

Medián trvania odpovede sa nedosiahol. Osemdesiat percent pacientov si naďalej udržiava klinickú odpoveď pri 12-mesačnom mediáne sledovania. Podobne ako v COMFORT-1 sa pozoroval hematotoxický efekt ruxolitiniibu, trombocytopenia (44,5 % vs. 9,6 %) a anémia (40,4 % vs. 12,3 %). Trombocytopenia bola vo všeobecnosti reverzibilná po vysadení lieku, eventuálne po redukcii dávky. V manažmente anémie nedošlo ku komplikáciám, v niektorých prípadoch bola použitá stimulácia erythropoetínom bez toho, aby sa slezina zväčšila.

Iba u jediného pacienta došlo k prerušeniu liečby z dôvodu trombocytopenie.

V oboch ramenách sa nepozorovalo rozdielne prežívanie (2,7 % úmrtí pre ruxolitiniib a 4,1 % pre BAT). V marci 2011 odznali závery 3. fázy klinickej štúdie COMFORT-2 v zmysle významnej prevahy JAK1 a JAK2 inhibítora nad BAT. Ruxolitiniib dosahuje rýchlu redukciu splenomegálie (v 24. a 48. týždni). Priaznivý vplyv na kvalitu života sa prejavil nástupom redukcie zhoršujúcich príznakov ochorenia už v 8. týždni užívania lieku.

Redukcia splenomegálie a symptómov asociovaných s ochorením navodená ruxolitiniibom viedla k zmene hladín cytokínov zodpovedajúcich za fenotyp MF.

V kontraste skupina pacientov na tzv. BAT mala vzostup objemu sleziny a zhoršenie príznakov ochorenia. V aktuálnej analýze nebola pozorovaná žiadna výhoda v prospech celkového prežívania; asi 25 % pacientov zaradených do skupiny BAT prešlo na liečbu ruxolitiniibom. Limity v interpretácii sledovania prežívania sú dané aj nepresnými údajmi pacientov v skupine BAT.

Záver

Hlavným cieľom manažmentu pacienta s MF je stratifikácia a následne výber liečby prispôbenej rizikám zodpovedajúcim štádiu ochorenia. MF asociovaná s MPN je heterogénne ochorenie, individuálne príznaky pacienta definujú jeho klinické potreby a liečba musí byť „šitá na mieru“. Pacienti, u ktorých nie je navrhovaná ATPKB, by

mali byť zaradení do experimentálnej liečby, ktorej cieľom je predĺžiť a skvalitniť život pacienta a spomaliť progresiu ochorenia. S odstupom 6 rokov od objavu mutácie JAK2 máme k dispozícii prvý JAK inhibítor pre pacientov s myelofibrózou. Ruxolitinib nemožno porovnávať s revolučnými selektívnymi inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) pri liečbe chronickej myelocytovej leukémie. Jeho úloha v ovplyvnení priebehu MF sa javí zložitejšie, pretože žiadne z doteraz známych mutácií pri bcr/abl negatívnych MPN nie sú špecifické alebo patogeneticky významné ako pri bcr/abl pozitívnej MPN.

Kontinuálna liečba ruxolitinibom výrazne redukuje splenomegáliu, jeden z najzávažnejších a ťažko vnímaných príznakov pokročilej MF, docielením ústupu príznakov ochorenia zlepšuje kvalitu života pacientov s MF. Ruxolitinib je excelentný kandidát na kombinovanú experimentálnu liečbu (napríklad s azacitidínom) a v rámci klinických štúdií sa stáva súčasťou prípravy pacienta na ATPKB. Nevyhnutnosťou sú však dlhodobé sledovania jeho efektivity a toxického profilu. Už v tejto chvíli však môžeme konštatovať, že výsledky klinických skúšaní ruxolitinibu poskytujú veľa dôvodov na optimizmus.

Literatúra

1. Mesa RA, Green A, Barosi G, et al. MPN – associated myelofibrosis (MPN-MF). *Leuk Res* 2010 [Epi ahead of print].
2. Barosi G, et al. Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin*. July 2011; 12(10): 1597–1611.
3. Kreft A, Buche G, Ghalibafian M, Buhr T, Fischer T, Kirkpatrick CJ. The incidence of myelofibrosis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and chronic idiopathic myelofibrosis: A retrospective evaluation of sequential one marrow biopses. *Acta Haematol* 2005; 113: 137–144.
4. Kvasnicka and Thiele. Prodromal myeloproliferative neoplasms: the 2008 WHO classification. *AM J Hematol* 2010; 85: 62–69.
5. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011; 117(13): 3494–3504.
6. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK 2 mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007; 110: 4030–6.
7. Klampff T, Harutyunyan A, Berg T, et al. Genome integrity of myeloproliferative neoplasms in chronic phase and during disease progression. *Blood* 2011; 118: 167–176.
8. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22(1): 14–22.
9. Marcinek J, Burjanivová, Plank L. Biopsia kostnej drene pri myeloproliferatívnych neopláziách – potreba či prežitok. *Oncologie* 2012; 6(3): 138–142.
10. Barbui T, Carrobbio A, Cervantes F et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010; 115: 778–82.
11. 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: 2895–901.
12. 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.
13. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from european leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761–770.
14. Verstovsek S, Mesa R, Gotlid J, Levy SR, et al. A double – blind, placebo – controlled trial of ruxolitinob for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 799–807.
15. Harrison Claire, Kiladjan JJ, Haifa K, Gisslinger H et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787–98.
16. Levine RL, et al. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(9): 673–683.
17. Vainchenker W, et al. *Semin. Cell Dev Biol* 2008; 19(4): 385–393.

MUDr. Antónia Hatalová

Klinika hematológie a transfúziológie
LF UK, SZU a UN Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
hatalova.antonina@gmail.com



- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- Slovenská chemoterapeutická spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni XLIX. ročník



18. – 19. október 2012
Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

Organizátor

Ing. Monika Liedlová
SOLEN, s. r. o.
Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384
e-mail: kongres@solen.sk
www.solen.sk sekcia
Kongresy a semináre

HLAVNÁ TÉMA

ZRIEDKAVÉ NÁDORY (ORPHAN TUMOR)

HLAVNÍ SPONZORI:



SLOVENSKÁ
CHEMOTERAPEUTICKÁ
SPOLOČNOSŤ

Podujatie bude ohodnotené 13 CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION