

Aktualitások a primer myelofibrosis ellátásában

Simon Zsófia dr.¹ ■ Marton Imelda dr.²
Borbényi Zita dr.² ■ Illés Árpád dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Hematológiai Tanszék, Debrecen
²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

A primer myelofibrosis a Philadelphia-negatív krónikus myeloid neoplasiák közé tartozó ritka kórkép, amelyre jellemző a cytopeniák és hepatosplenomegalia kialakulása. A betegség etiológiája ugyan jelenleg sem ismert, de az utóbbi 10 – és még inkább a legutóbbi három – évben a patogenezisének és prognózisát tekintve ismereteink jelentősen bővültek. 2015-ben Magyarországon is elérhetővé vált a JAK2-gátló ruxolitinib a betegség kezelésére, amely a splenomegalia mérséklésén és a betegséggel társuló tünetek javításán túl a túlélési eredményeket is javíthatja. A primer myelofibrosis ellátásában tehát egyfajta szemléletváltás bontakozott ki, amely miatt időszerű a betegséggel kapcsolatos ismeretek összefoglalása. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(39), 1547–1556.

Kulcsszavak: Philadelphia-negatív myeloproliferatív betegség, myelofibrosis, WHO 2016, calreticulin, JAK2, ruxolitinib

Actualities in the management of primary myelofibrosis

Primary myelofibrosis is one of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms. It is a rare disease featured by cytopenias and hepatosplenomegaly. Although the etiology of the disease is still unknown, our knowledge about its pathology and prognosis has been improving in the last few years. Furthermore, the JAK2 inhibitor ruxolitinib has become available in Hungary since 2015. Beside its high efficacy in spleen volume and in reduction of myelofibrosis-associated symptoms, this novel therapy also exerts a disease-modifying effect and, therefore, ruxolitinib may improve the life expectancy too. Treatment approach of myelofibrosis has been changed these years, which gives a reason for this summary.

Keywords: Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, myelofibrosis, WHO 2016, calreticulin, JAK2, ruxolitinib

Simon, Zs., Marton, I., Borbényi, Z., Illés, Á. [Actualities in the management of primary myelofibrosis]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(39), 1547–1556.

(Beérkezett: 2016. május 30.; elfogadva: 2016. július 19.)

Rövidítések

allo-HSCT= allogén haematopoeticus őssejt-transzplantáció; CALR = calreticulingén; DIC = disszeminált intravasculáris coagulatio; DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; EBMT = European Bone and Marrow Transplantation Group; EMH = extramedullaris vérképzés; EPO = eritropoetin; ET = essentialis thrombocythaemia; GIT = gastrointestinalis traktus; HMR = (high molecular risk) nagy molekuláris rizikójú mutáció; HU = hidroxürea; IPSS = International Prognostic Scoring System; IWG-MRT = Internatio-

nal Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK = Janus-kináz; LMWH = low molecular weight heparin; MIPSS = Molecular International Prognostic Scoring System; MPL = myeloproliferatív leukaemia vírus gén; MPN = myeloproliferatív neoplasiák; MPN-SAF = Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MUD = matched unrelated donor; PMF = primer myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription

A primer myelofibrosis (PMF; korábban krónikus idiopathiás myelofibrosis vagy agnogén myeloid metaplasia) a klasszikus Philadelphia kromoszóma negatív myeloproliferatív neoplasiák (MPN) közé tartozik az essentialis thrombocythaemia (ET) és a polycythaemia vera (PV) mellett. Jellemzője a myeloid sejtek klonális proliferációja, változó mértékű csontvelőfibrosis, a vérképzés különböző mértékű elégtelensége, illetve az extramedullaris vérképzés megjelenése és változó mértékű hepatosplenomegalia kialakulása.

Az elmúlt években a betegség patogenezeise újabb ismeretekkel bővült, a *JAK2V617F*- és *MPL*-mutációk mellett megismertük a calreticulingén mutációinak hatását, és több prognosztikai rendszer is bevezetésre került. A WHO 2016-os klasszifikációjában pedig két alcsoport (korai vagy praefibroticus MF és a manifeszt MF) került megkülönböztetésre. A molekuláris ismeretek gyarapodása mellett a *JAK1/2*-inhibitor ruxolitinib Magyarországon is elérhetővé vált a betegség kezelésében. Mindez időszerűvé tette, hogy összefoglaljuk a primer myelofibrosis klinikai jellemzőit és az újabb diagnosztikai és kezelési lehetőségeket.

Epidemiológia

A PMF a Philadelphia-negatív MPN között a legritkább entitás. Pontos epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, az irodalmi adatok alapján az évenkénti incidencia 0,22–0,99/100 000 fő között van, átlagosan 0,5/100 000 főre tehető [1, 2]. A myelofibrosis prevalenciája az Európai Unióban 0,51–2,7/100 000 fő között változik, az epidemiológiai felmérések nehezen összevethetőek, mivel a primer és szekunder MF (post-ET, post-PV) között nem mindig tesznek különbséget [1]. Elsősorban az idősebb életkor betegsége, a diagnózis idején az átlagéletkor 67 év, 50 éves kor alatt csupán az esetek 15–17%-a jelentkezik. Eltérő mértékű (2:1, 3:1) férfi dominancia figyelhető meg [1]. Hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, a becsült incidencia és prevalencia alapján évenként 50–80 új beteggel kell számolni, és 400–600 gondozott PMF-beteg van országosan. A várható túlélés átlagosan 6 év.

A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák munkacsoportjának egyik célkitűzése az MPN-, köztük a PMF-betegek epidemiológiai adatainak bővítése, összesítése [3].

Etiológia

A PMF kialakulásához – egyéb krónikus myeloproliferatív betegségekhez hasonlóan – egy szomatikus mutáción átesett pluripotens haematopoeticus őssejt klonális proliferációja vezet [4]. Az esetek csekély hányadában kimutatható összefüggés a betegség kialakulása és bizonyos toxikus hatások, elsősorban ionizáló sugárzás, illetve tórium-, benzolexpozíció között [5, 6].

Patogenezis

Ugyan a PMF genetikai trigger mutációja nem ismert, de tudjuk, hogy a myeloproliferatív neoplasiák, köztük a PMF kialakulásában is a *JAK/STAT* jelátviteli útvonal folyamatos (direkt vagy indirekt) aktivitásának kulcsfontosságú szerepe van [7]. A betegség kifejlődését eredményező és a konstitutív *JAK/STAT* aktivációhoz vezető, úgynevezett szomatikus drivermutációk közül a PMF esetében a betegek ~50%-ában mutatható ki a *JAK2V617F*-mutáció, 30–35%-ában a calreticulingén (*CALR*) különböző mutációi és körülbelül 5%-ában az *MPLW515L/K*-mutáció, míg mintegy 10%-ban ezen mutációk egyike sincs jelen, ezek a betegek az úgynevezett „triple negative” csoportba tartoznak [8, 9]. Ritkábban más (szubklonális) mutációk is megfigyelhetők (például: *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *DNMT3A*, *TP53*, *SRSF2*, *SF3B1* stb.), amelyek bizonyos betegségfenotípusra hajlamosíthatnak, elősegíthetik a betegség akcelerációját, transzformációját akut leukaemiába, és rontják a túlélést [10]. Kedvezőtlen a nagy molekuláris rizikót (high molecular risk – HRM) jelentő *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *SRSF2*-mutáció jelenléte (lásd: prognózis) [11]. Egy betegben több mutáció is előfordulhat, de a drivermutációk – ritka kivétellektől eltekintve – együtt nincsenek jelen. A mutációk mellett a betegek 50–60%-ában a diagnózis idején klonális citogenetikai eltérés is kimutatható, bár ezek egyike sem specifikus a PMF-re, ugyanakkor prognosztikai jelentőségük lehet (lásd: prognózis) [10].

A haematopoeticus őssejtet érintő szomatikus mutáció eredményeként krónikus myeloproliferáció és megakaryocita-hyperplasia alakul ki, és ennek következtében másodlagosan alakul ki a csontvelői fibrosis, majd az elégtelen csontvelői vérképzés, az extramedullaris haematopoesis, a splenomegalia és a konstitucionális tünetek is. Az abnormalis megakaryocita-proliferáció számos citokin, köztük elsősorban a TGF- β (transforming growth factor- β), valamint a PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), MMP-9 (matrix metalloproteinase) túltermelését eredményezi, és ez a fibroblastok nem klonális jellegű felszaporodásához, majd kollagéndepozícióhoz vezet. Ez a mechanizmus állhat a fokozott csontvelői vascularitás kialakulásának hátterében is [12, 13].

Az extramedullaris vérképzés (EMH) kialakulásának mechanizmusa nem ismert, feltételezhetően a prekursor sejtek, CD34⁺ sejtek abnormalis csontvelői kiáramlása állhat a háttérben [14]. Kialakulhat a lágy szövetekben, a savós hártályakon, a központi idegrendszerben, bőrön és egyéb helyeken is [15]. Az extramedullaris vérképzés kevésbé effektív, ami a cytopeniákat magyarázza.

Tünettan

A PMF-re jellemző leggyakoribb tünet a súlyos mértékű krónikus fáradtság/kimerültség (fatigue), amely a bete-

gek 50–70%-ában jelen van. Az elégtelen csontvelői vérképzés cytopeniák kialakulásához vezethet, amelyek közül az anaemia tünetei dominálnak általában. A változó mértékű, de akár igen súlyos splenomegalia (hepatosplenomegalia) jelentős hasi diszkomfort érzésével, fájdalommal, korai teltségérzéssel jár együtt. A hepatosplenomegalia az extramedullaris vérképzés részeként alakul ki, ami azonban egyéb szerveket (pleura, pericardium, gastrointestinalis traktus, tüdő, de akár a központi idegrendszer) is érinthet, változatos tüneteket produkálva a légzési elégtelenségtől a neurológiai gócjellekig. A hepatosplenomegalia fontos következménye/szövődménye lehet a portalis hypertonia kialakulása, amely asciteshez, oesophagusvaricositashoz, ebből adódó súlyos GIT-vérzéshez, hepaticus encephalopathiához vezethet. Az MPN-re jellemző fokozott thromboemboliás kockázat PMF-ben is megfigyelhető (előfordulási gyakorisága az ET-ben tapasztaltnál hasonló és valamivel ritkább, mint PV-ben, incidenciája körülbelül 2/100 beteg-év), elsősorban a hasúri thromboticus események (Budd–Chiari-szindróma, mesenterialis thrombosis, lépvénathrombosis) gyakoriak, sokszor a betegség első tünetét jelentik, és a thrombosis vezet az MPN felismeréséhez. A csontvelői fibrosis mozgásszervi eltéréseket eredményezhet, osteosclerosis, illetve csont-ízületi fájdalmakkal (akár mozgáskorlátozottsággal) járó periostitis alakulhat ki. A fokozott húgysavtermelés másodlagos köszvényhez vezethet. A viszketés a betegek 15–20%-ában jelentkezik, kialakulásának egyértelmű okát jelenleg nem tudjuk, de a citokintútermelés következménye lehet. A hipermetabolikus állapotot kísérő úgynevezett aktivitási tünetek (a testsúly >10%-át meghaladó fogyás 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, tartós hőemelkedés/láz) a betegek 5–20%-ában vannak jelen. Ugyanakkor a betegek 15–30%-a panaszmentes a diagnózis idején, csak a splenomegalia és/vagy laboratóriumi eltérések miatt indult ki vizsgálás kapcsán igazolódik a PMF [10].

Diagnosztikai eljárások

Anamnézis

A rutinszerű belgyógyászati anamnézis természetesen PMF-betegeknél is kötelező. Külön figyelmet érdemel a betegnél (és a családban) előforduló thromboemboliás események rögzítése, a cardiovascularis rizikótényezők feltárása (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, obesitas, dohányzás stb.). Célzottan kell kérdezni az aktivitási tünetek (tartós hőemelkedés, fogyás, éjszakai izzadás), valamint a csontfájdalmak, hasi fájdalmak, korai teltségérzet, fáradékonyság, bőrvizketés meglétéről. Ki kell térni a transzfúziós anamnézisére is, illetve arra, hogy korábban volt-e szükség a betegnél vérlebcátásra (megelőző PV?).

A tünetek súlyosságának megítélésére, illetve a terápia hatékonyságának követésére erre rendszeresített kérdőív kitöltése (például: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form – MPN-SAF) javasolt [16].

Fizikális vizsgálat

A teljes belgyógyászati fizikális vizsgálat alapvető, külön figyelemmel a hepatosplenomegalia meglétének vizsgálatára. Ennek mértékét az első észlelés és a követés során is rögzíteni kell. Az anaemia, thrombocytopenia fizikális jeleit (nyálkahártyák, petechiák, purpurák) célzottan keressük. Hasi thrombosis után a portalis hypertonia jeleit vizsgáljuk (caput medusae, ascites stb.). Célszerű rögzíteni a beteg súlyát, illetve performance státuszát is.

Laboratóriumi vizsgálatok

A teljes vérkép (kvantitatív és kvalitatív), reticulocytaszám vizsgálata kötelező, csakúgy, mint a perifériás vérkenet vizsgálata, amelyben leukoerythroblastos vérképzés, dacryocyták jelenléte figyelhető meg. A vérképben észlelhetünk egy vagy több sejtstort érintő cytopeniát, de leukocytosis, illetve thrombocytosis is jelen lehet, utóbbi gyakran látható praefibroticus/korai MF-ben, amely miatt a csontvelő vizsgálata fontos a pontos diagnózishoz. Szükséges az LDH- (laktát-dehidrogenáz enzim) meghatározás mellett a vese- és májfunkció vizsgálata, továbbá ajánlott a vérsírparaméterek meghatározása is (gyakori az alacsony koleszterinszint). Perifériás vérből vizsgáljuk a keringőblast-arányt, és vizsgálhatjuk a drivingmutációk jelenlétét, amelynek ajánlott sorrendje a következő: elsőként a *JAK2V617F*-mutáció szűrése, negativitás esetén *CALR*-mutáció-vizsgálat, negativitás esetén *MPL*-mutációanalízis [17]. Lehetőség van az allélterheltség meghatározására is, bár ennek a klinikai gyakorlatban korlátozott a jelentősége. A prognosztikai értékkel bíró egyéb mutációk (elsősorban a *HMR*-mutációk: *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*) vizsgálata jelenleg még nem elérhető a rutinban, azonban alkalmazásuk fontos lenne elsősorban a fiatal, allogén haematopoieticusossejt-átültetésre (allo-HSCT) alkalmas betegeknél. Azoknál, akik potenciálisan alkalmasak az allo-HSCT-re, szükséges a HLA-tipizálás elvégzése és a testvér(ek) HLA-vizsgálata is.

Thromboemboliás esemény előfordulásakor javasolt a thrombophilia irányú szűrés is, illetve jelentősen emelkedett thrombocytaszám esetén a risztocetinkofaktor-meghatározás a pseudo-von Willebrand-betegség kizárására (ez ET-ben gyakoribb).

Csontvelővizsgálat

Az egyoldali crista iliaca biopszia elvégzése hematológiai ellátóhelyen, majd a szövettani minta immunohisztokémiai vizsgálata hematopatológiában jártas patológiai centrumban kötelező. A PMF kezdeti fázisában a csontvelő gyakran hypercellularis prominens granulocytá- és megakaryocytá-prolifерációval. Reticulinfibrosis jelen lehet (MF grade 1). A megakaryopoesisre jellemző a laza vagy tömör megakaryocytácluster kialakulása szokatlan lokalizációban is. A megakaryocyták jellemzően

nagyfokú atípiát mutatnak, ez az MPN közül PMF-ben a legkifejezettebb. Az előrehaladottabb, fibro-osteoscleroticus fázisban jelentősebb reticulindepozíció és kollagénszöveti megjelenése jellemző (MF grade 2–3) [18].

Lehetőség szerint történjen csontvelő-aspiráció is citogenetikai analízis céljából. A drivermutációk vizsgálata a csontvelői mintából is elvégezhető (ebben az esetben perifériás vérből nem szükséges).

Képzőanyagvizsgálatok

A hepatosplenomegalia mértékének pontos meghatározására hasi ultrahangvizsgálat javasolt, JAK-inhibitor kezelés egyedi méltányossági kérelméhez hasi CT- vagy MR-vizsgálat is szükséges lehet. Artériás, vénás thromboemboliás esemény gyanújakor célzott képzőanyagvizsgálat javasolt.

A PMF diagnózisa a WHO 2016 kritériumai alapján

A haematopoeticus és lymphoid szövetek WHO-klasszifikációjának 2016-ban megjelenő 5. kiadásában a primer myelofibrosis vonatkozásában is változások jelennek meg [19]. Két alcsoport kerül megkülönböztetésre, az egyik a praefibroticus vagy korai MF, a másik pedig az egyértelmű/manifest MF (overt myelofibrosis). A diagnosztikai kritériumokat az 1. táblázat tartalmazza.

Differenciáldiagnosztikai megfontolások

A PMF-et meg kell különböztetnünk a közeli/hasonló krónikus myeloproliferatív betegségektől, mint például a krónikus myeloid leukaemiától, a polycythaemia verától, az essentialis thrombocythaemiától, a myelodysplasiás szindrómától vagy a krónikus myelomonocytás leukaemiától. A praefibroticus MF nagyon hasonló az ET-hez, a thrombocytosis, a klonális markerek, tünettan alapján nem lehet megkülönböztetni őket, így a csontvelő vizsgálata elengedhetetlen. ET-ben a megakaryocyták nagyok és érett jellegűek, míg a praefibroticus MF-ben abnormális érést mutatnak, hyperchrom, szabálytalanul lefűződő nucleolusokkal [10, 18, 20]. Az ET és a praefibroticus MF megkülönböztetése az eltérő prognózis miatt nagy fontossággal bír [18, 21].

A másodlagos csontvelői myelofibrosistól (infekció, autoimmun kórképek, hajás sejtes leukaemia, egyéb lymphoid malignitások, metasztatikus tumorok, toxikus myelopathiák) is el kell különíteni az anamnesztikus adatok, kísérő tünetek, laborleletek stb. alapján.

Prognózis

A krónikus Ph⁻ myeloproliferatív neoplasiák közül a PMF prognózisa a leginkább kedvezőtlen, ebben a betegségben a legrövidebb a túlélés (2–10 év között, átlag-

1. táblázat | A primer myelofibrosis diagnózisának WHO-kritériumai [19]

A) Praefibroticus/korai primer myelofibrosis diagnosztikai kritériumai. A diagnózis megállapításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell.

Major kritériumok
Megakaryocytá-proliferáció és atípiá legfeljebb grade 1 reticulinfibrosis mellett, amit fokozott (korhoz illesztett) csontvelői cellularitás, granulocytaproliferáció és gyakran csökkent erythropoiesis kísér.
Nem teljesül a <i>BCR-ABL</i> ⁺ CML, PV, ET, myelodysplasiás szindróma vagy más myeloid malignitás WHO-kritériuma.
Kimutatható a <i>JAK2</i> - vagy <i>CALR</i> - vagy <i>MPL</i> -mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői reticulinfibrosis.**
Minor kritériumok***
Komorbidityással nem magyarázható anaemia.
≥11 G/L leukocytosis.
Tapintható splenomegalia.
LDH-emelkedés (intézményi referenciaszint fölött).

B) Manifest (overt) primer myelofibrosis diagnosztikus kritériumai. A diagnózis megállapításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell.

Major kritériumok
Megakaryocytá-proliferáció és atípiá, amit grade 2/3 reticulín- és/ vagy kollagénszöveti fibrosis kísér.
Nem teljesül a <i>BCR-ABL</i> ⁺ CML, PV, ET, myelodysplasiás szindróma vagy más myeloid malignitás WHO-kritériuma.
Kimutatható a <i>JAK2</i> - vagy <i>CALR</i> - vagy <i>MPL</i> -mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői fibrosis.**
Minor kritériumok***
Komorbidityással nem magyarázható anaemia.
≥11 G/L leukocytosis.
Tapintható splenomegalia.
LDH-emelkedés (intézményi referenciaszint fölött).
Leukoerythroblastosis.

*A három drivermutáció hiányában a leggyakoribb kísérő mutációk kimutatása (például: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*) segíthet a betegség klonális jellegének igazolásában.

**Másodlagos csontvelői fibrosis, amit fertőzés, autoimmun betegség vagy más krónikus gyulladási állapot, hajás sejtes leukaemia vagy más lymphoid neoplasma, metasztatikus tumor vagy toxikus (krónikus) myelopathia okozhat.

***Legalább egy minor kritérium jelen van, két egymást követő méréssel megerősítve.

gosan 6 év) és a legnagyobb az akut myeloid leukaemia-ba való transzformáció rizikója [18]. Ugyanakkor a betegség kórlefolása esetenként igen eltérő lehet, ami a különböző prognosztikai modellek alkalmazásával jól becsülhető. Az első robosztus prognosztikai modell az IPSS (International Prognostic Scoring System) volt, amelyet 2009-ben mutattak be [22]. A diagnózis idő-

pontjában alkalmazható, öt független tényezőt (>65 éves életkor, <100 g/l hemoglobinszám, >25 G/l fehérvérsejtszám, >1% a keringő blastok aránya, aktivitási tünetek jelenléte) vizsgál. Ezt követte egy dinamikus modell bevezetése, amely ugyanezeket a paramétereket vizsgálja, de az anaemia súlyozottan van jelen és a kórlefordulás bármely időpillanatában alkalmazható (Dynamic International Prognostic Scoring System – DIPSS [23]). A DIPSS-modellt kibővítve a kedvezőtlen karyotypus-eltérésekkel, a transzfúziós igénnyel és a thrombocytopeniával kapjuk meg a DIPSS-plusz prognosztikai rendszert [24], amely a legnagyobb túlélésbeli különbséget mutatja (2. táblázat). A terápiás algoritmusok általában a DIPSS-plusz rendszert figyelembe véve készülnek, így a gyakorlatban is ennek használata javasolt [10, 18].

A molekuláris genetikai módszerek fejlődése újabb mutációk megismerését tették lehetővé, amelyek közül számos prognosztikai jelentőséggel bír. A drivermutációk közül a calreticulint kódoló *CALR*-gén mutációit csak 2013-ban írták le és azóta tudjuk, hogy a *CALR*⁺ PMF-betegek klinikai megjelenése eltér a *JAK2/MPL*⁺ betegektől (fiatalabbak, nagyobb a thrombocytaszámuk, kisebb a DIPSS-plusz-értékük, ritkábban szorulnak transzfúzióra, a leukocytosis is kevésbé jellemző), és az életkilátásuk is kedvezőbb [10, 25]. Valójában ma már azt is tudjuk, hogy kedvező prognózissal csupán az 1-es típusú *CALR*-mutáció jár, a 2-es típusú *CALR*-mutációt hordozó betegek prognózisa a *JAK2V617F*-mutációt hordozókhoz hasonló [26]. Az *ASXL1*-, *IDH1/2*-, *EZH2*-, *SRSF2*-mutációk jelenléte ugyanakkor kedvezőtlen prognózissal társul a teljes és a leukaemiamentes túlélés szempontjából is, ezeket nagy molekuláris rizikójú (HMR) mutációknak nevezzük [27]. Egy betegben több mutáció is jelen lehet, a mutációk számának növekedése tovább rontja a prognózist. Az *ASXL1*- és a *CALR*-mutációk jelenlétének vizsgálata szintén kirajzol – a DIPSS-plusz rendszertől függetlenül – három eltérő prognózissal rendelkező betegcsoportot. Az *ASXL1*⁻/*CALR*⁺ betegek túlélése a legjobb (átlagosan 10,4 év), az *ASXL1*⁺/*CALR*⁻ betegek túlélése a legrövidebb (átlagosan 2,3 év), és az intermedier csoportot a kettős negatív/pozitív betegek adják, az átlagos túlélés 5,8 év [10, 27]. Az *ASXL1*/*CALR* mutációk együttese, a HMR-mutációkhoz hasonlóan, a leukaemiamentes túlélés szempontjából is prognosztikai értékkel bírnak, míg az IPSS, DIPSS ilyen erővel nem bír. A DIPSS-plusz rendszer elemei közül a kedvezőtlen karyotypus és a <100 G/L thrombocytopenia jelenléte hajlamosít a leukaemiás transzformációra [24].

A molekuláris rizikótényezők szűrése jelenleg hazánkban a napi rutinban nem elérhető, ugyanakkor prognosztikai erejük egyértelmű, amit az újonnan bemutatott MIPSS (Molecular International Prognostic Scoring System) rendszer is alátámaszt [28] (3. táblázat).

A DIPSS-plusz rendszert és a molekuláris rizikót is figyelembe véve négy új prognosztikai csoportot határoz-

2. táblázat | A primer myelofibrosis prognosztikai modelljei. IPSS: International Prognostic Scoring System, DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System

A) A prognosztikai rendszerek összefoglaló táblázata. A rizikócsoport meghatározásához az egyes rendszerekben a jelzett pontértékek összeadódnak.

Tényező	IPSS [22]	DIPSS [23]	DIPSS-plusz [24]
Kor >65 év	1	1	1
Kísérő tünetek	1	1	1
Hemoglobin <100 g/L	1	2	1
Fvs.-szám >25 × 10 ⁹ /L	1	1	1
Keringő blast ≥1%	1	1	1
Thr.-szám <100 × 10 ⁹ /L			1
Vvt.-transzfúzió-igény			1
Kedvezőtlen karyotypus +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 rearr.			1

B) Az egyes prognosztikai rendszerekhez tartozó túlélési eredmények a rizikócsoportok szerint.

Rizikócsoport	IPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS-plusz	Átlagos túlélés (év)
Kis rizikó	0	11,25	0	nem elért	0	15,4
Intermedier-1	1	7,92	1–2	14,2	1	6,5
Intermedier-2	2	4,00	3–4	4,0	2–3	2,9
Nagy rizikó	≥3	2,25	5–6	1,5	≥4	1,3

3. táblázat | Provizorikus, molekuláris rizikót is tartalmazó prognosztikai modell primer myelofibrosisban (MIPSS: Molecular International Prognostic Scoring System [28])

A) Rizikótényezők és kockázati pontértékek

Kategória	Pont
Kor > 65 év	1,5
Triple (<i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i>) negative	1,5
Thr <200 G/L	1,0
<i>JAK2/MPL</i> mutáció	0,5
Hgb <100 g/L	0,5
Aktivitási tünet	0,5
<i>SRSF2</i>	0,5
<i>ASXL1</i>	0,5

B) Az egyes rizikócsoportokban várható túlélés

Kategória (betegek %-a)	Score	Medián túlélés	HR
Kis kockázat (27%)	≤0,5	26,4 év	
Intermedier-1 (13,4%)	1,0–1,5	9,7 év	4,7 (2,3–9,6)
Intermedier-2 (46,3%)	2,0–3,5	6,4 év	9,9 (5,5–17,7)
Nagy kockázat (13,2%)	≥4,0	1,9 év	36,5 (16,4–68,9)

tak meg PMF-ben (amelyet azonban prospektív vizsgálattal jelenleg még nem támasztottak alá) [29]:

- Nagy rizikójú betegség: Nagy rizikó a DIPSS-plusz alapján vagy bármely DIPSS-plusz csoport nagy molekuláris rizikójú mutációval.
- Közepes rizikójú betegség: Intermedier-2 rizikó a DIPSS-plusz alapján, nagy molekuláris rizikó nélkül, vagy kedvező és kedvezőtlen mutáció egyidejű jelenlétével (például: *ASXLI*⁺/*CALR*⁺ esetén).
- Kis rizikójú betegség: Kis vagy intermedier-1 rizikó a DIPSS-plusz alapján, kedvező és kedvezőtlen mutációk nélkül.
- Nagyon kis rizikójú betegség: Kis rizikó a DIPSS-plusz alapján, kedvező mutációs profillal (például: *ASXLI*⁺/*CALR*⁺).

A PMF kezelése

Az egyre pontosabb rizikóstratifikáció és a JAK-inhibitor (illetve egyéb, jelenleg még csak klinikai vizsgálatban elérhető szerek) megjelenése az MF esetében is a rizikóadaptált kezelési szemlélet elterjedését eredményezte/eredményezi.

A jelenleg rendelkezésre álló kezelési lehetőségek közül egyedül az allogén haematopoieticusőssejt-transzplantáció jelent kuratív megoldást PMF-ben az arra alkalmas betegeknél. Egyéb esetekben a kezelés elsődleges célja a tünetek (hepatosplenomegalia, anaemia, fatigue, viszketés, korai teltségérzet, aktivitási tünetek stb.) és így az életminőség javítása [8, 10, 18, 29, 30].

A kezelés tervezésénél szem előtt kell tartani, hogy nem minden PMF-beteg igényel kezelést, mivel:

- a betegség kórlefolyása esetenként eltérő, néhány beteg szupportív kezelés mellett is több mint egy évtizedig él;
- az allo-HSCT kivételével egyik jelenleg rendelkezésre álló terápia sem kuratív;
- a legtöbb betegnél a kezelés elsődleges célja a tünetek és így az életminőség javítása, ami magában foglalja a kezelési toxicitás minimalizálását is;
- nincs rá bizonyíték, hogy a tünetmentes betegek korai kezelése javítja a hosszú távú túlélést.

Amennyiben a kezelés megkezdése indokolt, úgy az elsődleges terápiás döntés az, hogy a beteg potenciálisan alkalmas-e allo-HSCT-re, ha alkalmas, akkor pedig az, hogy mi a transzplantáció optimális időpontja. Amennyiben a beteg transzplantációra nem alkalmas, úgy tüneti kezelés (optimális esetben tünetvezérelt kezelés) jön szóba.

Bár a prognosztikai modellek post-ET, post-PV myelofibroszra nem kerültek validálásra, a rendelkezésre álló gyógyszerek és a kezelési irányelvek ezekben az esetekben sem térnek el a PMF-re érvényes ajánlásoktól.

DIPSS-plusz kis vagy intermedier-1 rizikójú betegek kezelése (nagy molekuláris rizikójú mutáció nélkül, ha ennek meghatározására is van mód)

Tünetmentes betegek: tünetmentes betegek kezelése nem szükséges, szoros kontroll javasolt. Félévente történjen teljes vérkép, LDH, vese-máj funkciók vizsgálat, lépméret-ellenőrzés és az aktivitási tünetek felmérése. Amennyiben progresszió észlelhető (aktivitási tünetek, panaszokat okozó splenomegalia, progresszív leukocytosis, transzfúzióigény megjelenése stb.), úgy a kezelés megkezdése javasolt [8, 10, 29].

Tünetekkel bíró betegek: elsődleges a tünetek/panaszok enyhítése és az életminőség javítása, így törekedni kell a kezelési toxicitás mérséklésére is.

Jelentős leukocytosis, thrombocytosis esetén citoreduktív kezelés (HU: hidroxürea) jön szóba. A splenomegalia csökkentésére a HU szintén effektív lehet a betegek körülbelül 40%-ában. A hatás azonban csak átmeneti, átlagosan egy évig tart [29, 31], mellékhatásként myelosuppressio, gastrointestinalis panaszok, mucocutan fekélyek vagy egyéb bőreltérések alakulhatnak ki. A HU kezdő dózisa 2–3×500 mg/nap vagy másodnaponta a cytopeniák függvényében (IV/B evidencia). A tüneteket okozó splenomegalia kezelésére a ruxolitínb általában igen hatékony (lásd JAK-inhibitor kezelés) [10, 18, 29] (I/A evidencia). A gyógyszeres kezelés eredménytelensége/nem tolerálható mellékhatásai esetén a lépméret csökkentésére eredményes lehet a lép irradiációja (100 cGy 5–10 ülésben, hatása általában átmeneti: 3–6 hónap, de a gyenge általános állapotú betegeknél szóba jöhet), vagy a splenectomia is [10, 18, 29] (IV/D evidencia). Mindkét beavatkozás ugyanakkor súlyos pancytopeniához vezethet, amennyiben a lép effektív extramedullaris vérképző hely volt. A splenectomia a hasi diszkomfort érzésen túl mérsékelheti a transzfúzióigényt, illetve a thrombocytopeniát (extrém nagy lépben a vérképzésen túl a sequestrációval is számolni kell!), javíthatja a tüneteket és mérsékelheti a portalis hypertoniát is, ugyanakkor gyakoriak a perioperatív komplikációk (elsősorban fertőzések, hasi és egyéb lokalizációjú artériás és vénás thrombosisok, vérzés), az esetek közel 30%-ában számolni kell velük [10, 18, 29]. Splenectomia elvégzése előtt a kompenzált, kismértékű DIC kizárása javasolt, így a vérzéses kockázat csökkenthető. Stabil haemostasisparaméterek mellett a thromboticus rizikó csökkentésére a posztoperatív első hónapban LMWH adható. A splenectomiát követően a betegek 10%-ánál progresszív hepatomegalia, közel 30%-ában thrombocytosis alakulhat ki. Ezek mérséklésére HU-kezelés, esetleg cladribin adása megpróbálható [10, 18, 29].

Az anaemia kezelésére szteroid (0,5 mg/ttkg/nap prednisolon) adható, ami mellé immunmoduláns szerként thalidomid (50 mg/nap) (III/C evidencia) vagy

del(5q) esetén lenalidomid (10 mg/nap) (V/C evidencia) igényelhető (mindkét imid esetében indikáción túli alkalmazás, hatásági engedély szükséges). A thalidomid és a lenalidomid is csökkentheti a splenomegáliát és javíthatja a thrombocytopeniát is [32, 33]. EPO (eritropoetin) adása hatásos lehet a betegek 23–60%-ában, a hatás elsősorban az alacsony EPO-szintű betegekénél tartós (III/B evidencia). Ugyanakkor számolni kell a splenomegalia fokozódásával is [8, 10]. Indikáción túli alkalmazás, hatásági engedély esetén a javasolt kezdő dózis heti 20 000 NE EPO sc., ami 4 hét után duplájára növelhető. Amennyiben három hónap alatt nincs hatása, úgy az EPO-kezelést el kell hagyni [8, 18]. Danazol (600 mg/nap) vagy androgén kezelések szintén javíthatják az anaemiát a betegek 15–25%-ában [10, 18] (III/B evidencia). Természetesen az anaemia egyéb okait (hiányállapot, okkult vérvesztés) ki kell zárni. Amennyiben transzfúzióigény van és a beteg potenciálisan alkalmas allo-HSCT-re, úgy szűrt-irradiált készítményt alkalmazunk.

Egyéb lokalizációjú extramedullaris vérképzés (savós hártya, KIR stb.), illetve az analgetikus kezelés mellett is fennálló csontfájdalmak enyhítésére lokális irradiáció hatékony lehet [10, 18, 29] (IV/B evidencia).

Az imatinib-, bortezomib-, interferon-alfa-, anagrelidkezelések PMF-ben kevésbé effektívek [29].

DIPSS-plusz érték szerint nagy vagy intermedier-2 rizikó

(vagy egyéb esetek nagy molekuláris rizikóval, ha lehetőség van a meghatározásra)

Az ebbe a csoportba tartozó betegek várható túlélése tüneti kezelés mellett kevesebb mint 3 év. Az allo-HSCT jelenti az egyetlen potenciálisan kuratív megoldást, de szem előtt kell tartani a beavatkozáshoz köthető jelentős mortalitást is, így valójában elsősorban azoknak ajánlható, akiknél a várható túlélés nem éri el az 5 évet és a leukaemiás transzformáció kockázata meghaladja a 20%-ot. A DIPSS-plusz besorolást és a hagyományos (JAK2-inhibitor előtti) kezelési módokat figyelembe véve, egy közel 500 beteget vizsgáló tanulmány alapján elmondható, hogy egyértelmű túlélésbeli előnyt az allo-HSCT elvégzése csak az intermedier-2 vagy nagy rizikójú betegek számára hozott [34] (III/A evidencia). Az allo-HSCT-re való alkalmasság meghatározására egyértelmű konszenzus nincs, a felső korhatár 60 (65–70) év. 45 évnél fiatalabb betegekénél konvencionális, míg 45 évnél idősebb betegekénél redukált intenzitású kondicionálás alkalmazható. Legjobb eredmények testvér donoros transzplantációval vannak, de HLA-identikus nem rokon (matched unrelated donor – MUD) donorral is elvégezhető. A prognosztizált hároméves teljes túlélés 40–60% [10, 18, 29]. Az EBMT (European Bone and Marrow Transplantation Group) tanulmánya alapján transzplantációt leginkább kedvezőtlenül befolyásoló tényezők az 55 év fölötti életkor és a nem rokon donor voltak [35].

Az allo-HSCT előtt elvégzett splenectomia individuális döntés (IV/D evidencia), szem előtt kell tartani azt is, hogy a beavatkozás előtt adott ruxolitinibkezeléssel a lép mérete hatékonyan csökkenthető, illetve a beteg általános állapota is hatékonyan javítható, de a transzplantációs előkészítésben a ruxolitinib alkalmazásának pontos módja még klinikai vizsgálatok tárgyát képezi [10, 18, 29, 36] (IV/D evidencia).

JAK-inhibitor kezelés

A JAK-inhibitorok közül a kereskedelmi forgalomban jelenleg a ruxolitinib érhető el, fázis 3 klinikai vizsgálatok folynak a momelotinibbel. A fedratinib fejlesztését leállították, a pacritinib fejlesztését felfüggesztették a fázis III vizsgálatokban észlelt mellékhatások miatt (fedratinib: Wernicke-encephalopathia, pacritinib: cardiovascularis és vérzéses komplikációk). A legtöbb adat és klinikai tapasztalat a ruxolitinibbel van, amely egy hatékony JAK1/2-gátló. A törzskönyvezéséhez vezető klinikai vizsgálatok (COMFORT I, II és ezek különböző alvizsgálatai) alapján elmondható, hogy hatékony az intermedier-2 vagy nagy rizikójú MF (PMF, post-ET-MF, post-PV-MF) betegek lépméretének csökkentésében, a krónikus senyvesztő tünetek enyhítésében [10, 18, 29, 37, 38] (I/A evidencia). A betegek életminősége javult és a ruxolitinib alkalmazása mérsékelt túlélési előnyt is jelent a placebo- vagy a legjobb elérhető kezeléssel szemben, tehát betegségmódosító hatása van, így a transzplantációra nem alkalmas betegekénél az elsőként választandó szer klinikai vizsgálaton kívül [10, 29]. Az UK ROBUST vizsgálat pedig alátámasztotta a szer hatékonyságát intermedier-1 rizikójú betegekénél is [39]. Hatékonysága igazolható a *JAK2V617F* mutációs státuszról függetlenül, eredményes a *CALR*⁺ betegek vagy HMR-mutációt hordozó betegekben egyaránt, ugyanakkor a HMR jelentette kedvezőtlen prognózist nem írja felül. A szokásos kezdő dózis 2 × 20 mg naponta, amely a vérképparaméterek függvényében változtatható. A leggyakoribb hematológiai mellékhatása a thrombocytopenia és az anaemia, így azoknál a betegekénél, akiknek thrombocytaszáma 100–200 G/L között van, a kezdő dózist 2 × 15 mg-ra kell módosítani. 50–100 G/L közötti vérlemezkeszám mellett csak korlátozott adat áll rendelkezésre, így itt 2 × 5 mg-os kezdő dózis ajánlható, amelynek óvatos emelése javasolt, ha a beteg vércépe megengedi. Anaemia esetén szteroid, esetleg EPO (indikáción túli alkalmazás) adása jön szóba, illetve transzfúzió alkalmazható. Beszűkült vese- vagy májfunkció mellett dóziscsökkentés szükséges. Atípusos, opportunist fertőzések előfordulásáról beszámoltak, ami a csökkent T-sejt-aktivációval magyarázható. Mellékhatások (leginkább hematológiai: cytopeniák; ritkábban nem hematológiai: fejfájás, súlygyarapodás, echymosis stb.) vagy a gyógyszer hatékonyságának elvesztése miatt a kezelés felfüggesztésre kerülhet. Ilyenkor úgynevezett gyógyszermegvonási szindróma alakulhat ki (a tünetek akut

relapsusa, a splenomegalia rapid romlása, a cytopeniák romlása és alkalmanként hemodinamikai instabilitás, szeptikus sokkszerű tünetek), amelynek kockázata csökkenthető a gyógyszer dózisének fokozatos leépítésével, illetve 20 mg/nap szteroid szimultán adásával. A gyógyszermegvonási tünetek kialakulásának kockázatára a beteg figyelmét fel kell hívni a kezelés elindításakor (compliance!). A ruxolitini (vagy egyéb JAK-inhibitor) elhagyását követő körülbelül egy hét múlva a betegség-asszociált tünetek és a splenomegalia ismét kialakul. Ilyenkor másik JAK-inhibitor kezelés (jelenleg még csak klinikai vizsgálat keretei között) ismételten hatékony lehet, vagy a myeloproliferáció (progresszív leukocytosis, növekvő blastarány) kontrolljára HU-kezelés indítása javasolt [10, 29, 37–39].

Klinikai vizsgálati készítmény alkalmazása: A transzplantációra alkalmatlan nagy rizikójú MF-betegek vagy a refrakter esetek kezelésénél javasolt tájékozódni arról, hogy van-e hazánkban elérhető klinikai vizsgálat, amely a beteg számára potenciálisan előnyös lehet (például: újabb JAK-inhibitorok, pomalidomid, mTOR-inhibitorok, hiszton-deacetiláz inhibitorok) [10, 29].

Követés

A kezelési válasz egzakt mérésére az IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) válasz kritériumait használhatjuk, azonban ennek alkalmazása klinikai vizsgálaton kívül a napi rutinban nem szükséges [18, 29, 40]. A betegség-asszociált tünetek változásának mérésére erre alkalmas kérdőívet (például: MPN-SAF) használhatunk, a lépválaszt fizikális vizsgálattal, egyszerűbb képalkotókkal követhetjük. A kórlefolyás során elsősorban a potenciális komplikációk (például: thrombosis), a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak kialakulását (például: cytopeniák, GIT-mellékhatás, fekély stb.) és a betegség akut leukæmiába történő transzformációját kell követnünk.

Speciális helyzetek

Blastos transzformáció

A Ph-negatív klasszikus MPN kórlefolyása során a leukæmiás transzformáció kialakulása (IWG-MRT terminológia szerint: MPN-blasztos fázis) jól ismert tény, amelynek kockázata MF esetében a legjelentősebb. A blasztos fázis kialakulása igen kedvezőtlen prognózissal bír, általában elmondható, hogy az átlagos túlélés 6 hónap körül van. Ezekben az esetekben az egyetlen potenciálisan kuratív megoldást az allogén transzplantáció jelenti (IV/B evidencia), amennyiben a beteget szabályszerű akutleukæmia-protokollal sikerül komplett remiszióba hozni. 70 év alatti, jó általános állapotú betegnél kuratív célzatú indukciós kezelés alkalmazása javasolt,

amellyel a kétéves teljes túlélés 25% körül alakul. Amennyiben a beteg allo-HSCT-n is átesik, úgy a kétéves túlélés 40–45%-ra tehető, míg transzplantáció nélkül 15%. Amennyiben a beteg nem alkalmas intenzív kezelésre, úgy szupportáció alkalmazható, illetve amennyiben elérhető, úgy hipometilálószer (azacytidin, decitabin) megpróbálható (IV/B evidencia). Fázis II klinikai vizsgálatok alapján a betegek kisebb hányadában a ruxolitini is eredményes lehet [10, 18, 29, 41].

Terhesség

Az MF elsősorban az idős életkor betegsége, így a terhesség előfordulása ritka, kevés adat áll rendelkezésre. Tudjuk, hogy MPN esetében a thromboticus kockázat fokozott, amit a terhesség jelentette hypercoagulabilitás tovább fokoz. Ezért ezeknél a betegeknél a terhesség során thromboticus események és egyéb gestációs komplikációk (ismétlődő vetélés, koraszülés, magzati növekedési retardáció, praeclampsia) gyakrabban fordulnak elő. A terhesség vállalása gondos mérlegelést kíván, a terhesség vezetése során a szülész-nőgyógyász és a hematológus szoros együttműködése szükséges [42]. Amennyiben a beteg citoreduktív kezelésen van (HU), úgy azt a tervezett terhesség előtt fél évvel javasolt felfüggeszteni. Ruxolitini (vagy egyéb JAK-inhibitor) terhesség során nincs adat, citoredukcióra interferon-alfa adható. Thrombosis-prophylaxis javasolt.

Következtetések

A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák, köztük a myelofibrosis patobiológiájának mélyebb megismerése a betegek gondozásának változását, javulását is ösztönzi. Az újabb molekuláris ismeretek egyrészt célzott gyógyszerek fejlesztését tette lehetővé, másrészt pontosabb rizikóbecslésre is lehetőség nyílik. A bővülő diagnosztikai lehetőségek és a betegségmódosító hatású gyógyszerek megjelenése segíthet abban, hogy az eddigi alapvetően szupportív terápiás szemlélet helyett az arra alkalmas betegeknél a megfelelő időben kuratív célú kezelést (allogén transzplantáció) alkalmazzunk, illetve betegségasszociált tünetek hatékonyabb kezelésével (JAK-inhibitorok) a betegek életminőségét javíthatjuk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült

Szerzői munkamegosztás: S. Zs., M. I.: Az irodalmi áttekintés és a dolgozat megírása. B. Z., I. Á.: Az irányelvek, ajánlások megfogalmazása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Moulard, O., Mehta, J., Fryczek, J., et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Hematol.*, 2014, 92(4), 289–297.
- [2] Titmarsh, G. J., Duncombe, A. S., McMullin, M. F., et al.: How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(6), 581–587.
- [3] Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., et al.: Development of the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary. [Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása.] *Orv. Hetil.* 2016, 157(3), 98–103. [Hungarian]
- [4] Campbell, P. J., Green, A. R.: The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(23), 2452–2466.
- [5] Visfeldt, J., Andersson, M.: Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. *APMIS*, 1995, 103(1), 29–36.
- [6] Anderson, R. E., Hoshino, T., Yamamoto, T.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann. Intern. Med.*, 1964, 60(1), 1–18.
- [7] Akada, H., Yan, D., Zou, H., et al.: Conditonal expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood*, 2010, 115(17), 3589–3597.
- [8] Cervantes, F.: How I treat myelofibrosis. *Blood*, 2014, 124(17), 2635–2642.
- [9] Klampfl, T., Gisslinger, H., Harutyunyan, A. S., et al.: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(25), 2379–2390.
- [10] Tefferi, A.: CME information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(9), 915–925.
- [11] Vannucchi, A. M., Lasho, T. L., Guglielmelli, P., et al.: Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*, 2013, 27(9), 1861–1869.
- [12] Boveri, E., Passamonti, F., Rumi, E., et al.: Bone marrow microvessel density in chronic myeloproliferative disorders: a study of 115 patients with clinicopathological and molecular correlations. *Br. J. Haematol.*, 2008, 140(2), 162–168.
- [13] Medinger, M., Skoda, R., Gratwohl, A., et al.: Angiogenesis and vascular endothelial growth factor/receptor expression in myeloproliferative neoplasms: correlation with clinical parameters and JAK2-V617F mutational status. *Br. J. Haematol.*, 2009, 146(2), 150–157.
- [14] Xu, M., Bruno, E., Chao, J., et al.: Constitutive mobilization of CD34⁺ cells into the peripheral blood in idiopathic myelofibrosis may be due to the action of a number of proteases. *Blood*, 2005, 105(11), 4508–4515.
- [15] Ferrant, A., Rodhain, J., Cauwe, F., et al.: Assessment of bone marrow and splenic erythropoiesis in myelofibrosis. *Scand. J. Haematol.*, 1982, 29(5), 373–380.
- [16] Emanuel, R. M., Dueck, A. C., Geyer, H. L., 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.
- [17] Krähling, T., Balassa, K., Meggyesi, N., et al.: Complex molecular genetic diagnostic algorithm in the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. [Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(52), 2074–2081. [Hungarian]
- [18] Vannucchi, A. M., Barbui, T., Cervantes, F., et al.: Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(Suppl. 5), v85–v99.
- [19] Arber, D. A., 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.
- [20] Kvasnicka, H. M., Thiele, J.: Prodromal myeloproliferative neoplasms: the 2008 WHO classification. *Am. J. Hematol.*, 2010, 85(1), 62–69.
- [21] Barbui, T., Thiele, J., Passamonti, F., et al.: Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(23), 3179–3184.
- [22] 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.
- [23] Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., 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.
- [24] Gangat, N., Caramazza, D., Vaidya, R., et al.: DIPSS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(4), 392–397.
- [25] Andrikkovics, H., Krahling, T., Balassa, K., et al.: Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*, 2014, 99(7), 1184–1190.
- [26] Tefferi, A., Lasho, T. L., Tischer, A., et al.: The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood*, 2014, 124(15), 2465–2466.
- [27] Tefferi, A., Guglielmelli, P., Lasho, T. L., et al.: CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia*, 2014, 28(7), 1494–1500.
- [28] Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., Rotunno, G., et al.: Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood*, 2014, 124, 405.
- [29] Tefferi, A.: Management of primary myelofibrosis. 2015. www.uptodate.com
- [30] Masszi, T.: Novel approaches in the diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative illnesses. [Újdonságok a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnosztikájában és kezelésében.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2014, 67(5), 354–357. [Hungarian]
- [31] Martínez-Trillos, A., Gaya, A., Maffioli, M., et al.: Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann. Hematol.*, 2010, 89(12), 1233–1237.
- [32] Mesa, R. A., Steensma, D. P., Pardhanani, A., et al.: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 2003, 101(7), 2534–2541.
- [33] Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H. M., Manshouri, T., et al.: Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(28), 4760–4766.
- [34] Kröger, N., Giorgino, T., Scott, B. L., et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*, 2015, 125(21), 3347–3350.
- [35] Kröger, N. M., Deeg, J. H., Olavarria, E., et al.: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*, 2015, 29(11), 2126–2133.
- [36] Jaekel, N., Behre, G., Behring, A., et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated

- with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant.*, 2014, 49(2), 179–184.
- [37] *Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., et al.*: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(9), 799–807.
- [38] *Harrison, C., Kilaadjian, J. J., Al-Ali, H. K., et al.*: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(9), 787–798.
- [39] *Mead, A. J., Milojkovic, D., Knapper, S., et al.*: Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br. J. Haematol.*, 2015, 170(1), 29–39.
- [40] *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.
- [41] *Tallarico, M., Odenike, O.*: Secondary acute myeloid leukemias arising from Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms: pathogenesis, risk factors, and therapeutic strategies. *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, 2015, 10(2), 112–117.
- [42] *Lavi, N., Horowitz, N., Brenner, B.*: An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Women's Health*, 2014, 10(3), 255–266.

(Simon Zsófia dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: zsocogo@gmail.com)

FELHÍVÁS folyóirat-referátumok beküldésére

A Semmelweis Egyetem Továbbképző Központjának döntése értelmében 2016. január 1-jétől folyamatosan orvos-továbbképzési pontokat kaphatnak a nemzetközi, impaktfaktoros folyóiratokban megjelent közlemények rövid összefoglalásának, referátumának beküldői.

Az Orvosi Hetilap hasábjain megjelenő és közlésre elfogadott referátum után 1 pont, **félévente maximum 12 továbbképzési pont gyűjthető**, amelyet félévente összesítve továbbítunk a továbbképzési központok felé.

Távoktatással szerzett pontokból évente legfeljebb 20 pont számítható be.

Aki továbbképzési pontot kíván gyűjteni, a referátum beküldésekor adja meg pecsétszámát.

Várjuk lelkes, továbbképzési pontokat gyűjteni kívánó referálóink jelentkezését!

A referátum fejlécében az alábbi adatokat kérjük megadni:

A cikk címe magyarul, zárójelben az angol cím

A szerző(k) neve (vezetéknév, a keresztnévet jelölő betű(k) – 3 szerzőig, háromnál több szerző esetén et al.), a levelező szerző neve, munkahelye és e-mail címe)

A folyóirat neve – a szokásos nemzetközi rövidítés szerint (PubMed), **évszám, kötetszám, füzetszám, a cikk kezdő és utolsó oldalszáma**

A referátumot elektronikus úton (Editorial Manager vagy e-mail: edit.budai@akademiai.hu) kérjük elküldeni.