doi: 10.48095/cctahd2022prolekare.cz15

Dosavadní zkušenosti s léčbou ropeginterferonem alfa-2b u pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno

Current experience with ropeginterferon Alfa-2b in Ph negative myeloproliferative neoplasm at the Department of Internal Medicine – Haematology and Oncology in Brno

Podstavková N.[1], Weinbergerová B.[1], Procházková J.[1], Bohúnová M.[2], Marečková A.[2], Kotašková J.[2], Ježíšková I.[2], Doubek M.[1], Mayer J.[1,2]

[1] *Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno*

[2] *Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno*

SOUHRN: **Úvod:** Ropeginterferon alfa-2b (RopegIFN) prokázal účinnost a bezpečnost u pacientů s pravou polycytémií v multicentrických randomizovaných studiích PROUD-PV a CONTINUATION-PV. Během 4.–5. roku terapie byl prokázán jednoznačný benefit terapie RopegIFN ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií, a to jak ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise onemocnění, tak i výrazného snížení mutační alelické zátěže *JAK2*^{V617F}. **Materiál a metodika:** Retrospektivní neintervenční analýza byla provedena u celkem 14 pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi (Ph-MPN) léčených RopegIFN na Interní hematologické a onkologické klinice (IHOK) v období od května 2020 do července 2022. Hodnocena byla data týkající se délky terapie, dávkování, efektu a tolerance terapie. **Výsledky:** Medián délky terapie v souboru byl 266 dní. Léčeno bylo celkem 14 pacientů, z toho 11 s pravou polycytémií (79 %), 2 s esenciální trombocytémií (14 %) a 1 se sekundární myelofibrózou po pravé polycytémii (7 %). Medián dávky RopegIFN byl 150 µg. Dosažení kompletní hematologické remise bylo u 11 pacientů (79 %). Terapie byla během doby sledování ukončena u 2 pacientů (14 %). Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 6 pacientů (43 %), tromboembolická příhoda byla dokumentována u jednoho pacienta (7 %). **Závěr:** Naše analýza prvotních zkušeností s terapií RopegIFN potvrdila jeho velmi dobrý efekt na kontrolu hematokritu a zároveň výbornou toleranci u pacientů s Ph-MPN.

KLÍČOVÁ SLOVA: Ph negativní myeloproliferativní neoplázie – pravá polycytémie – ropeginterferon alfa-2b

SUMMARY: **Background:** Ropeginterferon alfa-2b demonstrated efficacy and safety in patients with polycythaemia vera in the PROUD-PV and CONTINUATION-PV multicentric randomised studies. These studies reported the superior effect of ropeginterferon alfa-2b in attaining haematological and molecular remission during the fourth and fifth year of therapy. **Patients and Methods:** A total of 14 Ph-MPN patients treated with ropeginterferon alfa-2b at our Dept. of Internal Medicine – Haematology and Oncology were analysed from May 2020 to July 2022. Therapy duration, dosing, effect, and tolerance were evaluated. **Results:** Therapy median duration was 266 days. 14 patients in total were treated; 11 had polycythaemia vera (79%), 2 had essential thrombocythemia (14%), and one patient had secondary myelofibrosis post polycythaemia vera (7%). The median ropeginterferon alfa 2-b dose was 150 µg. Complete haematological remission was attained in 11 (79%) patients. Two patients (14%) had to discontinue treatment. During therapy, six patients (43%) suffered adverse events; only one patient (7%) developed a thromboembolic event. **Conclusion:** Our initial experience has confirmed the promising effect of ropeginterferon alfa 2-b on haematocrit control and its excellent tolerance among patients.

KEY WORDS: Ph negative myeloproliferative neoplasms – polycythemia vera – ropeginteferon alpha-2b

ÚVOD

Ph negativní myeloproliferativní neoplázie představují heterogenní skupinu onemocnění postihujících hematopoetickou kmenovou buňku s následnou aberantní proliferací buněk myeloidní krevní řady, která vede k zvýšené tvorbě erytrocytů, trombocytů a/nebo granulocytů. Mezi nejčastěji se vyskytující podjednotky této skupiny se řadí pravá polycytémie (*polycythemia vera* – PV), esenciální trombocytémie (ET) a primární myelofibróza (PMF). Mají několik společných znaků; kromě společné patogeneze je pojí obdobný klinický obraz, zvýšený výskyt trombotických a krvácivých komplikací a riziko fibrotické a leukemické transformace. Jednotlivé nozologické jednotky se od sebe navzájem odlišují především dlouhodobou prognózou [1].

Pravá polycytémie, nejčastěji se vyskytující jednotka ze skupiny Ph negativních myeloproliferativních onemocnění, je charakterizována především zmnožením červené krevní řady, často provázené i zvýšením počtu leukocytů a trombocytů [2]. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli mutace *JAK2*^{V617F}, přítomná u více než 95 % pacientů s PV. To vede k poruše regulace dráhy *JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription)*, a tím k podpoře nekontrolované proliferace hematopoetických kmenových buněk a zároveň prozánětlivého prostředí v organizmu [2,3]. Kvalitu života pacientů s PV výrazně zhoršují příznaky, jako jsou svědění kůže, únava a poruchy mikrocirkulace. Největším problémem vedoucím ke zvýšené mortalitě a zkrácení délky života této skupiny nemocných oproti zdravé populaci zůstává vysoká četnost trombotických a krvácivých příhod [4].

Možnosti terapie pacientů s PV i přes významný pokrok v terapii hematologických malignit zůstávají limitované. Hlavním cílem terapie u této skupiny onemocnění je snížení rizika vzniku trombotických příhod a oddálení leukemické transformace [4]. Interferon, jako dosud jediný ze skupiny cytoredukční terapie, prokázal u vysokého procenta pacientů navození nejen hematologické, ale i molekulární remise trvající i několik let po ukončení léčby [5]. Vzhledem k absenci teratogenity a leukemogenního transformačního potenciálu je nyní považován za jeden z nejlepších léčivých přípravků na dlouhodobou terapii pacientů nejen s PV, ale i s esenciální trombocytémií a primární myelofibrózou [6]. Interferony-alfa jsou součástí léčebného přístupu u Ph-MPN již více než 40 let, běžnému použití v klinické praxi ale bránila především vyšší četnost jejich nežádoucích účinků ve srovnání s konvenční terapií a jejich *off-label* použití [7]. Během posledních let vývoj nových pegylovaných forem interferonu-alfa s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi a profilem nežádoucích účinků výrazně zvýšil zájem o tuto léčbu u pacientů s Ph-MPN [4]. Díky tomu se terapie pegylovanými formami interferonu rozšířila a stala se součástí oficiálních ELN *(European LeukemiaNet)* doporučení z roku 2021 do 1. linie terapie pacientů s PV s nízkým rizikem [8].

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) je v současnosti jako jediný z pegylovaných interferonů schválen a registrován v ČR pro terapii pacientů s PV bez symptomatické splenomegalie. Efektivita a bezpečnost tohoto preparátu byla ověřena v multicentrických randomizovaných studiích PROUD-PV a CONTINUATION-PV, kde byl srovnáván s nejlepší dostupnou terapií, hydroxyureou [9]. Výsledky této studie prokázali v 36. měsíci terapie signifikantně vyšší podíl dosažení celkové hematologické odpovědi a zároveň snížení alelické nálože mutace *JAK2*^{V617F} ve skupině léčené RopegIFN oproti skupině léčené hydroxyureou [9]. Vysoká alelická nálož mutace *JAK2*^{V617F} byla identifikována jako rizikový faktor pro vznik trombotických komplikací a taktéž fibrotické transformace u pacientů s PV a ET [10].

Účinnost terapie RopegIFN je dále ověřována i u jiných podtypů Ph-MPN, aktuálně probíhá otevřená multicentrická randomizovaná studie fáze III, SURPASS-ET, hodnotící bezpečnost a efektivitu RopegIFN v srovnání s anagrelidem v rámci druhé linie terapie u pacientů s ET vysokého rizika [11].

Tato práce představuje dosavadní výsledky léčby RopegIFN u pacientů s Ph-MPN v běžné klinické praxi a srovnává je s výsledky léčby v kontrolovaných klinických studiích.

MATERIÁL A METODIKA

Provedli jsme retrospektivní neintervenční analýzu dat týkající se dávkování, efektu a bezpečnosti terapie RopegIFN u pacientů s Ph-MPN sledovaných na IHOK od května 2020 do července 2022.

Zdrojová data byla čerpána z dokumentace pacientů a taktéž z databáze České leukemické skupiny pro život (*the Czech Leukemia Study Group – for Life* – CELL) pro Ph-MPN (*Myeloproliferative Neoplasia Database* – MIND).

Parametry krevního obrazu byly sledovány v pravidelných intervalech, kvantita alelické nálože mutace *JAK2*^{V617F} z periferní krve byla vyšetřována každé 3 měsíce terapie. Analýza přídatných genetických změn byla provedena pomocí NGS (*next-generation sequencing*) periferní krve před zahájením terapie a následně v pravidelných ročních intervalech. V rámci myeloidního panelu bylo analyzováno celkem 37 genů. Toxicita terapie byla hodnocena podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky – CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verze 5.0. z roku 2017 [12]. Léčebný efekt byl hodnocen podle společných kritérií ELN a IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) [13]. 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*) [14,15].

VÝSLEDKY

Ve sledovaném období bylo na IHOK léčeno RopegIFN celkem 14 pacientů.

Kompletní charakteristiku sledovaného souboru ukazuje tab. 1. Medián věku pacientů byl 51 let. Dominantně byli zastoupeni pacienti s PV (79 %, n = 11), 2 s ET (14 %) a 1 pacient se sekundární myelofibrózou po PV (7 %), u kterého nebyly přítomné splenomegalie ani konstituční symptomy. V hodnoceném souboru převažovali pacienti, kteří byli v čase diagnózy v nízkém trombotickém riziku (71 %, n = 10) (tab. 1).

Medián času od stanovení diagnózy Ph-MPN do zahájení terapie RopegIFN byl 21 měsíců (min. – 2 měsíce; max. – 233 měsíců). U žádného pacienta nebyl RopegIFN podáván v rámci první léčebné linie, u většiny nemocných se jednalo o třetí nebo vyšší linii terapie. Co se týče důvodů nasazení této terapie, až u poloviny sledovaných se jednalo o toxicitu nebo intoleranci předchozí léčby (50 %, n = 7), u 6 pacientů byl důvodem nedostatečný efekt dosavadní léčby (43 %) a u jednoho pacienta byla terapie nasazena po ukončení výroby standardní formy interferonu (7 %, n = 1). Před nasazením terapie RopegIFN bylo 5 pacientů (36 %) léčeno pegylovaným interferonem alfa-2a, 5 pacientů (36 %) hydroxyureou, 2 pacienti (14 %) užívali anagrelid, 1 pacient (7 %) byl na terapii nepegylovaným interferonem-alfa a rovněž 1 pacient (7 %) byl na kombinované terapii pegylovaným interferonem alfa-2a a hydroxyureou. Před zahájením terapie RopegINF byly venepunkce součástí terapeutického postupu u 8 pacientů (57 %), v průběhu léčby RopegINF byly venepunkce nutné pouze u 3 pacientů (21 %).

Medián délky terapie v souboru byl 266 dní. Přehled nejdůležitějších informací o průběhu terapie RopegIFN zobrazuje tab. 2. U všech pacientů byla účinná dávka podávána každých 14 dnů, u jednoho pacienta došlo za dobu sledování k přechodu do udržovací terapie, a tedy prodloužení aplikace na jednou za 4 týdny. Iniciální dávka byla u 11 pacientů (79 %) 50 µg, u zbylých 3 pacientů (21 %) byla úvodní dávka 100 µg. Dávka byla postupně navyšována dle efektu

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů (n = 14).

celkový počet pacientů, n (%)	14 (100 %)
pohlaví, muži, n (%)	10 (71 %)
pohlaví, ženy, n (%)	4 (29 %)
věk, medián (min–max), roky	51 (19–61)
pravá polycytémie, n (%)	11 (79 %)
esenciální trombocytémie, n (%)	2 (14 %)
sekundární MF po PV, n (%)	1 (7 %)
nízké trombotické riziko, n (%)	10 (71 %)
vysoké trombotické riziko, n (%)	4 (29 %)
čas od diagnózy Ph-MPN do zahájení léčby ropeginterferon alfa-2b, medián (min-max), měsíce	21 (2–233)
1.linie cytoredukční terapie, n (%)	0
2.linie cytoredukční terapie, n (%)	3 (21 %)
3. a další linie cytoredukční terapie, n (%)	11 (79 %)
důvod zahájení terapie ropeginterferonem alfa-2b, n (%)	
nedostatečný efekt předchozí terapie	6 (36 %)
intolerance nebo toxicita předchozí terapie	7 (50 %)
ukončení výroby standardní formy interferonu	1 (7 %)
předchozí terapie, n (%)	
hydroxyurea	5 (36 %)
anagrelid	2 (14 %)
nepegylovaný interferon alfa	1 (7 %)
pegylovaný interferon alfa-2a	5 (36 %)
pegylovaný interferon alfa-2a + hydroxyurea	1 (7 %)
venepunkce, n (%) pacientů	
před terapií ropeginterferonem alfa-2b	8 (57 %)
v průběhu terapie ropeginterferonem alfa-2b	3 (21 %)
vstupní hodnota hematokritu (%), medián (min–max)	43,5 (35–56)
vstupní počet leukocytů ($\times 10^9$/l), medián (min–max)	6,8 (2,4–10,7)
vstupní počet trombocytů ($\times 10^9$/l), medián (min–max)	391 (159–939)

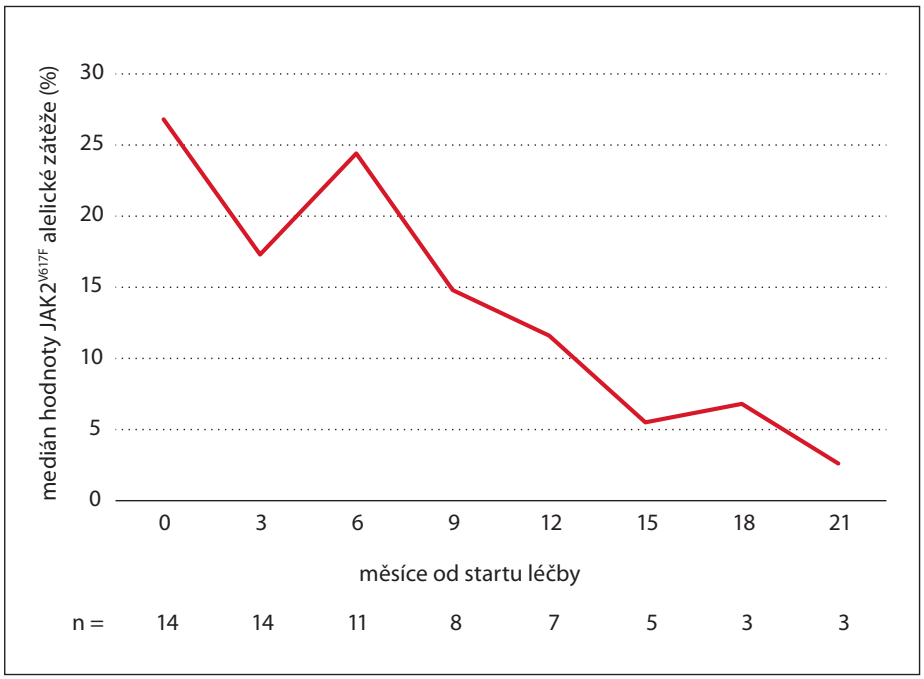
MF po PV – myelofibróza po pravé polycytémii; Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie

Tab. 2. Základní charakteristika průběhu terapie ropeginterferonem alfa-2b (n = 14).

dávka ropeginterferonu alfa-2b, medián (min–max), µg	150 (50–250)
frekvence dávkování 1× za 14 dní, n (%)	13 (93 %)
frekvence dávkování 1× za 4 týdny, n (%) – udržovací fáze	1 (7 %)
délka terapie, medián (min–max), dny	266 (98–826)
ukončení terapie, n (%)	2 (14 %)
nežádoucí účinky terapie, n (%)	6 (43 %)
trombembolické příhody během terapie, n (%)	1 (7 %)



Graf 1. Vývoj mediánu hladiny hematokritu od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.



Graf 2. Vývoj mediánu mutační alelické zátěže *JAK2*^{V617F} od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.

a tolerance (medián – 150 μg, min. – 50 μg, max. – 250 μg).

Během sledovaného období došlo u všech pacientů v souboru ke stabilizaci a postupnému poklesu hodnoty hematokritu (graf 1). U pacientů s ET během sledovaného období byl zaznamenán pozvolný pokles trombocytémie. Kompletní hematologické remise bylo dosaženo u 11 pacientů (79 %), medián doby do dosažení této odpovědi byl 5 měsíců.

Vývoj mutační alelické nálože *JAK2*^{V617F} v průběhu léčby RopegIFN ukazuje podrobně tab. 3. Během sledovaného období došlo u všech sledovaných k postupnému poklesu alelické nálože *JAK2*^{V617F} (graf 2). Při zahájení terapie bylo provedeno vyšetření NGS periferní krve u celkem 12 pacientů, u 7 (58 %) z nich byla přítomna pouze mutace *JAK2*^{V617F}, u 4 pacientů (33 %) byly zachyceny i další přídatné mutace, konkrétně ASXL1, DNMT3A a DDX41, u jednoho pacienta (9 %) nebyla prokázaná přítomnost žádné mutace z vyšetřovaného myeloidního panelu. V druhém roku terapie byla NGS analýza provedena u 7 pacientů, u naprosté většiny vyšetřených (n = 6;86 %) byly výsledky shodné s vyšetřením v době zahájení terapie, pouze u jednoho pacienta (14 %) došlo k vymizení mutace *JAK2*^{V617F} pod detekční hladinu.

Terapie byla během doby sledování ukončena u dvou pacientů (14 %), u jednoho pacienta s PV z důvodu progrese onemocnění – přechodu do sekundární myelofibrózy. Následně byla u tohoto pacienta zahájena terapie ruxolitinbem. U druhého pacienta byla terapie RopegIFN předčasně ukončena z důvodu neschválení pokračování terapie zdravotní pojišťovnou, dále byl pacient převeden

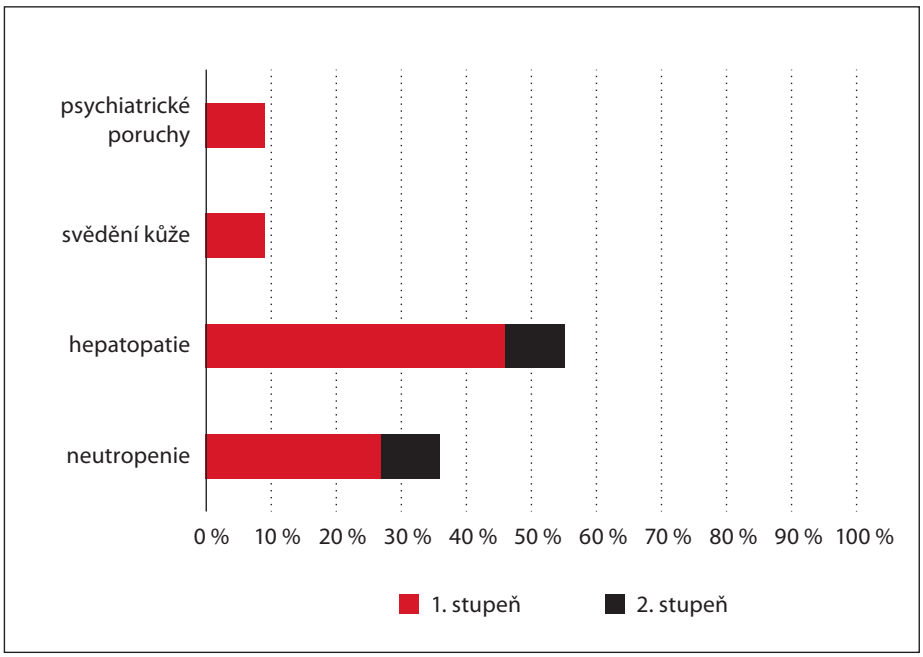
Tab. 3. Vývoj mutační alelické zátěže JAK2V617F od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.

	start terapie	3. měsíc	6. měsíc	9. měsíc	12. měsíc	15. měsíc	18. měsíc	21. měsíc
JAK2^{V617F} alelická zátěž (%) – medián	26,8	17,3	24,4	14,8	11,6	5,5	6,8	2,6
JAK2^{V617F} alelická zátěž (%) – min	0,2	0,2	6,2	8,5	7,4	5,4	3,1	1,1
JAK2^{V617F} alelická zátěž (%) – max	44,3	24,9	48,2	14,8	23,4	8,4	17,2	10,7

na léčbu pegylovaným interferonem alfa-2a.

Nežádoucí účinky léčby byly zaznamenány u celkem šesti pacientů (43 %), přičemž u jednoho pacienta se mohlo vyskytovat i více různých nežádoucích účinků. Dominantně se jednalo o hepatopatii (n = 5, 46 %) a neutropenii (n = 4, 36 %), v jednom případě se jednalo o svědění kůže a v jednom případě byly taktéž zaznamenány změny a poruchy nálady. Všechny nežádoucí příhody byly nižších stupňů závažnosti dle CTCAE, max. 2. stupně, podrobně (graf 3). U žádného pacienta nebyl pozorován *flu-like* syndrom. Terapie nebyla ukončena ani přerušena u žádného pacienta z důvodu nežádoucích účinků nebo intolerance preparátu pacientem.

Během sledovaného období byla zaznamenána pouze 1 trombembolická komplikace (7 %), která se však rozvinula u pacienta během pneumonie způsobené virem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).



Graf 3. Přehled nežádoucích účinků terapie ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru (n = 14).
*grading nežádoucích účinků je hodnocen dle CTC

DISKUZE

Naše práce ukazuje první výsledky a dosavadní zkušenosti s terapií RopegIFN na jednom centru. Medián délky terapie byl pouze 266 dní, nicméně již během této krátké doby bylo možno pozorovat efekt poklesu a stabilizace hodnoty hematokritu a taktéž postupné snížení alelické zátěže mutovaného $JAK2^{V617F}$. Také je však nutné uvést, že u podstatné části pacientů byla terapie RopegIFN zahájena až v rámci 3. nebo další linie, což mohlo přispět k rychlému dosažení hematologické remise i v krátkém časovém horizontu při nižších dávkách RopegIFN.

Oproti datům ze studií, v našem souboru byly k dosažení hematologické odpovědi postačující výrazně nižší celkové dávky RopegIFN. Medián dávky u sledovaných pacientů byl 150 µg aplikovaný podkožně každých 14 dnů a nejvyšší podaná dávka byla 250 µg každých 14 dnů. Ve studii PROUD-PV a CONTINUATION-PV byl výrazně vyšší medián využívané dávky v 36. měsíci terapie (425 µg) a nejvyšší podávaná dávka (500 µg) [9]. Léčebný efekt ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise ve vysokém procentu pacientů (79 %) byl srovnatelný s daty ve studiích PROUD-PV (43 %) a CONTINUATION-PV (71 %) [9].

V souladu s výsledky randomizovaných studií jsme i v souboru našich pacientů prokázali nízkou frekvenci nežádoucích účinků terapie, přičemž nejčastěji se vyskytovala elevace jaterních testů.

Předností naší práce jsou výsledky použití RopegIFNu Ph-MPN v reálné klinické praxi se současným zohledněním velikosti souboru při hodnocení výstupů.

ZÁVĚR

Ropeginterferon alfa-2b představuje účinnou a bezpečnou terapii pacientů s pravou polycytémií, jak bylo prokázáno v klinických studiích s následným schválením EMA (*European Medicines Agency*) v roce 2018. Léčebný přípravek má potenciál – jako jediný z dosud dostupných cytoredukčních léků pro Ph-MPN dosáhl kromě dosažení hematologické odpovědi taktéž snížení alelické zátěže $JAK2^{V617F}$, a tím zpomalení přirozené progrese onemocnění. Tento fakt je důležitý především u mladší skupiny pacientů. Jedna z jeho největších předností vzhledem k odlišné pegylaci molekuly a prodlouženému poločasu je reprezentována výrazně lepší snášenlivostí, a tak vynikající *compliance* pacientů k léčbě.

Literatura

1. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020;136(1):61–70.
2. Spivak JL. Polycythemia vera. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(2):12.
3. Hasselbalch HC, Holmstrom MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin Immunopathol. 2019;41:5–19.
4. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol. 2015;94:901–910.
5. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFNα–-2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood. 2015;126(15):1762–1769.
6. Hasselbalch HC. A new era for IFN-α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):637–655.
7. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. Blood. 2006;108(6):2037–2040.

8. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;9(4):e301–e311.
9. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. PROUD-PV Study Group. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e196–e208.
10. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Pereira A, et al. *JAK2V617F* monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. Am J Hematol. 2014;89:517–523.
11. Verstovsek S, Komatsu N, Gill H, et al. SURPASS-ET: phase III study of ropeginterferon alfa-2b versus anagrelide as second-line therapy in essential thrombocythemia. Future Oncol. 2022;18(27):2999–3009.
12. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
13. 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.
14. 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.
15. 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. AE verze 5.0. z roku 2017

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

NP – napsání rukopisu
NP, JP – příprava analýzy
NP, BW, MD, JM – diagnostika a léčba nemocných
AM, MB, JK, IJ – diagnostika nemocných, molekulární analýzy
NP, BW, MD, JM, AM, MB, JK, IJ – revize a připomínkování rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705), MUNI/A/1330/2021 a projektem Národního ústavu pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU. Molekulární analýzy byly finančně podpořeny firmou AOP Orphan.

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.

Doručeno do redakce dne: 6. 10. 2022.
Přijato po recenzi dne: 27. 10. 2022.

MUDr. Natália Podstavková
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: podstavkova.natalia@fnbrno.cz