

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS
TÉZISEI

**VASCULARIS ESEMÉNYEK, MALIGNUS
TRANSFORMATIÓK, ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK
VIZSGÁLATA CLONALIS HAEMATOPOIESISBEN ÉS
MYELOPROLIFERATIV NEOPLASIÁKBAN**

Dr. Egyed Miklós



SOMOGY VÁRMEGYEI
KAPOSI MÓR OKTATÓ KÓRHÁZ
HEMATOLÓGIAI OSZTÁLY

Kaposvár, 2023

dregyedmiklos_85_23

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
1.1. Myeloproliferatív neoplasiák	4
1.2. HUMYPRON munkacsoport és a CEMPO (IHEM).....	5
2. Célkitűzések	7
2.1 Essentialis thrombocythaemia	7
2.2. Polycythaemia vera	8
3. Betegek, eredmények, megbeszélés	8
3.1. Essentialis thrombocythaemia	8
3.2. Polycythaemia vera	16
4. Új eredmények	20
4.1. Essentialis thrombocythaemia	20
4.2. Polycythaemia vera	21
5. Konkluzió.....	23
6. Irodalomjegyzék.....	27
7. Az értekezést megalapozó in extenso közlemények.....	35
8. Scientometria.....	48

1. Bevezetés

1.1. Myeloproliferatív neoplasiák

A myeloproliferatív neoplasiák (MPNs) a hemopoetikus őssejtek klonális megbetegedései, melyek egy vagy több myeloid sejt vonal proliferációjával járnak. Az ide tartozó kórképek leggyakrabban 50 és 70 év között fordulnak elő, az éves incidencia az összes altípust együttvéve 0,5-6/100000 fő¹⁻⁶. Valamennyi MPN-re jellemző a csontvelői hypercellularitás és a fokozott, effektív sejterés, amely a perifériás vérben a granulocyták, a vörösvérsejtek és/vagy a thrombocyták emelkedett számához vezet. A nagyfokú szekvesztráció és az extramedullaris vérképzés következményeként gyakran fordul elő máj- és lépmeagnagyobbodás. Annak ellenére, hogy kezdeti lefolyásuk indolens, genetikai evolúció útján bármely MPN transzformálódhat és inefektív haematopoesis, myelofibrosis vagy akut leukaemia alakulhat ki⁷⁻¹⁰. Az ide tartozó kórképek elkülönítése a jelenleg érvényben lévő 2016-os World Health Organization (WHO) osztályozás szerint klinikai, morfológiai, immunfenotípus és genetikai jellemzők alapján történik^{10,11} (1. táblázat).

1. táblázat: A myeloproliferatív neoplasiák osztályozása a 2016-os WHO szerint.

1. táblázat A myeloproliferatív neoplasiák osztályozása a 2016-os WHO szerint.
1. Chronikus myeloid leukaemia (CML), BCR-ABL1⁺
2. Chronikus neutrophil leukaemia (CNL)
3. Polycythemia vera (PV)
4. Primer myelofibrosis (PMF)
PMF, korai/prefibrotikus stádium
PMF, fibrotikus stádium
5. Essentialis thrombocythaemia (ET)
6. Chronikus eosinophil leukaemia, máshogyan nem osztályozható (NOS)
7. MPN, nem osztályozható

Az MPN a hematológiai kutatások egyik vezető területe. A JAK, CALR, MPL mutációk felfedezése és az NGS módszer elterjedése széles alapot biztosít az ismert

klinikai kép további finomításához. Ebben a témakörben - elsősorban társszerzőként - nagyszámú kutatásban vettem részt.¹²⁻²³

1.2. HUMYPRON munkacsoport és a CEMPO (IHEM).

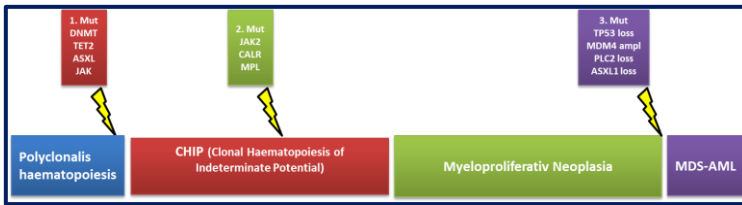
A Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház hematológiai munkacsoportja közel 900 000 Somogy-Zala-Tolna vármegyei lakos hematológiai ellátásáért felelős, és mivel az ellátottak jelentős része időskorú, így igen nagyszámban fordulnak elő közöttük myeloproliferatív neopláziában szenvedő betegek. Részben a betegek emelkedő száma, részben az újabb ismeretek tették szükségessé, hogy országos regisztert hozzunk létre. Illés Árpád professzor, Udvardy Miklós professzor mellett Dombi Péter főorvos és magam végeztük ennek a munkának az oroszlánrészét. Javaslatom alapján a munkacsoport és regiszter elnevezése HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) lett. Magyar nyelvű kérdőívet alkottunk meg, amely online betegadat-bevitelt²⁴ tett lehetővé a TUKEB engedéllyel rendelkező résztvevő centrumok részére. 351 ET, 426 PV és közel 100 MF beteg adatait rögzítettük és használtuk fel magyar és nemzetközi előadásokban, publikációkban.²⁵⁻⁴⁴ Az ET beteganyagunk feldolgozásával Dr Kellner Ádám a Debreceni Egyetem általam vezetett doktori iskolájában sikeres PhD vizsgát tett. PV betegeink elemzésével Dr. Karádi Éva PhD vizsgája folyamatban van a Pécsi Tudományegyetemen.

A CEMPO (Central European Myeloproliferative Organisation) az Osztrák Tudományos Akadémia által létrehozott nemzetközi szervezet, amely elsősorban a közép-európai régió: Ausztria, Magyarország, Csehország, Szlovákia, Lengyelország, Szlovénia, Horvátország, Szerbia, Románia, Bulgária, Ukrajna mellett manapság már Németország, Franciaország, Olaszország, Dánia, Svédország, Ukrajna, Törökország myeloproliferatív neoplasiákkal foglalkozó meghatározó orvosait (országanként 1-2) magába foglaló kutatócsoport. A szervezet vezetői Heinz Gisslinger professzor és Robert Kralovics professzor, Magyarországot Illés Árpád professzor és én képviseljük. A CEMPO munkacsoport a komoly elméleti kutatómunka mellett

nemzetközi tanulmányokat szervez és magas szinten publikál - többek között a mi részvételünkkel -, illetve lehetővé teszi, hogy előadásokon mutathassuk be újabb eredményeinket az IHEM (International Hematology Expert Meeting) konferenciákon. Ezek az összejöveteleken a terület elismert szaktekinélyei lépnek fel: Tiziano Barbui, Jan Jacque Kiladijan, Heinz Gisslinger, Francesco Passamonti, Robert Kralovics, Carl Hans Hasselbalch. Nagy megtiszteltetés, hogy többször tarthattam felkért előadást és szervezőként is részt vehettem a találkozón. ^{34,45-48}

Tézisemet az általam gondozott nagyszámú myeloproliferatív betegen szerzett tapasztalataim, a HUMYPRON és a CEMPO munkacsoportokban végzett kutatások mellett az újabb terápiás lehetőségeket vizsgáló nemzetközi tanulmányokban való részvételem alapján állítottam össze. Az orvosi szakirodalomban 2014-ben feltűnő és azóta egyfajta forradalmat kiváltó CHIP munkám fontos részévé vált. Mivel a CHIP a myeloproliferatív neoplasiák előfázisának tekinthető, dolgozatom első részét, a clonális hematopoiesis bemutatásának szenteltem. A következő fejezetekben az ET-ban, PV-ben és MF-ban végzett tudományos tevékenységem eredményeit ismertetem. A myeloproliferatív neoplasiák kétarcú kórképek, tapinthatóan és egymástól elválaszthatatlanul jelen vannak bennük: a változó mértékű neoplasiás és inflammatorikus folyamatok. Máig megválaszolatlan kérdés, hogy a vaszkuláris történésekért a Janus-arc melyik fele okolható. ET/PV-ban a vaszkuláris rizikóbecslés fő eleme az idős életkor mellett a már lezajlott thromboemboliás esemény, vagyis valamiféle közelebbről még nem ismert és meghatározott prothrombotikus állapot feltételezünk. A CHIP vizsgálata sokat segíthet e kérdés megválaszolásában, hiszen a CHIP-ben még csak a gyulladáshoz arc jelenik meg, de a vaszkuláris történések már a MPN-ban tapasztaltakhoz hasonló jellegűek. Érzékeltetni kívánom a CHIP és MPN continuitását, a mutációs lépcsők során keletkező egyre progresszívebb, malignusabb állapotok létrejöttét.

1. ábra: Mutációs lépcsők a polyclonalis haematopoiesis – MDS-AML folyamatban (saját ábra)



2. Célkitűzések

2.1 Essentialis thrombocythaemia

A HUMYPRON regiszter adataiból az ET betegek thrombohaemorrhagiás és transzformációs eseményeit elemeztük.

2.1.1. Thrombotikus és vérzéses eseményekkel kapcsolatos összefüggések:

- A thrombotikus eseményeket befolyásoló tényezők, rizikófaktorok elemzése.
- Az ismert thrombosis rizikóbecslő rendszerek (Landolfi-, IPSET-, R-IPSET) gyakorlati használhatóságának, alkalmasságának vizsgálata, egymással történő összevetése.
- Az anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelés thrombohaemorrhagiás eseményekre gyakorolt hatásának vizsgálata.

2.1.2. A betegség progressziójával és a secunder malignitások megjelenésével kapcsolatos összefüggések:

- A betegség progressziójának/transzformációjának vizsgálata megjelenés szerint (MF, AML, MF-AML).
- Az essentialis thrombocythaemia progresszióját/transzformációját potenciálisan befolyásoló tényezők elemzése.
- Az alkalmazott terápia (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav) progressziómentes túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata.

- A secunder malignitások megjelenése és az alkalmazott kezelés (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav) közti kapcsolat elemzése.

2.1.3. A teljes túléléssel kapcsolatos összefüggések:

- Az ET betegek teljes túlélését potenciálisan befolyásoló tényezők, prognosztikai faktorok vizsgálata.
- A terápia (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav) teljes túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata.
- Az IPSET-survival rizikórendszer gyakorlati alkalmazhatóságának elemzése.

2.2. Polycythaemia vera

A HUMYPRON regiszter adataiból kiindulva a PV betegek epidemiológiai, klinikai, diagnosztikus és terápiás jellemzőit, thrombohaemorrhagiás és transzformációs eseményeit elemeztük.

2.2.1. Thrombotikus és vérzéses eseményekkel kapcsolatos összefüggések:

- A thrombotikus eseményeket befolyásoló tényezők, rizikófaktorok elemzése;
- Az ismert thrombosis rizikórendszerek (Landolfi-, Tefferi rendszer) használhatóságának, alkalmasságának vizsgálata, egymással való összevetése;
- A hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelés thrombohaemorrhagiás eseményekre gyakorolt hatásának vizsgálata.

2.2.2. A PV progressziójával, transzformációjával kapcsolatos megfigyelések. Az említett szövödmények kialakulása szempontjából az utánkövetés viszonylag rövidnek tekinthető, ezért a kisszámú eset elemzése messzemenő következtetések levonására nem alkalmas.

3. Betegek, eredmények, megbeszélés

3.1. Essentialis thrombocythaemia

A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák évtizedekig elhúzódó lefolyása miatt komoly dilemma, hogy a témakörben elérhető néhány randomizált tanulmányban a legfeljebb 3-5 éves követési periódusok során összegyűjtött adatok és az ezek alapján levont következtetések vajon mennyire alkalmasak a betegség teljes körű megismerésére, az alkalmazott kezelések hatásosságának felmérésére. Mivel 20-30 éves utánkövetésű klinikai tanulmányok objektív akadályok miatt nem készültek és várhatóan a jövőben sem készülnek majd, ezért egyre nagyobb jelentőségük van az úgynevezett „nemzeti regisztereknek”: ezek tehetik lehetővé a betegek hosszú távú követését, a „real-life” adatok folyamatos gyűjtését és értékelését.

2012-ben hoztuk létre a HUMYPRON regisztert, amely 14 magyar hematológiai centrum (2008-as WHO klasszifikáció szerint diagnosztizált) MPN betegeinek epidemiológiai, klinikai, valamint laboratóriumi paramétereit tartalmazza ^{28,31}. Az adatokat a betegek kórházi dokumentációinak áttekintésével nyertük és vittük fel az általunk kialakított elektronikus regiszterbe. Az adatbázist az időközben keletkező újabb adatokkal folyamatosan frissítjük, a jelen munka alapjául szolgáló elemzést 5 évvel az első hasonló analízist követően³¹ a 2018 decemberében lezárt adatbázis feldolgozásával végeztük, ez megközelítőleg 10 éves medián utánkövetést jelent.

Összesen 237 ET beteget tudtunk bevonni az értékelésbe. A thrombosis rizikóbecsléshez a Landolfi, IPSET és R-IPSET⁴⁹⁻⁵¹ modelleket, a túlélés elemzéséhez pedig az IPSET-survival pontrendszert használtuk ⁵².

A vizsgálatot „ETT-TUKEB” engedély birtokában, a GCP és a Helsinki deklaráció elveinek betartásával végeztük. A betegek a vizsgálatot bemutató, a betegjogi és adatvédelmi szempontból releváns kérdéseket fókuszba helyező részletes tájékoztatást követően írásban járultak hozzá anonim adataik kutatási célú felhasználásához.

3.1.1. A thrombotikus eseményeket Gisslinger szerint definiáltuk

A vizsgált ET betegek anagrelid mono-, vagy hydroxiurea + acetylszalicilsav kombinált kezelésben részesültek. A követés során terápiaváltó betegek jelen elemzésünkéből kimaradtak.

A medián 10 éves utánkövetési idővel (1–29 év) rendelkező 237 ET beteg adatait elemeztük (2. táblázat), akiknek a diagnóziskori átlagéletkora 60,9 év volt. A férfi: nő arány 1:2, míg a JAK2^{V617F} mutáció pozitivitás 70,5% volt.

116 beteg részesült anagrelid terápiában, 121 beteg hydroxiurea + acetylszalicilsav kezelést kapott. A két betegcsoport között nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek arányában, a kategorizált életkorban (<60 év vs. ≥60 év), a mutáció statusban (JAK2^{V617F}, CALR, MPL), a diagnózist megelőző TE események arányában (6. táblázat), a Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikó kategóriákban. A betegek többsége mindegyik rendszer szerint a magas rizikó csoportba tartozott. Beteganyagunkon alkalmazva a legerősebb prognosztikai modellnek az R-IPSET bizonyult. A Landolfi-rendszer volt a legkevésbé használható.

A két csoport közt az IPSET-survival modell alapján sem volt szignifikáns különbség, a betegek döntő többsége közepes túlélési rizikójú volt.

2. táblázat: Az anagrelid és hydroxiurea + ASA kezelésben részesült ET betegek jellemzői.

	Anagrelid (n=116)	Hydroxiurea +ASA (n=121)	Összesen (n=237)	p
Nem, n (%)				
Férfi	34 (29,3)	43 (35,5)	77 (32,5)	0,333
Nő	82 (70,7)	78 (64,5)	160 (67,5)	
Életkor a diagnóziskor, év				
Medián	60	63	62	0,026
Minimum-maximum	25-92	29-89	25-92	
Átlag +/- SD	58,9 ± 15,1	62,8 ± 11,4	60,9 ± 13,4	
Életkor a diagnóziskor kategorizáltan, év, n (%)				
<60	56 (48,3)	46 (38,0)	102 (43,0)	0,117
≥60	60 (51,7)	75 (62,0)	135 (57,0)	
JAK2 pozitív, n (%)	80 (69,0)	87 (71,9)	167 (70,5)	0,670
CALR pozitív, n (%)	27 (23,3)	18 (14,9)	45 (19,0)	0,135
MPL pozitív, n (%)	6 (5,2)	6 (5,0)	12 (5,1)	>0,999
Tripla negatív, n (%)	3 (2,6)	10 (8,3)	13 (5,5)	0,084
Utánkövetés/halálalig eltelt idő, év				
Medián	10	8	10	0,011
Minimum-maximum	1-29	1-29	1-29	
Átlag +/- SD	11,3 ± 5,4	9,7 ± 5,3	10,5 ± 5,4	
Landolfi rizikó, n (%)				
Alacsony	5 (4,3)	3 (2,5)	8 (3,4)	0,061
Közepes	38 (32,7)	25 (20,7)	63 (26,6)	
Magas	47 (40,5)	50 (41,3)	97 (40,9)	
Nagyon magas	26 (22,4)	43 (35,5)	69 (29,1)	
IPSET-thrombosis rizikó, n (%)				
Alacsony	11 (9,5)	5 (4,1)	16 (6,8)	0,176
Közepes	26 (22,4)	23 (19,0)	49 (20,7)	
Magas	79 (68,1)	93 (76,9)	172 (72,6)	
R-IPSET rizikó, n (%)				
Nagyon alacsony	15 (12,9)	6 (4,9)	21 (8,9)	0,119
Alacsony	34 (29,3)	32 (26,4)	66 (27,8)	
Közepes	12 (10,3)	12 (9,9)	24 (10,1)	
Magas	55 (47,4)	71 (58,7)	126 (53,2)	
TE esemény a diagnózis előtt, n (%)				
Minor artériás TE	25 (21,6)	38 (31,4)	63 (26,6)	0,106
Major artériás TE	8 (6,9)	12 (9,9)	20 (8,4)	>0,999
Major artériás TE	9 (7,7)	21 (17,4)	30 (12,7)	0,198
Major vénás TE	9 (7,7)	6 (4,9)	15 (6,3)	0,078
TE esemény a diagnózis után, n (%)				
Minor artériás TE	30 (25,9)	46 (38,0)	76 (32,1)	0,052
Major artériás TE	8 (6,9)	36 (29,8)	44 (18,6)	<0,001
Major artériás TE	15 (12,9)	12 (9,9)	27 (11,4)	0,049
Major vénás TE	11 (9,5)	8 (6,6)	19 (8,0)	0,102
Vérzéses esemény a diagnózis után, n (%)				
	4 (3,4)	4 (3,3)	8 (3,4)	>0,999
IPSET-survival rizikó, n (%)				
Alacsony	12 (10,3)	6 (5,0)	18 (7,6)	0,059
Közepes	65 (56,0)	58 (47,9)	123 (51,9)	
Magas	39 (33,6)	57 (47,1)	96 (40,5)	

Szignifikáns különbséget találtunk a betegek ET diagnóziskori medián életkora (magasabb a hydroxiurea+ASA csoportban) és a medián utánkövetés/halálíg eltelt idő (rövidebb a hydroxiurea+ASA csoportban) tekintetében.

A HUMYPRON regiszter ET betegeinek a medián 120 hónap utánkövetés során regisztrált adatait elemezve megállapítottuk, hogy az anagrelid terápiában részesített betegek közt marginálisan kevesebb thromboemboliás esemény fordult elő, mint a hydroxiurea+ acetylszalicilsav csoportban (30 vs. 46; $p=0,052$). Ez a különbség az anagrelid csoportban észlelt szignifikánsan kevesebb minor artériás eseménynek tulajdonítható (8 vs. 36; $p<0,001$). A major artériás szövődmények előfordulásában határérték különbség mutatkozott, a TE események ezen típusa a hydroxiurea+ASA csoportban fordult elő ritkábban (15 vs. 12; $p=0,049$).

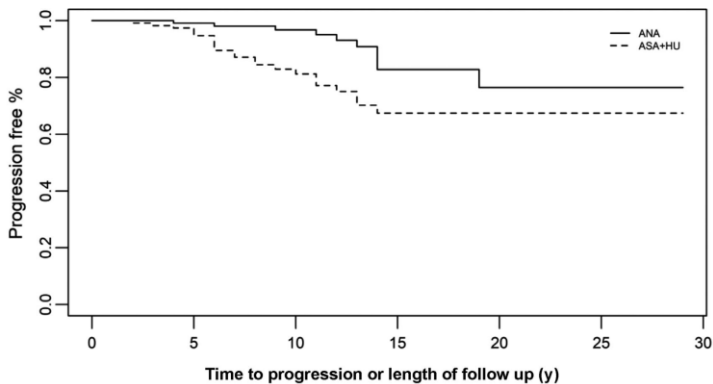
A 237 ET beteg potenciális rizikófaktorait vizsgálva egyedül a diagnózist megelőző thrombosis mutatott szignifikáns összefüggést a diagnózist követő thrombotikus szövődményekkel ($p<0,001$).

3.1.2. Az ET kezelésének hosszú távú komplikációit, többek között a másodlagos malignitások előfordulását vizsgálva a 10 év utánkövetés alatt gastrointestinális-, pulmonális-, urogenitális-, emlő-, bőr-, laryngealis-, oropharyngealis- és lymphoproliferatív malignitásokat találtunk. A hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban nagyobb gyakorisággal fordult elő másodlagos malignitás, mint az anagreliddel kezelték között, bár ez az összefüggés nem volt szignifikáns 10 év távlatából ($p=0,419$).

A hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban korábban és körülbelül kétszeres gyakoriság mellett észleltük a betegség transzformációját, mint az anagrelid csoportban. Ez elsősorban myelofibrosisba történő transzformációt jelentett, akut myeloid leukémiát mindössze 2 esetben regisztráltunk, mindkettőt hydroxiurea+ASA terápia mellett. Érdekes adat, hogy a secunder transzformációk (MF-AML) 5x gyakrabban fordultak elő a hydroxiurea+ASA csoportban. Az anagreliddel kezelt betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint azoké, akik

hydroxiurea+ acetylszalicilsav kezelést kaptak ($p=0,004$). Ez a különbség nagyjából 5 év után jelent meg.

2. ábra: Kaplan-Meier progresszió-mentes túlélés analízis: anagrelid vs. hydroxiurea+ASA.



No. patients							
ANA	116	109	69	34	9	2	2
ASA + HU	121	110	51	21	7	2	2

Treatment	Summary				Median for progression time			
	Total N	No events	Censored		Estimate	Standard error	95% Confidence interval	
			Frequency	%			Lower bound	Upper bound
ANA	116	10	106	91.4	Cannot be calculated			
ASA + HU	121	23	98	81.0				
Overall	237	33	204	86.1				

Ana, Anagrelide; ASA, Aspirin; HU, Hydroxyurea.
Log-Rank test: $P = .004$

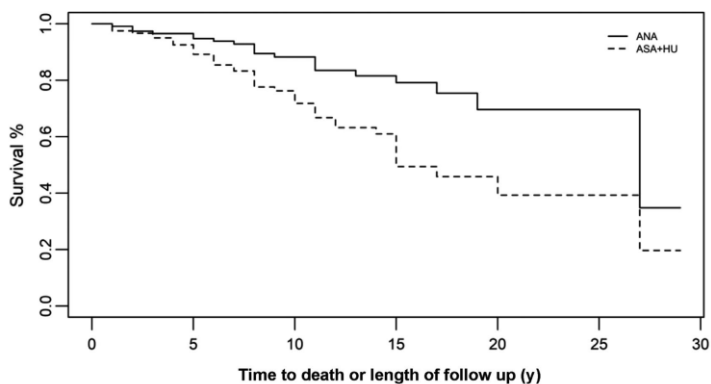
3.1.3 A 10 évet meghaladó utánkövetési idejű tanulmányok szerint az ET betegek életkilátásai a teljes populációnál tapasztaltakhoz képest rosszabbak. Az életkor és a nem fontos prognosztikai faktorok: magasabb diagnóziskori életkor mellett, valamint férfiaknál rosszabbak a túlélési esélyek^{53,54}. Vizsgálatunk a fentiekkel összhangban szignifikáns összefüggést talált az életkor, a nem és a túlélés között.

a CALR mutáció-pozitív esetek prognózisa viszonylag jónak mondható⁵⁵. Egy közel 13 éves (medián) utánkövetésű tanulmányban azt találták, hogy a CALR pozitív esetek körében jellemző a fiatalabb életkor, gyakoribb a férfi nem és ritkábban fordul elő recidív TE esemény⁵⁶. Eredményeink a fentiekkel összhangban állnak, bár ezek az összefüggések nem voltak szignifikánsak. Ugyanakkor szignifikáns különbséget tapasztaltunk a progressziómentes- ($p=0,017$) és a teljes túlélés ($p=0,021$) tekintetében a CALR mutáció-pozitív és negatív esetek között.

Az IPSET-survival pontrendszer az életkort, a thrombosis előzményt és a fehérvérsejt számot veszi figyelembe ⁵², Regiszterünkben ez a pontrendszer jól használhatónak bizonyult, alkalmazásával a rizikócsoportok között szignifikáns túlélésbeli különbséget találtunk ($p=0,007$).

Az anagreliddel kezelték csoportjában hozzávetőleg fele annyi halálesetet és hosszabb túlélést észleltünk, mint a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban, mely eltérés nagyjából 5 év kezelés után jelent meg ($p=0,001$)

3. ábra: ET betegeknek Kaplan-Meier teljes túlélés analízis: anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav.



No. patients							
ANA	116	109	69	34	9	2	2
ASA + HU	121	110	51	21	7	2	2

Treatment	Summary				Median for survival time			
	Total N	No events	Censored		Estimate	Standard error	95% Confidence interval	
			Frequency	%			Lower bound	Upper bound
ANA	116	20	96	82.8	27.000	5.728	15.774	38.228
ASA + HU	121	41	80	66.1	15.000	1.934	11.209	18.791
Overall	237	61	176	74.3	27.000	3.617	19.911	34.089

Ana, Anagrelide; ASA, Aspirin; HU, Hydroxyurea.
Log-Rank test: $P = .001$

Az anagrelid terápiában részesített betegek életkora alacsonyabb volt a diagnózis idején, ami önmagában is túlélési előnyt jelent, ezen kívül az IPSET-survival rizikóbecslés eredményei is arra utalnak, hogy a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoport betegek rosszabb prognózisúak. Mindemellett az alkalmazott terápia a túlélés szempontjából szignifikáns befolyásoló tényezőnek bizonyult (6. táblázat). Eredményeink arra utalnak, hogy az anagrelid kezelés a hydroxiurea+acetylszalicilsav terápiánál hatékonyabban javítja a túlélés esélyeit

A HUMYPRON adatbázisra, mint az MPN betegek országos regiszterére épülő vizsgálatunk erőssége, hogy „real life” adatok összesítésével és elemzésével lehetővé teszi a betegek sorsának egyedülálló módon hosszú távú nyomonkövetését. A vizsgálat korlátai a regiszter előzetesen rögzített adatainak retrospektív jellegű feldolgozásából adódnak. Az apróbb pontatlanságok mellett, mivel a rögzített adatok jelentős része nem klinikai vizsgálati feltételek között megvalósuló orvos-beteg kommunikáció során keletkezett, a kezelésekkel, szövődményekkel és rizikófaktorokkal kapcsolatos esetleges félreértések gyakrabban vezethettek téves adatbevitelhez

A mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően egy adott terápiában különböző prognózisú betegek is részesülhettek. A betegség kimenetelét nem csak a korábban kapott gyógyszerek, de a megfigyelési időszakban alkalmazott további konkomittáló kezelések is befolyásolhatták. Az anagrelid és acetylszalicilsav együttes adását a vérzéses komplikációk fokozott veszélye miatt minden esetben kerültük. A profilaxisként vagy a kezelés részeként biztosított anticoaguláns terápia zavaró tényező lehet a klinikai végpontokra (hatásosság, szövődmények) gyakorolt lehetséges hatások miatt, ugyanakkor az anticoaguláns és egyéb thrombocyta aggregáció gátló kezelésekkel kapcsolatban nem rendelkezünk információval. Hibalehetőség adódik abból is, hogy a minor artériás eseményeket jóval nehezebb definiálni, mint a major artériás komplikációkat.

A jelenlegi ET kezelési irányelvek a betegeket thrombosis kockázat szerint rizikócsoportokba sorolják. A közepes- és magas rizikójú csoportok esetében hydroxiurea+acetylszalicilsav az elsőként választandó terápia^{49,57,58}. Anagrelid terápiát ET-ban gyakran csak más terápiás lehetőségek kudarca esetén javasolnak, azokat a megfigyeléseket alapul véve, melyek thrombotikus szövődményeket, vérzéses komplikációkat és fibrotikus progressziót társítanak hozzá⁵⁹.

Vizsgálatunkban a medián 10 éves utánkövetési idő alatt azt tapasztaltuk, hogy az anagrelid terápiában részesített betegek csoportjában a minor artériás események előfordulása csökkent, míg a major artériás események gyakorisága kis mértékben

emelkedett a hydroxyurea+ASA kezeléshez képest. Lényeges, hogy a megfigyelési periódusban hosszabb progressziómentes- és teljes túlélést tapasztaltunk anagrelid terápia mellett, mint a hydroxyurea+ASA csoportban.

Eredményeink alapján az ET betegek rizikó-adaptált kezelésénél a rizikó becsléséhez az R-IPSET modell használatát javasoljuk, ugyanakkor a modellhez kapcsolt terápiás útmutatással ellentétben hydroxiurea+acetylszalicilsav helyett anagrelid alkalmazását ajánljuk. - A követési idő hossza miatt klinikai vizsgálati körülmények között nem reprodukálható, igen robusztusnak tekinthető real-life adatokra alapozott eredményeink az inherens hiányosságok ellenére is megerősítik az anagrelid szuperioritását a hydroxyurea+ASA kezeléssel szemben.

3.2. Polycythaemia vera

A 351 JAK pozitív PV beteg nemek szerinti megoszlása jelzett férfi predominanciát mutat 183 (52%) ffi.vs 168 (48%) nő (26. ábra). A betegek átlagos életkora a diagnóziskor 61.5 ± 12.14 év volt. A legfiatalabb beteg 19, a legidősebb beteg 87 éves volt. Nők esetében az átlagos életkor magasabb volt (62.4 ± 11.92 év), mint férfiak esetében (60.6 ± 12.30 év). (27. ábra) Az átlagos követési idő 7 ± 6.16 év.

3.2.1 A diagnózis előtt 102 beteg (29,1%) esetében regisztráltunk legalább egy TE eseményt: 43 fő esetében major artériás TE-t, 41 fő esetében minor artériás TE-t, 18 fő esetében pedig major vénás TE eseményt regisztráltunk.

A diagnózist követő 7 éves megfigyelési periódus alatt 100 főnél (28.5%) jelentettek legalább egy TE eseményt. A 100 beteg közül 9 fő esetében major artériás TE, 61 fő esetében minor artériás TE, 30 fő esetében pedig major vénás TE eseményt regisztráltunk.

A diagnózist követően a major artériás TE-események előfordulása szignifikánsan ($p < 0,001$) csökkent, a minor artériás TE-események száma nem szignifikánsan emelkedett: ($p = 0,073$), a major vénás TE-események száma nem szignifikánsan szintén nőtt: ($p = 0,113$)

A diagnózis idején a megelőzően TE eseményeket elszenvedő betegek átlagos életkora magasabb volt, mint a nem érintetteké (64.7 ± 11.61 év vs. 60.2 ± 12.13 év), a különbség statisztikailag szignifikáns (independent t-test, $t = -3.195$, $df = 349$, $p = 0.002$) Leginkább szignifikáns hatása a 70-80 év közötti életkornak volt, mind a Dg-t megelőző, mind az azt követő TE eseményekre.

A cardiovascularis rizikófaktoroknak: DM II, hypertonia, hypercholesterinaemia nem volt szignifikáns hatásuk a Dg-t követő TE eseményekre, ahogyan a Dg idején mért magas thrombocyta és leukocyta számnak sem.

A diagnóziskor észlelt vashiány szignifikánsan növelte a Dg utáni összes és különösen az arteriás TE eseményeket.

A HUMYPRON regiszter adatainak felhasználásával végzett külső validálás eredménye arra utal, hogy ebben a populációban a Landolfi rendszer valamivel megbízhatóbb előrejelzést nyújtott a TE események bekövetkezését illetően, mint a Tefferi által jegyzett módszer. Jóllehet a szenzitivitás, specificitás, illetve a pozitív és negatív prediktivitás százalékos értékeinek összege az előbbinél valóban némileg magasabb, mindez messzemenő következtetések levonását nem teszi lehetővé.

A rizikó kategóriákat definiáló pontértékek számszerűsítésére többváltozós logisztikus regresszió analízist alkalmazva, ahol a függő változó a diagnózist követő TE esemény bekövetkezése volt, a független változók pedig az életkor, az MCH (vashiány), a diagnózist megelőző TE esemény, illetve a nem voltak-egy új TE rizikórendszert alkottunk. Az összesen 11 pontos rendszerben a 4 pont feletti betegek magas TE rizikócsoportha sorolhatók.

3.2.2. Myelofibrosisba való transzformációt 23 esetben (6,5%), akut myeloid leukémiát és malignus non-Hodgkin-lymphomát egy-egy esetben regisztráltunk. A transzformáció szempontjából viszonylag rövidnek tekinthető követési idő és a kis esetszám részletesebb értékelésre nem nyújt lehetőséget.

A HUMYPRON regiszter 351 PV-betegének adatait elemeztük. A betegek diagnózisa és a HUMYPRON regiszterbe történt adatbevitel között átlagosan 7 év telt el.

A PV betegek medián túlélése 14 év (14-16), a vezető morbiditási és mortalitási tényezők a TE események, amelyek a betegség teljes ideje alatt veszélyeztetik a betegeket.

A, Tekintve, hogy egy betegen többféle TE esemény is előfordulhatott, ezeket súlyosságuk szerint rangsoroltuk: major artériás, major vénás, minor artériás. (, Tekintettel arra, hogy kóroki összefüggésük a PV-vel kérdéses, a minor vénás eseményeket nem értékeltük. Az utóbbi tény lehet az egyik - talán a legfontosabb - oka annak, hogy eredményeink a nemzetközi trendektől eltérőek. Amennyiben egy betegnél több különböző típusú TE esemény is előfordult, akkor ennek a rangsornak megfelelően a legsúlyosabb esemény figyelembe vételével a továbbiakban az érintett betegek számát használtuk elemzésünk alapjául (és nem a TE események összesített számát).

A diagnózis előtt 102 fő (29.1%) esetében regisztráltunk legalább egy TE eseményt: 43 Amaj, 19 Vmaj, 40 Amin fordult elő .

A diagnózist követően 100 főnél (28.5%) regisztráltunk legalább egy TE eseményt: Amaj 9, Vmaj 30 és Amin 6; 44 betegnél (12.5%) mind a diagnózis előtt, mind pedig azt követően is jelentettek legalább egy TE eseményt.

A diagnózist követően a TE eseményt elszenvető betegek száma érdemben nem változott (102 vs. 100). A diagnózist megelőzően a betegeknél átlagosan 7 éven belül következtek be a TE események, (így a megfigyelés a diagnózist megelőző időszak vonatkozásában átlagosan 7 évet ölel fel), illetve a diagnózis és az adatbevitel között is átlagban 7 év telt el (az utóbbi periódusban a betegek túlnyomó többsége hydroxyurea + aspirin kezelést kapott). A szinte azonos hosszúságú 2 időszakban regisztrált TE események elemzésére alapozva fontos megállapításokat tehetünk.

A major arteriás események előfordulásában tapasztalt csökkenés háttérben feltételezhetnénk a HU+ASA kezelés hatékonyságát, de a 2010-2017 időszakban Magyarországon teret nyerő invazív angiológiai ellátás és az egyre gyakrabban alkalmazott kettős thrombocytá aggregáció gátlásnak is fontos szerepe lehetett. A

kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris akut beavatkozások mellett már a perifériás artériák ballontágítása és stentelése is mindennapi gyakorlattá vált. Mivel adataink nagyrészt ilyen központokból származnak, a percutan angiographiás intervenciók beavatkozások esetleges szerepét nem hagyhatjuk figyelmen kívül.

A minor artériás események aránya és abszolút száma is jelentősen emelkedett. Adatainkat részben az emelkedő életkorral magyarázzuk, de a dekádok szerinti egyértelmű összefüggés mellett a HU+ASA kombináció nem kielégítő hatékonysága is szerepet játszhat. Felmerülhet továbbá a korábbi major artériás TE események invazív ellátásának hatása (a sztentelt artériákon kevésbé alakulhatott ki teljes okklúzió), a kettős thrombocyta aggregációgátlás, illetve a nekrozist okozó TE események gyors invazív kezelésének szerepe is.

A major vénás események vonatkozásában megállapíthatjuk, hogy mivel a diagnózist megelőzően már vénás TE-n átesettek tartós (élethossziglani) anticoaguláns kezelésben részesültek, így ezek az események szinte kivétel nélkül az előzmények nélküli betegeknél jelentkeztek, bizonyítván a PV prothrombotikus jellemzőit és a HU+ASA kezelés elégtelenségét (az ASA szedés mellett kialakuló major vénás TE események előfordulása megerősíti, hogy hatása a visszer rendszerben nem kielégítő).

4. Új eredmények

4.1. Essentialis thrombocythaemia

A HUMYPRON regiszter felhasználásával, 10 éves medián utánkövetéssel 237 ET beteget vizsgálva az alábbi új eredményeket igazoltuk:

1. Thrombotikus és vérzéses szövődményekkel kapcsolatos összefüggések:

- az ET diagnózisát követő thrombotikus szövődmények kialakulásával egyedül a diagnózist megelőzően észlelt thrombotikus események mutattak szignifikáns összefüggést;
- a thrombosis rizikórendszerek (Landolfi-, IPSET-, R-IPSET-) közül az R-IPSET modell bizonyult a legjobban használhatónak ³⁹;
- míg az anagrelid kezelésben részesített betegek körében a minor artériás események előfordulása szignifikánsan csökkent, addig a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hydroxyurea+acetylszalicilsav kezeléshez képest; a haemorrhagiás szövődmények tekintetében nem volt különbség a két kezelés között.

2. A betegség progressziójával és a secunder malignitásokkal kapcsolatos összefüggések:

- egyedül az alkalmazott kezelés gyakorolt szignifikáns hatást a betegség progressziójára;
- a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban korábban és 2x gyakrabban észleltünk progressziót (MF, AML), mint az anagrelid csoportban; az anagreliddel kezelt betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint azoké, akik hydroxiurea+acetylszalicilsav terápiában részesültek;

- az utánkövetés alatt számos daganattípus tekintetében találtunk kisebb számban másodlagos malignitást; a hydroxiurea+ acetylszalicilsav csoportban nagyobb gyakorisággal fordult elő secunder malignitás, mint az anagreliddel kezelték között, de ez az összefüggés nem volt szignifikáns.

3. Teljes túléléssel kapcsolatos összefüggések:

- az előrehaladott életkor és a férfi nem rossz prognózist jelentett a túlélés szempontjából;
- az IPSET-survival modell jól használhatónak bizonyult, szignifikáns túlélésbeli különbséget találtunk a rizikócsoportok között.
- Az anagreliddel kezelték csoportjában mintegy 50%-al kevesebb halálesetet és hosszabb túlélést észleltünk mint a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportnál.
- Adataink alapján felmerül, hogy a hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelés rontja az ET betegek progressziómentes és teljes túlélését.

4.2. Polycythaemia vera

A diagnózis előtt 102 fő (29.1%) esetében, míg azt követően 100 főnél (28.5%) regisztráltunk legalább egy TE eseményt.

- A diagnózist követően a TE eseményt elszenvedő betegek száma érdemben nem változott (102 vs. 100). A diagnózist megelőzően a betegeknél átlagosan 7 éven belül következtek be a TE események, a diagnózis és az adatbevétel között is átlagban 7 év telt el (az utóbbi periódusban a betegek túlnyomó többsége hydroxyurea + aspirin kezelést kapott).
- Adataink alapján joggal merül fel, hogy a HU+ASA kezelés nem kellően effektív. Hatékonyabb, esetleg nem a végsejteken, hanem a JAK pozitív őssejteken ható terápiára lenne szükség

- A major arteriás események előfordulásában tapasztalt csökkenés háttérében feltételezhetnénk a HU+ASA kezelés hatékonyságát, de a 2010-2017 időszakban Magyarországon teret nyerő invazív angiológiai ellátás és az egyre gyakrabban alkalmazott kettős thrombocyta aggregáció gátlásnak is fontos szerepe lehetett.
- A minor artériás események aránya és abszolút száma is jelentősen emelkedett, ez ismételten felveti, hogy a HU+ASA kombináció nem kielégítően effektív.
- A major vénás események vonatkozásában megállapíthatjuk, hogy ezek az események szinte kivétel nélkül az előzmények nélküli betegeknél jelentkeztek, bizonyítván a PV prothrombotikus jellemzőit és a HU+ASA kezelés elégtelenségét (az ASA szedés mellett kialakuló major vénás TE események előfordulása megerősíti, hogy hatása a visszér rendszerben nem kielégítő).
- A TE rizikórendszerek közül a Landolfi kissé jobb eredményt mutatott, mint Tefferi rendszere.
- A Tefferi rizikórendszer 60 év feletti értéke betegeink esetén nem, csak a 65 év feletti életkor bizonyult rizikótényezőnek.
- A PV diagnózisakor kimutatható vashiányt a nagy nemzetközi tanulmányok korábban nem vizsgálták. Jelen elemzésünkben először vizsgáltuk és fontos rizikótényezőnek bizonyult a diagnózist követő TE események vonatkozásában.
- A 65 év feletti életkor, férfi nem, vashiány és megelőző TE esemény a multivariáns elemzés szerint függetlenül befolyásolta a diagnózist követő TE

eseményeket és használatukkal egy új, az eddig alkalmazott Landolfi/Tefferi rizikó felmérőnél érzékenyebb rendszert alkottunk.

- A cardiovascularis rizikófaktoroknak: DM II, hypertonia, hypercholesterinaemia nem volt szignifikáns hatásuk a Dg-t követő TE eseményekre, ahogyan a Dg idején mért magas thrombocytá és leukocytaszámnak sem.

5. Konkluzió

A CHIP és MPN összefüggései

Dolgozatomban a clonális vérképzéssel járó folyamatokat egységes szemlélet kialakításával igyekeztem elemezni. Egyenes vonal mentén, következetesen mutattam be az elsősorban még inflammatorikus folyamatokat kiváltó CHIP-et, a már egyre több neopláziás jelet mutató ET-t és PV-t, majd a folyamat utolsó előtti, kifejezetten premalignus stádiumát, a myelofibrosist; végül utalva a végső - és szinte kivétel nélkül végzetes - malignus transzformáció fokozott kockázatára. Az egyes fejezetek eltérő súllyal szerepelnek az elemzésben. A CHIP-el kapcsolatban ezidáig publikált kevés adat arra utal, hogy a jövőben az MPN-el kapcsolatos kutatásokban szerepe meghatározó lesz, ezért is alakítottunk ki ezen a vonalon komoly nemzetközi együttműködésünk a koppenhágai egyetemmel. Az általam szervezett és vezetett HUMYPRON regiszterbe bevitt, közel 600 ET/PV betegre vonatkozó adatok elemzése jelentős hazai összefogás eredménye. A legmélyrehatóbban vizsgált ET betegcsoportunk eredményeit már 2x Q1 nemzetközi szaklapban is publikáltuk. A PV betegek vonatkozó elemzést az EJM szerkesztőbizottsága sürgősséggel fogadta el. Az ET csoport magas szintű feldolgozottságát és publikációját egy második adatbevitel (5 éves FU) tette lehetővé. Kutatásunk jelenleg nem részesül anyagi támogatásban, ezért sikereink egyedüli záloga az olykor jelentős pénzületi hozzájárulástól sem visszariadó önkénteseink lelkesedése. Az ET betegek 10 éves

követésével nagyon fontos megállapításokra jutottunk. A publikált randomizált tanulmányok szerzői 3-5 éves követés nyomán próbálnak kockázati modelleket alkotni olyan betegségekre vonatkozóan, melyek spontán lefolyása gyakran több mint 30 év. Objektív okok miatt nem valószínű, hogy a jövőben ezeknél hosszabb követési idejű randomizált tanulmányok indulhatnak majd. Az említett tényezők miatt a nemzeti betegregiszterek egyre fontosabbá válnak, jelentőségük felértékelődik, HUMYPRON munkacsoportunk elindítása is ebbe a trendbe illeszkedik. Az ET betegcsoport adatainak elemzése felvetette annak a lehetőségét, hogy az eddig szuperiorinak tartott HU+ASA kezelés 5 év után veszélyessé válik a malignus (MF+MDS-AML) transzformáció és a teljes túlélés szempontjából. A túlélési görbe elemzése azt a fájó felismerést sugallja, hogy a jelenleg szorgalmazott nemzetközileg kezelési gyakorlattal éveket (esetleg évtizedeket!) vehetünk el betegeink életéből. A diagnózist (kezelés megkezdését) követően kialakuló új és recidív TE események, rendkívül magas száma a PV és az ET csoportban is arra utal, hogy a jelenleg alkalmazott hydroxyurea alapú kezeléseink elégtelen hatékonyságúak, vagy egyenesen károsak. Az érfali endothel JAK pozitivitása multi/pluripotens hemopoetikus őssejtbetegségre utal, mi több, a prothrombotikus tulajdonságok is elsősorban ilyen szinten alakulhatnak ki. TE események a nemzetközileg célértékként ajánlott vérkép paraméterek elérése mellett remisszióban lévő HU-kezelt betegeknél is nagyszámban fordulnak elő. A kezelés vélhetően azért insuficiens, mert nem a mutált hemopoetikus őssejtek, hanem a vérképzés végtermékeinek tekinthető érett sejtek szintjén hat.

Dolgozatomban igyekeztem rávilágítani, hogy a TE események háttérében rejtőzködő patomechanizmus már a klonális hematopoesisben kialakul. Az alkalmazott molekuláris vizsgálómódszerek érzékenységétől függően nagyon eltérő arányokban igazolhatunk klonális vérképzést, de az életkor emelkedésével a prevalencia erősen fokozódik.

A DNS metilációval és az RNS éréssel (splicing) összefüggő mutációk kétszeresére, a JAK2 V617F mutáció vezérelte CH pedig tíz-tizenkétszeresére növeli a cardiovascularis események előfordulását.

A CHIP fázis inflammatorikus környezete elősegíti a malignus hematológiai (és egyéb daganatos) betegségek kialakulását/progresszióját.

A CHIP-ben clonalis hemopoiesist okozó mutációk talaján kétszer-tizenkétszer gyakoribbakká válnak a vascularis események. Mivel erre vonatkozóan mindössze néhány populáció alapú publikált felmérés érhető el és ezekben is eltérő érzékenységgű vizsgálmódszereket alkalmaztak, csak találgathatjuk a ténylegesen érintettek, a sokszor halálos veszélyben lévők számát. A JAK mutációhoz kapcsolódó vascularis rizikó igen jelentős, ezért legalább ennek szűrése indokolt lenne. Az érintettek és kezelőorvosaik nincsenek tudatában a rendkívül nagy cardiovascularis kockázatnak, ennek a „látszólagos egészségnek” a szűrővizsgálattal történő felszámolása a prevenció lehetősége miatt nem lenne öncélú. Bár a vérképben előforduló enyhe cytopeniák és a vörösvérsejt eloszlási görbe (RDW) kiszélesedése (15% fölé) utalhatnak a CHIP-re annak felismerése csak molekuláris vizsgálatokkal lehetséges. Dolgozatomban írásakor a koppenhágai kollégákkal közösen már megalkottuk és elindítottuk azt a tanulmányt, amelynek célja az acut coronaria syndromás betegeink JAK szűrővizsgálata. Mivel gyakorlatilag semmilyen klinikai vizsgálati eredménnyel nem rendelkezünk a CHIP kezelésével kapcsolatban, további (távlati) probléma, hogy mit is kezdjünk majd a kiszűrt betegekkal. Talán leginkább a statinok és a colchicin alkalmazása látszik célszerűnek. Az esetek egy részében ezek elegendően hatékonyak lehetnek, de mit tehetünk a statin refrakter (vagy a nem elhanyagolható mellékhatások miatt a kezelést elutasító) betegekkal? A pegylált interferonok CH-re gyakorolt jótékony hatása a jövőben feltehetően felértékelődik majd. Az általunk először alkalmazott pegylált interferon a citokin reguláló hatás mellett a klonális őssejtek számát/aktivitását is csökkenti. Mint arra rámutattam, a jelenlegi kezelések többsége csak a betegség felszínén hat, a gyökerekig nem jut el, erre terápiás arsenálunkból leginkább az interferon lehet képes.

Az ET és PV betegcsoportok elemzése bizonyította, hogy a vascularis események jelentős része a diagnózisuk előtt hosszú idővel keletkezett, valószínűleg még a CHIP fázisban. Mind az artériás, mind a vénás TE események olykor már akár évekkel korábban megelőzték az ET/PV diagnózisát. Mivel a TE események idején a betegek vérképe még normális volt, így az „idiopathiás TE” esemény háttérének tisztázása nem volt lehetséges (és a gyakran magas életkor miatt thrombofilia vizsgálatuk nem is volt indokolt). Az ET/PV betegeknél a diagnózist követően kialakuló TE események részletes elemzése egyetlen igazán szignifikáns kockázati tényezőt igazolt a kórelőzményben – a megelőző TE eseményt, vagyis a „prothrombotikus fenoment”, a „szerzett thrombofiliát”, amelyet sokáig sejtszámokkal próbáltak igazolni. Mára ezek a teóriák látványosan megbuktak.

Nyilvánvalóan a TE események háttérében a klinikumból jól ismert inflammatorikus (esetenként paraneoplasziás) állapot áll. Az MPN-ben ismert „driver mutációk” közül a JAK szerepe kiemelkedő.

ET beteganyagunkban a TE események incidenciája 63/237/10 év, 26,6%/10 év (2,6%);

PV beteganyagunkban a TE események incidenciája 100/351/7 év, 28,5%/7 év (4,1%) volt.

A PV-ben tapasztalt közel kétszer magasabb TE incidencia és a csaknem felére rövidült túlélés ellentmondani látszik annak az irodalmi felfogásnak, amely a TE hajlamot és a progresszivitást igyekszik külön kezelni, és amely az MPN kezelésében jelenleg a vascularis események csökkentését tűzi ki célul. PV/ET betegek hosszú távú követéssel nyert adatai azt az elképzelésemet támogatják, hogy a két tulajdonság nem választható el egymástól, de a feltételezett közös tényező betegenként eltérő mértékben okoz TE hajlamot és progressziót. A PV betegek diagnóziskori vashiánya elképzelésünk és elemzésünk szerint fontos tényező a betegség progresszivitását illetően. Ennek az egyszerű, a rutin vizsgálatok részét képező tényezőnek a megfelelő rizikóbecslő modellbe történő beillesztése lehetőséget teremt a PV betegek ezidáig más paraméterrel még nem modellálható attribútumának, a progresszivitásnak, a

proliferációs „sebesség”-nek a jellemzésére. A korábbi modellekben a kutatók számos kísérletet is tettek a tényező vizsgálatára, részben a magasabb fvs számok (PV/ET), részben - a magasabb JAK VAF (PV) értékek figyelembe vételével, kevés sikerrel. Nagyszámú betegünk hosszú távú követéssel nyert adatait elemezve egy olyan - egyéneknél változó erősségű - tényező léteire következtettem, amelyet az eddig figyelembe vett paraméterek nem határoznak meg. A clonalis hemopoiesis hosszú, szakadékokkal tarkított veszélyes útján állomásokat neveztünk meg: CHIP, ET, PV, MF, de az út lejtését, a folyamat progresszivitását/sebességét nem tudtuk mérni. A „sebesség” mérésére még ma sem rendelkezünk hitelesített műszerrel, de a PV betegek diagnóziskori vashiánya segítségünkre lehet ennek létrehozásában. Mivel a vashiány a mélyben zajló, még fel nem tárt folyamatoknak pusztán következménye, a végleges megoldáshoz a folyamatot inicializáló genetikai/epigenetikai eltérésnek (eltéréseknek) a megismerése és továbbfejlesztett rizikóbecslő modellekbe történő integrálása vezethet el. Első lépésként célszerűnek látszott a vashiány beépítése egy új, általunk létrehozott modellbe. Az új kockázati modell a belső validálás fényében összességében megbízhatóbbnak látszik a Landolfi/Tefferi modelleknél, természetesen alkalmazhatóságának megerősítésére nagyszámú PV beteg bevonásával végzett külső validálása elengedhetetlen. Adataink megerősítik a JAK mutáció jelentőségét mind CHIP-ben, mind az MPN kórképekben.

Szükségesnek tartjuk cardiovascularis eseményen átesett betegek MPN és JAK mutáció szűrését, amely elősegítené az MPN betegek pervalenciájának pontosabb megismerése mellett a veszélyeztetett betegek kiemelését, az esetleges kiegészítő interferon kezelés/prevenció eredményességének felmérés.

6. Irodalomjegyzék

- (1) Rollison, D. E.; Howlader, N.; Smith, M. T.; Strom, S. S.; Merritt, W. D.; Ries, L. A.; Edwards, B. K.; List, A. F. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myeloproliferative Disorders in the United States, 2001-2004,

- Using Data from the NAACCR and SEER Programs. *Blood* 2008, 112 (1), 45–52. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134858>.
- (2) Mehta, J.; Wang, H.; Iqbal, S. U.; Mesa, R. Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasms in the United States. *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55 (3), 595–600. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.813500>.
 - (3) Mehta, J.; Wang, H.; Fryzek, J. P.; Iqbal, S. U.; Mesa, R. Health Resource Utilization and Cost Associated with Myeloproliferative Neoplasms in a Large United States Health Plan. *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55 (10), 2368–2374. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.879127>.
 - (4) Sant, M.; Allemani, C.; Tereanu, C.; De Angelis, R.; Capocaccia, R.; Visser, O.; Marcos-Gragera, R.; Maynadić, M.; Simonetti, A.; Lutz, J.-M.; Berrino, F.; and the HAEMACARE Working Group. Incidence of Hematologic Malignancies in Europe by Morphologic Subtype: Results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010, 116 (19), 3724–3734. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
 - (5) Johansson, P. Epidemiology of the Myeloproliferative Disorders Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006, 32 (03), 171–173.
 - (6) Titmarsh, G. J.; Duncombe, A. S.; McMullin, M. F.; O’Rorke, M.; Mesa, R.; De Vocht, F.; Horan, S.; Fritschi, L.; Clarke, M.; Anderson, L. A. How Common Are Myeloproliferative Neoplasms? A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Hematology* 2014, 89 (6), 581–587. <https://doi.org/10.1002/ajh.23690>.
 - (7) Tefferi, A.; Guglielmelli, P.; Larson, D. R.; Finke, C.; Wassie, E. A.; Pieri, L.; Gangat, N.; Fjerza, R.; Belachew, A. A.; Lasho, T. L.; Ketterling, R. P.; Hanson, C. A.; Rambaldi, A.; Finazzi, G.; Thiele, J.; Barbui, T.; Pardanani, A.; Vannucchi, A. M. Long-Term Survival and Blast Transformation in Molecularly Annotated Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera, and Myelofibrosis. *Blood* 2014, 124 (16), 2507–2513. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-579136>.
 - (8) Iurlo, A.; Cattaneo, D.; Gianelli, U. Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20 (8). <https://doi.org/10.3390/ijms20081839>.
 - (9) Kreipe, H.; Hussein, K.; Göhring, G.; Schlegelberger, B. Progression of Myeloproliferative Neoplasms to Myelofibrosis and Acute Leukaemia. *Journal*

of Hematopathology 2011, 4 (2), 61–68. <https://doi.org/10.1007/s12308-011-0096-6>.

- (10) Arber, D. A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.; Thiele, J.; Borowitz, M. J.; Le Beau, M. M.; Bloomfield, C. D.; Cazzola, M.; Vardiman, J. W. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood* 2016, 127 (20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- (11) Barbui, T.; Thiele, J.; Gisslinger, H.; Kvasnicka, H. M.; Vannucchi, A. M.; Guglielmelli, P.; Orazi, A.; Tefferi, A. The 2016 WHO Classification and Diagnostic Criteria for Myeloproliferative Neoplasms: Document Summary and in-Depth Discussion. *Blood Cancer Journal* 2018, 8 (2), 15. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>.
- (12) Gángó, A.; Mózes, R.; Boha, Z.; Kajtár, B.; Timár, B.; Király, P. A.; Kiss, R.; Fésüs, V.; Nagy, N.; Demeter, J.; Körösmezey, G.; Borbényi, Z.; Marton, I.; Szőke, A.; Masszi, T.; Farkas, P.; Várkonyi, J.; Plander, M.; Pósfai, É.; Egyed, M.; Pál, K.; Radványi, G.; Hamed, A.; Csomor, J.; Matolcsy, A.; Alpár, D.; Bödör, C. Quantitative Assessment of JAK2 V617F and CALR Mutations in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Leukemia Research* 2018, 65, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.12.005>.
- (13) Bodor, C.; Kiraly, P.; Krahling, T.; Gango, A.; Marosvari, D.; Masszi, T.; Fekete, S.; Ujj, G.; Egyed, M.; Farkas, P. Molecular characterization of myeloproliferative neoplasms with concomitant BCR-ABL1 and JAK2 V617F or calreticulin mutations. In *Haematologica; Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy, 2016; Vol. 101, pp 551–551*.
- (14) Kiss, K. P.; Krahling, T.; Balassa, K.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Csomor, J.; Batai, A.; Halm, G.; Egyed, M.; Fekete, S. TERT RS2736100_C polymorphism as predisposition factor for myeloproliferative neoplasms. In *Haematologica; Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy, 2015; Vol. 100, pp 532–533*.
- (15) Andrikovics, H.; Krahling, T.; Balassa, K.; Halm, G.; Bors, A.; Koszarska, M.; Batai, A.; Dolgos, J.; Csomor, J.; Egyed, M.; Sipos, A.; Remenyi, P.; Tordai, A.; Masszi, T. Distinct Clinical Characteristics of Myeloproliferative Neoplasms with Calreticulin Mutations. *Haematologica* 2014, 99 (7), 1184–1190. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107482>.
- (16) Krähling, T.; Tordai, A.; Halm, G.; Bors, A.; Batai, A.; Dolgos, J.; Bodo, I.; Csomor, J.; Egyed, M.; Sipos, A. Clinical characteristics in myeloproliferative neoplasm with calreticulin mutations. In *Haematologica; Ferrata Storti*

Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy, 2014; Vol. 99, pp 129–129.

- (17) Andrikovics, H.; Nahajevszky, S.; Koszarska, M.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Rásonyi, R.; Halm, G.; Lovas, N.; Lueff, S.; Egyed, M.; Várkonyi, J.; Mikala, G.; Sipos, A.; Kozma, A.; Adam, E.; Fekete, S.; Masszi, T.; Tordai, A. JAK2 46/1 Haplotípus Mint a Myeloproliferatív Neoplasiák És a Normál Kariotípusú Akut Myeloid Leukaemia Közös Rizikófaktora. HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2010, 43 (4), 277–287.
- (18) Andrikovics, H.; Nahajevszky, S.; Koszarska, M.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Halm, G.; Lueff, S.; Lovas, N.; Matrai, Z.; Csomor, J. Germline homozygosity for JAK2 46/1 haplotype is a risk factor of developing primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. In Haematologica-The Hematology Journal; Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy, 2010; Vol. 95, pp 408–408.
- (19) Andrikovics, H.; Nahajevszky, S.; Koszarska, M.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Halm, G.; Lueff, S.; Lovas, N.; Matrai, Z.; Csomor, J.; Rasonyi, R.; Egyed, M.; Varkonyi, J.; Mikala, G.; Sipos, A.; Kozma, A.; Adam, E.; Fekete, S.; Masszi, T.; Tordai, A. JAK2 46/1 Haplotype Analysis in Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia. Leukemia 2010, 24 (10), 1809–1813. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.172>.
- (20) Andrikovics, H.; Szilvasi, A.; Meggyesi, N.; Tamaska, J.; Halm, G.; Lueff, S.; Nahajevszky, S.; Egyed, M.; Varkonyi, J.; Mikala, G. P119 Clinical Characteristics of JAK2 V617F Positive Myeloproliferative Diseases. Blood Reviews 2007, No. 21, S124.
- (21) Szilvasi, A.; Andrikovics, H.; Meggyesi, N.; Tamaska, J.; Halm, G.; Lueff, S.; Nahajevszky, S.; Egyed, M.; Varkonyi, J.; Mikala, G. Comparison of JAK2 V617F Positive and Negative Myeloproliferative Diseases. In Haematologica-The Hematology Journal; Ferrata Storti Foundation Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy, 2007; Vol. 92, pp 379–379.
- (22) T K.; K B.; N M.; Bors A.; Csomor J.; A B.; G H.; M E.; S F.; P R.; Masszi T.; Tordai A.; Andrikovics H. Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában. 2014. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30051>.
- (23) Boha, Z.; Gángó, A.; Király, P. A.; Marosvári, D.; Kiss, R.; Kajtár, B.; Borbényi, Z.; Marton, I.; Demeter, J.; Nagy, Z.; Egyed, M. JAK2 V617F És CALR Variáns Allélfrekvencia Meghatározásának Jelentősége Mieloproliferatív Neoplazmákban, 2017.

- (24) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Egyed, M. Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Regiszter Magyarországi Létrehozása. *Orvosi Hetilap* 2016, 157 (3), 98–103.
- (25) Dombi, P.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karadi, E.; Udvardy, M.; Egyed, M. Long Term Anagrelid Treatment Significantly Reduces Trombotic Risk in ET Patients As Compared to Hydroxyurea+ Aspirin Treatment. *Blood* 2015, 126 (23), 5185.
- (26) Dombi, P.; Egyed, M.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Bodnár, M.; Szeráfin, L.; Palaczki, A.; Hamvas, J.; Kiss, M. Korai Tapasztalatok a Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia (MPN) Magyarországi Regiszter Adatbázisa Alapján. *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA* 2015, 48 (suppl. 2 pp.), 15–16.
- (27) Dombi, P.; Andrikovics, H.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Kellner, A.; Egyed, M. Thromboembolic Events in Polycythaemia Vera Patients: An Audit of the Hungarian Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Register. *Journal of Clinical & Experimental Oncology* 2017, 2017. <https://doi.org/10.4172/2324-9110.1000173>.
- (28) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Egyed, M. [Development of the registry for Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasia in Hungary]. *Orv Hetil* 2016, 157 (3), 98–103. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30340>.
- (29) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karádi, É.; Udvardy, M.; Egyed, M. Essentialis Thrombocythaemiás Betegeink Elemzése: Az Anagrelid Hatásosabb a Recidív Minor Tromboembóliás Események Megelőzésében, Mint a Hydroxyurea+aspirin Kezelés, 2017.
- (30) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Karádi, É.; Kellner, Á.; Egyed, M. Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. Essentialis Thrombocythaemiás Betegeink Adatainak Elemzése. *Orvosi Hetilap OH* 2017, 158 (3), 111–116. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30638>.
- (31) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karadi, E.; Udvardy, M.; Egyed, M. Anagrelide Reduces Thrombotic Risk in Essential Thrombocythaemia vs. Hydroxyurea plus Aspirin. *European Journal of Haematology* 2017, 98 (2), 106–111. <https://doi.org/10.1111/ejh.12806>.

- (32) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Kellner, Á.; Karádi, É.; Valasinyószki, E.; Udvardy, M.; Egyed, M. Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. Polycythaemia Verás Betegeink Adatainak Elemzése. Orvosi Hetilap OH 2017, 158 (23), 901–909. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30766>.
- (33) Dombi, P.; Udvardy, M.; Illés, Á.; Gasztonyi, Z.; Szerafin, L.; Karádi, É.; Kellner, Á.; Homor, L.; Egyed, M. Essentialis Thrombocythaemias Betegeink 12 Éves Utánkövetésével Szerzett Tapasztalataink (HUMYPRON Csoport), Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVII. Kongresszusa, Pécs, 2019.
- (34) Egyed, M. ET-from Surrogates to Hard Endpoints Analysis of the HUMYPRON ET Patients, International Hematology Expert Meeting, online 2020.
- (35) Egyed, M.; Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Kellner, Á.; Karádi, É.; Valasinyószki, E.; Udvardy, M. A HUMYPRON Regiszter Polycythaemia Veras Betegeinek Elemzése, Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LIX Vándorgyűlés, Szombathely-Bükkfűrdő 2017.
- (36) Kellner, Á.; Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karádi, É.; Valasinyószki, E.; Udvardy, M.; Andrikovics, H.; Egyed, M. Vashiány Hatása a Diagnózist Követő Trombotikus Eseményekre Essentialis Thrombocythemia Vera Betegeinken, Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LIX Vándorgyűlés, Szombathely-Bükkfűrdő 2017.
- (37) Kellner, A.; Dombi, P.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Ercsei, I.; Simon, Z.; Karadi, E.; Herczeg, J.; Gy Korom, V.; Gasztonyi, Z.; Szerafin, L.; Udvardy, M.; Egyed, M. Anagrelide Influences Thrombotic Risk, and Prolongs Progression-Free and Overall Survival in Essential Thrombocythaemia vs Hydroxyurea plus Aspirin. European Journal of Haematology 2020, 105 (4), 408–418. <https://doi.org/10.1111/ejh.13459>.
- (38) Kellner, A.; Kellner, V.; Rajnics, P.; Karadi, E.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Udvardy, M.; Dombi, P.; Andrikovics, H.; Herczeg, J.; Egyed, M. Low Mean Cell Haemoglobin Is a Valuable Parameter of Thrombotic Risk Stratification in Patients with Polycythemia Vera. Journal of Blood & Lymph 2018, 08. <https://doi.org/10.4172/2165-7831.1000207>.
- (39) Kellner, A.; Kellner, V.; Rajnics, P.; Karádi, E.; Illes, A.; Udvardy, M.; Homor, L.; Dombi, P.; Herczeg, J.; Sipiczki, Z. Analysis of Thrombosis Risk Stratification Models Based on 10 Years Follow Up of 237 Essential Thrombocythemia Patients. J Blood & Lymph Res 11 2021, 251.

- (40) Kellner, Á.; Rajnics, P.; Kollár, B.; Karádi, É.; Udvardy, M.; Illés, Á.; Dombi, P.; Homor, L.; Győriné Korom, V.; Egyed, M. Thrombosis Rizikóbecslések Összehasonlítása ET-s Betegeknél, Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVII. Kongresszusa, Pécs 2019.
- (41) Simon, Z.; Dombi, P.; Homor, L.; Demeter, J.; Egyed, M.; Udvardy, M.; Székely, B.; Illés, Á. Hazai Myelofibrosisos Betegek Jellemzői Az MHTT Philadelphia-Negatív MPN Munkacsoport Regiszter Adatai Alapján. HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 48: suppl. 2. pp. 72-72. , 1 p. (2015) 2015, 48, 72–72.
- (42) Simon, Z.; Udvardy, M.; Illés, Á.; Dombi, P.; Demeter, J.; Homor, L.; Kellner, Á.; Karádi, É.; Valasinyószki, E.; Egyed, M. Polycythaemia Veras Betegeink Elemzése a HUMYPRON Regiszter Alapján, 2017.
- (43) Kereskai, L.; Egyed, M.; Alizadeh, H. Splanchnikus Thrombosis És a Csontvelő. Morfológiai Áttekintés Csontvelő Biopsziák Alapján, Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVII. Kongresszusa, Pécs, 2019.
- (44) Udvardy, M.; Egyed, M.; Illés, Á.; HUMYPRON munkacsoport. Myeloproliferatív Hátterű Máj Véna És Splanchnikus Véna Thrombosis, Hematológiai Teendők: Munka Hypothesis És Kezdeti Lépések Hazai/Nemzetközi (CEMPO) Tanulmány Elindításához, Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVII. Kongresszusa, Pécs, 2019.
- (45) Egyed, M. CHIP? Patient, International Hematology Expert Meeting (IHEM), Wien 2022.
- (46) Egyed, M. The role of Lipocalin in ET & PV, CEMPO MPN Scientific Symposium & Meeting, Prague, 2017.
- (47) Egyed, M. Major and Minor Thrombotic Events in the Clinical Management of ET, International Hematology Expert Meeting, Barcelona 2017.
- (48) Egyed, M. New Data of the Registry of the Hematology Society in Hungary, International Hematology Expert Meeting, Munich 2016.
- (49) Hernández-Boluda, J. C.; Gómez, M. Target Hematologic Values in the Management of Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. European Journal of Haematology 2015, 94 (1), 4–11. <https://doi.org/10.1111/ejh.12381>.

- (50) Raffaele Landolfi; Leonardo Di Gennaro. Prevention of Thrombosis in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *haematol* 2008, 93 (3), 331–335. <https://doi.org/10.3324/haematol.12604>.
- (51) Barbui, T.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Thiele, J.; Passamonti, F.; Rumi, E.; Ruggeri, M.; Rodeghiero, F.; Randi, M. L.; Bertozzi, I.; Gisslinger, H.; Buxhofer-Ausch, V.; De Stefano, V.; Betti, S.; Rambaldi, A.; Vannucchi, A. M.; Tefferi, A. Development and Validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization–Essential Thrombocythemia (IPSET-Thrombosis). *Blood* 2012, 120 (26), 5128–5133. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444067>.
- (52) Egyed, M.; Illés, Á. Development and Validation of an International Prognostic. *Hematológia–Transzfuziológia* 2018, No. 51 (1), 5–14.
- (53) Hultcrantz, M.; Kristinsson, S. Y.; Andersson, T. M.-L.; Landgren, O.; Eloranta, S.; Derolf, Å. R.; Dickman, P. W.; Björkholm, M. Patterns of Survival Among Patients With Myeloproliferative Neoplasms Diagnosed in Sweden From 1973 to 2008: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2012, 30 (24), 2995–3001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.1925>.
- (54) Tefferi, A.; Betti, S.; Barraco, D.; Mudireddy, M.; Shah, S.; Hanson, C. A.; Ketterling, R. P.; Pardananani, A.; Gangat, N.; Coltro, G.; Guglielmelli, P.; Vannucchi, A. M. Gender and Survival in Essential Thrombocythemia: A Two-Center Study of 1,494 Patients. *American Journal of Hematology* 2017, 92 (11), 1193–1197. <https://doi.org/10.1002/ajh.24882>.
- (55) Al Assaf, C.; Van Obbergh, F.; Billiet, J.; Lierman, E.; Devos, T.; Graux, C.; Hervent, A.-S.; Emmerechts, J.; Tousseyn, T.; De Paepe, P.; Papadopoulos, P.; Michaux, L.; Vandenberghe, P. Analysis of Phenotype and Outcome in Essential Thrombocythemia with CALR or JAK2 Mutations. *Haematologica* 2015, 100 (7), 893–897. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.118299>.
- (56) Tefferi, A.; Wassie, E. A.; Lasho, T. L.; Finke, C.; Belachew, A. A.; Ketterling, R. P.; Hanson, C. A.; Pardananani, A.; Gangat, N.; Wolanskyj, A. P. Calreticulin Mutations and Long-Term Survival in Essential Thrombocythemia. *Leukemia* 2014, 28 (12), 2300–2303. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.148>.
- (57) Tefferi, A.; Barbui, T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2017 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management. *American journal of hematology* 2017, 92 (1), 94–108.
- (58) Tefferi, A.; Barbui, T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2019 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *American*

Journal of Hematology 2019, 94 (1), 133–143.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25303>.

- (59) Harrison, C. N.; Campbell, P. J.; Buck, G.; Wheatley, K.; East, C. L.; Bareford, D.; Wilkins, B. S.; van der Walt, J. D.; Reilly, J. T.; Grigg, A. P.; Revell, P.; Woodcock, B. E.; Green, A. R. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005, 353 (1), 33–45.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa043800>.

7. Az értekezést megalapozó in extenso közlemények

- (1) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; **Egyed, M.** Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Regiszter Magyarországi Létrehozása.
 Orvosi Hetilap 2016, 157 (3), 98–103.
 IF: 0,349 Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 8
- (2) Dombi, P.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karadi, E.; Udvardy, M.; **Egyed, M.**
 Long Term Anagrelid Treatment Significantly Reduces Trombotic Risk in ET Patients As Compared to Hydroxyurea+ Aspirin Treatment.
Blood 2015, 126 (23), 5185.
- (3) Dombi, P.; Andrikovics, H.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Kellner, A.; **Egyed, M.**
 Thromboembolic Events in Polycythaemia Vera Patients: An Audit of the Hungarian Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Register.
Journal of Clinical & Experimental Oncology
- (4) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Udvardy, M.; Karádi, É.; Kellner, Á.; **Egyed, M.**
 Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. Essentialis Thrombocythaemiás Betegeink Adatainak Elemzése.

Orvosi Hetilap 2017, 158 (3), 111–116.

IF: 0,322

Független hivatkozás: 0

Összes hivatkozás: 1

- (5) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Karadi, E.; Udvardy, M.; **Egyed, M.**
 Anagrelide Reduces Thrombotic Risk in Essential Thrombocythaemia vs. Hydroxyurea plus Aspirin.
 European Journal of Haematology 2017, 98 (2), 106–111.
 IF: 2,595 Független hivatkozás: 9 Összes hivatkozás: 13
- (6) Dombi, P.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Simon, Z.; Kellner, Á.; Karádi, É.; Valasinyószki, E.; Udvardy, M.; **Egyed, M.**
 Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter. Polycythaemia Verás Betegeink Adatainak Elemzése.
 Orvosi Hetilap OH 2017, 158 (23), 901–909.
 IF: 0,322 Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
- (7) Kellner, A.; Dombi, P.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Ercsei, I.; Simon, Z.; Karadi, E.; Herczeg, J.; Gy Korom, V.; Gasztonyi, Z.; Szerafin, L.; Udvardy, M.; **Egyed, M.**
 Anagrelide Influences Thrombotic Risk, and Prolongs Progression-Free and Overall Survival in Essential Thrombocythaemia vs Hydroxyurea plus Aspirin.
 European Journal of Haematology 2020, 105 (4), 408–418.
 IF: 2,997 Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1
- (8) Kellner, A.; Kellner, V.; Rajnics, P.; Karadi, E.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Udvardy, M.; Dombi, P.; Andrikovics, H.; Herczeg, J.; **Egyed, M.**
 Low Mean Cell Haemoglobin Is a Valuable Parameter of Thrombotic Risk Stratification in Patients with Polycythemia Vera.
 Journal of Blood & Lymph 2018, 08.
- (9) Kellner, A.; Kellner, V.; Rajnics, P.; Karádi, E.; Illes, A.; Udvardy, M.; Homor, L.; Dombi, P.; Herczeg, J.; Sipiczki, Z.; **Egyed M.**
 Analysis of Thrombosis Risk Stratification Models Based on 10 Years Follow Up of 237 Essential Thrombocythemia Patients.
 J Blood & Lymph Res 11 2021, 251.

- (10) **Egyed, M.**; Kajtar, B.; Foldesi, C.; Skov, V.; Kjaer, L.; Hasselbalch, H. C. Ropoginterferon-Alfa2b Resolves Angina Pectoris and Reduces JAK2V617F in a Patient with Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. A Case Report. *Frontiers in Hematology* 3.
- (11) **Egyed, M.**; Mihályfalvi, Z.; Kollár, B.; Rumi, G.; Keller, E.; Vass, J.; Fekete, S. Effect of retinoic acid on the cytogenetic remission in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia treated with interferon
Orv Hetil 2001, 142 (44), 2421–2425.
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 4
- (12) **Egyed, M.**; Kollár, B.; Rumi, G.; Keller, E.; Vass, J.; Fekete, S. Effect of Retinoic Acid Treatment on Cytogenetic Remission of Chronic Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol* 2003, 109 (2), 84–89.
IF: 1,874 Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 5
- (13) Illés, Á.; Pinczés, L. I.; **Egyed, M.**
A Pharmacokinetic Evaluation of Ropoginterferon Alfa-2b in the Treatment of Polycythemia Vera. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2021, 17 (1), 3–7.
IF: 4,936 Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 5
- (14) **Egyed, M.**; Illés, Á. Development and Validation of an International Prognostic. *Hematológia–Transzfuziológia* 2018, No. 51 (1), 5–14.
- (15) Rajnics, P.; Kellner, Á.; Karádi, É.; Moizs, M.; Bödör, Cs.; Király, P. A.; Marosvári, D.; Andrikovics, H.; **Egyed, M.**
Increased Lipocalin 2 Level May Have Important Role in Thrombotic Events in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Leukemia Research* 2016, 48, 101–106.
IF: 2,501 Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 5
- (16) **Egyed, M.**; Illés, Á.
Aktualitások Az Essentialis Thrombocythaemia Diagnosztikájában És Terápiájában.

Hematológia–Transzfuziológia 2018, 51 (1), 5–14.

- (17) **Egyed, M.**; Illés, Á.; Demeter, J; Homor, L; Kellner, A; Udvardy, M; Dombi,P.
Iron Deficiency Significantly Contributes to Thrombotic Risk and to the Risk of Myelofibrotic Transformation in PV and ET Patients.
Blood 2015, 126 (23), 5182.
- (18) Korom, V.G.; Lueff, S.; Liposits, A.; Kellner, A.; Pavlovics, A.; **Egyed, M.**
Is Iron Deficiency Anemia Always Microcytic.
Polish Archives of Internal Medicine 2021, 131, 199–201.
IF: 5,218 Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 3
- (19) Karadi, E.; Dombi, P.; Korom, V. G.; Kovacs, E.; Herczeg, J.; Andrikovics, H.; Illes, A.; Demeter, J.; Homor, L.; Udvardy, M.; **Egyed, M.**
A Potentially New Thromboembolic Event Scoring System in Polycythaemia Vera Patients: An Audit of the Hungarian Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Register.
European Journal of Haematology 2023, n/a (n/a).
IF: 3,674
- (20) **Egyed, M.**; Rajnics, P.; Kollar, B.; Sinko, J.; Zsoldos, E.; Repa, I.
Severe Hemolytic Anemia and Acute Psychosis Caused by Clostridium Perfringens Sepsis.
Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2008, 14 (3), CS13-6.
IF: 1,514 Független hivatkozás: 9 Összes hivatkozás: 9
- (21) **Egyed, M.**
Daganatos betegek anaemiája.
HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2007, 40 (4), 325–330.
- (22) **Egyed, M.**
Az idült betegségekhez társuló anaemiák okai és kezelési lehetőségei.
LEGE ARTIS MEDICINAE 2009, 19 (3), 177-182 (2009).
Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 1
- (23) **Egyed, M.**

Vasanyagcsere, ahogy ma látjuk.

HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2007, 40 (1), 9–12.

- (24) Kellner, S. V.; Kellner, Á.; Haragh, A.; Dombi, P.; Karádi, É.; Rajnics, P.; Kollár, B.; Alizadeh, H.; Ghosh, M.; Liposits, A.; **Egyed M.**

Low Mean Cell Hemoglobin Is a Reliable Marker for Iron Deficiency Screening.

Orvosi Hetilap 2016, 157 (1), 35–38.

IF: 0,349

Független hivatkozás: 4

Összes hivatkozás: 7

- (25) **Egyed, M.**

A vasanyagcsere klinikai vonatkozásai, vashiány, haemochromatosis.

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2008, 61 (Klnsz), 6–11.

- (26) **Egyed, M.**

A vasanyagcsere és betegségei;

Semmelweis Kiadó: Budapest, 2007.

Független hivatkozás: 0 Összes hivatkozás: 3

- (27) **Egyed, M.**

A vasanyagcsere szabályozása, hepcidinexpresszió fiziológiás és pathológiás körülmények között.

HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2021, 54 (1), 38–46.

- (28) **Egyed, M.;** Kollár, B.; Karádi, E.; Rajnics, P.; Kocsondi, L.; Rumi, G.

Neutropenia and Sepsis in Hematologic Patients.

Orvosi Hetilap 2006, 147 (42), 2031–2033.

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

- (1) Gángó, A.; Mózes, R.; Boha, Z.; Kajtár, B.; Timár, B.; Király, P. A.; Kiss, R.; Fésüs, V.; Nagy, N.; Demeter, J.; Körösmezey, G.; Borbényi, Z.; Marton, I.; Szóke, A.; Masszi, T.; Farkas, P.; Várkonyi, J.; Plander, M.; Pósfai, É.;

Egyed, M.; Pál, K.; Radványi, G.; Hamed, A.; Csomor, J.; Matolcsy, A.; Alpár, D.; Bödör,

C. Quantitative Assessment of JAK2 V617F and CALR Mutations in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms.

Leukemia Research 2018, 65, 42–48.

IF: 2,066 Független hivatkozás: 25 Összes hivatkozás: 26

- (2) Bodor, C.; Kiraly, P.; Kraehling, T.; Gango, A.; Marosvari, D.; Masszi, T.; Fekete, S.; Ujj, G.; **Egyed, M.**; Farkas, P.
Molecular characterization of myeloproliferative neoplasms with concomitant bcr-abl1 and jak2 v617f or calreticulin mutations.
HAEMATOLOGICA; 2016; Vol. 101, pp 551–551.
- (3) Kiss, K. P.; Kraehling, T.; Balassa, K.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Csomor, J.; Batai, A.; Halm, G.; **Egyed, M.**; Fekete, S.
TERT RS2736100_C polymorphism as predisposition factor for myeloproliferative neoplasms.
HAEMATOLOGICA; 2015; Vol. 100, pp 532–533.
- (4) Andrikovics, H.; Kraehling, T.; Balassa, K.; Halm, G.; Bors, A.; Koszarska, M.; Batai, A.; Dolgos, J.; Csomor, J.; **Egyed, M.**; Sipos, A.; Remenyi, P.; Tordai, A.; Masszi, T.
Distinct Clinical Characteristics of Myeloproliferative Neoplasms with Calreticulin Mutations.
Haematologica 2014, 99 (7), 1184–1190.
IF: 5,814 Független hivatkozás: 85 Összes hivatkozás: 90
- (5) Krähling, T.; Tordai, A.; Halm, G.; Bors, A.; Batai, A.; Dolgos, J.; Bodo, I.; Csomor, J.; **Egyed, M.**; Sipos, A.
Clinical characteristics in myeloproliferative neoplasm with calreticulin mutations.
HAEMATOLOGICA; 2014; Vol. 99, pp 129–129.
- (6) Andrikovics, H.; Nahajevszky, S.; Koszarska, M.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Rásonyi, R.; Halm, G.; Lovas, N.; Lueff, S.; **Egyed, M.**; Várkonyi, J.; Mikala, G.; Sipos, A.; Kozma, A.; Adam, E.; Fekete, S.; Masszi, T.; Tordai, A.

JAK2 46/1 haplotípus mint a myeloproliferatív neoplasiák és a normál kariotípusú akut myeloid leukaemia közös rizikófaktora.

HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2010, 43 (4), 277–287.

- (7) Andrikovics, H.; Nahajevszky, S.; Koszarska, M.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Halm, G.; Lueff, S.; Lovas, N.; Matrai, Z.; Csomor, J.; Rasonyi, R.; **Egyed, M.**; Varkonyi, J.; Mikala, G.; Sipos, A.; Kozma, A.; Adam, E.; Fekete, S.; Masszi, T.; Tordai, A.
JAK2 46/1 Haplotype Analysis in Myeloproliferative Neoplasms and Acute Myeloid Leukemia.
Leukemia 2010, 24 (10), 1809–1813.
Független hivatkozás: 27 Összes hivatkozás: 31
- (8) Andrikovics, H.; Szilvasi, A.; Meggyesi, N.; Tamaska, J.; Halm, G.; Lueff, S.; Nahajevszky, S.; **Egyed, M.**; Varkonyi, J.; Mikala, G.
P119 Clinical Characteristics of JAK2 V617F Positive Myeloproliferative Diseases.
Blood Reviews 2007, No. 21, S124.
- (9) Szilvasi, A.; Andrikovics, H.; Meggyesi, N.; Tamaska, J.; Halm, G.; Lueff, S.; Nahajevszky, S.; **Egyed, M.**; Varkonyi, J.; Mikala, G.
Comparison of JAK2 V617F Positive and Negative Myeloproliferative Diseases.
HAEMATOLOGICA, 2007; Vol. 92, pp 379–379.
- (10) Krähling, T.; Balassa, K.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Csomor, J.; Bártai, Á.; Halm, G.; **Egyed, M.**; Fekete, S.; Reményi, P.; Masszi, T.; Tordai, A.; Andrikovics, H.
Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában.
Orvosi Hetilap 2014. 155 (52) 2074–2081.
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 5
- (11) Dombi, P.; Egyed, M.; Illés, Á.; Demeter, J.; Homor, L.; Bodnár, M.; Szerafin, L.; Palaczki, A.; Hamvas, J.; Kiss, M.
Korai Tapasztalatok a Philadelphia-Negatív Krónikus Myeloproliferatív Neoplasia (MPN) Magyarországi Regiszter Adatbázisa Alapján.
HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 2015, 48 (suppl. 2 pp.), 15–16.

- (12) Simon, Z.; Dombi, P.; Homor, L.; Demeter, J.; **Egyed, M.**; Udvardy, M.; Székely, B.; Illés, Á.
 Hazai Myelofibroszis Betegek Jellemzői Az MHTT Philadelphia-Negatív MPN Munkacsoport Regiszter Adatai Alapján.
 HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 48: suppl. 2. pp. 72-72. , 1 p.
 (2015) 2015, 48, 72–72.
- (13) Gotic, M.; **Egyed, M.**; Gercheva, L.; Warzocha, K.; Kvasnicka, H. M.; Achenbach, H.; Wu, J.
 Cardiovascular Safety of Anagrelide Hydrochloride versus Hydroxyurea in Essential Thrombocythaemia.
 Cardiovascular Toxicology 2021, 21 (3), 236–247.
 IF: 2,755 Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 4
- (14) Muus, P.; **Egyed, M.**; Beksac, M.; Labar, B.; Indrak, K.; Dardenne, M.; Suci, S.; Cevreska, L.; Willemze, R.; Stryckmans, P.
 All-Trans Retinoic Acid (Atra) in Addition to R-Interferon Alpha in CML in First Chronic Phase, a Feasibility Study by the EORTC-LCG.
 Blood; 1999; Vol. 94, pp 277B-277B.
- (15) Kiladjian, J.-J.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.; Mayer, J.; Yablokova, V.; Krejcy, K.; Empson, V.; Hasselbalch, H. C.; Kralovics, R.; Gisslinger, H.; Kiladjian, J.-J.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.; Mayer, J.; Yablokova, V.; Gisslinger, H.; The PROUD-PV Study Group.
 Long-Term Outcomes of Polycythemia Vera Patients Treated with Ropeginterferon Alfa-2b.
 Leukemia 2022, 36 (5), 1408–1411.
 Független hivatkozás: 15 Összes hivatkozás: 16
- (16) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva,

L.; Mayer, J.; Yablokova, V.; Krejcy, K.; Empson, V.; Hasselbalch, H. C.; Kralovics, R.; Kiladjian, J.-J.

Polycythemia Vera Patients Respond Better to Ropeginterferon Alfa-2b Than HU/BAT Irrespective of Pretreatment or Mutational Status; Results from 5 Years' Treatment in a Randomized, Controlled Setting in the PROUD-PV/Continuation-PV Trials.

Blood 2021, 138, 3660.

- (17) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.; Mayer, J.; Yablokova, V.; Krejcy, K.; Grohmann-Izay, B.; Hasselbalch, H. C.; Kralovics, R.; Kiladjian, J.-J.; Bauer, F.; Berbec, N.; Besses Raebel, C.; Borbenyi, Z.; Bumbea, H.; Buxhofer-Ausch, V.; Calbecka, M.; Cayssials-Caylus, E.; Cazzola, M.; Cerna, O.; Cucuianu, A.; Dima, D. M.; Forjan, E.; Gheorghita, E.; Greil, R.; Hatalova, A.; Hrubisko, M.; Jakucs, J.; Kaplan, P.; Klymenko, S.; Koschmieder, S.; Lazariou, M.; Lysa, T.; Masliak, Z.; Masszi, T.; Mihaylov, G.; Myasnikov, A.; Platzbecker, U.; Puyade, M.; Rey, J.; Roy, L.; Schwarz, J.; Skotnicki, A.; Sokolova, I.; Soroka-Wojtaszko, M.; Starzak-Gwozdz, J.; Stoeva, V.; Torregrosa-Diaz, J. M.; Vallova, A.; Volodicheva, E.; Warzocha, K.; Willenbacher, E.; Wolf, D. 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. The Lancet Haematology 2020, 7 (3), e196–e208.
IF: 18,959 Független hivatkozás: 129 Összes hivatkozás: 160
- (18) Hatalova, A.; Schwarz, J.; Gotic, M.; Penka, M.; Hrubisko, M.; Kusec, R.; **Egyed, M.**; Griesshammer, M.; Podolak-Dawidziak, M.; Hellmann, A.; Klymenko, S.; Niculescu-Mizil, E.; Petrides, P. E.; Grosicki, S.; Sever, M.; Cantoni, N.; Thiele, J.; Wolf, D.; Gisslinger, H. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Polycythaemia Vera. European Journal of Haematology 2018, 101 (5), 654–664.
IF: 2,217 Független hivatkozás: 11 Összes hivatkozás: 12
- (19) Passamonti, F.; Griesshammer, M.; Palandri, F.; **Egyed, M.**; Benevolo, G.; Devos, T.; Callum, J.; Vannucchi, A. M.; Sivgin, S.; Bensasson, C.; Khan, M.; Mounedji, N.; Saydam, G.

Ruxolitinib for the Treatment of Inadequately Controlled Polycythaemia Vera without Splenomegaly (RESPONSE-2): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Study.

The Lancet Oncology 2017, 18 (1), 88–99.

IF: 36,418 Független hivatkozás: 143 Összes hivatkozás: 185

- (20) Griesshammer, M.; Saydam, G.; Palandri, F.; Benevolo, G.; **Egyed, M.**; Callum, J.; Devos, T.; Sivgin, S.; Guglielmelli, P.; Bensasson, C.; Khan, M.; Ronco, J. P.; Passamonti, F.

Ruxolitinib for the Treatment of Inadequately Controlled Polycythemia Vera without Splenomegaly: 80-Week Follow-up from the RESPONSE-2 Trial.

Annals of Hematology 2018, 97 (9), 1591–1600.

IF: 2,85 Független hivatkozás: 40 Összes hivatkozás: 50

- (21) Passamonti, F.; Palandri, F.; Saydam, G.; Egyed, M.; Callum, J.; Devos, T.; Sivgin, S.; Guglielmelli, P.; Vannucchi, A. M.; Zor, E.; Gilotti, G.; Zhang, Y.; Griesshammer, M. Long-Term Effect of Ruxolitinib (RUX) in Inadequately Controlled Polycythemia Vera (PV) without Splenomegaly: 5-Year Results from the Phase 3 Response-2 Study. Blood 2020, 136, 40–41.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 2

- (22) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.

Ropeginterferon Alfa-2B Achieves Patient-Specific Treatment Goals in Polycythemia Vera: Final Results from the PROUD-PV/CONTINUATION-PV Studies.

HemaSphere 2022, 6, 97–98.

Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3

- (23) Kiladjian, J.-J.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.

Efficacy and Safety of Long-Term Ropeginterferon Alfa-2b Treatment in Patients with Low-Risk and High-Risk Polycythemia Vera (PV).

Blood 2022, 140 (Supplement 1), 9663–9664.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

- (24) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L.
Maintenance of Response in Long-Term Treatment with Ropeginterferon Alfa-2B (BESREMI®) VS. Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients (Proud/Continuation-PV Phase III Trials).
HemaSphere 2019, 3 (S1), 670–671.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
- (25) Kiladjian, J.-J.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; **Egyed, M.**; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H. Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study.
Blood 2019, 134, 553.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 5
- (26) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva, L.; **Egyed, M.**; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Illés, Á.; Pylypenko, H.
Ropeginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial.
Blood 2017, 130, 320.
Független hivatkozás: 10 Összes hivatkozás: 10
- (27) Verstovsek, S.; Chen, C.-C.; **Egyed, M.**; Ellis, M.; Fox, L.; Goh, Y. T.; Gupta, V.; Harrison, C.; Kiladjian, J.-J.; Lazarou, M. C.; Mead, A.; McLornan, D.; McMullin, M. F.; Oh, S. T.; Perkins, A.; Platzbecker, U.; Scheid, C.; Vannucchi, A.; Yoon, S.-S.; Kowalski, M. M.; Mesa, R. A.
MOMENTUM: Momelotinib vs Danazol in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with JAKi Who Are Symptomatic and Anemic.
Future Oncology 2021, 17 (12), 1449–1458.
IF: 3,674 Független hivatkozás: 10 Összes hivatkozás: 25

- (28) Verstovsek, S.; **Egyed, M.**; Lech-Marańda, E.; Sacha, T.; Dubruille, V.; Oh, S. T.; Todorieva-Todorova, D.; Passamonti, F.; Xicoy, B.; Andr asson, B.; El Fassi, D.; Harrison, C.; McLornan, D. P.; McMullin, M. F. F.; Scheid, C.; Severinsen, Ma. T.; Kowalski, M. M.; Smith, G.; Mesa, R.
Robust Overall Survival and Sustained Efficacy Outcomes during Long Term Exposure to Momelotinib in JAK Inhibitor Na ive and Previously JAK Inhibitor Treated Intermediate/High Risk Myelofibrosis Patients.
Blood 2020, 136, 51–52.
F uggetlen hivatkoz as: 5  sszes hivatkoz as: 14
- (29) Mesa, R. A.; Kiladjian, J.-J.; Catalano, J. V.; Devos, T.; **Egyed, M.**; Hellmann, A.; McLornan, D.; Shimoda, K.; Winton, E. F.; Deng, W.; Dubowy, R. L.; Maltzman, J. D.; Cervantes, F.; Gotlib, J.
SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Na ive Patients With Myelofibrosis.
J Clin Oncol 2017, 35 (34), 3844–3850.
IF: 26,303 F uggetlen hivatkoz as: 144  sszes hivatkoz as: 176
- (30) Gupta, V.; **Egyed, M.**; Hus, M.; Kirgner, I.; Lech-Maranda, E.; Mayer, J.; Mead, A.; McLornan, D.; Nagy, Z.; Oh, S.
Momelotinib Dose-Intensity Is Maintained in JAK Inhibitor-Na ive and Previously JAK Inhibitor-Treated Intermediate-/High-Risk Myelofibrosis Patients.
Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2020, 20, S330.
- (31) Harrison, C. N.; Yacoub, A.; Scott, B. L.; Mead, A. J.; Gerds, A. T.; Kiladjian, J.-J.; Mesa, R. A.; **Egyed, M.**; Scheid, C.; Garcia Gutierrez, V.; Buckley, S. A.; Kanellopoulos, K.; Mascarenhas, J.
Long-Term Treatment with Pacritinib on a Compassionate Use Basis in Patients with Advanced Myelofibrosis.
Blood 2021, 138, 3649.
- (32) Gerds, A. T.; Savona, M. R.; Scott, B. L.; Talpaz, M.; **Egyed, M.**; Harrison, C. N.; Yacoub, A.; Vannucchi, A.; Mead, A. J.; Kiladjian, J.-J.; O’Sullivan, J.; Garc a-Guti rrez, V.; Bose, P.; Rampal, R. K.; Miller, C. B.; Palmer, J.; Oh, S. T.; Buckley, S. A.; Mould, D. R.; Ito, K.; Tyavanagimatt, S.; Smith, J. A.; Roman-Torres, K.; Devineni, S.; Craig, A. R.; Mascarenhas, J. O.

Determining the Recommended Dose of Pacritinib: Results from the PAC203 Dose-Finding Trial in Advanced Myelofibrosis.

Blood Advances 2020, 4 (22), 5825–5835.

IF: 6,686

Független hivatkozás: 21

Összes hivatkozás: 42

- (33) Mesa, R. A.; Vannucchi, A. M.; Mead, A.; **Egyed, M.**; Szoke, A.; Suvorov, A.; Jakucs, J.; Perkins, A.; Prasad, R.; Mayer, J.; Demeter, J.; Ganly, P.; Singer, J. W.; Zhou, H.; Dean, J. P.; te Boekhorst, P. A.; Nangalia, J.; Kiladjian, J.-J.; Harrison, C. N.

Pacritinib versus Best Available Therapy for the Treatment of Myelofibrosis Irrespective of Baseline Cytopenias (PERSIST-1): An International, Randomised, Phase 3 Trial.

The Lancet Haematology 2017, 4 (5), e225–e236.

IF: 10,698

Független hivatkozás: 151

Összes hivatkozás: 191

- (34) Mesa, R. A.; **Egyed, M.**; Szoke, A.; Suvorov, A.; Perkins, A.; Mayer, J.; Ganly, P.; Jourdan, E.; Schouten, H. C.; Tosi, P.; Farber, C. M.; Zachee, P.; Scheid, C.; Dean, J. P.; Cernohous, P.; Nangalia, J.; Kiladjian, J.-J.; Vannucchi, A. M.; Mead, A.; Harrison, C. N.

Results of the PERSIST-1 Phase III Study of Pacritinib (PAC) versus Best Available Therapy (BAT) in Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF).

JCO 2015, 33 (15_suppl), LBA7006–LBA7006.

Független hivatkozás: 19 Összes hivatkozás: 32

8. Scientometria

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	95			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		44	1799	2143
szakcikk hazai idegen nyelvű		1	0	0
szakcikk magyar nyelvű		28	22	33
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként		9	294	359
összefoglaló közlemény		6	8	10
rövid közlemény		7	93	104
II. Könyvek	1			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		1	0	1
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	2			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény	3		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		1	0	1
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		100	2216	2649
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	101		2216	2650
V. További tudományos művek	55			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		49	1	2

Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		6	27	29
Olthalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok	47		227	297
Összes hivatkozás			2471	2978
Hirsch index	24			
g index	54			
Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma	19	39		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma	17	53		
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	89	2618		
Az utolsó 10 év (2013-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	63	2071		
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	316	10,61%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		282 + 0		
Jelentés, guideline	1	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő	9	3229		

Összes in extenso közlemények száma: 62 (17 magyar, 45 angol)

Elsőszerzős közlemények száma: 14 (8 magyar, 6 angol)

Utólsószerzős közlemények száma: 14 (4 magyar, 10 angol)

In extenso közlemények impakt faktora: 145,091

idézettsége független (összes): 852

Impakt faktor összesen: 700,8

Impakt faktor a legnagyobb impakt faktorú közlemény kivonása után: 621,479

Első és utolsó szerzős közlemények száma: 37 impakt faktora: 39,324

idézettsége független (összes): 94

MTA doktori értekezéshez felhasznált (első- és utólsószerzős) közlemények száma: 28

impakt faktora: 26,651

idézettsége független (összes): 47