

# Ph negativní myeloproliferativní neoplázie na českých hematologických centrech – analýza dat MIND

## Ph negative myeloproliferative neoplasms in Czech haematological centres – MIND analysis

Podstavková N.<sup>1</sup>, Weinbergerová B.<sup>1</sup>, Palová M.<sup>2</sup>, Hluší A.<sup>2</sup>, Bělohávková P.<sup>3</sup>, Brejcha M.<sup>4</sup>, Stejskal L.<sup>5</sup>, Křístková Z.<sup>6</sup>, Nečasová T.<sup>6</sup>, Hurdálková K.<sup>6</sup>, Panovská A.<sup>1</sup>, Brychtová Y.<sup>1</sup>, Červinek L.<sup>1</sup>, Horáčková M.<sup>1</sup>, Král Z.<sup>1</sup>, Žák P.<sup>3</sup>, Faber E.<sup>2</sup>, Doubek M.<sup>1</sup>, Mayer J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>3</sup> 4. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

<sup>5</sup> Klinika hematooonkologie LF OU a FN Ostrava

<sup>6</sup> Institut biostatistiky a analýz s.r.o., spin-off společnost MU Brno

**SOUHRN: Úvod:** Databáze MIND (*Myeloproliferative Neoplasia Database*) vznikla v květnu 2013 pod záštitou České leukemické skupiny pro život a sbírá data od pacientů s Ph negativními myeloproliferativními neopláziami (Ph-MPN) sledovaných v participujících českých hematologických centrech. Cílem této práce je analýza zadaných dat pacientů a jejich srovnání s publikovanými mezinárodními výsledky. **Materiál a metodika:** Retrospektivní neintervenční multicentrická analýza byla provedena u celkem 641 validních pacientů s Ph-MPN zadaných do databáze MIND v období 2013–2020. Hodnocena byla data týkající se epidemiologie, diagnostiky, léčby a prognózy. **Výsledky:** Medián sledování pacientů v souboru byl 35 měsíců. Nejvíce byla zastoupena pravá polycytémie, PV (34 %), primární myelofibróza, PMF (31 %) a esenciální trombocytémie, ET (22 %). Z doprovodných příznaků se při stanovení diagnózy nejčastěji vyskytovaly únava (52 %), noční pocení (32 %), snížená aktivita (30 %) a svědění kůže (27 %). Splenomegalie byla přítomna u více než poloviny pacientů s PMF (54 %). Mutace *JAK2 V617F* byla zachycena u 90 % PV, 65 % PMF a 62 % ET; mutace *CALR* u 22 % ET a 16 % PMF. Cytogenetické abnormality byly pozorovány signifikantně frekventněji u PMF a PV oproti ET (17 a 15 vs. 3 % vyšetřených pacientů;  $p \leq 0,005$ ). Nejčastější komplikace v době diagnózy představovaly trombotické (22 %) a krvácivé příhody (10 %) bez signifikantního rozdílu četnosti mezi typy Ph-MPN ( $p > 0,017$ ). U PV byla v 1. i 2. linii léčby nejčastěji podávána hydroxyurea (72 a 65 %), u ET v obou liniích anagrelid (52 a 82 %), u PMF v 1. linii hydroxyurea (70 %) a ve 2. linii ruxolitinib (30 %). Leukemická transformace byla zachycena u 3 % Ph-MPN, a to pouze u MF (10 %). Zemřelo celkem 17 % případů, nejvíce PMF (53 %). Medián celkového přežití nebyl dosažen u ET, na rozdíl od nejkratšího mediánu u sekundární MF (2,5 roku). U PMF měly nejnižší celkové přežití skupiny pacientů s vyšším věkem, vyšším IPSS a s mutací *JAK2 V617F*. **Závěr:** Potvrdili jsme četný výskyt symptomů zhoršujících kvalitu života pacientů s Ph-MPN. Cytogenetické abnormality byly sledovány výrazně častěji u pacientů s PMF a PV oproti ET. Trombotické a krvácivé události v době diagnózy provázely stejně frekventně PV, ET i PMF. Nejdéle přežívali pacienti s PV, zato u pacientů s MF byly pozorovány nejčastější leukemické transformace a nejnižší křivka přežívání. Vyšší věk, vyšší IPSS a přítomnost mutace *JAK2 V617F* se projeví jako faktory asociované s horším přežíváním pacientů s PMF.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Ph negativní myeloproliferativní neoplázie – primární myelofibróza – pravá polycytémie – esenciální trombocytémie – databáze MIND – epidemiologie – diagnostika – léčba – prognóza

### ÚVOD

Ph negativní myeloproliferativní neoplázie (Ph-MPN) představují heterogenní skupinu vzácných onemocnění s incidencí 1–2/100 000 obyvatel [1]. Postihují hematopoetickou kmenovou buňku s následnou nekontrolovanou prolifera-

rací buněk myeloidní krevní řady, která se projevuje zvýšenou tvorbou funkčních erytrocytů, trombocytů a/nebo granulocytů [2]. Do této skupiny řadíme tři nejčastěji se vyskytující onemocnění – pravou polycytémii (PV), esenciální trombocytémii (ET) a primární myelo-

fibrózu (PMF) [3]. Na patogenezi jejich vzniku se podílí porucha regulace dráhy JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), která slouží k přenosu signálu z Janusových kináz na signální přenašeče a aktivátory transkripce [4,5]. Mutace aktivující

**SUMMARY: Background:** Our MIND database was initiated on May 1, 2013, with the primary objective of collecting data from patients with Ph negative myeloproliferative neoplasms (Ph-MPN) in Czech haematological centres. The principal aim was to analyse and compare our patient data with published data. **Patients and Methods:** A total of 641 valid Ph-MPN patients registered in MIND were analysed from 2013 to 2020. Epidemiology, diagnostics, therapy and prognosis were evaluated. **Results:** With a 35-month median follow-up, the most common diagnosis was polycythaemia vera- PV (34%) followed by primary myelofibrosis, PMF (31%) and essential thrombocythemia, ET (22%). At the time of diagnosis, patients suffered mostly from fatigue (52%), night sweats (32%), weakness (30%) and itching (27%). Splenomegaly occurred in more than half of PMF patients (54%). The *JAK2 V617F* mutation was present in 90% of PV, 65% of PMF and 62% of ET, respectively. The *CALR* mutation was found in 22% of ET and 16% of PMF, respectively. Cytogenetic abnormalities were significantly more frequently documented in both PMF and PV compared to ET (17 and 15 vs. 3% of examined patients, respectively;  $P \leq 0.005$ ). Thrombosis (22%) and bleeding (10%) were the most common complications at diagnosis with no significant difference in frequency among PV, ET, and PMF, respectively ( $P > 0.017$ ). In PV, hydroxyurea was the most frequently used drug as both 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line treatment (72 and 65%, respectively). Anagrelide was used in both lines in ET (52 and 82%, respectively) and hydroxyurea was used as 1<sup>st</sup> line treatment with ruxolitinib as 2<sup>nd</sup> line treatment in PMF (70 and 30%, respectively). Leukemic transformation was detected in 3% of Ph-MPN and only in MF (10%). 17% of our patients died, most from PMF (53%). Median overall survival was not attained in ET, contrasting with the lowest median in secondary MF (2.5 years). In PMF, median overall survival was decreased by dotage, higher IPSS, and *JAK2 V617F* mutation presence. **Conclusion:** We have recognized a recurring definitive frequency of symptoms that exacerbate patient quality of life. A higher incidence of additional cytogenetic abnormalities was recorded more frequently with both PMF and PV compared to ET. During diagnosis, thrombotic and bleeding events were present with no significant difference in frequency among PV, ET, and PMF. Overall survival median was the longest in PV, compared to MF with the most frequent leukemic transformations and the lowest survival. In PMF, higher age, higher IPSS and *JAK2 V617F* presence were shown as factors shortening survival.

**KEY WORDS:** Ph negative myeloproliferative neoplasms – primary myelofibrosis – polycythaemia vera – essential thrombocythemia – MIND database – epidemiology – diagnostic – treatment – prognosis

tuto dráhu, tzv. „driver mutace“, zodpovídají za fenotyp onemocnění [6]. Dominantně se jedná o mutaci *JAK2 V617F*, která je přítomna u více než 95 % pacientů s pravou polycytémií a u 50–60 % pacientů s esenciální trombocytémií a primární myelofibrózou [7]. U zbývajících pacientů s ET a PMF nacházíme nejčastěji mutaci v genu pro kalretikulin (*CALR*) a mutaci v genu pro trombopoetinový receptor (*myeloproliferative leukemia virus oncogene* – *MPL*) [7]. Přítomnost těchto mutací se u většiny pacientů navzájem vylučuje, přesto žádná z nich není specifická pro jeden určitý typ Ph-MPN a existuje i malá část pacientů (10–15 %), u kterých není prokázána ani jedna z těchto tří mutací, *JAK2 V617F*, *CALR* a *MPL*, tzv. „triple negativních“ [8]. U části pacientů můžeme kromě těchto somatických mutací najít spektrum dalších tzv. přídatných genetických změn, které nejsou specifické pouze pro Ph-MPN a jejich přítomnost má vliv především na celkovou prognózu onemocnění, např. *ASXL1* (additional sex-combs-like 1), *TET2* (*TET oncogene family member 2*) nebo *SRSF2* (*serine/arginine-rich splicing factor 2*) [2,9].

Skupinu Ph-MPN pojí kromě společné patogeneze obdobný klinický obraz (konstituční symptomy a splenomegalie), zvýšený výskyt trombotických a krvácivých komplikací a riziko fibrotické a leukemické transformace [2,10]. Cílem správně vedené terapie je prevence vzniku těchto příhod snižujících celkovou dobu přežití. V zásadě je důležité přesné odlišení jednotlivých typů Ph-MPN na základě kombinace molekulárně-biologického a histologického vyšetření kostní dřeně s cílem stanovení rizika progresu do myelofibrózy a sekundární leukémie a následné volby odpovídající léčebné strategie [2,9].

*Myeloproliferative Neoplasia Database* – „MIND“, představuje databázi určenou pro sběr dat od pacientů s Ph-MPN sledovaných na participujících českých hematologických centrech. Databáze vznikla v roce 2013 pod záštitou České leukemické skupiny pro život (*the Czech Leukemia Study Group for Life* – *CELL*) ve spolupráci s německou pracovní skupinou *SAL* (*Study Alliance Leukemia*).

Cílem naší práce byla analýza dat pacientů s Ph-MPN zadaných do databáze

MIND a jejich srovnání s doposud publikovanými mezinárodními výsledky.

## MATERIÁL A METODIKA

Provedli jsme retrospektivní multicentrickou neintervenční analýzu dat týkajících se epidemiologie, diagnostiky, léčby a přežívání případů Ph-MPN zadaných do databáze MIND v letech 2013–2020 [11]. Pacienti byli diagnostikováni podle kritérií Světové zdravotnické organizace (*World Health Organisation* – *WHO*) z roku 2016 v celkem 6 participujících českých hematologických centrech (Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Klinika hematologie FN Ostrava a Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň), přičemž pacienti diagnostikovaní před rokem 2016 byli následně taktéž přehodnoceni dle nejnovějších WHO kritérií z roku 2016 [3].

Databáze je členěna do 5 částí, které představují „Vstup“, „Follow-up“, „Terapie“, „Těhotenství“ a „Aktualizace stavu

**Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů s PV, ET a PMF v době diagnózy (n = 641).**

	Pravá polycytémie	Esenciální trombocytémie	Primární myelofibróza
celkový počet pacientů, n	215	141	147
pohlaví, muži, n (%)	104 (48 %)	50 (35 %)	80 (54 %)
pohlaví, ženy, n (%)	111 (52 %)	91 (65 %)	67 (46 %)
věk, medián (min–max), roky	59 (26–85)	55 (20–85)	64 (28–85)
hemoglobin, medián (min–max), g/l	148 (109–234)	143 (96–171)	123 (43–174)
hematokrit, medián (min–max), %	45 (31–73)	41 (28–52)	37 (14–54)
leukocyty, medián (min–max), 10 <sup>9</sup> /l	8 (4–54)	9 (4–23)	10 (2–214)
trombocyty, medián (min–max), 10 <sup>9</sup> /l	355 (81–1 581)	672 (150–2 781)	398 (16–1 498)

ET – esenciální trombocytémie, PMF – primární myelofibróza, PV – pravá polycytémie

pacienta“. Vstupní formulář obsahuje data z doby diagnózy Ph-MPN vč. základních údajů předchorobí, fyzikálního vyšetření a výsledků laboratorních a zobrazovacích vyšetření získaných ze zdrojové dokumentace. Tyto formuláře jsou shodné rovněž pro část „Follow-up“, kde jsou průběžně zaznamenávána data s minimální frekvencí 12 měsíců k hodnocení vývoje stavu onemocnění. Část „Terapie“ zahrnuje detailní data týkající se konkomitantní, specifické a symptomatické léčby, alogenní transplantace krvetvorných buněk, komplikací terapie a hodnocení léčebné odpovědi podle společných kritérií *European Leukemia Net (ELN)* a *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)* [12,13]. Stupeň závažnosti nežádoucích účinků terapie byl hodnocen dle CTCAE verze 5.0. z roku 2017 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [14]. Část databáze „Těhotenství“ obsahuje základní informace o průběhu, komplikacích a terapii MPN v období těhotenství u gravidních pacientek. Poslední formulář „Aktualizace stavu“ zaznamenává aktuální stav sledování pacienta v databázi, poslední podanou léčbu a dosaženou léčebnou odpověď. V případě ukončení sledování pacienta je navíc uveden i důvod.

Součástí databáze je také sledování kvality života nemocných pomocí mezinárodních dotazníků hodnotících jednak subjektivní příznaky (*MPN Symptoms Assessment Form Total Symptom Score* –

MPN-SAF TSS) a kvalitu života (*European Quality of Life five-dimension three-level Questionnaire – EQ-5D-3L*) [15,16]. V rámci vstupních a „follow-up“ formulářů jsou zaznamenávány také komplexní výsledky laboratorních vyšetření periferní krve a kostní dřeně. Stupeň fibrózy biotického vzorku kostní dřeně byl hodnocen dle klasifikace EUMNET (*European Myelofibrosis Network*) [17]. Trombotické riziko u PV bylo posouzeno na základě věku pacienta a trombotické události v anamnéze, u ET podle tzv. „IPSET skóre“ (*International Prognostic Score of Thrombosis in Essential Thrombocytemia*) [18,19]. U PMF bylo určeno riziko progresu onemocnění v době diagnózy na základě IPSS (*International Prognostic Scoring System*) a pomocí DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) v rámci každoročního „follow-up“ [20,21].

Statistické zhodnocení dat bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu, pro analýzy byla použita jako úroveň statistické významnosti  $\alpha = 0,05$ , při mnohonásobném testování byla použita korekce dle Bonfferoniho s úrovní statistické významnosti  $\alpha = 0,017$ . Incidence trombotických příhod a křivky přežití byly počítány jako 1 – kumulativní incidence od data diagnózy. Diagnóza sekundární MF byla hodnocena jako kompetitivní riziko, takže pacienti byli v křivkách hodnoceni jako PV/ET pouze do doby přechodu do sekundární MF. Pro pacienty s prefibrótickou PMF byl přechod do fibrótického stadia PMF po-

važován za kompetitivní riziko, takže tito pacienti byli v křivkách sledování pouze v rámci prefibrótické fáze. Úmrtí bylo považováno jako událost pouze v případech celkového přežití, v ostatních případech jako kompetitivní riziko. Do analýzy přežití byli vzati pouze pacienti s kompletními údaji pro danou konkrétní analýzu.

Databáze MIND byla schválena multicentrickou Etickou komisí (02-290420/EK). Všichni analyzovaní pacienti souhlasili se zařazením do MIND a podepsali informovaný souhlas.

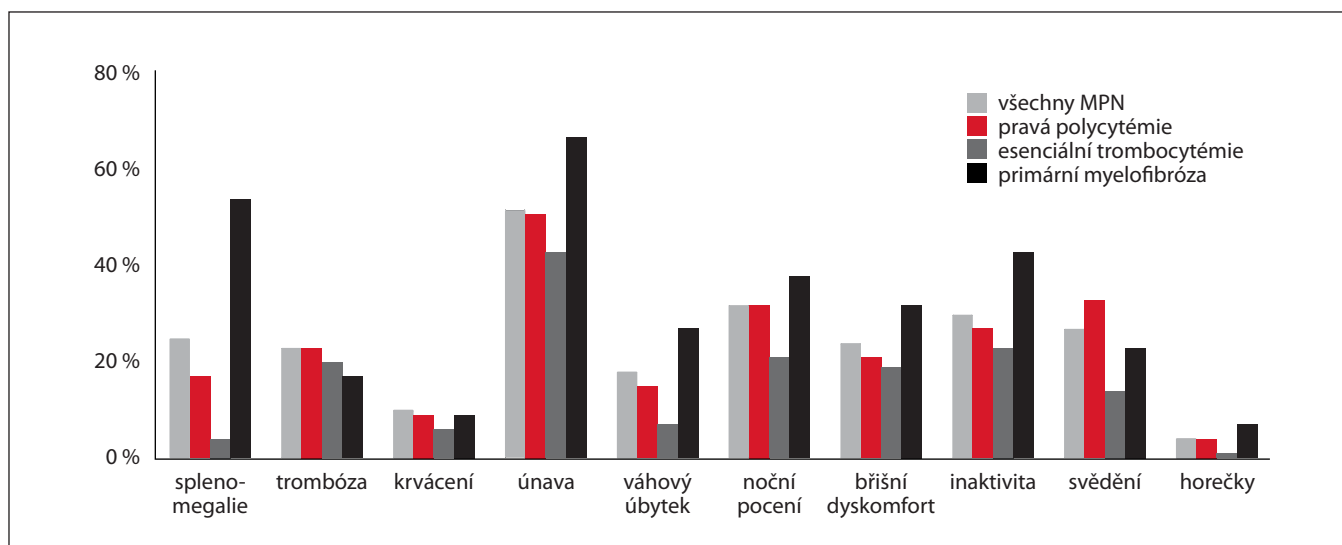
## VÝSLEDKY

Do databáze MIND bylo ve sledovaném období zadáno celkem 11 157 vstupních a „follow-up“ formulářů u celkem 641 pacientů.

### Základní charakteristika pacientů při vstupu do databáze

Nejčastější diagnózu při vstupu do databáze představovala PV (34 %), následovaná fibrótickou fází PMF (23 %), ET (22 %) a prefibrótickou fází PMF (8 %). Ostatní diagnózy tvořily sekundární MF po ET nebo po PV (3 %) a histologicky neurčené a neklasifikovatelné Ph-MPN (10 %).

Základní charakteristiku analyzovaného souboru pacientů s PV, ET a PMF ukazuje tab. 1. Poměr zastoupení mužů a žen se zásadně nelišil ve skupině pacientů s PV a PMF (48 vs. 52 % u PV,  $p = 0,67$ ; 54 vs. 46 % u PMF,  $p = 0,32$ ), ženské pohlaví bylo častěji zastoupeno



**Obr. 1. Výskyt symptomů, splenomegalie a komplikujících událostí v čase diagnózy Ph-MPN zadaných do MIND (n = 641). MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie**

u pacientů s ET (65 vs. 35 %;  $p < 0,05$ ). Medián věku v době diagnózy byl nejvyšší u pacientů s PMF (64 let).

Ze subjektivních příznaků se při stanovení diagnózy nejčastěji vyskytovaly únava (52 %), noční pocení (32 %), snížená aktivita (30 %), svědění kůže (27 %) a břišní dyskomfort (24 %). Oproti pacientům s ET se u pacientů s PMF signifikantně častěji vyskytovala únava (43 vs. 67 %;  $p < 0,05$ ), noční pocení (21 vs. 38 %;  $p < 0,05$ ) a snížená aktivita (23 vs. 43 %;  $p < 0,05$ ), u ostatních průvodních symptomů nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v četnosti výskytu mezi jednotlivými diagnózami. Splenomegalie byla vstupně přítomna u 25 % pacientů ( $n = 161$ ), přičemž v největším procentu byla zachycena u pacientů s PMF (54 %;  $p < 0,017$ ). K nejčastějším komplikacím při stanovení diagnózy patřily trombotické (22 %, 144 případů) a krvácivé (10 %, 61 případů) příhody. Porovnání zastoupení symptomů a splenomegalie u jednotlivých diagnóz je znázorněno na obr. 1.

V následující části analýzy jsme hodnotili data tří nejčastějších Ph-MPN (PV, ET, PMF).

### Molekulárně-genetické a cytogenetické nálezy

Vyšetření mutace *JAK2 V617F* bylo provedeno u celkem 97 % pacientů s PV

( $n = 208$ ), přičemž prokázána byla u 90 % ze všech PV ( $n = 194$ ). Ze čtrnácti *JAK2 V617F* negativních pacientů byla vyšetřena mutace *JAK2* exon 12 u 79 % ( $n = 11$ ) a identifikována byla u 2 z nich (1 % ze všech PV). U esenciální trombocytémie bylo vyšetřeno celkem 139 pacientů (99 %) na přítomnost mutace *JAK2 V617F*, nalezena byla u 62 % všech ET ( $n = 87$ ). Druhá nejčastější mutace u ET byla *CALR* hodnocená u 41 % pacientů ( $n = 58$ ), přičemž detekována byla u 22 % ze všech ET ( $n = 31$ ). Mutace *MPL* byla vyšetřena u 11 % pacientů s ET, nalezena byla u 1 pacienta (1 % ze všech ET). Co se týče PMF, vyšetření mutace *JAK2 V617F* bylo provedeno u 95 % pacientů ( $n = 139$ ), pozitivní nález byl u 65 % ze všech PMF ( $n = 95$ ). Mutace *CALR* byla vyšetřena u 34 % pacientů s PMF ( $n = 50$ ), identifikována byla u 16 % ze všech PMF ( $n = 24$ ) a mutace *MPL* byla hodnocena u 10 % pacientů ( $n = 15$ ), pozitivní byla u 2 % ze všech PMF ( $n = 3$ ). Cytogenetické vyšetření kostní dřeně bylo provedeno u 141 pacientů s PV, 116 pacientů s ET a 86 pacientů s PMF, četnost záchytu abnormálních cytogenetických změn se významně nelišila u PMF oproti PV (17 vs. 15 %;  $p = 0,85$ ). Naproti tomu jsme prokázali signifikantní rozdíl mezi PMF a ET (17 vs. 3 %;  $p < 0,05$ ) a podobně mezi PV a ET (15 vs. 3 %;  $p < 0,05$ ). Nej-

častěji byly pozorovány trizomie chromozomu 8 (14 %,  $n = 5$ ), monozomie chromozomu 7 (3 %,  $n = 1$ ) a komplexní změny karyotypu (5 %,  $n = 2$ ).

### Hodnocení rizika progresu, trombotické a krvácivé komplikace

Více než polovina pacientů s PV (57 %,  $n = 122$ ) byla v čase primární diagnózy ve vysokém trombotickém riziku. Co se týče ET, v době diagnózy bylo IPSET skóre vysoké u 56 % ( $n = 79$ ), střední u 29 % ( $n = 40$ ) a nízké u 15 % pacientů ( $n = 21$ ). V době diagnózy PMF bylo riziko dle IPSS zhodnoceno jako nízké u 29 % ( $n = 28$ ), střední-1 u 34 % ( $n = 33$ ), střední-2 u 23 % ( $n = 22$ ) a vysoké riziko u 14 % nemocných ( $n = 14$ ).

Trombotické komplikace v době před stanovením diagnózy Ph-MPN byly zachyceny u 22 % pacientů s PV ( $n = 49$ ), u 20 % pacientů s ET ( $n = 28$ ) a u 17 % pacientů s PMF ( $n = 25$ ), přičemž jejich četnost se mezi jednotlivými diagnózami signifikantně nelišila ( $p = 0,73$  vs.  $0,38$  vs.  $0,71$ ). Konkrétně venózní trombóza se objevila u 29 % případů, arteriální trombóza u 16 % případů, ischemická cévní mozková příhoda u 15 % případů, plicní embolie u 10 % případů a tranzitorní ischemická ataka v 8 % případů, přičemž u jednoho pacienta se mohlo objevit i více trombotických příhod. Krvácivé

komplikace vykazovalo v době diagnózy 9 % pacientů s PV (n = 20), 6 % pacientů s ET (n = 9) a 9 % pacientů s PMF (n = 13), přičemž jejich četnost se opět mezi jednotlivými diagnózami signifikantně nelišila (p = 0,59 vs. 1 vs. 0,59). Intenzita krvácení byla zaznamenána ve většině případů jako nezávažná (65 %, n = 33), řešená lokálním ošetřením nebo hemostyptiky. Naproti tomu velké krvácení, které si vyžádalo chirurgické ošetření a následnou hospitalizaci, bylo pozorováno u zhruba pětiny všech krvácivých událostí (20 %, n = 10). Stupeň intenzity krvácení nebyl znám u 16 % dokumentovaných případů krvácení (n = 8). U jednoho pacienta mohlo být zaznamenáno i více krvácivých příhod.

### Specifická terapie

První linie cytoredukční terapie byla zahájena u celkem 188 pacientů s PV, přičemž jednoznačně nejčastěji užívaným lékem byla hydroxyurea (72 %, n = 135) a dalšími byly anagrelid (12 %, n = 22) a interferon alfa (10 %, n = 19). Nejlepší dosažená léčebná odpověď byla hodnocena u celkem 69 % pacientů s PV (n = 129), z nichž 74 % (n = 95) dosáhlo stabilního onemocnění, 21 % (n = 27) partiální remise bez histologické verifikace a kompletní remise vč. histologické verifikace byla dosažena pouze u 1 % pacientů (n = 1), kteří byli léčeni interferonem alfa. Druhá linie léčby byla zahájena u 38 % pacientů (n = 71), lék volby představovala opět hydroxyurea, a to buď v monoterapii (24 %, n = 17), nebo v kombinaci s interferonem alfa (24 %, n = 17), případně anagrelidem (17 %, n = 12). Dalším lékem 2. linie byl interferon alfa v monoterapii (11 %, n = 8) a v neposlední řadě u 2 pacientů ropoginterferon alfa-2b, registrovaný od roku 2020 v České republice. Nejlepší dosažená léčebná odpověď ve 2. linii byla hodnocena u 73 % pacientů s pravou polycytémií (n = 52) s efektem stabilního onemocnění u 85 % pacientů (n = 44), partiální remise bez histologické verifikace u 13 % pacientů (n = 7) a progresse onemocnění u 2 % pacientů (n = 1).

Cytoredukční terapie první linie byla zahájena u 110 pacientů s diagnózou ET, nejčastěji byly podávány anagrelid (52 %, n = 57) a hydroxyurea (45 %, n = 49). Nejlepší dosažená léčebná odpověď byla hodnocena u 81 % pacientů (n = 89), z nichž u 74 % (n = 66) se jednalo o stabilní onemocnění, u 25 % pacientů (n = 22) o partiální remise bez histologické verifikace a u 1 % pacientů (n = 1) došlo k progresi onemocnění. Druhá linie terapie byla podávána celkem 38 % pacientů (n = 42), nejčastěji taktéž anagrelid, a to buď samostatně (36 %, n = 15) nebo v kombinaci s hydroxyureou (36 %, n = 15) nebo interferonem alfa (10 %, n = 4). Nejlepší léčebná odpověď byla hodnocena u 83 % pacientů (n = 35), z nich u 86 % pacientů bylo dosaženo stabilního onemocnění (n = 30), u 11 % partiální remise bez histologické verifikace (n = 4) a u 3 % pacientů (n = 1) byla zaznamenána progresse onemocnění.

Celkem 110 pacientů s PMF bylo léčeno cytoredukci, v naprosté většině v 1. linii hydroxyureou (70 %, n = 77), dále anagrelidem (16 %, n = 18) a ruxolitinibem (6 %, n = 7). Nejlepší léčebná odpověď na 1. linii byla vyhodnocena u celkem 60 % pacientů (n = 66), přičemž stabilního onemocnění bylo dosaženo u 61 % pacientů (n = 40), u 9 % (n = 6) klinického zlepšení, u 8 % (n = 5) partiální remise bez histologické verifikace a u 23 % pacientů (n = 15) nemoc zprogrezovala. Druhá linie terapie byla zahájena u 46 % pacientů (n = 51), nejčastěji byl podáván ruxolitinib (30 %, n = 15), hydroxyurea v kombinaci s anagrelidem (18 %, n = 9) a hydroxyurea v monoterapii (14 %, n = 7). Nejlepší léčebná odpověď byla posouzena ve 2. linii u 78 % pacientů (n = 40) a vyhodnocena jako stabilní onemocnění u 45 % (n = 18), klinické zlepšení u 33 % (n = 13), partiální remise bez histologické verifikace u 10 % (n = 4) a progresse byla pozorována u 13 % nemocných (n = 5).

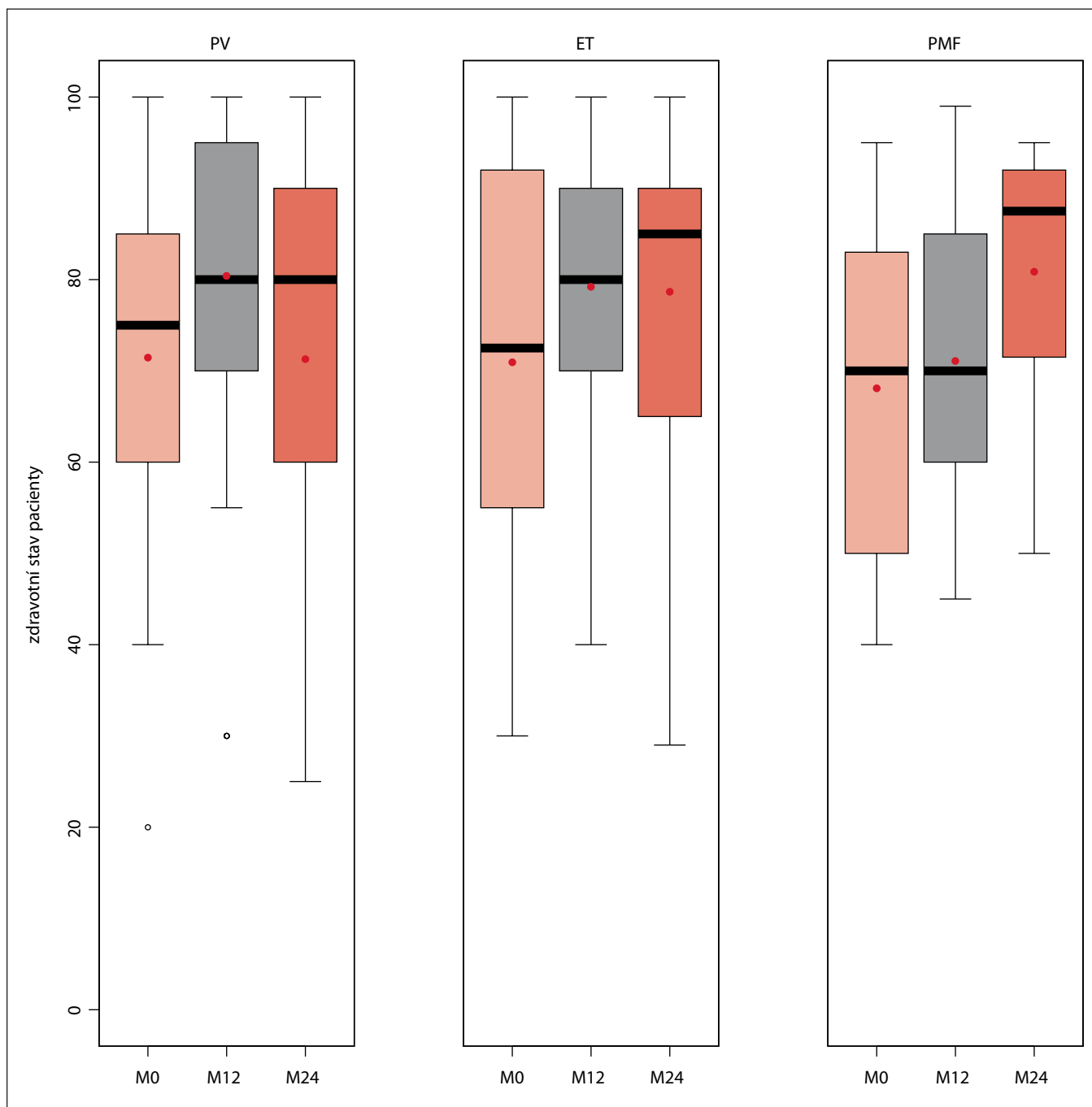
Změna terapie v průběhu sledování byla provedena u 255 (40 %) pacientů, přičemž nejčastějším důvodem byla

u všech 3 typů Ph-MPN toxicita medicace (31 %, n = 79) nebo nedostatečná léčebná odpověď (30 %, n = 77). V průběhu léčby se hematologické nežádoucí účinky vyskytly u 13 % pacientů s PV (n = 28), u 10 % pacientů s ET (n = 14) a 27 % pacientů s PMF (n = 39). Konkrétně u celkem 65 % (n = 53) se jednalo o anémii maximálně stupně 3, u 52 % (n = 42) o trombocytopenii maximálně stupně 4 a u 12 % (n = 10) případů o neutropenii maximálního stupně 3. Nehematologické komplikace cytoredukce byly zaznamenány u 20 % pacientů s PV (n = 44), u 16 % pacientů s ET (n = 22) a u 18 % pacientů s PMF (n = 26). Při terapii hydroxyureou byly pozorovány nejčastěji zažívací potíže stupně 1 (3 %, n = 11) a kožní exantém maximálně stupně 2 (3 %, n = 11). Terapie anagrelidem byla provázena v 5 % krvácením (n = 7), v jednom případě až stupně 4, ve 4 % bolestmi hlavy (n = 6) a taktéž ve 4 % palpitacemi (n = 6) maximálně stupně 2. Léčba interferonem alfa byla v 10 % komplikována flu-like syndromem maximálně stupně 2 (n = 8), v 9 % zažívacími obtížemi maximálně stupně 2 (n = 7) a v 8 % kožním exantémem maximálně stupně 2 (n = 6). Užívání ruxolitinibu doprovázely u 20 % případů infekční komplikace nejvýše stupně 3 (n = 8) a v 5 % (n = 2) kožní nádory, u kterých ale nebyla prokázána přímá souvislost s užíváním ruxolitinibu.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk byla provedena u 3 % pacientů (n = 16), přičemž dominantně se jednalo o pacienty s PMF (75 %, n = 12), zbytek tvořili pacienti se sekundární MF po PV a ET (25 %, n = 4).

### Follow up

V srpnu 2020 byl medián sledování v databázi 35 měsíců a pravidelný „follow-up“ pokračoval u celkem 65 % zadaných pacientů (n = 418). Devadesát případů (17 %) nepokračovalo ve sledování z důvodu úmrtí a 6 % (n = 35) ukončilo účast v databázi na vlastní žádost. Největší procento zemřelých představovali pacienti s PMF (53 %, n = 48). Co se týče dů-



**Obr. 2. Hodnocení kvality života dle dotazníku EQ-5D-3L v průběhu sledování v MIND při vstupu do databáze, na 12měsíčním a 24měsíčním „follow-up“ (n = 503).**

EQ-5D-3L – European Quality of Life five-dimension three-level Questionnaire, ET – esenciální trombocytémie, MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, PMF – primární myelofibróza, PV – pravá polycytémie

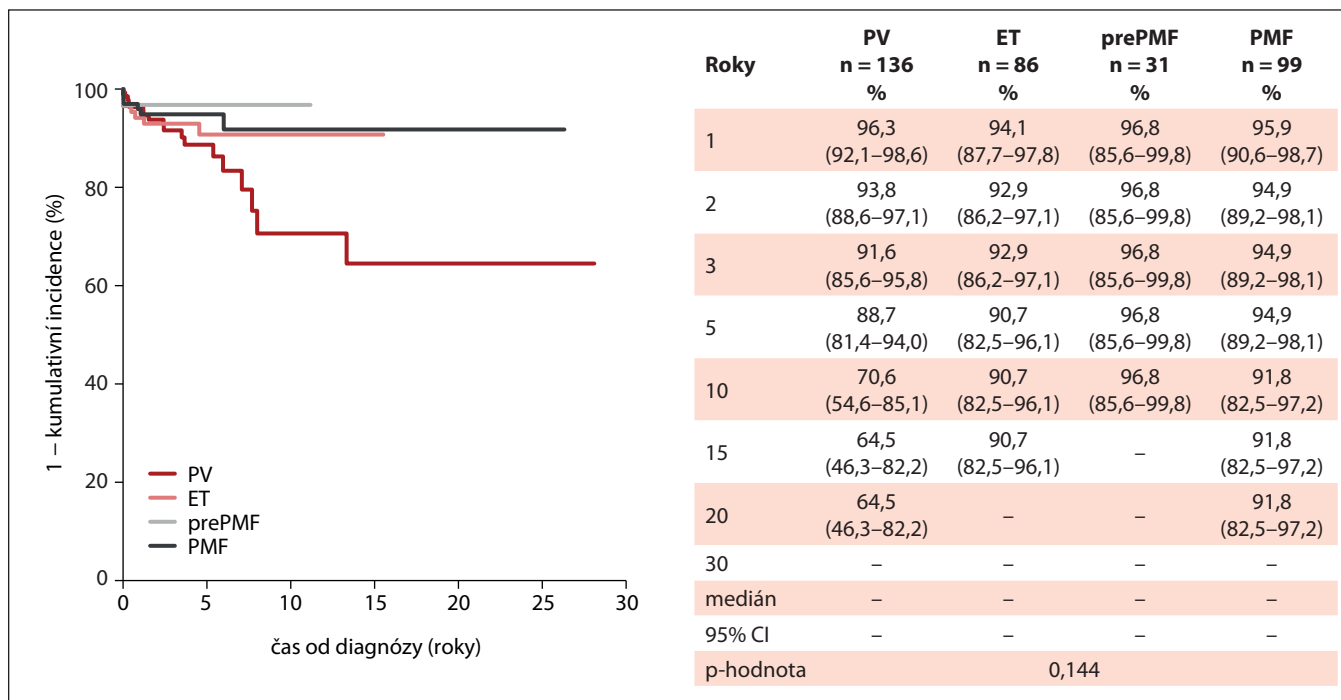
vodu úmrtí pacientů byla u 31 % (n = 28) shledána souvislost s diagnózou Ph-MPN, přičemž jako primární důvod úmrtí byla nejčastěji infekce (29 %, n = 8) nebo progresse základního onemocnění (29 %, n = 8).

U všech tří typů Ph-MPN došlo v průběhu „follow-up“ k postupnému zlepšení

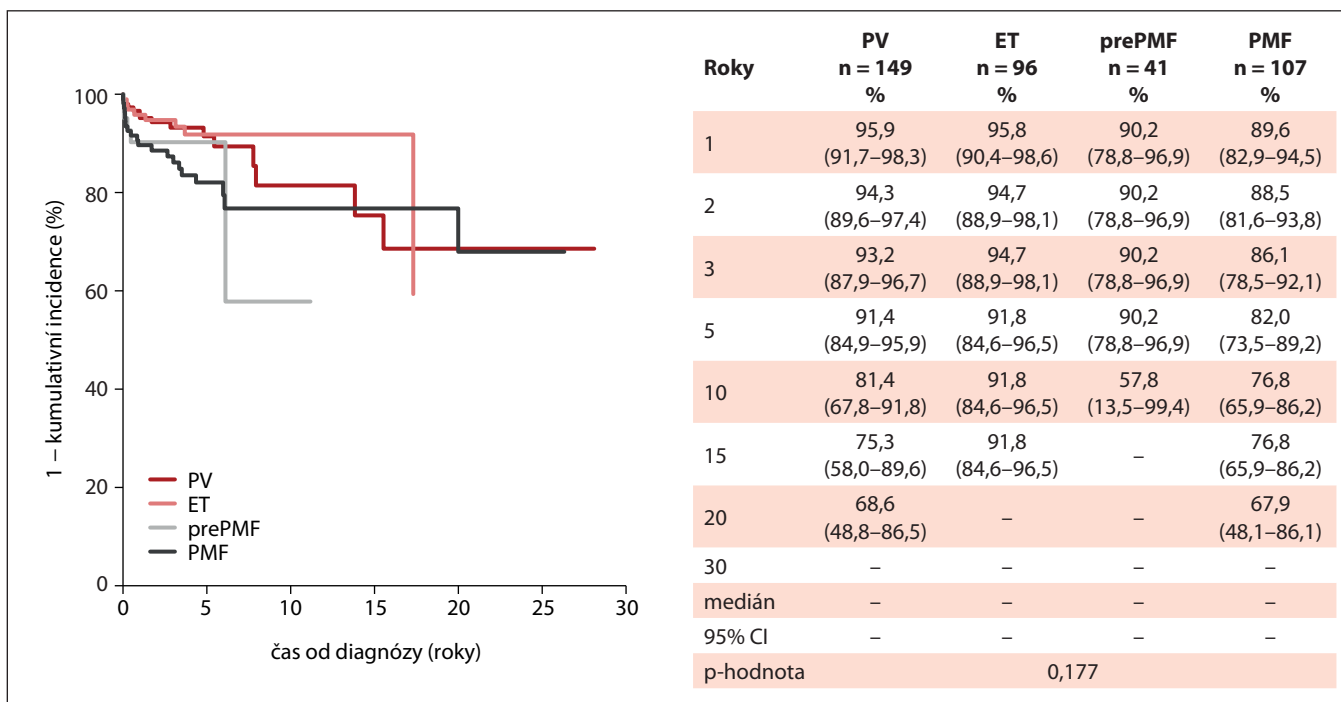
kvality života pacientů, přičemž nejmarkantněji byl tento jev patrný u pacientů s PMF (obr. 2).

V průběhu sledování pacientů v databázi došlo ke snížení výskytu krvácivých příhod, u pacientů s PV z 9 % (n = 19) na vstup na žádnou příhodu ve 24. měsíci „follow-up“, u PMF z 9 % (n = 13) na

1 % (n = 1), u pacientů s ET z 6 % (n = 8) na 1 % (n = 1). Obdobně bylo pozorováno snížení četnosti trombotických příhod. U PV došlo ke snížení reálného výskytu z 26 % (n = 55) na 2 % (n = 2) ve 24. měsíci „follow-up“, u ET z 23 % (n = 32) na 1 % (n = 1) a u PMF z 19 % (n = 28) na žádnou trombotickou příhodu.



**Obr. 3. Kumulativní incidence trombotických příhod u pacientů s Ph-MPN v průběhu sledování v MIND (n = 352).** ET – esenciální trombocytémie, MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie, PMF – primární myelofibróza, prePMF – prefibrotická primární myelofibróza, PV – pravá polycytémie

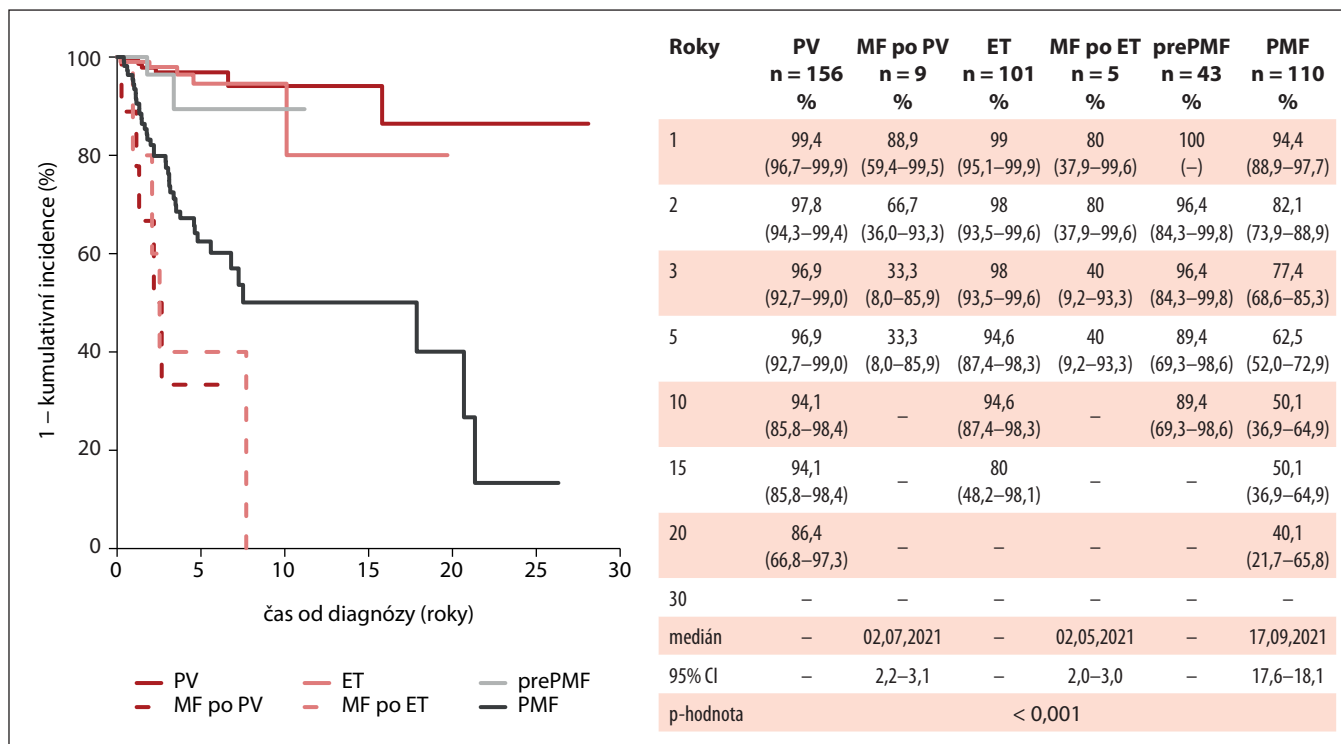


**Obr. 4. Incidence krvácivých příhod u pacientů s Ph-MPN v průběhu sledování v MIND (n = 503).** ET – esenciální trombocytémie, MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie, PMF – primární myelofibróza, PV – pravá polycytémie

Obr. 3 a 4 přehledně ukazují incidenci krvácivých a trombotických příhod v průběhu sledování pacientů v závislosti na typu diagnózy.

V průběhu sledování došlo u 2 % pacientů (n = 9) k přechodu do sekundární myelofibrózy, dominantně u pacientů s PV (n = 6). Přechod do sekundární

akutní myeloidní leukémie byl zaznamenán u 2 % pacientů ze všech Ph-MPN (n = 15), přičemž se jednalo pouze o pacienty s MF – 10 % (PMF, n = 8; sekun-



Obr. 5. Kumulativní incidence celkového přežití pacientů v MIND dle typu diagnózy Ph-MPN (n = 424).

ET – esenciální trombocytémie, MF po ET – myelofibróza po esenciální trombocytémii, MF po PV – myelofibróza po pravé polycytémii, MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie, PMF – primární myelofibróza, prePMF – prefibrótická primární myelofibróza, PV – pravá polycytémie

dární MF po PV, n = 5; sekundární MF po ET, n = 2).

Medián celkového přežití nebyl dosažen u pacientů s diagnózou ET a PV, naopak nejkratší medián v porovnání s ostatními diagnózami vykazovali pacienti se sekundární MF po ET nebo po PV (2,5 roku). Jako negativní prognostický faktor signifikantně zhoršující celkové přežití u PMF byl shledán věk nad 65 let (medián 4,6 vs. 20,7 let;  $p < 0,001$ ) a IPSS v době diagnózy (IPSS střední-2: 4,8 let vs. IPSS vysoké: 2,9 let;  $p < 0,001$ ). Naproti tomu CALR mutace byla u pacientů s PMF spojena s delším mediánem celkového přežití než mutace *JAK2 V617F* (21,3 vs. 7,5 let). Křivky celkového přežití jsou znázorněny na obr. 5–7.

## DISKUZE

Naše studie představuje dosud největší publikovanou multicentrickou analýzu komplexně hodnotící případy Ph-MPN v České republice. MIND reprezentuje síť hematologických center shromažďujících a sdílejících informace o Ph-

-MPN s cílem zlepšení pochopení epidemiologie, zkvalitnění a sjednocení diagnostiky a terapie a zlepšení přežívání pacientů.

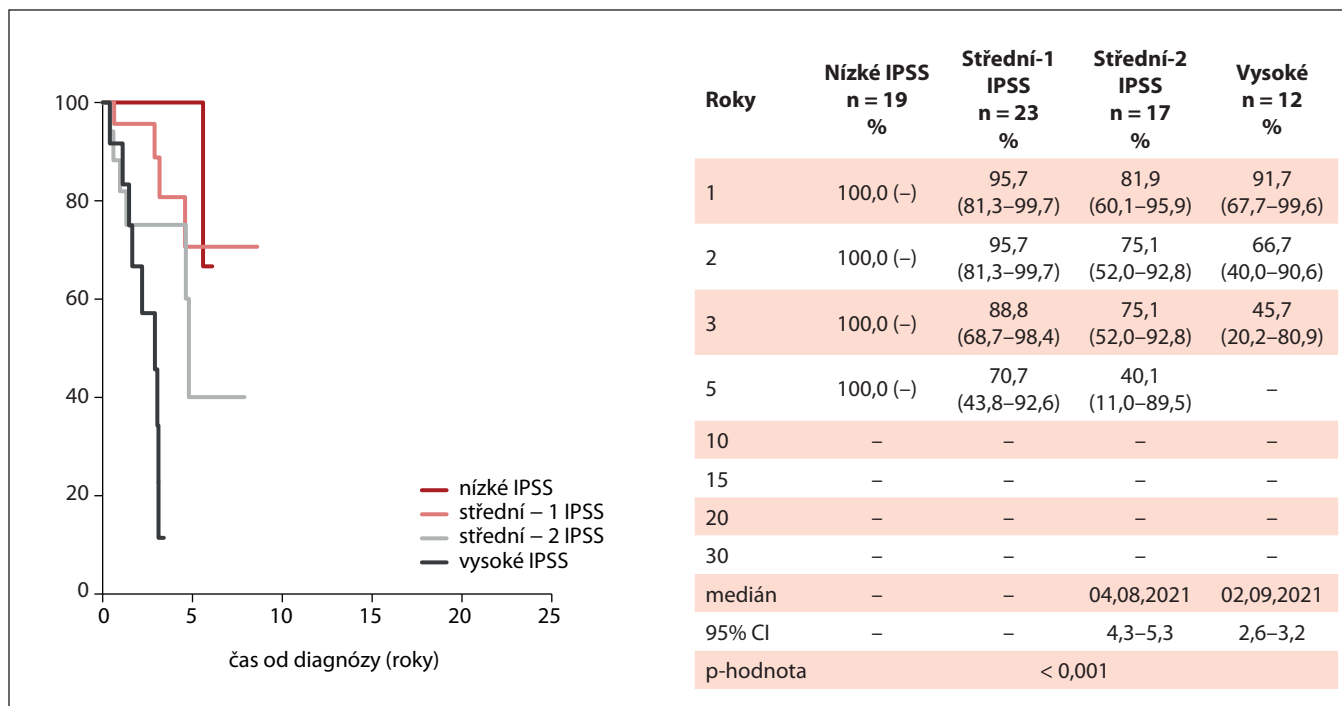
Provedenou analýzou jsme v souladu s publikovanými daty potvrdili výskyt Ph-MPN převážně ve starší věkové skupině a častější výskyt ET u žen v porovnání s muži [22–24]. Četnost zastoupení jednotlivých diagnóz se v našem souboru lišila od mezinárodních dat především vyšším procentem pacientů s PMF. Hypoteticky by tento fakt mohl být způsoben selekcí pacientů s PMF a jejich odesláním okresními pracovišti do hematologických center ke zvážení terapie JAK 2 inhibitory nebo rozvaze stran provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk [1].

Stanovení přesné diagnózy Ph-MPN, které je obzvláště důležité při volbě nejlepší léčebné strategie, se v současné době opírá o kombinaci molekulárně-biologického a histologického vyšetření kostní dřeně [2,9]. Je však nutné uvést, že u části případů je histologické vy-

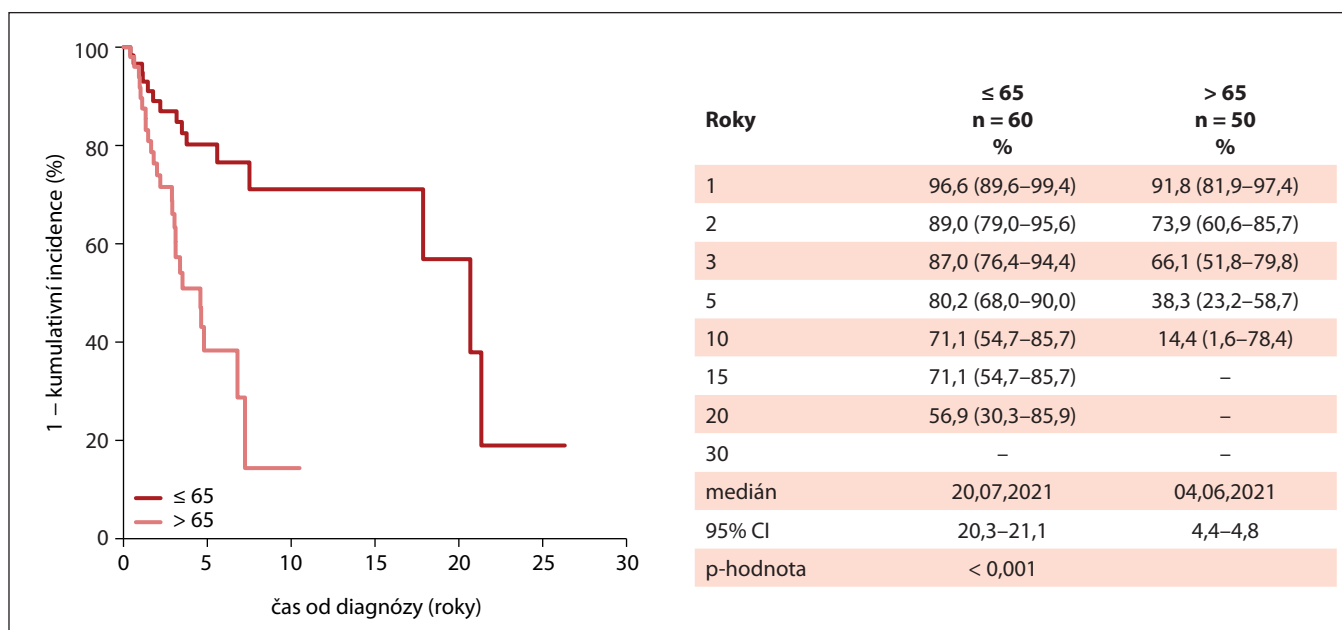
šetření kostní dřeně nekonkluzivní, což můžeme vidět i na zastoupení v našem souboru, kde 10 % všech případů představují histologicky neurčené nebo neklasifikovatelné MPN.

V souladu s publikovanými daty jsme prokázali, že se jedná o diagnózy provázané vysokou frekvencí symptomů snižujících kvalitu života a omezujících pacienty v každodenních činnostech s absolutní převahou u pacientů s PMF. Naše výsledky se plně shodují s výsledky mezinárodních analýz, které dále dokládají, že únava je nejčastěji zastoupeným příznakem u všech Ph-MPN, přičemž frekvence výskytu a stupeň závažnosti není závislý na rizikovém skóre PV, ET ani PMF [25].

Podobně četnost záchytu tzv. „driver mutací“, *JAK2 V617F*, CALR a MPL, se v našem souboru výrazně neodlišovala od dosud publikovaných dat. Výjimku tvořila mutace MPL, což by mohlo být vysvětleno méně frekventním rutinním vyšetřováním v minulosti u pacientů s ET a PMF [7,26]. Potvrdili jsme nízký výskyt



**Obr. 6. Kumulativní incidence celkového přežití pacientů s PMF v MIND dle IPSS v době diagnózy (n = 71).**  
 IPSS – International Prognostic Scoring System, MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, PMF – primární myelofibróza



**Obr. 7. Kumulativní incidence celkového přežití pacientů s PMF v MIND dle věku v době diagnózy (n = 110).**  
 MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database, PMF – primární myelofibróza

cytogenetických abnormalit, které jsou jedním z hlavních prediktorů rizika leukemické transformace u pacientů s ET, naproti tomu signifikantně častěji u pacientů s PV a PMF. Jejich frekvence byla v našem souboru oproti publikovaným datům nižší (20 vs. 30–57 %, resp.). Tento

fakt by mohla částečně přiblížit nižší četnost provedených cytogenetických vyšetření u pacientů s PMF v našem souboru (60 %) [10]. Význam komplexního molekulárně-genetického a cytogenetického testování dokazují i nově zavedené prognostické skórovací systémy

pro pacienty s PMF, které řadí přídatné genetické mutace k hlavním determinantám celkového přežití – MIPSS70+ (*Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System*) a GIPSS (*Genetically Inspired Prognostic Scoring System*) [27,28].

Nejčastějšími komplikacemi u pacientů s Ph-MPN přispívajícími ke zvýšené morbiditě a mortalitě oproti běžné populaci jsou krvácivé a trombotické příhody. Četnost trombotických komplikací se v našem sledovaném souboru shodovala s výsledky analýzy MPN registru německé skupiny SAL z roku 2016 [29]. Uvedená studie obdobně prokázala jejich výskyt v době diagnózy u přibližně jedné třetiny pacientů bez signifikantního rozdílu mezi jednotlivými typy Ph-MPN. Identicky jako v naší analýze byla incidence těchto příhod nejvyšší v době diagnózy, a může tak představovat často první příznak, který nás upozorní na suspektní diagnózu Ph-MPN. Taktéž frekvence krvácivých příhod v naší analýze byla ve shodě s mezinárodními daty a ukázala, že incidence krvácivých příhod je oproti trombotickým v době diagnózy nižší (10 vs. 23 %). Německá skupina SAL navíc prokázala zvyšující se četnost krvácivých příhod v čase sledování, což je dááno do souvislosti se samotným onemocněním a jeho komplikacemi (portální hypertenze, jícnové varixy a jiné) a taktéž užívanou antiagregační a antikoagulační terapií [29,30]. Naše data naproti tomu ukázala postupně se snižující frekvenci krvácivých příhod, což ale mohlo být způsobeno mimo jiné kratším mediánem sledování v naší studii [29]. Ve svém důsledku uvážlivé a individuální posouzení rizika krvácivých a trombotických komplikací u pacientů s Ph-MPN před nasazením antiagregační nebo antikoagulační terapie představuje základ správně a úspěšně vedené terapie těchto pacientů.

Mezi cytoredukčními léky používanými u našich pacientů dominovala v naprosté většině hydroxyurea, a to jak v první, tak i ve druhé léčebné linii. Výjimku tvořila skupina pacientů s PMF a ET, kde ve 2. linii převažoval JAK 2 inhibitor, ruxolitib u PMF a anagrelid u ET. Naše výsledky odpovídaly aktuálním doporučením ELN z roku 2018 pro terapii Ph-MPN s výjimkou užívání anagrelidu v první linii terapie ET, řazeným dle recentních doporučení až do druhé

linie vzhledem k prokázanému lepšímu efektu hydroxyurey na redukci trombotických a krvácivých událostí a nedostačitému poměru rizika a přínosu [31,32].

Dosažení celkové remise vč. histologické verifikace bylo v našem souboru prokázáno pouze u menšího množství pacientů, což je ale způsobeno především nízkou frekvencí provádění kontrolních odběrů kostní dřeně v průběhu terapie odpovídající reálné klinické praxi.

Medián celkového přežívání pacientů s Ph-MPN se u nás sledovaného souboru zásadně neodlišoval od dostupných mezinárodních dat. Potvrdil nejlepší prognózu u pacientů s ET, a naopak nejhorší u pacientů s MF. Zároveň jsme v souladu s publikovanými daty prokázali horší přežívání pacientů s PMF ve vyšším věku, s vyšším stupněm IPSS anebo *JAK2 V617F* mutovaných [8,33]. Rizikovým faktorem u ET a PV je věk nad 60 let, leukocytóza a trombocytóza a u PV nepříznivé cytogenetické změny [34–36]. Výrazně odlišná prognóza u jednotlivých typů Ph-MPN dokázala nutnost komplexní diagnostiky za cílem určení správné diagnózy, a to kombinací klinického a laboratorního obrazu, histologického vyšetření kostní dřeně a molekulárně genetického vyšetření, což v konečném důsledku vede k určení nejlepší léčebné strategie a zlepšení prognózy.

MIND uvedenou analýzou představil robustní data databáze Ph-MPN vedené pod hlavičkou CELL s multicentrickým sběrem dat a aktivní participací většiny hematologických center České republiky. Validace dat společným data manažerem CELL zaručuje jejich maximální kvalitu. Právě výsledky naší analýzy potvrdily reprezentativnost zadaných dat, která tak jsou porovnatelná s dosud publikovanými mezinárodními daty. Výstupy analýzy dat databáze MIND slouží nejen k publikačním účelům a aktualizaci doporučení lokálního významu, ale mají také mezinárodní dopad [37–39]. Aktuální, jednotná a zejména kvalitní data zadaná v MIND nabývají ve svém důsledku na důležitosti

pro jednání s plátcí zdravotní péče, farmakoekonomické analýzy, tvorbu hodnotících zpráv nejen pro účely SÚKL, výběr adekvátní a moderní léčby vč. selekce vhodných pacientů do klinických studií, sledování nových faktorů ovlivňujících výsledky léčby, spolupráci se zahraničními pracovišti. Součástí sběru dat je také uchovávání vzorků periferní krve a kostní dřeně, které umožňuje participaci na řadě mezinárodních výzkumných projektů s reálnými výstupy v diagnostice a léčbě pacientů s Ph-MPN. V roce 2019 byla data ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz (IBA) přesunuta na zcela novou platformu CLADE-IS (*Clinical Data Warehouse – Information System*), která umožňuje nejen zadávat a prohlížet data v reálném čase, ale také provádět on-line validaci zadaných dat, čímž je dosaženo efektivnější kvality dat již v okamžiku jejich zadávání. „CLADE-IS“ oproti předchozímu „TRIAL“ systému nabízí dále širší nabídku výstupů z databáze v podobě sofistikovanějších reportů.

Naše studie byla limitována dominantním zastoupením centrových dat reprezentovaných hematologickými pracovišti, což se mohlo podílet na vyšším zastoupení komplikovaných pacientů vstupujících do analýzy. V současné době se však k databázi postupně přidávají i pracoviště okresního formátu, a databáze tak bude představovat reprezentativnější vzorek populace pacientů s Ph-MPN v České republice.

## ZÁVĚR

Databáze MIND představuje multicentrický projekt zaměřený na hodnocení epidemiologie, kvality diagnostiky a následné zdravotní péče u pacientů s Ph-MPN v reálné klinické praxi. Naše práce prezentovala analýzu souboru pacientů s Ph-MPN sledovaných na hematologických pracovištích v České republice. Prokázali jsme v souladu s aktuálními daty, že Ph-MPN jsou onemocnění starších pacientů doprovázená vysokou četností příznaků zhoršujících jejich kvalitu života, a to převážně u pacientů s MF.

Trombotické a krvácivé události v době diagnózy provázely PV, ET i PMF bez signifikantního rozdílu v četnosti se snižujícím se výskytem v dalším průběhu. V souladu s publikovanými daty jsme potvrdili nejdelší přežívání pacientů s ET. Na rozdíl od toho byly u pacientů s MF potvrzeny nejvyšší incidence leukemické transformace a nejkratší křivka přežívání. Vyšší věk, vyšší IPSS a přítomnost mutace *JAK2 V617F* byly potvrzeny jako faktory výrazně ovlivňující přežívání pacientů s PMF.

## Literatura

1. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6):581–587.
2. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):97–105.
3. 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(20):2391–2405.
4. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144–1148.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779–1790.
6. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861–1869.
7. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91:50–58.
8. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–2513.
9. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1416–1430.
10. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70.
11. <https://cell-sal-mind.data-warehouse.zone/login>
12. 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.
13. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–1398.
14. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf)
15. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–4103.
16. EuroQoL Group. EuroQoL-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199–208.
17. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128–1132.
18. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761–770.
19. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128–5133.
20. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–2901.
21. 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(9):1703–1708.
22. Srouf SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br J Haematol*. 2016;174(3):382–396.
23. Shalhis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev*. 2020;42:100706.
24. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014;92(4):289–297.
25. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1653–1665.
26. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs *JAK2* vs *MPL*-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28(7):1472–1477.
27. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36:1769–1770.
28. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32:1631–1642.
29. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;9:18.
30. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184.
31. 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.
32. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33–45.
33. Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2995–3001.
34. 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.
35. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012;120(6):1197–1201.
36. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol*. 2013;160(2):251–254.
37. Weinbergerová B, Čičáková P, Palová M, et al. Zkušenosti s léčbou ruxolitinibem u pacientů s myelofibrózou a pravou polycytemií na českých hematologických pracovištích. *Transfuz Hematol Dnes*. 2017;23(1):30–40.
38. Weinbergerová B, Bělohávková P, Ráčil Z, Mayer J. Ph (BCR-ABL1)-negativní myeloproliferativní neoplázie (D45, D47.1, D47.3). In: Lé-

čebné postupy v hematologii. Doporučení ČHS ČLS JEP. 2016:153–178.

39. Czech J, Cordua S, Weinbergerova B, et al. JAK2V617F but not CALR mutations confer increased molecular responses to interferon- $\alpha$  via JAK1/STAT1 activation. *Leukemia*. 2019;33(4):995–1010.

#### PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

NP, BW – napsání rukopisu

NP, BW, ZK, TN, KH, MH, MD, ZK, JM – příprava analýzy

NP, BW, MP, AH, PB, MB, LS, AP, YB, LČ, MH, ZK, MK, PJ, MD, PŽ, EF, JM – diagnostika a léčba nemocných

NP, BW, MP, AH, PB, MB, LS, ZK, TN, KH, AP, YB, LČ, MH, MK, PJ, MD, PŽ, ZK, EF, JM – revize rukopisu

#### PODĚKOVÁNÍ

Na závěr bychom chtěli poděkovat všem participujícím hematologickým pracovištím v ČR a okresním hematologickým pracovištím za vynikající spolupráci a obzvláště všem jejich data manažerům za náročnou, avšak důsledně odvedenou práci. V neposlední řadě patří velké poděkování kolegům IBA za společnou práci při tvorbě a úpravách databáze a analýze dat.

Práce byla podpořena Českou leukemickou skupinou pro život (CELL) a grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

#### PROHLÁŠENÍ AUTORŮ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

*Do redakce doručeno dne: 2. 4. 2021.*

*Přijato po recenzi dne: 8. 6. 2021.*

*MUDr. Barbora Weinbergerová*

*Interní hematologická a onkologická  
klinika*

*LF MU a FN Brno*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno*

*e-mail:*

*weinbergerova.barbora@fnbrno.cz*