

Современные представления о «классических» Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях

М.А. Соколова

РЕФЕРАТ

Modern conception of «classic» Ph-negative chronic myeloproliferative disorders

М.А. Соколова

SUMMARY

Fundamental progress has been stated in understanding molecular pathogenesis of «classic» *BCR-ABL*-negative chronic myeloproliferative disorders (CMPDs) during last 5 years when first specific molecular abnormalities in polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) were described. First of all it is mutation of the Janus kinase 2 (*Jak2* V617F), detected almost in all patients with PV and in half or less number of patients with ET and PMF. Additional mutations in genes *Jak2* and *MPL* during the following two years were discovered. As a result the diagnostic criteria of World Health Organization 2008 have been revised. This review describes recent achievements in the molecular base of «classic» CMPDs, specified diagnostic criteria, stratified risk of developing vascular complications and treatment of patients with «classic» CMPDs.

Keywords:

chronic myeloproliferative disorders, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, mutation *JAK2* V617F, vascular complications, treatment.

Hematology Research Center RAMS, Moscow

Контакты: S_mаnаnа@mail.ru

Принято в печать: 20 сентября 2010 г.

В последние 5 лет достигнуты фундаментальные успехи в понимании молекулярного патогенеза «классических» *BCR/ABL*-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). Были открыты специфические молекулярные аномалии, характерные для истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза. Прежде всего, это мутация Янус-киназы 2 (*Jak2* V617F), выявляемая у большинства пациентов с истинной полицитемией и у 50% или меньшего числа больных с эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом. В последующие 2 года были открыты дополнительные мутации генов *Jak2* и *MPL* (ген рецептора тромбопоэтина). Результатом стали пересмотренные диагностические критерии ВОЗ, принятые в 2008 г. Обзор освещает последние достижения молекулярной основы «классических» ХМПЗ, подробно описаны критерии диагностики, стратификация рисков развития сосудистых осложнений и лечение пациентов с «классическими» формами ХМПЗ.

Ключевые слова

хронические миелопролиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, мутация *Jak2* V617F, сосудистые осложнения, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — это группа, включающая несколько клональных Ph-негативных гематологических болезней. К самым частым миелопролиферативным заболеваниям относятся эритремия (истинная полицитемия, ИП), хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальная тромбоцитемия, ЭТ) и сублейкемический миелоз (первичный миелофиброз, ПМФ) [1]. Их происхождение связано с трансформацией гемопоэтической стволовой клетки, результатом чего служит чрезмерная продукция зрелых клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с относительно продолжительным течением заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

До открытия специфических генетических дефектов у Ph-негативных «классических» ХМПЗ их диагностика строилась с учетом гистологии костного мозга и некоторых клинических и лабораторных данных. В большинстве случаев это позволяло отличить клональные миелопролиферации от реактивных и одно ХМПЗ от другого.

Общие характеристики, которые объединяют эти болезни, включают гиперклеточность костного мозга, склонность к тромбозам и геморрагиям, риск лейкозной трансформации и развитие фиброза в процессе эволюции болезни. Однако, несмотря на активное изучение этих болезней, их молекулярная основа оставалась неизвестной в течение более пяти десятилетий [2].

Последние 5 лет ознаменовались фундаментальными успехами в понимании патогенеза этих болезней. Была выявлена специфическая для этих заболеваний молекулярная аномалия — приобретенная точечная мутация гена Янус-киназы 2 (*Jak2* V617F), обнаруживаемая при ИП, ЭТ и ПМФ [3]. Данная мутация была открыта у большинства пациентов с ИП и у 50–60 % пациентов с ЭТ и ПМФ (табл. 1).

Таблица 1. Молекулярные аномалии, связанные с «классическими» миелопролиферативными заболеваниями

Генетическая аномалия	Нозология	Частота, %
<i>Jak2</i> V617F	Истинная полицитемия	> 95
	Эссенциальная тромбоцитемия	50–70
	Первичный миелофиброз	40–50
<i>Jak2</i> экзон 12	Истинная полицитемия	≈ 2
<i>MPL</i> W515L/K (<i>MPL</i> — ген тромбоэтинового рецептора)	Первичный миелофиброз	≈ 8

Все члены семейства Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3) и тирозинкиназа 2 (Тук2) имеют активный киназный домен JH1 и сходный по строению домен JH2, осуществляющий функцию подавления активности киназы. Наличие двух сходных по строению, но противоположных по функции доменов в одной тирозинкиназе напоминает римского бога двуликого Януса, который смотрел одновременно в двух направлениях. Это послужило поводом для обозначения этих тирозинкиназ как Янус-киназ. Функция белков JAK

закключается в том, что они служат промежуточным звеном между рецепторами на мембране клетки и сигнальными молекулами. Когда определенные цитокины или факторы роста (эритропоэтин [ЭПО], тромбопоэтин [ТПО], гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор [Г-КСФ], интерферон- γ [ИФН- γ] и др.) связываются с рецепторами JAK-киназ на поверхности клетки, JAK-киназы активируются (фосфорилируются). Далее происходит последовательное фосфорилирование (активирование) белков семейства STAT (передатчик сигнала и активатор транскрипции). Активация путей JAK2 также приводит к активации сигнальных путей с участием митоген-активированного протеина (МАР-киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы АКТ (PI3K-АКТ), которые передают сигналы для выживания, пролиферации и дифференцировки эритробластных предшественников (рис. 1).

При появлении мутации *Jak2* (V617F или в экзоне 12) или *MPL* (W515L/K) эти сигналы активируются автономно, независимо от связывания цитокина со своим рецептором [4, 5] (см. рис. 1).

Соматическая мутация *Jak2* V617F, заключающаяся в замене гуанина на тимин в положении 1849 экзона 14 на коротком плече хромосомы 9p24, приводит к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 полипептидной цепи JAK2 (рис. 2). Анализ ДНК клеточной линии показал, что *Jak2* V617F является соматической мутацией в гемопоэтических предшественниках [6]. Описана подгруппа пациентов, чаще всего с ИП, гомозиготная по мутации *Jak2* V617F. Это про-

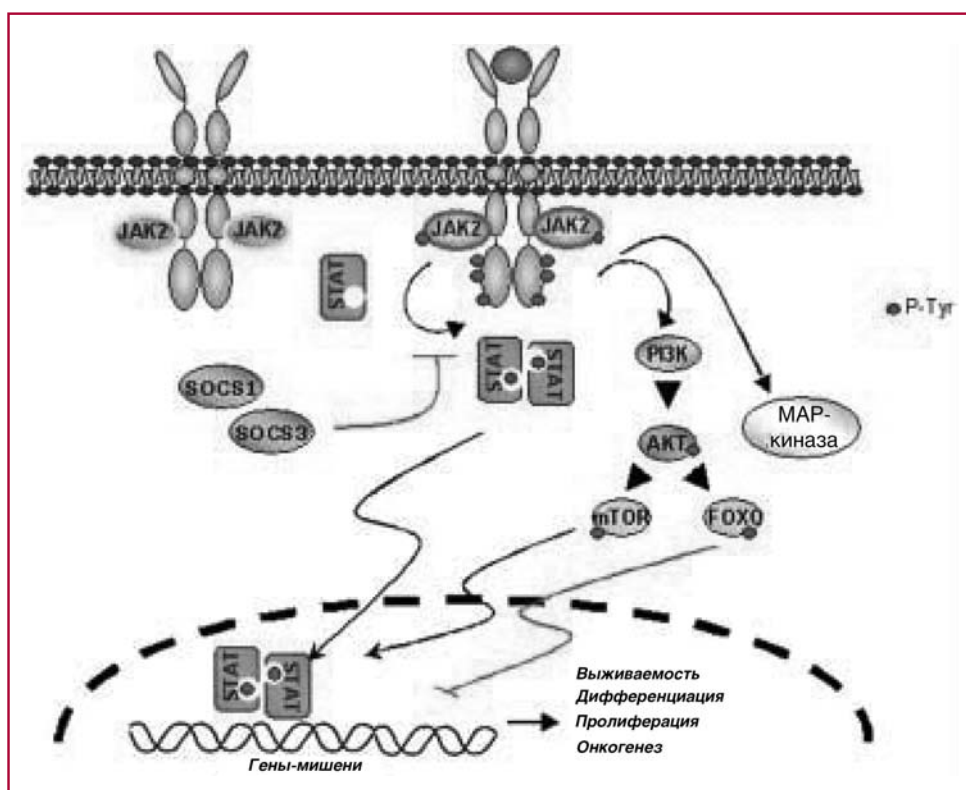


Рис. 1. Участие Янус-киназ (JAK) в передаче цитокинового сигнала

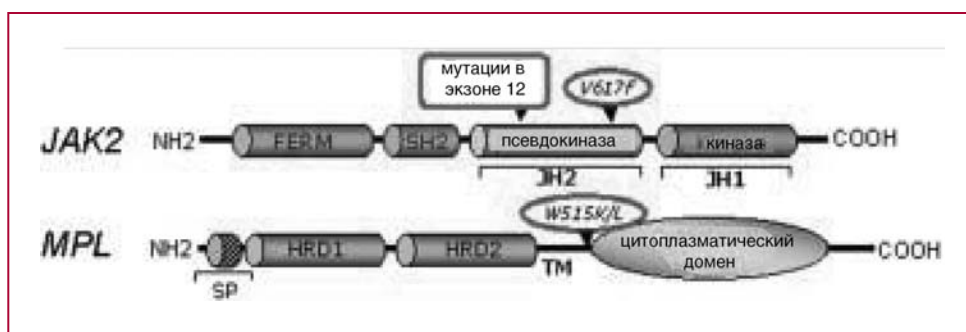


Рис. 2. Генетическая структура *Jak2* и *MPL*

исходит в результате митотической рекомбинации и дупликации мутантного аллеля [7, 8].

После первых сообщений об этой мутации описанные данные были подтверждены многими независимыми группами исследователей [9, 10]. Кроме того, разработка более чувствительных тестов, включая аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию (ПЦР), пиросеквенирование и количественную ПЦР в реальном времени, позволила исследователям точнее определить частоту изменений *Jak2* V617F при ИП, ЭТ и ПМФ [11]. При использовании этих более чувствительных методов *Jak2* V617F выявляется примерно у 95–97 % пациентов с ИП, 50–70 % — с ЭТ и 40–50 % — с ПМФ (см. табл. 1). Таким образом, эти данные показывают, что не имеют такой мутации лишь единичные пациенты с ИП, но значительная часть пациентов с ЭТ и ПМФ.

Пока остается неясным, как одна мутация (V617F) может быть основой для различных «классических» ХМПЗ. Есть данные о том, что мутация *Jak2* V617F не является исходным событием при ХМПЗ и что существуют мутантные клетки пре-*Jak2* [12, 13]. Последнее подтверждается тем, что лейкозные бластные клетки у пациентов, у которых произошло развитие острого миелобластного лейкоза из предшествующих положительных по *Jak2* V617F ХМПЗ, часто становятся отрицательными по *Jak2* V617F [14, 15]. И наоборот, наличие *Jak2* V617F или другие мутации *Jak2*, вероятно, необходимы для развития ИП, т. к. они выявлены практически у всех пациентов с этим заболеванием [16].

Пока нельзя прийти к заключению, являются ли ИП, ЭТ и ПМФ различными заболеваниями с разными признаками или разными фазами одной болезни. Показано, что по клиническим характеристикам ЭТ с мутацией *Jak2* V617F похожа на начальную стадию ИП [17].

Пациенты, клиническая картина у которых сходна с таковой ИП, но без мутации *Jak2* V617F, могут иметь несколько генетических аномалий (мутаций, делеций, включений)

в коротком участке *Jak2* экзона 12 (см. рис. 2) [18, 19]. Эти мутации, которые встречаются менее чем у 2 % пациентов с ИП, нарушают пролиферацию и дифференцировку клеток способом, близким к таковому при V617F [19].

Открытие мутации *Jak2* V617F значительно улучшает наше понимание патогенеза ИП, ЭТ и ПМФ, но этиология ЭТ и ПМФ без мутации *Jak2* V617F остается неясной. Известно, что большинство пациентов с ЭТ и ПМФ без мутации *Jak2* V617F имеют, тем не менее, клональный гранулоцитопоз. Молекулярный анализ при ХМПЗ выявил и другие соматические мутации в кодоне 515 гена *MPL* [20, 21]. *MPL* служит рецептором ТПО и сильно экспрессирован в ранних гемопоэтических предшественниках и клетках мегакариоцитарной линии. Две самых распространенных мутации гена *MPL* расположены в цитоплазматическом юкстамембранном участке и представлены W515L (замена триптофана на лейцин) и W515K (замена триптофана на лизин) (см. рис. 2). Они выявлены у 5–11 % пациентов с ПМФ и у 9 % — с ЭТ без мутации *Jak2* V617F [22, 23]. При мутации *MPL* W515L сохраняется цитокинзависимый рост эритроидных колоний и гиперчувствительность к ТПО в клеточных линиях, что приводит к конститутивной активации сигнальных путей JAK-STAT/ERK/Акт.

Эта аномалия не обнаружена при ИП или других миелоидных заболеваниях. Хотя и *Jak2* V617F, и *MPL* W515L встречаются при ПМФ и активируют сходные сигнальные пути, их экспрессия приводит к различным эффектам. Важнее всего то, что есть пациенты с ЭТ и ПМФ, которые отрицательны по *Jak2* и *MPL* одновременно. Предполагается, что анализ других генов в сигнальном пути JAK-STAT приведет к открытию дополнительных мутаций при ЭТ и ПМФ.

Среди «классических» ХМПЗ ИП и ЭТ — относительно безобидные болезни, которые приводят к небольшому сокращению продолжительности жизни по сравнению с контрольной популяцией. Однако у большинства пациентов в течение болезни возникает связанное с ней то или иное

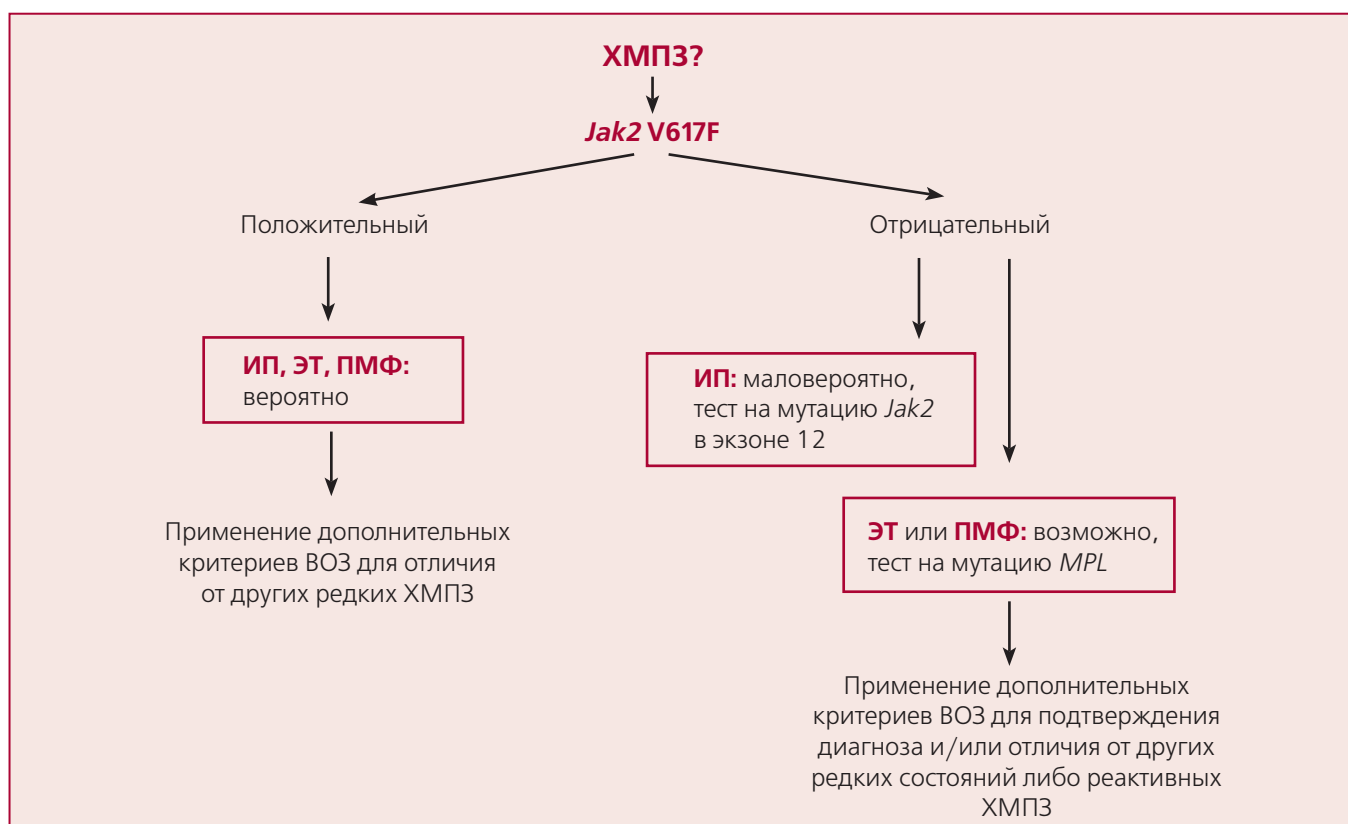


Рис. 3. Обоснование применения генотипирования *Jak2* V617F при диагностике хронических миелопролиферативных заболеваний

тяжелое и опасное осложнение. И наоборот, ПМФ в большинстве случаев имеет тяжелое течение со значительно укороченным сроком выживания. У трех рассматриваемых клинических единиц есть несколько общих свойств, например: происхождение из мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, относительно нормальное созревание клеток и значительное сходство клинических проявлений. ПМФ может иметь собственные, особые проявления, а для ИП и ЭТ характерна эволюция в постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз (или реже один в другой) и способность заканчиваться острым миелобластным лейкозом [24].

ДИАГНОСТИКА

Недавно опубликовано предложение пересмотреть диагностические критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ХМПЗ [25]. Присутствие мутации *Jak2* V617F или других мутаций *Jak2*, включая мутации в экзоне 12, теперь рассматриваются как главные критерии для диагноза ХМПЗ. Сейчас молекулярное исследование входит в диагностические критерии ВОЗ 2008 г. [1], а тесты на наличие мутаций *Jak2* или *MPL* стали стандартным методом диагностики ХМПЗ [26, 27] (рис. 3). Показано, что выявление одной из этих мутаций, несомненно, устанавливает наличие клонального ХМПЗ и исключает возможность реактивного эритроцитоза, тромбоцитоза или миелофиброза. К сожалению, они не помогают дифференцировать разные формы ХМПЗ, хотя мутации *Jak2* в экзоне 12 еще не найдены вне диагноза ИП и ни у одного пациента с ИП пока не обнаружена мутация *MPL*.

Доступность определения новых молекулярных маркеров, возможно, облегчит установление конкретного диагноза (табл. 2). Увеличение абсолютной массы эритроцитов, по критериям ВОЗ, и наличие мутации *Jak2* V617F позволяют поставить диагноз более чем в 95 % случаев ИП. Поскольку менее чем у 2 % пациентов с ИП есть мутация *Jak2* в экзоне 12 и ее аномалии [19], пока непонятно, может ли диагноз ИП быть установлен при отсутствии мутации *Jak2*.

Сочетанным критерием для диагноза ЭТ служит стойко сохраняющееся число тромбоцитов более $450 \times 10^9/\text{л}$. Это значение ниже, чем использованное ранее в классификации ВОЗ 2001 г. ($600 \times 10^9/\text{л}$) [9], т. к. последнее может привести к тому, что будут пропущены классические случаи ЭТ с меньшим числом тромбоцитов. Данное предположение

поддерживается открытием мутации *Jak2* V617F у некоторых лиц, которые имеют число тромбоцитов менее $600 \times 10^9/\text{л}$. Для установления диагноза ЭТ требуется исключение реактивного тромбоцитоза, а также других ХМПЗ с сопутствующим тромбоцитозом. В частности, необходимо исключить хронический миелолейкоз (ХМЛ) с помощью метода флюоресцентной гибридизации *in situ* или ПЦР на наличие химерного гена *BCR-ABL*. Случаи с мутацией *Jak2* V617F или *MPL* составляют более 60–70 % при ЭТ.

Важным диагностическим критерием для ЭТ остается морфологическая оценка костного мозга. В норме костный мозг представлен нормальной или несколько повышенной клеточностью, имеется множество крупных, на вид зрелых мегакариоцитов без морфологических аномалий, которые распределены по всему мазку трепанобиоптата. Эта гистологическая картина отличается от панмиелоза и типична для ИП. Преобладание гранулоцитарной гиперплазии с аномальными мегакариоцитами, локализованными в плотных кластерах, с атипичными по форме ядрами характерно для ПМФ, даже при начальных стадиях без фиброза [27].

Гистологический анализ костного мозга остается необходимым для диагностики ПМФ. Хотя диффузный ретикулиновый или коллагеновый фиброз характерны для классических стадий ПМФ, некоторая степень ретикулинового фиброза может быть обнаружена и при ИП или (реже) ЭТ. Это показывает, что сам по себе фиброз не является синонимом ПМФ и диагноз ПМФ может быть поставлен даже в отсутствие костномозгового фиброза [21]. Также наличие незрелых форм гранулоцитов, нормобластов и эритроцитов аномальной формы (в форме капли) может иметь место, но не является диагностическим для ПМФ. Некоторые цитогенетические аномалии, такие как $\text{del}(13)(q12;q22)$, выявляются при этих заболеваниях нечасто, что диагностически неспецифично. Анемия, спленомегалия и повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выступают дополнительными диагностическими критериями [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Тромбозы, кровотечения, спленомегалия, гипоклеточность костного мозга и эволюция в острый лейкоз — основные осложнения в течении «классических» ХМПЗ [28]. Большинство тромботических явлений наблюдается как за несколько лет до постановки диагноза, так и после него. Проведенные исследования Медицинского исследователь-

Таблица 2. Диагностические критерии ВОЗ 2008 г. для «классических» хронических миелопролиферативных заболеваний

Критерии	ИП	ЭТ	ПМФ
Основные	1. Hb > 185 г/л (муж.) или > 165 г/л (жен.) или Hb или Ht > 99% референтного значения по возрасту, полу или высоте проживания или Hb > 170 г/л (муж.) или > 150 г/л (жен.) при одновременном повышении уровня Hb на ≥ 20 г/л от исходного уровня без терапевтической коррекции дефицита железа или Повышенная масса эритроцитов $\geq 25\%$ среднего нормального значения 2. Присутствие мутации <i>Jak2</i> V617F или других для ХМПЗ	1. Постоянное число тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ 2. В КМ пролиферация в основном мегакариоцитарной линии с повышенным числом увеличенных зрелых мегакариоцитов. Нет значительного повышения или сдвига влево нейтрофильного гранулопоза или эритропоза 3. Не отвечает критериям ВОЗ для ИП, ПМФ, ХМЛ или МДС и других миелоидных неоплазм 4. Присутствие <i>Jak2</i> V617F или других клональных маркеров либо отсутствие данных о реактивном тромбоцитозе	1. Пролiferация мегакариоцитов и атипичная вместе с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. При отсутствии ретикулинового фиброза изменения мегакариоцитов должны сопровождаться повышением клеточности КМ, пролиферацией гранулоцитов и, часто, угнетением эритропоза (префиброзная клеточная фаза болезни) 2. Не отвечает критериям ВОЗ для ХМЛ, ИП, МДС и других миелоидных неоплазм 3. Присутствие <i>Jak2</i> V617F или другого клонального маркера либо отсутствие данных о реактивном фиброзе КМ
Малые	1. КМ с гиперклеточностью по возрасту и трехлинейный рост (панмиелоз) 2. Субнормальный уровень сывороточного ЭПО 3. Рост ЭЭК	—	1. Лейкоэритробластоз 2. Повышение активности сывороточной ЛДГ 3. Анемия 4. Спленомегалия (пальпируемая)
Диагностические сочетания	Основные критерии + 1 малый критерий или первый основной критерий + 2 малых критерия	Все 4 критерия должны присутствовать	Все 3 основных критерия + 2 малых критерия

Сокращения: Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; КМ — костный мозг; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МДС — миелодиспластический синдром; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭЭК — эндогенные эритроидные колонии.

* От небольших до больших мегакариоцитов с нарушенным соотношением ядра и цитоплазмы и гиперхромным, выпуклым или нерегулярно складчатый ядром и плотными кластерами.

ского совета по первичной тромбоцитопении-1 (MRC PT-1) и Европейского сообщества исследователей по применению низких доз аспирина при истинной полицитемии (ECLAP) [29] показали, что кумулятивный уровень тромбоза во время болезни встречался в 2,5–5,0 и 1,9–3 % на человеко-лет при ИП и ЭТ соответственно. Это зависело от того, к какой категории риска развития тромботических осложнений (низкого или высокого) относится пациент. Было показано, что случаи ЭТ с мутацией *Jak2* имеют более высокий риск развития венозного тромбоза по сравнению с пациентами, не имеющими этой мутации. В литературном обзоре P.D. Ziakas проанализировал 17 исследований, включавших 2905 пациентов с ЭТ, из которых у 1646 (65,7 %) обнаружена мутация *Jak2* V617F. Тромботические явления наблюдались у 523 (31,8 %) больных с мутацией *Jak2* и у 255 (20,3 %) пациентов без нее. Таким образом, пациенты с мутацией *Jak2* V617F имеют удвоенный риск развития тромбоза: отношение шансов (ОШ) 1,84, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,40–2,43 [31]. Наличие наследственной тромбофилии может повышать относительный риск развития тромбоза у пациентов моложе 60 лет с ЭТ и мутацией *Jak2* V617F от 2,23 (95% ДИ 1,57–3,18) до 7,66 (95% ДИ 2,66–22,03) [32].

Высокая вероятность наличия мутации в значительной степени связана с большим размером селезенки, повышенным числом лейкоцитов, более высокой активностью ЛДГ и более высоким риском развития венозного тромбоза или сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЭТ или ИП. Артериальный тромбоз составляет 60–70 % всех сердечно-сосудистых явлений и включает острый инфаркт миокарда и окклюзию периферических артерий. Сосудистые поражения, в т. ч. венозной системы, чаще наблюдаются у пациентов с ИП и представлены тромбозами глубоких вен нижних конечностей, легочной эмболией. Возможны тромбозы вен брюшной полости с локализацией в порталных, мезентериальных сосудах, а также печеночных венах (синдром Бадда—Киари). Тромбозы данной локализации встречаются довольно часто у больных ХМПЗ. Однако диагностика гематологического заболевания нередко осложняется наличием гемодилуции в сочетании с гиперспленизмом, что приводит к некоторому снижению уровня показателей периферической крови вплоть до нормальных значений [33]. В этом случае очень важно исследование по определению массы эритроцитов, абсолютное повышение которой необходимо для предположительного диагноза ИП.

Недавно полученные данные показывают, что не менее 40 % пациентов с порталными венозными тромбозами являются носителями мутации *Jak2* V617F. Следовательно, мутация гена *Jak2* V617F — диагностический тест первой линии для этих состояний [34, 35]. Патогенез тромбоза при «классических» ХМПЗ остается не до конца ясным. Происхождение этих осложнений может зависеть от многих факторов. Реологические нарушения, связанные с повышенной массой эритроцитов при ИП, аномальная функция тромбоцитов и их активное взаимодействие с лейкоцитами и эндотелиальными клетками — все это возможные провоцирующие факторы в развитии тромботических состояний. Однако ни тромбоцитоз, ни повышенный гематокрит (по крайней мере, не более 55 %) четко не связаны с наступлением тромбоза [36].

ПРОГНОЗ

Основные причины, которые уменьшают выживаемость больных ИП и ЭТ, представлены тромботическими явлениями и трансформацией в миелофиброз и острый миелоидный

Таблица 3. Стратификация степени риска у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией

Категория риска	Возраст более 60 лет или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска
Низкий	Нет	Нет
Промежуточный	Нет	Да
Высокий	Да	—

лейкоз (ОМЛ), которые стали непосредственной причиной 41 и 13 % всех смертей соответственно у 1638 пациентов, включенных в исследование ECLAP [29, 37]. Возраст более 60 лет и лейкоцитоз были включены в прогностическую модель выживания при ЭТ, которая позволяет различать группы пациентов с выживаемостью 25, 17 и 10 лет [38]. Тромбоз считается самым частым осложнением, сопровождающим течение ИП и ЭТ, и одной из основных причин смерти, поэтому был выбран как клинический критерий при стратификации пациентов по степени риска. Более старший возраст (> 60 лет) и предшествующие тромбозы в анамнезе были стандартными факторами риска тромбоза при ИП и ЭТ (табл. 3), что подтверждено в нескольких исследованиях. Присутствие любого из них служит основанием для включения пациента в группу высокого риска, отсутствие же всех указанных факторов предвещает низкий риск развития сосудистых осложнений.

Исследования роли генетических факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение и генетические нарушения гемостатических факторов, все еще дают противоречивые результаты. Однако пациенты с любой из этих аномалий могут быть отнесены к категории промежуточного риска [39]. Недавние исследования показали, что лейкоцитоз — дополнительный независимый фактор риска тромбоза, особенно при остром инфаркте миокарда при ИП [38]. Кроме того, пациенты с ЭТ из группы низкого риска должны быть разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия абсолютного числа лейкоцитов более $8,7 \times 10^9/\text{л}$, поскольку частота тромбозов в этих подгруппах составляет 55 и 20 % соответственно. Некоторые данные говорят о том, что наличие мутации *Jak2* V617F и высокая аллельная нагрузка V617F при ЭТ и ИП связаны с повышенным риском тромбоза [40, 41]. Следовательно, лейкоцитоз и статус мутации *Jak2* V617F могут быть дополнительными факторами риска в развитии тромботических осложнений.

Ожидаемое время жизни при ПМФ на 31 % меньше, чем в популяции того же пола и возраста, средняя продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше [42, 43]. Основными причинами смерти являются тромбозы в брюшной полости, тромбозы разной анатомической локализации, инфекции, легочная гипертензия, кровотечения и развитие ОМЛ. Создание прогностических стадийных систем для ПМФ с выделением групп низкого и высокого риска считается необходимым в связи с различной продолжительностью жизни пациентов (табл. 4). Используемая шкала Лилля включает анемию и число лейкоцитов в качестве переменных и позволяет эффективно различать пациентов по продолжительности жизни от 1 до 8 лет [45]. Стратификация по риску особенно важна у более молодых пациентов, которым может быть показана аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток [44] (табл. 4).

Старший возраст, повышенное число лейкоцитов, более длительное течение болезни — факторы, повышающие риск лейкозной трансформации. Высокий риск ОМЛ обнаружен у пациентов, леченных радиоактивным фосфором или хлорамбуцилом в исследовании PVSG. Кроме того,

Таблица 4. Прогностические системы шкал, используемые для оценки риска у пациентов с первичным миелофиброзом

Прогностическая система шкал	Прогностические факторы	Прогностические факторы по категориям риска, л			Выживаемость с учетом категорий риска, мес.		
		Низкий	Промежуточный	Высокий	Низкий	Промежуточный	Высокий
Все пациенты							
Lille [46]	Hb < 10 г/л WBC < 4 или > 30 × 10 ⁹ /л	0	1	2	93	26	13
Cervantes [45]	Hb < 10 г/л Бласты ≥ 1 % Симптомы интоксикации	0–1	—	2–3	99	—	21
Mayo [44]	Hb < 10 г/л WBC < 4 или > 30 × 10 ⁹ /л PLT < 100 × 10 ⁹ /л Моn. > 1 × 10 ⁹ /л	0	1	≥ 2	173	61	26
Более молодые пациенты							
Cervantes, ≤ 55 лет [45]	Hb < 10 г/л Бласты ≥ 1 % Симптомы интоксикации	0–1	—	2–3	176	—	33
Dingli, < 60 лет [44]	Hb < 10 г/л WBC < 4 или > 30 × 10 ⁹ /л PLT × 100 × 10 ⁹ /л	0	1	2–3	155	69	24

Сокращения: Hb — гемоглобин; Моn. — моноциты; PLT — тромбоциты; WBC — лейкоциты; бласты — в периферической крови.

Примечание. Симптомы интоксикации включают необъяснимую инфекцией лихорадку, ночные поты, потерю массы тела более чем на 10% от исходного уровня за последние 6 мес.

последовательное или сочетанное применение более одного химиотерапевтического агента, включая гидроксимочевину, значительно повышало уровень эволюции в ОМЛ у больных ИП в наблюдаемой группе исследования ECLAP [46].

ЛЕЧЕНИЕ

В течение ряда лет проводилось недостаточно клинических исследований, посвященных «классическим» ХМПЗ. Большинство доступной информации получено из ограниченного числа рандомизированных клинических испытаний, выполненных международными или национальными группами, которые включают PVSG [47], ECLAP [50], Bergamo trial [48] и MRC PT-1 [30]. Результаты этих научных исследований дали основу для современных показаний к лечению, а также для будущих исследований (табл. 5).

Лечение пациентов с ИП и ЭТ должно быть согласовано со стандартной стратификацией рисков (см. табл. 3). Кровоопускание — основа лечения больных ИП с низким риском, его цель — достичь и поддерживать уровень гематокрита менее 52 % у мужчин и менее 45 % у женщин в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако эта процедура часто вызывает симптомы, присущие тяжелому и длительному дефициту железа. Слабость — одна из главных проблем качества жизни пациентов с ИП. Существуют разнообразные мнения и по поводу оптимального уровня гематокрита, которого нужно достичь кровоопусканиями. Пациенты из группы высокого риска должны получать миелосупрессивную терапию, возможно, вместе с процедурами кровоопусканий. В качестве миелосупрессивного препарата главным на сегодня считается гидроксимочевина (ГМ). ГМ — это антимагнетоболит, который тормозит синтез ДНК. Преимущество ГМ по сравнению с кровоопусканием было показано в сравнительном анализе PVSG в 1980-е годы [49], но рандомизированного исследования для изучения этого вопроса не проводилось.

Применение аспирина в низких дозах у больных ИП изучалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ECLAP, в котором было рандомизировано 518 пациентов с низким риском. Основной оцениваемый показатель исследования (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и тромбоэмболия крупных сосудов) свидетельствовал о значительном снижении этих осложнений при лечении аспирином (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,18–0,91; $p = 0,02$) только с незначимым повышением сильных кровотечений (ОШ 1,62; 95% ДИ 0,27–9,71; $p = 0,60$). Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых осложнений снизились на 46 и 59 % соответственно. При отсутствии в анамнезе сильных кровотечений, непереносимости по причине хронических заболеваний ЖКТ аспирин в низких дозах (100 мг в сутки) рекомендован независимо от категории риска всем пациентам с ИП [50].

Пациенты с ЭТ с низким риском и бессимптомным течением не нуждаются в терапии, но больные с высоким риском имеют те же показания для применения ГМ, что и пациенты с ИП. В исследовании Bergamo trial было рандомизировано 114 пациентов с высоким риском в группы получающих ГМ или без лечения. Число пациентов, у которых развился тромбоз, в группе получавших ГМ снизилось с 24 до 3,6 % [48]. Сравнительный анализ 809 пациентов с высоким риском, получавших ГМ или анагредид (немиелосупрессивный препарат), показал лучший результат при использовании ГМ (уменьшение количества тромбоцитов, предупреждение артериального тромбоза), хотя частота венозного тромбоза была меньше в группе получавших анагредид [51]. Интересно, что пациенты с наличием *Jak2* V617F имели лучший ответ и ограничивались лечением более низкими дозами ГМ для контроля тромбоцитоза по сравнению с пациентами без этой мутации [54]. Вокруг лейкомогенности ГМ до сих пор ведутся споры, но хотя имеющиеся данные не подтверждают явный риск применения этого препарата, целесообразно

Таблица 5. Терапия при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии с учетом факторов риска

Категория риска	Фактор риска	ИП	ЭТ
Низкий	Возраст менее 60 лет без предшествующих сердечно-сосудистых явлений	Сеансы кровоопусканий + аспирин	Наблюдение или аспирин в низких дозах
Промежуточный	Сердечно-сосудистые факторы риска	Сеансы кровоопусканий + аспирин	Аспирин в низких дозах
Высокий	Возраст старше 60 лет и/или предшествующие сердечно-сосудистые явления	Циторедукция ± кровоопускания	Циторедукция
		Аспирин в низких дозах	Аспирин в низких дозах

назначать ГМ пациентам с высоким риском развития осложнений и тем, у кого ожидается превышение пользы от лечения над нежелательными побочными действиями. На сегодняшний день трансформация в острый миелобластный лейкоз считается частью эволюции болезни при ХМПЗ [46].

Среди других нетоксичных лекарственных средств, применяемых в лечении больных ХМПЗ, большое внимание уделяется интерферону- α (ИФН- α). Это нелейкогенное средство характеризуется многими потенциальными действиями, направленными против пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников, которые оправдывают его применение у более молодых пациентов с ИП и ЭТ. Однако часто возникающие побочные явления приводят к прекращению лечения у $1/3$ больных. Показано, что ИФН- α эффективно снижает гематокрит или число тромбоцитов до нормального уровня в большинстве случаев, не зарегистрировано тромбогеморрагических явлений в группе 55 пациентов с ИП, которых наблюдали в среднем 13 лет. Относительно быстрое уменьшение аллельной нагрузки *Jak2* V617F отмечено в большинстве исследований [52]. В недавнем многоцентровом исследовании II фазы использовали пегилированный ИФН- α у 40 больных ИП; сообщается о получении полной молекулярной ремиссии у 7 из этих пациентов [52, 53]. Поскольку ИФН- α не тератогенен и не проникает через плацентарный барьер, он рекомендован при беременности в соответствии с современными руководствами.

Анагрелид — другой препарат, широко используемый для контроля числа тромбоцитов у больных ЭТ во всех категориях риска. У большинства пациентов достигнут адекватный контроль тромбоцитоза, хотя побочные явления (главным образом — сердцебиение и головная боль, реже — симптомы сердечной недостаточности) могут привести к раннему прекращению терапии [54]. Считается, что препарат не обладает лейкемогенным свойством, но его применение при беременности вызывает опасения. Согласно результатам MRC PT-1, анагрелид не рекомендуют пациентам с высоким риском как альтернативу ГМ, возможность его назначения пациентам с промежуточным и низким риском должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае. Однако в соответствии с ранее опубликованными руководствами анагрелид можно успешно применять для контроля числа тромбоцитов у пациентов с ИП и ЭТ, рефрактерных к ГМ или при ее плохой переносимости.

Единственный подход, который приводит к увеличению выживаемости при ПМФ, — это аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [55]. Сейчас этот терапевтический подход должен применяться у пациентов с высоким риском прогрессии болезни. Миелоаблятивные режимы и режимы кондиционирования с уменьшенной интенсивностью были использованы с одинаковой эффективностью по показателю бессобытийной выживаемости, которая к 3 годам наблюдения составила в среднем 50–60%. Миелоаблятивная стратегия может считаться самой подходящей у более молодых пациентов, а режим с уменьшенной интенсивностью окажется лучшим у лиц старшего возраста. Учитывая, что обычная лекарственная терапия существенно не изменяет течения болезни и часто неэффективна, ее применение остается для пациентов с анемией или спленомегалией.

Андрогены, преднизолон, рекомбинантные ЭПО и даназол имеют широкое применение, но с достаточной эффективностью лишь у немногих пациентов. Талидомид в низких дозах в сочетании с преднизолоном улучшает показатели при анемии и тромбоцитопении в 30–50% случаев. Леналидомид, аналог талидомида, вызывал неплохие и длитель-

ные клинические и гематологические ответы у пациентов с ПМФ, а также с хромосомной аномалией *del(5q)* и может быть рекомендован как терапия первой линии в этой подгруппе пациентов. В случаях, когда нужно контролировать избыточную миелопролиферацию, т. е. лейкоцитоз, тромбоцитоз, или прогрессирующую спленомегалию, ГМ остается препаратом первой линии терапии [56].

Спленэктомия играет роль в уменьшении, а в некоторых случаях исчезновении симптомов интоксикации на фоне выраженной спленомегалии и может восстановить до нормальных значений уровень гемоглобина примерно у 25% трансфузионно-зависимых пациентов. Однако спленэктомия при ПМФ сопряжена примерно с 10%-й смертностью, связанной с самой операцией и послеоперационными осложнениями (инфекции, тромбозы, кровотечения). Поэтому в каждом конкретном случае показания к операции должны быть четко определены, а также необходима уверенность в том, что можно получить пользу от данного хирургического вмешательства. Кроме того, до 25% пациентов имеют постспленэктомический гипертромбоцитоз и поэтому нуждаются в продолжении циторедукции. К облучению селезенки прибегают в случаях наличия противопоказаний к спленэктомии по любым причинам, но эффективность этой терапии очень низка, последующая цитопения часто бывает тяжелой. Радиационная терапия может быть определяющей в лечении негепатоспленического экстрамедуллярного гемопоэза, как, например, в случаях компрессии спинного мозга экстрамедуллярным очагом.

Результаты выявления мутации *Jak2* и понимания молекулярного патогенеза миелопролиферативных заболеваний изменили способы их лечения. Появились новые целенаправленные методы терапии. Поскольку ингибиторы JAK2-киназы уменьшают рост положительных клеток *Jak2* V617F клеточных линий и первичных клеток *in vitro*, существует большой интерес к разработке новых препаратов для клинического применения. Сегодня, когда отсутствуют удовлетворительные методы лечения для пациентов в продвинутой фазе заболевания, включая миелофиброз, особо важно применение таких новых лекарственных средств. Они могут оказаться полезными в уменьшении риска сосудистых осложнений, а также получении ремиссии (хроническая фаза) при длительном течении заболевания. Учитывая успех применения иматиниба при ХМЛ, есть надежда получить неплохие результаты хорошо переносимых терапевтических ингибиторов JAK2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на сохраняющиеся сложности в диагностике ХМПЗ, исследование на наличие мутации *Jak2* V617F — необходимое условие для установления правильного диагноза. Все возрастающий интерес к миелопролиферативным заболеваниям и их исследования дают новые знания о молекулярной сути этих болезней и создают основу для развития целенаправленных методов терапии. Новые лекарственные агенты могут оказаться полезными как в уменьшении риска сосудистых явлений, так и в предотвращении эволюции и прогрессии болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and of myeloproliferative neoplasms: Tye 2008 World Health Organization criteria and point-of care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14–22.
2. Skoda R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007: 1–10.
3. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20: 5–12.

4. Saharinen P., Silvennoinen O. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 47954–63.
5. Feener E.P., Rosario F., Dunn S.L., Stancheva Z., Myers M.G. Jr. Tyrosine phosphorylation of Jak2 in the JH2 domain inhibits cytokine signaling. *Mol. Cell Biol.* 2004; 24: 4968–78.
6. Nowell P.C., Hungerford D.A. Chromosome studies on normal and leukemic human Leukocytes. *J. Natl. Cancer Inst.* 1960; 25: 85–109.
7. Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F. et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk. Res.* 2007; 31: 737–40.
8. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008; 22: 3–13.
9. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC-press, 2001.
10. Spivak J.L. Diagnosis of the myeloproliferative disorders: resolving phenotypic mimicry. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 1–5.
11. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20: 5–12.
12. Rowley J.D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290–3.
13. Skoda R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007: 1–10.
14. Nussenzveig R.H., Swierczek S.J., Jelinek J. et al. Polycythemia vera is not initiated by JAK V617F mutation. *Exp. Hematol.* 2007; 35: 32–8.
15. Theocharides A., Boissinot M., Girodon F. et al. Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. *Blood* 2007; 110: 375–9.
16. Campbell P.J., Baxter E.J., Beer P.A. et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood* 2006; 108: 3548–55.
17. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007; 21: 1960–3.
18. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1945–53.
19. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 459–68.
20. Pietra D., Li S., Brisci A. et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2007; 111: 1686–9.
21. Pikman Y., Lee B.H., Mercher T. et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006; 3: e270.
22. Beer P.A., Campbell P., Scott L.M. et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 2008; 112: 141–9.
23. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W_L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood* 2008; 112: 844–7.
24. Tefferi A., Gangat N., Wolanskyj A.P. et al. 20 yr without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or polycythemia vera: predictors at diagnosis. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 386–90.
25. Spivak J.L., Silver R.T. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008; 112: 231–9.
26. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. Lyon: IARC-press, 2008.
27. Tefferi A., Vardiman J.W. The diagnostic interface between histology and molecular tests in myeloproliferative disorders. *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14: 115–22.
28. Harrison C.N., Green A.R. Essential thrombocythemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19: 439–53.
29. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2224–32.
30. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 33–45.
31. Szpurka H., Tiu R., Murugesan G. et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108: 2173–81.
32. Antonioli E., Guglielmelli P., Poli G. et al. Influence of JAK V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2008; 93: 41–8.
33. Briere J.B. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 208–18.
34. Kiladjian J.J., Cervantes F., Leebeek F.W. et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4922–9.
35. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G. et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44: 1528–34.
36. Landolfi R., Di Gennaro L., Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008; 22: 2020–8.
37. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2224–32.
38. Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105: 2664–70.
39. Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F., Larson D.R., Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 159–66.
40. Harrison C.N. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005: 409–15.
41. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical profile of homozygous JAK V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110: 840–6.
42. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Prospective identification of high risk polycythemia vera patients based on JAK V617F allele burden. *Leukemia* 2007; 21: 1952–9.
43. Tefferi A., Huang J., Schwager S. et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer* 2007; 109: 2083–8.
44. Elliot M.A., Verstovsek S., Dingli D. et al. Monocytosis is an adverse prognostic factor for survival in younger patients with primary myelofibrosis. *Leuk. Res.* 2007; 31: 1503–9.
45. Cervantes F., Barosi G., Demory J.L. et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 684–90.
46. Dupriez B., Morel P., Demory J.L. et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88: 1013–8.
47. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequel of therapy, or a combination of both? *Semin. Hematol.* 2004; 41: 15–7.
48. Fruchtman S.M., Mack K., Kaplan M.E. et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin. Hematol.* 1997; 34: 17–23.
49. Murphy S., Peterson P., Iland H., Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin. Hematol.* 1997; 34: 29–39.
50. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 114–24.
51. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1132–6.
52. Kiladjian J.J., Cassinat B., Turlure P. et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2006; 108: 2037–40.
53. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S. et al. Pegylated Interferon-alfa-2a induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in Polycythemia Vera. *Blood* 2008; 112: 3065–72.
54. Fruchtman S.M., Pettitt R.M., Gilbert H.S., Fiddler G., Lyne A. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk. Res.* 2005; 29: 481–91.
55. Kroger N., Mesa R.A. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia* 2008; 22: 474–86.
56. Lofvenberg E., Wahlin A. Management of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 375–81.

