

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**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

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	7
1.1 Myeloproliferatív neoplasiák.....	7
1.2 HUMYPRON csoport és a CEMPO (IHEM).....	8
2. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) – Meghatározatlan potenciájú clonalis hematopoiesis.....	10
2.1 Bevezetés, definíció, irodalmi áttekintés.....	10
2.2 A clonalitás fogalma, clonalis hematopoiesis.....	10
2.3 CHIP, patogenezis:.....	12
2.4 CHIP, klinikai kép.....	14
2.5 CHIP és malignus hematológiai betegségek összefüggései.....	14
2.6 CHIP, diagnózis:.....	16
2.7 CHIP és cardiovascularis betegségek összefüggései.....	16
2.8 CHIP, terápia.....	17
2.9 Konklúzió.....	19
3. Essentialis Thrombocythaemia.....	21
3.1. Az essentialis thrombocythaemia epidemiológiája.....	21
3.2. Az essentialis thrombocythaemia patológiája.....	21
3.3. Az essentialis thrombocythaemia klinikai megjelenése.....	22
3.4. Az essentialis thrombocythaemia diagnózisa.....	24
3.5. Az essentialis thrombocythaemia prognózisa.....	24
3.5.1. Az IPSET-survival rizikómodell.....	25
3.6. Thrombosis rizikó és terápia.....	25
3.6.1. Az acetylszalicilsav hatásmechanizmusa.....	28
3.6.2. A hydroxiurea hatásmechanizmusa.....	28
3.6.3. A busulfan hatásmechanizmusa.....	29
3.6.4. Az anagrelid hatásmechanizmusa.....	29
3.6.5. Az interferon-alfa hatásmechanizmusa.....	30
3.7 Célkitűzések.....	31
3.7.1 Betegek és módszerek.....	32

3.7.1.1 A thrombotikus események meghatározása	33
3.7.1.2 Alkalmazott terápia	33
3.7.1.3 Statisztikai elemzés	34
3.7.2 Eredmények.....	34
3.7.2.1 Betegek jellemzői.....	34
3.7.2.2 Thrombotikus és vérzéses események.....	37
3.7.2.3 Thrombosis rizikórendszerek	40
3.7.2.4 Secunder malignitás	44
3.7.2.5 Progresszió, az ET betegegeken észlelt malignus transzformáció	46
3.7.2.5 Teljes túlélés (OS).....	48
3.7.2.6 IPSET-survival rizikó.....	50
3.7.2.7 CALR pozitív esetek értékelése	51
3.8 Megbeszélés.....	53
3.9. Összefoglalás, új eredmények.....	58
4. Polycythaemia vera	60
4.1 A polycythaemia vera epidemiológia	60
4.2 A polycythaemia vera pathogenezise	60
4.3 A polycythaemia vera klinikai képe	61
4.4 A polycythaemia vera diagnózisa:	61
4.5 A polycythaemia vera prognózisa.....	62
4.6 Thrombósis rizikó és terápia	62
4.6.1. Az acetylszalicilsav hatásmechanizmusa.....	64
4.6.2. A hydroxiurea hatásmechanizmusa	64
4.6.3. A busulfan hatásmechanizmusa.....	64
4.6.4. Az interferon-alfa hatásmechanizmusa.....	64
4.7 Célkitűzések.....	65
4.7.5 Eredmények:	68
4.7.5.2. Rizikórendszerek szerepe a TE események előrejelzésében:	76
4.8. Összefoglalás, új eredmények.....	85
4.9 Új terápiás lehetőségek és szerepünk ennek kutatásában:	86
4.10 További kutatómunka:	87
5. Myelofibrosis	88
5.1 Myelofibrosis epidemiológiája	88

5.2 Myelofibrosis pathogenesisise.....	88
5.3 Myelofibrosis klinikai képe	88
5.4 Myelofibrosis diagnózisa.....	89
5.5 Myelofibrosis prognózisa.....	89
5.6 Myelofibrosis terápiája	93
5.7 Új terápiás lehetőségek kutatása	94
6. Konklúzió	95
7. Köszönetnyilvánítás	99
8. Kulcsszavak, Keywords	100
9. Táblázatok, ábrák	101
10. Tartalomjegyzék.....	103
11. Az értekezést megalapozó in extenso közlemények	137
12. Scientometria.....	148

Rövidítések jegyzéke

ABL: Abelson tirozin kináz

Amaj: major artériás thromboemboliás esemény

Amin: minor artériás thrombotikus esemény

AML: akut myeloid leukaemia

ANA: anagrelid

ANAHYDRET (study): anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia

ASA: acetylszalicilsav

ASXL1: addition sex combs like 1 gén

BCR: breakpoint cluster region

CALR: calreticulin

cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát

CH: clonal hematopoiesis

CHIP: meghatározatlan potenciájú clonalis hematopoiesis (clonal haematopoiesis of indeterminate potential)

CI: konfidencia intervallum

CML: chronikus myeloid leukaemia

CNL: chronikus neutrophil leukaemia

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease)

COX-1: cyclooxygenáz-1

CV: cardiovascularis

DNMT: DNS metiltranszferáz

DNS: deoxiribonukleinsav

EH: esélyhányados

ESA: erythropoiesis stimuláló ágens

ET: essentialis thrombocythaemia

ETT-TUKEB: Egészségügyi Tudományos Tanács - Tudományos és Kutatásetikai Bizottság

EZH2: enhancer of zeste homolog 2

EXELS: evaluation of xagrid efficacy and long-term safety

FOG-1: FOG family member 1

FVS: fehérvérsejt

GATA-1: GATA-binding protein 1

GCP: Good clinical practice

G-6-PD: glükóz-6 foszfát dehidrogenáz

HSC: hemopoetic stem cell

HU: hydroxiurea

HUMYPRON: Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group

IDH2: isocitrát dehidrogenáz 2

IFN: interferon

IMID: immunmodulátor drug

IPSET: International Prognostic Score for WHO defined ET

IRF9: interferon regulátor faktor 9

ISGF3: interferon stimulált gén faktor 3

ISRE: interferon stimulált válaszelemek

JAK1: Janus kináz 1

JAK2: Janus kináz 2

LCN2: lipocalin-2

KI: konfidencia intervallum 95%-on

LDH: laktát-dehidrogenáz

MCH: átlagos vörösvérsejt hemoglobin tartalom (mean cell hemoglobin)

MF: myelofibrosis

MF-AML: myelofibrosisból transzformálódott akut myeloid leukaemia

MMP9: matrix metalloproteináz-9

MPL: myeloproliferative leukemia virus oncogen

MPN: myeloproliferatív neoplasia

NET: neutrophil extracellular trap

NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin

NGS: új generációs szekvenálás (next generation sequencing)

NOS: máshogyan nem osztályozható (not otherwise specified)

NR: nem érte el (not reached)

NSAID: nem szteroid gyulladásgátló

OS: teljes túlélés (overall survival)

PFS: progresszió-mentes túlélés (progression-free survival)
PMF: primer myelofibrosis
PT 1(study): Primary Thrombocythemia 1
PSVG: Polycythemia Vera Study Group
PV: polycythemia vera
RB: retinoblastoma
RUX: ruxolitinib
SD: standard deviáció
SF3B1: Splicing faktor 3B alegység 1
SH2B3: SH2B adapter fehérje 3
STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1
STAT2: Signal transducer and activator of transcription 2
TE: thromboembolia
TET2: Tet metilcitozin dioxigenáz 2
TP53: tumor protein p53
TIA: tranziens ischaemiás attack
TYK2: tirozin kináz 2
U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1
Vmaj: major vénás thromboemboliás esemény
Vmin: minor vénás thrombotikus esemény
VVS: vörösvérsejt
WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

1. Bevezetés

1.1 Myeloproliferatív neoplasiák

A myeloproliferatív neoplasiák (MPNs) a hemopoetikus őssejtek klonális megbetegedései, melyek egy vagy több myeloid sejtvonallal proliferációjával járnak^{1,2}. 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 sejtérés, 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 ineffektív 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 csoport 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 oroszánrészét. Javaslatom alapján a munkacsoport és regiszter elnevezése HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) lett. Magyar nyelvű kérdőívet alkottunk meg, amely online betegadatbevitelt²⁴ 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 vizsgálja folyamatban van a Pécsi Tudományegyetemen.

A CEMPO (Central European Myeloproliferative Organisation) az Osztrák Tudományos Akadémiája 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 (országonként 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 szaktekintélyei 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 találkozókön.^{34,45-48}

Tézisemet az általam gondozott nagyszámú myeloproliferatív beteg bevonásával 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 állapotot feltételezünk. A CHIP vizsgálata sokat segíthet e kérdés megválaszolásában, hiszen a CHIP-ben még csak a gyulladásos 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.

2. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) – Meghatározatlan potenciájú clonalis hematopoiesis

Jaiswal szerint „ A CHIP a myeloproliferatív betegségek előszobája, a cardiovascularis betegségek melegágya”⁴⁹

2.1 Bevezetés, definíció, irodalmi áttekintés

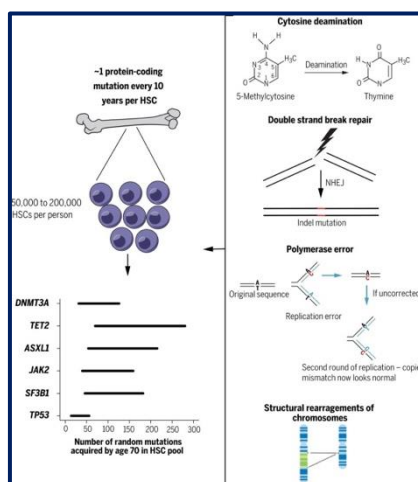
A CHIP nagyon leegyszerűsítve “öregedő vérképzés”, olyan szomatikus mutáció jelenléte, amely általában myeloproliferatív neoplasiával társul és legalább 2% allélfrekvenciájú (VAF). A perifériás vérben cytopenia előfordulhat, de nem része a definíciónak. Egyéb clonalis/malignus hematológiai kórképek, úgy mint a paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria (PNH), ismeretlen jelentőségű monoclonalis gammopathia (Monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS)), monoclonalis B-sejtes lymphocytosis (Monoclonal B cell lymphocytosis (MBL)), myeloproliferatív neoplasia (MPN), myelodysplasia (MDS), acut myeloid leukemia (AML) kizárhatók.

A CHIP jelentőségére utal, hogy e témakörben a Pub-Med adatbázisban több ezer 2014-2022 között közölt publikáció érhető el, amelyek általában a világ vezető egészségügyi központjaiból származnak és magas impakt faktoralal rendelkező folyóiratokban kerültek közzésre.

2.2 A clonalitás fogalma, clonalis hematopoiesis

Szövegeinkben rendszeresen történik szomatikus mutáció, minden következmény nélkül. A mutáció ritkán proliferációs előnyt biztosít az érintett sejtek számára, amelyek így progresszíven expandálnak, létrehozzák a klónt.⁵⁰

Ha a haemopoeticus őssejtben (HSC) megy végbe ilyen folyamat akkor clonalis hematopoiesis alakul ki. Egészséges emberben 1 HSC 10 évente 1 fehérjekódoló mutációt szenved el. Szervezetünkben egyidőben körülbelül 50-200 000 HSC lévén 70 éves korunkra a vérképző őssejtjeink hozzávetőleg 350 000-1 400 000 mutációt szenvednek el anélkül, hogy malignus betegség alakulna ki.⁵¹

1. ábra: A CHIP-ben gyakran előforduló mutációk molekuláris háttere⁵²

A mutációk zöme a nukleinsavak pirimidin bázisát érintő metilcitozin-timin átalakulás, ezáltal citozin-guanin/timin-adenin báziscsere történik.

Jóval kisebb számban fordulnak elő rövid DNS szakaszokat érintő insertio-k/deletio-k, és nagyon ritkán következnek be nagyobb chromatinszakaszokat érintő génátrendeződés (az utóbbiak már többnyire betegséget okoznak) (1. ábra).⁵²

Egy adott szövetben kialakuló és az adott szövetre jellemző differenciált sejteken bekövetkező mutációk következményei először az adott szövetben jönnek létre (bőr, nyálkahártyák). A HSC mutációk és a CH ezzel szemben rövid idő alatt szinte bármely szövetben képesek jelentős hatást kifejteni.

CML-ben szenvedő G-6-PD heterozigóta nőknél Barr 1973-ban igazolta először a klonális vérvépzést XCI (x kromoszóma inaktiváció) segítségével.⁵³

Az 1990-es években nem leukemiás nőkben is leírtak klonális vérvépzést.^{54,55}

2012-ben az XCI mintázat segítségével idős nők hozzávetőleg 5%-ánál TET2 mutációval jellemzett CH-t igazoltak.⁵⁶ AML betegekben a leukemia kialakulása többlépcsős folyamat (multiple hit), a remisszióba került betegekben gyakran kimutatható az iniciáló mutációval jellemezhető CH.⁵⁶

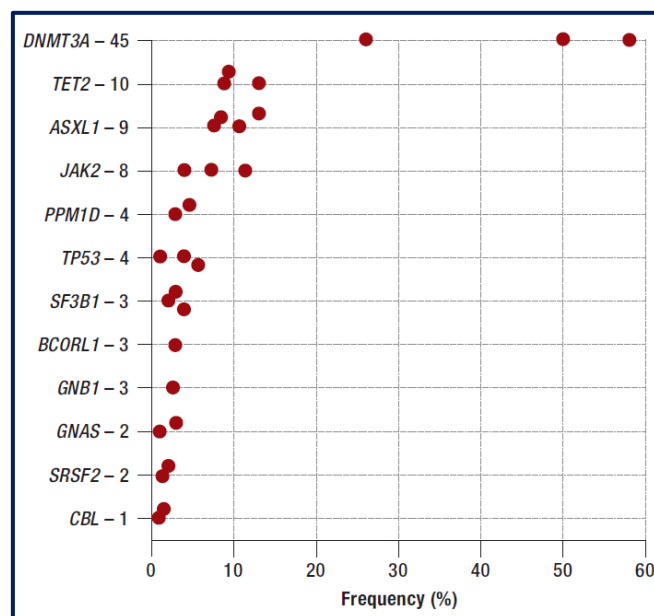
2.3 CHIP, patogenezis:

CHIP az új, érzékenyebb genetikai vizsgálómódszerek tükrében

2014 forradalmi áttörést hozott a CHIP megismerésében.⁵⁷⁻⁵⁹ Három különböző tanulmányba bevont több mint 30 000, malignus hematológiai megbetegedésben nem szenvedő beteg perifériás vérmintájának DNS alapú mutáció-analízisét végezték el (exom szekvenálással). A COSMIC-adatbázisból (Catalog of Somatic Mutations in Cancer) ismert 160 hematológiai malignitással összefüggő mutációt vizsgálták. Adataik alapján 3 fontos megállapítást fogalmaztak meg:

1. A CHIP esetek kétharmadát csak néhány gén mutációja okozta: a két DNS-metilációban érintett enzim, a DNMT3A és a TET2 funkcióvesztése mellett a chromatin reguláló ASXL és a mRNS érését befolyásoló “splicing gének” eltérései fordultak elő (2. ábra).⁶⁰

2. ábra: CHIP-ben előforduló mutációk⁶⁰

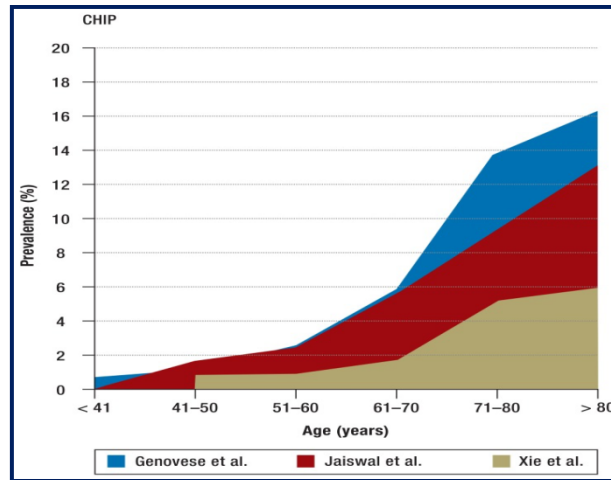


2. A CHIP az életkorral összefüggő jelenség, a magasabb életkor mellett fontos rizikótényezők a radio/kemoterápia és a dohányzás. 1,3-szoros férfi predominancia észlelhető.

Ha a diagnózis kritériumának a nemzetközileg elfogadott 2%-os allélfrekvenciát tekintjük, akkor 40 éves kor alatt alig (1%-ban) fordul elő, de a 70-79 évesek között

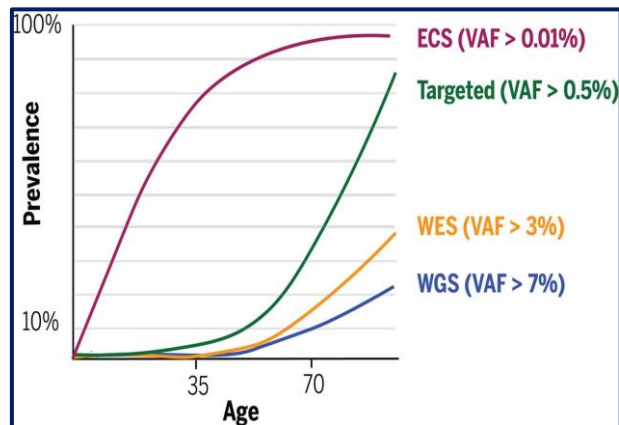
9,5%-ra, a 80-89 éves korosztályban 11,7%-ra, a nagyon idős (90-108 éves)korosztályban pedig már 18,4%-ra emelkedik a prevalenciája. ⁶⁰ (3. ábra)

3. ábra: CHIP prevalencia 3 nagy tanulmány alapján⁶⁰



3. A CHIP prevalenciája nagymértékben függ az alkalmazott módszer érzékenységétől. A teljes genom ill. exom szekvenálás helyett alkalmazott ún. “error corrected sequencing (ECS)” módszer 70 év felett szinte minden vizsgáltban CHIP-et igazolt, de már 50 év feletti életkorban is igen magas volt az érintettség (4. ábra). ⁶¹

4. ábra: CHIP prevalencia különböző vizsgálómódszerek alapján⁶¹

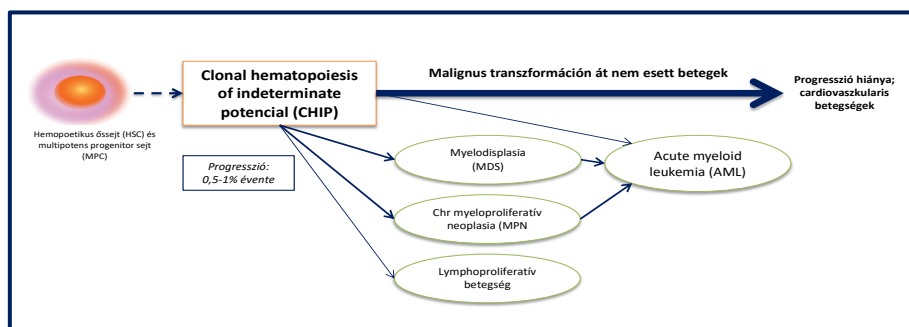


2.4 CHIP, klinikai kép

Nincsenek jellemző klinikai eltérések és a cytopeniák sem gyakoribbak, mint azoknál az azonos életkorú személyeknél akiknél a CHIP nem igazolható. Ennek ellenére a korai és/vagy súlyosabb vaszkuláris eltérések, úgy mint az acut coronaria syndroma, stroke előfordulása tízszer gyakoribb kimutatható CHIP mellett. .

2.5 CHIP és malignus hematológiai betegségek összefüggései.

5. ábra CHIP és malignus hematológiai betegségek összefüggései (saját ábra)



A CHIP a következő myeloid malignus folyamatok szignifikáns rizikófaktora: AML, MDS, MPN. Igazolt CHIP mellett a betegeknek mindössze 0,5-1%-a progrediál évente MPN-be (5 ábra), de megléte összességében tízszeresére fokozza a hematológiai malignitások prevalenciáját.

JAK2 V617F mutáció szerepe a CHIP/MPN folyamatában:

A JAK2 V617 mutáció szerepe jól ismert a myeloproliferatív neoplaziák eseteiben, de a CHIP-ben is fontos tényező. A JAK2 V617 mutációnak az MPN transzformációiban betöltött szerepe közismert, jóllehet ennek pontos mechanizmusa máig sem tisztázott. A JAK mutáció prevalenciáját felnőtt populációban vizsgáló tanulmányok rendkívül különböző eredményeket produkáltak. A diszkrepanciát döntően az eltérő vizsgálati módszerek okozták. Míg két, teljes genom szekvenálási módszert használó csoport 0,18 %⁵⁷ illetve 0,19%-os⁵⁸; egy NGS és nested allél-specifikus módszert alkalmazó munkacsoport 0,61% és 0,94%-os⁶², addig egy dán epidemiológiai tanulmány droplet digital PCR módszerrel (közel 20 ezres felnőtt populáció körében) 3% feletti JAK prevalenciát igazolt, amely 60 éves kor felett az 5 %-ot is meghaladta.⁶²

A CHIP esetek többségében jelenlegi ismereteink szerint a JAK2 V617F mellett többnyire a DNS metilációt, chromatin regulációt, esetleg a mRNS érését befolyásoló egyetlen mutáció fordul elő. Az MPN kétarcú betegség, amelyben a neoplasiás jelleg mellett váltakozó erősségű inflammatorikus tünetek is kimutathatók. A CHIP-ben az gyulladáshoz vezető folyamatok dominálnak, olyan környezetet teremtve, ahol a klonális evolúciót lehetővé tevő további mutáció/mutációk léphetnek fel. A többlépcsős folyamat a mutációk következményeképpen egyre erősödő neoplasiás jellegű eredményez, ez felelős a fokozódó malignitásért.

A DNMT3A és TET2 mutációk a DNS- metilációt befolyásolják.

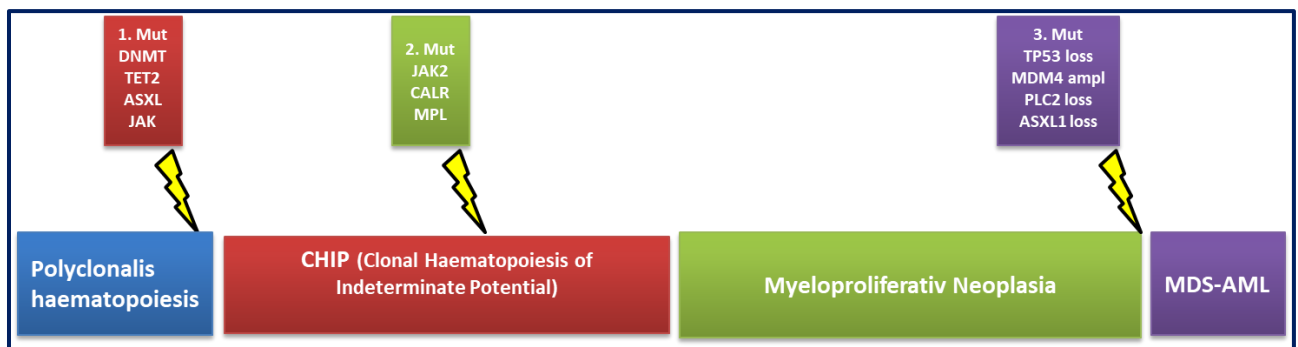
A CHIP-ben leggyakoribb DNMT3A mutáció a hosszúéletű HSC önmegújító képességét fokozza, míg az ún. „hotspot” mutáció emellett a multipotens progenitor sejtekben is hasonló hatást ér el. Mivel az AML elsősorban ezen utóbbiakból indul ki, így ezzel magyarázható a klinikumból jól ismert tény, hogy ez a mutáció jelentősen fokozza a myeloid transzformáció veszélyét.⁶³⁻⁶⁵

A CHIP-ben második leggyakoribb TET2 mutáció is a HSC fokozott myeloid fenotípus irányában elkötelezett önmegújító képességéhez vezet.⁶⁶ A CHIP myeloid transzformációjáért a DNS enhancer régióinak a két fenti mutáció következtében megváltozott metilációja tehető felelőssé.⁶⁷ A harmadik leggyakoribb ASXL mutáció emberben elsősorban AML-irányú, míg egerekben MDS-szerű transzformációt hoz létre^{61,68} Mindhárom fenti mutáció az AKT/mTOR útvonal aktiválásával segíti elő a CHIP progresszióját.^{69,70}

Az mRNS splicing gének mutációi csökkentik a HSC repopulációs képességét, ezáltal makrocitás anémiához, MDS-hez vezetnek.⁷¹ Ezek a mutációk az NF- κ B jelátvitel aktiválásával fokozzák az érintett klónok érzékenységét az inflammatorikus folyamatokra és ezáltal növelik a myeloid transzformáció kialakulásának veszélyét.⁷²

A myeloid transzformáció, ha a betegek megérik, általában több mutációs lépcsőn keresztül jön létre (6. ábra).

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

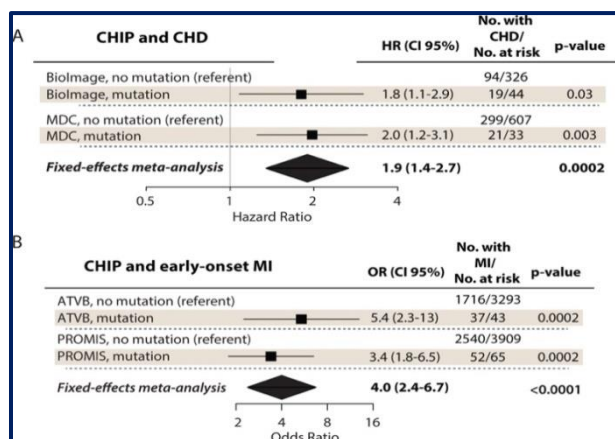


2.6 CHIP, diagnózis:

Ebben a vonatkozásban randomizált tanulmányok hiányában ma még csak szakmájukban jártas hematológusok ajánlásai léteznek. Populáció alapú szűrésekkel fel lehet ugyan térképezni a CHIP jelenlétét, de ez ma még csak kivételes esetben és tanulmányok keretei között történik meg és nem része a mindennapi gyakorlatnak. Ha felismerésre kerül a CHIP és normál vérkép mellett fedezzük fel, akkor 3 havonta vérvizsgálat elvégzése javasolt, de cytopeniák esetén csontvelővizsgálat is szükséges az MDS/AML kizárására.

2.7 CHIP és cardiovascularis betegségek összefüggései

Hasselbalch⁷³ és mtsai idézik Jaiswal cikkeit^{57,74,75}, amelyek szerint a CHIP-ben már kialakul az a prothrombotikus fenomén, amely az MPN betegek morbiditásáért, a betegségük egész lefolyása során jellemző TE eseményekért felelősek. Irodalmi adatok elsősorban a myeloid/granulocytá irányú proliferáció során aktivált, „agresszív” monocyták, neutrofil granulocyták szerepét hangsúlyozzák, amelyek az endothel sérüléseit okozzák/súlyosbítják és hozzájárulnak a steril gyulladásos mikrokörnyezet kialakításához. Természetesen ezt a folyamatot végső soron a gyulladásos reakcióért felelős citokinek váltják ki, a disszonáns citokinösszetételt pedig a CHIP-ben megjelenő mutációk okozzák, amelyek közül mai ismereteink szerint a JAK mutációk kitüntetett szereppel bírnak. A klinikumban leginkább cardiovascularis események formájában észleljük a CHIP-nek tulajdonítható eltéréseket.⁷⁴

7. ábra: Négy korábbi CHIP tanulmány analízise⁷⁴

CHD (coronary heart disease), *HR* (hazard ratio), *MI* (myocardial infarction)

MDC (Malmo Diet and Cancer Study),

ATVB (Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study)

PROMIS (The Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study)

Jaiswal és mtsai a CHIP coronariabetegséggel való társulását elemezték 4 korábbi tanulmány analízisével.⁷⁴ A Biolmage és az MDC tanulmány beteganyagában a rizikófaktorok (életkor, nem, DM 2, Cholesterin, High density lipoprotein, dohányzás, hypertonia) megléte mellett a CHIP 1,9-szeresére fokozta a koszorúsér-betegség kockázatát.(7. ábra „A”)

Az ATVB és PROMIS tanulmány betegein a CHIP jelenléte négyszeresére fokozta a korai szívinfarktus kockázatát. A DNMT, TET, ASXL mutációval járó CHIP kétszeres, a JAK2V617F mutációval járó 10-12-szeres vaszkuláris rizikót jelent az érintett betegekben. (7.ábra „B”)

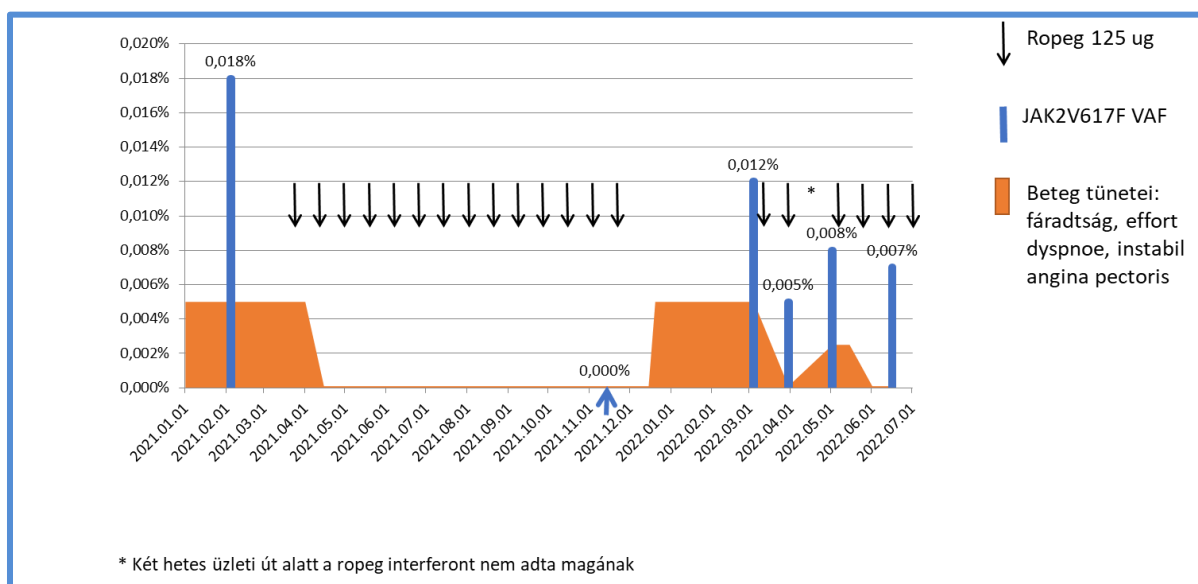
2.8 CHIP, terápia

Randomizált tanulmányok hiányában jelenleg nincs javasolható kezelés, és mivel a betegek többségének korigálандó vérkép eltérései sincsenek, így hematológiai szempontból a kezelés nem is indokolt. A klón eliminációjának lehetősége teoretikus szinten felmerül, de ilyen indikációval tanulmányok nem zajlanak. Természetesen a szív-érrendszeri betegségeket a szokásos módon kezelni kell. Fontos a statinok korai használata, esetleg mTOR inhibitorok (főleg a coronaria drug eluting stentek (DES) bevonataként) alkalmazása. Logikus lehet az interferonok, elsősorban a pegylált formák használata.⁷⁶

A CHIP-el kapcsolatban több előadásom is elhangzott^{45,77,78} Az utóbb idézett prezentáció során egy a betegsége kezdetén 50 éves, magas cardiovascularis rizikójú férfibeteg esetét mutattam be. A betegnek az 50 évesen elszenvedett ST elevációval nem járó szívinfarktus követően elvégzett többszörös PCI-k, ballon katéteres manipulációk, gyógyszerkibocsátó

sztentek beültetése és a ma létező teljes antianginás kezelés alkalmazása ellenére folyamatosan anginás panaszai voltak. Vizsgálataim során alacsony VAF (0,018%) értékű JAK2 V617F mutáció igazolódott és ez felvetette a CHIP potenciális oki szerepét. A beteg saját felelősségére történő és saját beszerzésével megvalósuló - az MPN-ben sikerrel alkalmazható - Ropog IFN kezelésre panaszmentessé vált és JAK VAF szintje is csökkent (8. ábra).

8. ábra Betegadatok a terápia függvényében



Természetesen egyetlen beteg kórtörténetéből nem lehet messzemenő konzekvenciákat levonni, de az eset sok előreutató kérdést vet fel:

- 1, Vajon gyakorlati vonatkozásokban releváns-e a CHIP eddigi, meglehetősen mesterségesen megfogalmazott kritériuma, a 2%-os VAF szint?. A vaszkuláris eseményekért egyre egyértelműbben okolható aktivált/agresszív neutrophil granulocyták naponta képződő száma 2%-os VAF esetén 2-12 milliárd, 0,01%VAF esetén 20-60 millió. Az utóbbi mennyiség elegendő-e a vascularis események kiváltására?
- 2, Nem lenne-e indokolt a korai életkorban szívinfarktuson (stroke-on?) átesett betegeknél a CHIP, -elsősorban JAKV617F mutáció szűrővizsgálatának elvégzése.
- 3, Nem kellene-e a korai szívinfarktuson átesett JAK V617F mutált betegeknél az MPN betegek vaszkuláris eseményeinek megelőzésére bevált gyógyszeres kezeléssel kiegészíteni a rutinszerű ellátást?

Bécsi előadásomat követően Hasselbalch Karl Hans professzor a Koppenhágai Egyetem hematológus professzora felajánlotta a tudományos együttműködés lehetőségét, ennek keretében az idézett esetet időközben sikeresen leközlöttük ^{45,76-78}.

Felmerült, hogy a körvonalazódó magyar-dán együttműködésben közös kutatást indítsunk a fenti témában. TUKEB engedély birtokában első vonalban a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház coronarographiával igazolt acut coronaria syndromas betegeit szűrjük majd, droplet digital PCR módszerrel JAK mutációra. A cardiológiai ellátás (PCI, sztent implantáció, a jelenleg ajánlott complex gyógyszerelés, stb.) mellett/ellenére is jelentős cardiovascularis panaszokkal küszködő (rezisztens anginás) JAK pozitív betegek közül megfelelő kritériumrendszer alapján kiválasztott kisszámú beteg pegylált interferon kezelésével szeretnénk a szer hatásosságát bizonyítani. "Pegylated-Interferon-Alpha2a in the treatment of refractory angina pectoris in JAK2V617F positive patients with clonal hematopoesis of indeterminate potential. A proof of concept pilot study" A fenti, Hasselbalch Professzor és általam elkészített protokoll jelenleg elfogadás alatt áll.

2.9 Konklúzió

A CHIP robbanásszerűen tört be az orvosi gondolkodásba. A diagnosztikus molekuláris genetikai vizsgálatok érzékenységében lévő különbségek miatt az egyes vizsgálatokban jelentősen eltér az érintettek aránya, azonban a CHIP prevalenciája az életkorral mindenképpen növekszik. A hematológiai napi gyakorlatban jelenleg vizsgált MPN génpanel alkalmazásával is nagyszámú érintett igazolható, ami a vizsgált gének számának emelésével minden bizonnyal tovább növelhető. Bizonyított, hogy a malignus myeloproliferatív betegségekben gyakran észlelt ún. "nondriver" mutációk: DNMT3A, TET2, ASXL már a CHIP stádiumban jelentkeznek, de a malignus betegségek remissziójában is kimutathatók maradnak, bizonyítva fontos szerepüket a folyamatok iniciálásában. A CHIP olyan proinflammatorikus környezetet hoz létre, amely a csontvelői mikrokörnyezetben elősegítheti a klón további proliferációját és dominánssá válását, a polyclonális vérképzés visszaszorulását. A CH a gyulladáshoz vezető citokinek közvetítésével, a neutrophil granulocyták, monocyták, hízósejtek speciális aktivációja során képződött szövetkárosító fehérjék termelésével az érrendszer sérüléséhez, artériás és vénás vaszkuláris eseményekhez, fatális érrendszeri elváltozások kialakulásához vezethet. A CH által okozott probléma megoldása

megköveteli számos, eddig egymástól elkülönülten tevékenykedő orvosi szubdiszciplina szorosabb együttműködését, és ebben az együttműködésben a hematológusok meghatározó szerepe megkérdőjelezhetetlen.

3. Essentialis Thrombocythaemia

3.1. Az essentialis thrombocythaemia epidemiológiája

Az ET éves incidenciája Európában és az USA-ban 0,2-2,3/100 000 fő, prevalenciája 38-57/100 000 fő^{1-6,79,80}. Az átlagéletkor a diagnózis idején 60 év. Az incidencia és a prevalencia a férfiaknál tapasztalt értékek hozzávetőleg kétszerese nőknél, enyhén bimodális jelleggel - egy a fiataloknál is megjelenő csúccsal.^{81,82} Gyermeknél ritkán fordul elő, elkülönítendő a szintén ritka hereditár thrombocytosisól.^{83,84}

3.2. Az essentialis thrombocythaemia patológiája

Az essentialis thrombocythaemia egy mérsékelten malignus klonális hemopoiitikus őssejtbetegség, emelkedett thrombocyta szám és csontvelői megakaryocytosis jellemzi. Nincs a kórképre jellemző specifikus cytogenetikai eltérés, összesen az esetek 5-10%-ában fordulnak elő az 5-ös, 8-as, 9-es és 20-as kromoszóma abnormalitásai. A molekuláris eltérések közül az ET esetek 50-60%-ában a Janus kináz-2 (JAK2) V617F aktivációs mutáció, 15-32%-ban Calreticulin (CALR) mutáció, 3-4 %-ban a myeloproliferatív leukemia vírus onkogén (MPL) mutáció mutatható ki⁸⁵⁻⁹⁰. A jobb prognózisú CALR pozitív esetekre jellemző a magasabb thrombocyta szám⁹¹. A 10-20%-ban előforduló „tripla negatív” esetek egy részében érzékeny molekuláris technikákkal egyéb funkcionyeréses mutációk azonosíthatók (pl. MPL S204P, MPL Y591N)⁹²⁻⁹⁴, amelyek nem specifikusak ET-re, de kimutatásuk segít a reaktív thrombocytosis elkülönítésében^{7,95}.

Tefferi és munkatársai az általuk vizsgált 183 ET-ben szenvedő beteg 53%-ában találtak a DNS metyláció (ASXL, TET) és az RNS splicing génjeit (SH2B3, SF3B1) érintő mutációkat NGS (next generation sequencing) technikával. A rossz prognózissal járó U2AF1, TP53, IDH2 vagy EZH2 lókuszok eltérései 15%-ban fordultak elő⁹⁶.

A kvalitatív vérkép mikroszkópos vizsgálata során a legszembetűnőbb eltérés a pontszerűen aprótól az óriás megakaryocytá fragmentumig terjedően változatos méretű és megjelenésű vérlemezkéket felvonultató thrombocytosis (anisocytosis).^{7,97,98} Az általában normális, vagy minimálisan magasabb fehérvérsejt (fvs) szám mellett a kvalitatív vérkép szabályos megoszlást mutat, de gyakran enyhe basophylia is előfordul.^{7,95,98-100} A vörösvérsejt (vvs)

morphológia általában normochrom-normocytær, de hypochrom-microcytær is előfordulhat amennyiben vérvesztes miatt vashiány alakul ki.^{98–100}

A diagnózis szempontjából legfontosabb tényező a csontvelői kép: általában normocellularitás mellett elszórtan elhelyezkedő, többnyire nagy méretű, érett cytoplasmával és hyperlobulált maggal rendelkező megakaryocytákból álló kifejezett megakaryocytosist látunk.^{101,102} A megakaryocyták topographiája fontos differenciáldiagnosztikai tényező a primer myelofibrosistól történő elkülönítésben, az utóbbiban jellemzőek a megakaryocytá clusterok. A granulocytá sor kiérő (néha enyhe basophylia mellett), és az erythroid sor is megtartott arányú, kivéve a vérzéses eseményeket követő fokozott proliferatio eseteit.¹⁰² Dysplastikus eltérés, blasztszaporulat, szignifikáns retikulín vagy kollagén fibrosis csak a betegség transformatioja, vagy társuló secunder malignitás esetén fordul elő.^{79,80,102–105}

3.3. Az essentialis thrombocythaemia klinikai megjelenése

Az ET esetek több mint fele tünetmentesen, egyéb okból elvégzett laborvizsgálat során kerül felfedezésre.^{106,107} A fennmaradó betegeknel thrombotikus vagy vérzéses szövödmények segítik a kórkép felismerését^{108–111}.

A WHO 2016. diagnosztikus kritériumai szerint a Tcy szám kötelezően $\geq 450 \times 10^9/l$, de a laborvizsgálatok során erythrocytosis és leukocytosis is előfordulhat és szinte mindig észlelhető enyhe/mérsékelt basophylia. Az emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) inkább a PMF-ra tereli a gyanút^{98,100}.

Az ET betegeket individuálisan jelentősen eltérő mértékű micro-macrovascularis, artériás-vénás thrombosis hajlam sújtja. A vascularis jellegű fejfájás, szédülés, fülzúgás, látászavar, erythromelalgia és acroparesthesia által fémjelzett microvascularis események mellett^{108,111} a nagyobb artériákban is bekövetkezhethetnek thromboemboliás (TE) események. A lokalizációjuk alapján cardiovascularis (akut coronaria syndroma), cerebralis (stroke) vagy perifériás artériás események a lefolyásukat tekintve reverzibilis és irreverzibilis következményekkel járhatnak. Mélyvénás thrombosisok az irodalmi adatok szerint váltakozó arányban fordulnak elő, a kórképre jellemző a splanchnikus vénás thrombosis^{112–114}. A felszíni vénás eseményeket egyre kevésbé tekintjük az ET következményeinek.

Az ET korábbi elnevezése, a "thromboticus, haemorrhagiás thrombocythaemia" kifejezte a betegség másik jellegzetes tulajdonságát, a vérzékenységet, amely általában a nyálkahártya felszíneket érinti. A lokalizáció szerint a gastrintestinalis traktus és a felső légutak vérzése a leggyakoribb^{109,110}. Az extrém magas ($\geq 1000 \times 10^9/l$) thrombocyta szám secunder von Willebrand-szindrómához vezethet következményes vérzéses szövődémmel⁹⁶.

Az egyes közleményekben a thrombohaemorrhagiás események gyakorisága jelentős szórást mutat az események eltérő definíciója, betegszelekciós, illetve terápiás különbségek miatt. Két hasonló ET tanulmány közül az egyikben a TE események 6,6% beteg/év, míg a haemorrhagiás események 0,33% beteg/év gyakorisággal fordultak elő⁸², a másik közleményben a thrombotikus és vérzéses események gyakorisága 8,1% beteg/év és 2,5% beteg/év volt¹¹⁵. A TE események incidenciája természetesen erősen függ az ET betegek rizikócsoportjától, egy 1019 beteget vizsgáló retrospektív vizsgálat a thrombotikus események előfordulását a rizikófaktorok függvényében 1,03% beteg/év és 3,56% beteg/év között találta¹¹⁶.

A közlemények értékelését, összehasonlítását nehezíti, hogy a korábbi ET definíció magában foglalhatta a prefibrotikus myelofibrosis esetek egy részét, az így meghatározott ET betegek kb. 50%-ában fordult elő splenomegalia és 15-20%-ában hepatomegalia^{107,117,118}. A WHO 2008/2016 klasszifikációval meghatározott ET-nél mindössze 15-20%-ában fordul elő enyhe splenomegalia^{100,119}.

3.4. Az essentialis thrombocythaemia diagnózisa

A 2016-os WHO klasszifikáció a diagnózishoz 4 major és 1 minor kritériumot definiál (2. táblázat).

2. táblázat: Az essentialis thrombocythaemia 2016-os WHO diagnosztikai kritériumai

Major kritériumok	1. Thrombocyta szám $\geq 450 \times 10^9/l$
	2. Jellegzetes csontvelő szövettani kép (a megakaryocita sor proliferációja; emelkedett számú, nagyméretű, érett megakaryocyták hyperlobulált magokkal; az erythropoesis és a granulopoesis számottevően nem fokozott és nincs balratoltság; ritkán enyhe (grade 1) reticulin fibrosis)
	3. BCR-ABL1 pozitív chronikus myeloid leukemia, polycythaemia vera, primer myelofibrosis vagy egyéb myeloid neoplasia WHO kritériumai nem teljesülnek
	4. JAK2, CALR vagy MPL mutáció
Minor kritériumok	1. Egyéb klonális marker jelenléte
	2. Reaktív thrombocytosis nem igazolható

Ha az első 3 major kritérium teljesülése mellett JAK2, CALR vagy MPL mutáció igazolható, akkor a diagnózis kimondható. Tripla negatív esetekben az első 3 major kritérium mellett egy minor kritérium teljesülése (egyéb klonális marker jelenléte vagy reaktív thrombocytosis kizárása) szükséges ⁹⁷. A tripla negatív esetekben felmerülő diagnosztikus nehézségek is elősegítették az NGS gyors elterjedését ami lehetővé tette a DNS metyláció (ASXL, TET) és RNS splicing génjeit (SH2B3, SF3B1) érintő, valamint a rossz prognózissal járó (U2AF1, TP53, IDH2 vagy EZH2) mutációk vizsgálatát ⁹⁶.

Az ET diagnózisához a csontvelő biopsia elvégzése elengedhetetlen!

3.5. Az essentialis thrombocythaemia prognózisa

A WHO kritériumoknak megfelelően diagnosztizált ET betegek átlagos túlélése alig tér el az azonos korcsoportú nem ET egyénekéhez képest. Ez az érték a teljes ET betegpopulációt tekintve 20 év, de a 60 évnél fiatalabbak körében már 33 év⁷. A morbiditást és mortalitást

elsősorban a thrombohaemorrhagiás szövődmények határozzák meg, de az idő előrehaladtával egyre gyakoribbá válik a malignus transzformáció is.

A myelofibrosisba történő transzformáció a 10. évben mért 0,8–4,9%-ról a 15. évre 4–11%-ra emelkedik, az akut myeloid leukemiába történő transzformáció a 10. évben észlelt 0,7–3%-ról a 15. évre 2,1–5,3%-ra nő⁹⁴.

3.5.1. Az IPSET-survival rizikómodell

Passamonti kutatócsoportja 2012-ben 867 a WHO kritériumok szerint diagnosztizált ET beteg adatai alapján az életkor, a megelőző TE események és a fehérvérsejt szám által meghatározott 3, egymástól jól elkülönült rizikócsoporthatározott meg¹²⁰. A 60 év feletti életkor 2 pontot, a megelőző TE esemény és a magas fvs szám ($fvs \geq 11 \times 10^9/l$) 1-1 pontot jelent. A 3 tényezőn alapuló IPSET (International Prognostic Score for WHO defined ET) modell rizikócsoportjai szignifikánsan különböztek egymástól a túlélés tekintetében (3. táblázat), ezért a fenti modell IPSET-survival néven terjedt el.

3. táblázat: Az IPSET-survival modell¹²⁰

Rizikófaktorok	Pont
Életkor ≥ 60 év	2
Megelőző thrombosis	1
$fvs \geq 11 \times 10^9/l$	1

Rizikócsoporthatározott	Pontszám	Medián túlélés
Alacsony	0 pont	NR
Közepes	1-2 pont	24,5 év
Magas	≥ 3 pont	14,7 év

A rizikórendszert egy a WHO kritériumok szerint és egy másik, a PSVG (Polycythemia Vera Study Group) kritériumok szerint diagnosztizált ET betegcsoporton is vizsgálták, az IPSET-survival mindkettőn jól használhatónak bizonyult^{120,121}.

3.6. Thrombosis rizikó és terápia

Az ET enyhe lefolyású, a betegek túlélése nagyon jó, és mivel nincs arra utaló bizonyítékunk, hogy a túlélést a jelenleg alkalmazott gyógyszerek meghosszabbítanák, a kezelés célja a

thrombohaemorrhagiás szövődmények megelőzése^{88,122}. A kezelés alapfeltétele az adott beteg thrombohaemorrhagiás rizikójának meghatározása.

A szakirodalomban több thrombosis rizikóbecslő pontrendszer ismert. Landolfi az életkor (meghatározott korcsoportok szerint), a megelőző thrombosis, a diagnóziskor regisztrált thrombocytaszám és az általános vascularis rizikófaktorok alapján 4 rizikócsoportha sorolja a betegeket: alacsony, közepes, magas és extrém magas¹²³. Az alacsony és közepes rizikójú betegeknek acetylszalicilsav, a magas és extrém magas rizikójú betegeknek az ASA mellett cytoereduktív terápiát javasol (4. táblázat).

4. táblázat: ET thrombosis rizikó és terápia Landolfi szerint¹²³.

Rizikófaktorok	
Életkor:	
<40 év:	0 pont
45-55 év:	1 pont
56-65 év:	2,5 pont
>65 év:	3,5 pont
Magas vérnyomás:	0,5 pont
Hyperkoleszterinémia, hypertrigliceridémia:	0,5 pont
Trombocitózis(>1000 G/l):	1,0 pont
Dohányzás:	1,5 pont
2-es típusú diabetes mellitus:	1,5 pont
Megelőző thrombosis:	3,5 pont
Rizikócsoporthok	Terápiás ajánlás
<1 pont: alacsony rizikó	ASA alkalmazása megfontolható
1-3 pont: közepes rizikó	ASA Cytoereduktív kezelés mérlegelése
3,1-5,5 pont: magas rizikó	ASA + hydroxiurea
>5,5 pont: nagyon magas rizikó	ASA + hydroxiurea Agresszívebb kezelés mérlegelése

Az IPSET (International Prognostic Score for WHO defined ET) thrombosis rizikóbecslés 4 eleme a 60 év feletti életkor, a megelőző thrombosis, a JAK2 pozitivitás és a cardiovascularis rizikófaktorok.^{116,124} (5. táblázat).

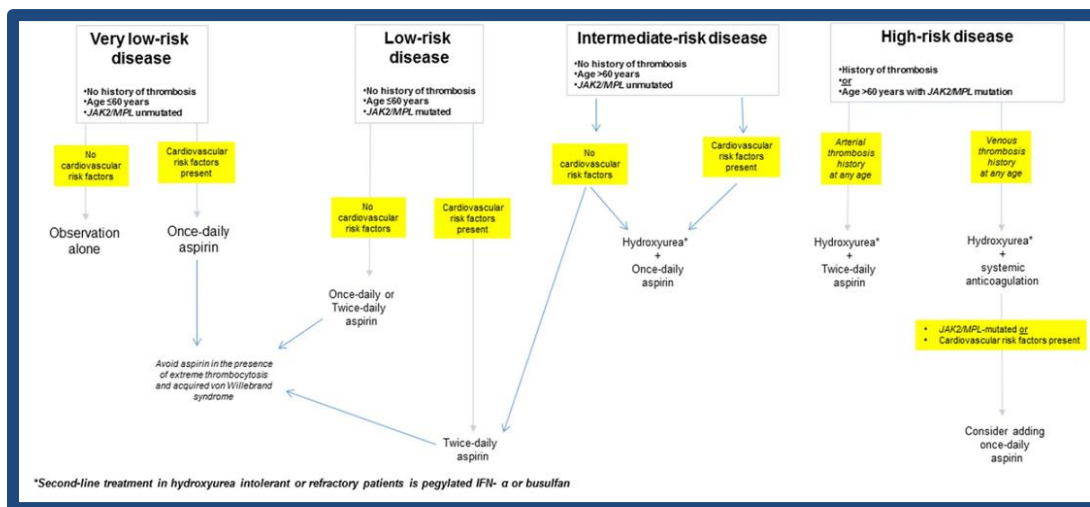
A TE esemény valószínűségét az IPSET az alacsony, közepes és magas rizikócsoporthnál 1,03%, 2,35% és 3,56% beteg/évnek találták.

5. táblázat: Az IPSET-thrombosis rizikóbecslés¹²⁴.

Rizikófaktorok	Pont
Életkor > 60év	1
Megelőző thrombosis	2
Cardiovascularis rizikó	1
JAK2 ^{V617F} mutáció	2

Thrombosis rizikó	Pontszám
Alacsony	< 2 pont
Közepes	2 pont
Magas	> 2 pont

Az IPSET rendszer 4 eleméből a cardiovascularis rizikót elhagyva Tefferi munkacsoportja újragondolta és létrehozta az ún „revised IPSET thrombosis model”-t (R-IPSET), így a rendszer három elemre épül: 60 év feletti életkor, a megelőző TE esemény, JAK2/MPL mutációk. A rendszer 4 (nagyon alacsony, alacsony, közepes és magas rizikóval jellemezhető) TE rizikócsoporthat különít el¹²⁵. Az R-IPSET a cardiovascularis rizikófaktorokat csak a terápiás javaslatában veszi figyelembe, eszerint a nagyon alacsony rizikójú betegeket cardiovascularis rizikófaktor hiányában nem szükséges kezelni, CV rizikófaktor(ok) megléte esetén napi 1x100mg ASA kezelés ajánlott, illetve az alacsony rizikójú betegeknek napi 1x100mg vagy 2x100mg ASA-t javasolt a CV rizikófaktorok függvényében. Magas thrombocytá szám (> 1000 x 10⁹/l) esetén a másodlagos von Willebrand-szindróma következtében kialakuló fokozott vérzéshajlam miatt ASA kezelés nem javasolt. Közepes thrombosis rizikójú betegeknek, CV rizikófaktor hiányában, napi 1x100mg ASA-t, míg CV rizikófaktor esetén az ASA mellé cytoreductiv kezelést és hydroxiureát is javasolnak. A magas rizikócsoporthat attól függően, hogy artériás vagy vénás TE esemény szerepelt a kórelőzményben, a hydroxiurea mellé napi 2x100mg ASA vagy szisztémás anticoaguláció ajánlott (9. ábra).

9. ábra ET thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint (R-IPSET) ¹²⁵

Mindkét rizikóbecslő rendszerben (Landolfi és Tefferi) döntő tényező a megelőző TE esemény, ennek megléte esetén a beteg mindenképpen a magas rizikócsoportha kerül.

3.6.1. Az acetylszalicilsav hatásmechanizmusa

A nem steroid gyulladásgátlók (NSAID) közé tartozó szer enterális formában adva jól felszívódik, plasma csúcskoncentrációját kb. 1,5 óra múlva éri el ¹²⁶. Szöveti és plazma észterázok hatására ecetsavra és szalicilátra hidrolizál. Acetilálja és így irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenáz enzimet. A COX-1 enzim inhibitora, csökkenti a thromboxán-A2 szintjét a megakaryocytákban, vérlemezkékben és fehérvérsejtekben, gátolva ezzel a thrombocytá aggregációt ¹²⁷. A thrombocyták a cyclooxygenáz enzimet nem tudják regenerálni, így az ASA antiaggregációs hatása irreverzibilis és időtartama gyakorlatilag megegyezik a thrombocyták élettartamával (8-11 nap) ¹²⁸. Az ASA legfontosabb mellékhatásai: a gyomornyálkahártyát védő prostacyclin szintézisének gátlása miatt kialakuló erosiók, fekélyek következtében fellépő gastrointestinalis panaszok/vérzések, melyek, ritkán bőrreakció, vesefunkció romlás, májkárosodás vagy csontvelő-szuppresszió ¹²⁸⁻¹³¹.

3.6.2. A hydroxiurea hatásmechanizmusa

A hydroxiurea az antimetabolitok csoportjába tartozó cytoeductiv szer. A gastrointestinalis traktusból igen jól és gyorsan felszívódik, alig egy óra alatt eléri plasma csúcskoncentrációját. A fehérvérsejtekben magas koncentrációt ér el és átjut a vér-agy gáton

is^{128,132}. Cytoreductív hatását a DNS szintézis gátlásával éri el, ribonukleotid-reduktáz enzim inhibitor. Mivel a ribonukleotid-reduktáz aktivitás a sejtciklus S fázisában a legintenzívebb, a hydroxyurea cytoreductív hatása azokon sejtekben a legkifejezettebb, amelyek az „S”, tehát a DNS szintézis fázisában vannak^{128,133}. A nucleotid anyagcserére kifejtett hatása a DNS-javító („repair”) mechanizmusok gátlásához vezet, így teoretikusan mutációk kifejlődését segítheti elő¹³². A HU mutagén, leukemogén és genotoxikus hatását illetően azonban az irodalmi adatok ellentmondásosak¹³³⁻¹³⁷. A hydroxiurea mellékhatásai között legfontosabb a hematológiai toxicitás: thrombocytopeniát, leukopeniát és anaemiát okozhat¹³⁸. A kezelés hosszával arányosan egyre kifejezettebb bőr (maculopapulosus bőrkiütés, pigmentáció, lábszárfekély) és nyálkahártya (a nyelv és a szájnyalkahártya fájdalmas ulceratív elváltozásai)¹³⁹⁻¹⁴¹ eltérések alakulhatnak ki.

3.6.3. A busulfan hatásmechanizmusa

Cytostatikus alkilálószer, sejtproliferáció gátló, apoptózis indukáló, erősen mutagén hatású készítmény¹⁴²⁻¹⁴⁴. A DNS guanin bázisaihoz kovalens kötással alkil-csoportokat kapcsolva a polinukleotid láncok között keresztkötéseket hoz létre, ami a replikáció vagy a DNS-repair során letális kettős DNS lánctörések kialakulásához vezet¹⁴². A rövidtávú mellékhatások közül a hematológiai toxicitás (leukopenia, anémia) és a gastrointestinalis tünetek (hányinger-hányás, hasmenés) említendőek¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Hosszú távon interstitialis tüdőfibrosist („busulfan-tüdő”), második malignitást, myelodysplasiát, akut leukémiát okozhat¹⁴⁸⁻¹⁵¹. Tefferi ajánlásában második vonalban alkalmazandó terápiaként szerepel¹²⁴, de ET kezelésére a magyar gyakorlatban nem terjedt el.

3.6.4. Az anagrelid hatásmechanizmusa

Az anagrelid egy imidazoquinazolin származék. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de szelektíven gátolja a megakaryocita proliferációt és érést, valamint a thrombocyta lefűződést^{152,153}. Orálisan adható, gyorsan felszívódik és metabolizálódik. Egyik metabolitja, a 3-hydroxianagrelid a 3-as típusú phosphodiészteráz gátlása révén cAMP-szint növekedést okoz, így az anagrelid alkalmazása thrombocyta aggregáció gátláshoz vezet. Másik metabolitja, a 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin felelős a megakaryocita proliferáció gátlásáért és a thrombocyta szám csökkenéséért¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Számos transzkripció

faktor, köztük az erythroid és megakaryocita vonal érésében kulcsszerepet játszó GATA-1 és FOG-1 szabályozására is hatást gyakorol^{157,158}.

Az anagrelid mellékhatásai közül leggyakrabban fejfájás, hasmenés és palpitiatio fordul elő. Mivel hatása szinte teljes mértékben szelektív a megakaryocytákra, így pancytopeniát nem okoz¹⁵². Nem mutagén és nem leukemogén, de terhességben nem adható¹⁵⁹.

A hydroxiureát az anagreliddel több - egymásnak látszólag teljesen ellentmondó eredményeket közlő - tanulmányban hasonlították össze¹⁶⁰⁻¹⁶³. A Primary Thrombocythemia 1 (PT-1) tanulmány az ET betegek között nagyobb gyakorisággal talált myelofibrosisba történő transzformációt az anagrelid karon¹⁶¹. A tanulmányt számos kritika érte, elsősorban a betegek beválasztásával kapcsolatban: mivel ez utóbbi még a PVSG kritériumok alapján történt, így sok prefibrotikus myelofibrosisos eset is bevonásra került. Ezzel szemben a WHO 2008-as diagnosztikus kritériumait alkalmazó ANAHDRET study-ban 122 anagreliddel kezelt ET beteget vizsgálva nem igazolták a myelofibrosisba történő progresszió emelkedett kockázatát¹⁶⁰.

3.6.5. Az interferon-alfa hatásmechanizmusa

Bár az interferonnal kapcsolatos első kutatások potenciális antivirális hatásait vették górcső alá, és jöllehet antiproliferatív és immunmoduláns hatását csak később térképezték fel^{164,165}, első FDA törzskönyvi indikációi a hajás sejtes leukémia és CML-voltak. Az IFN egy reguláló, szuppresszív hatású citokin, amely specifikus receptorához kötődve a TYK2 és JAK1 tyrosin-kinázokon keresztül a STAT1 és STAT2 foszforilációjához, STAT1-STAT2 heterodimer képződéshez vezet. A heterodimer és az IRF9 (IFN regulátor faktor 9) komplex az ISGF3-mat (IFN stimulált gén faktor 3) alkotja, amely bejutva a sejtmagba az ISRE (IFN stimulált válaszelemek) néven ismert gének specifikus promotereihez kötődik, elősegítve azok transzkripcióját¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. IFN- α hatására csökken a RB tumorszupresszor gén foszforilációja, a ciklin-D1 expressziója és fokozódik a sejtfelszíni halálreceptor kifejeződése^{127,169,170}.

Az IFN a tirozin kináz gátlók alkalmazását megelőző időszakban a CML kezelésének alapszere volt, az ebben az indikációban alkalmazott extrém magas dózisok igen súlyos mellékhatásokat okoztak¹⁷¹⁻¹⁷³. Órákkal a beadás után szinte minden esetben láz, hidegrázás, gyengeség, hányinger lépett fel (influenzaszerű tünetek). A tünetek enyhítésére az esti

órákban történő gyógyszerbeadást és lázcsillapítók szedését ajánlották. A nem pegylált IFN készítmények hosszabb távú alkalmazása során csontvelő-szuppresszió, autoimmun reakciók, cardiotoxicitás, vesetoxicitás, anorexia, somnolentia, olykor súlyos pszichosisok alakulhatnak ki¹⁷⁴⁻¹⁷⁹. Az IFN pegylálásával hatása rendkívül elnyújtottá vált, mellékhatásai szinte megszűntek, a kéthetente-havonta alkalmazott egyszeri injekciós kezelés pedig a betegek jó együttműködését is lehetővé tette¹⁸⁰⁻¹⁸³.

Míg az ET-ben korábban alkalmazott fent felsorolt kezelésekkel elsősorban a betegség kontrollálása a cél, addig elsősorban a pegylált IFN mellett tartós hematológiai remisszió és mély molekuláris válasz is elérhető^{184,185}. Terhesség esetén az ET-ben szenvedő betegek kezelésére jelenleg egyedül az IFN alkalmazható^{186,187}.

3.7 Célkitűzések

A HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) regiszter adataiból az ET betegek thrombohaemorrhagiás és transzformációs eseményeit elemeztük.

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. 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.

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.

3.7.1 Betegek és módszerek

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-IPSET¹²²⁻¹²⁴ modelleket, a túlélés elemzéséhez pedig az IPSET-survival pontrendszert használtuk¹⁸⁸.

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.

3.7.1.1 A thrombotikus események meghatározása

A thrombotikus eseményeket Gisslinger szerint definiáltuk¹⁶⁰:

- Major artériás thrombosis: stroke, myocardialis infarktus, perifériás artériás- és splanchnicus artériás thromboembolia;
- Minor artériás thrombosis: TIA, angina pectoris, instabil angina, generalizált convulsio, erythromelalgia, ocularis tünetek és angina abdominalis (tranzien abdominalis ischemia);
- Major vénás esemény: mélyvénás thrombosis, tüdőembólia, splanchnicus vénás thrombosis, pelvicus vénás thrombosis és egyéb mélyvénás thrombosisok.
- A minor vénás eseményeket az itt bemutatott elemzésben nem vettük figyelembe, elsősorban azért, mert a PV-vel való összefüggésük kérdéses.

Tekintettel arra, hogy egy adott betegnél több, különböző típusú TE esemény is előfordulhatott, ezeket súlyosságuk szerint rangsoroltuk: major artériás, major vénás, minor artériás. Több TE esemény előfordulásakor a rangsornak megfelelően a legsúlyosabbnak tekintett TE eseményt figyelembe véve egy eseményt regisztráltunk, tehát az érintett betegek számát használtuk elemzésük alapjául (és nem a TE események összesített számát).

3.7.1.2 Alkalmazott terápia

A vizsgált ET betegek anagrelid mono-, vagy hydroxiurea + acetylszalicilsav kombinált kezelésben részesültek. A követés során terápiaváltó betegek jelen elemzésünkéből kimaradtak. Az anagrelidet szedő betegek a szer ismert Tcy aggregációgátló hatása miatt nem kaptak kiegészítő (ASA) artériás thromboprofilaxist. A megelőzően major vénás TE eseményen átesett betegek folyamatos vénás TE profilaxisban (anticoaguláns kezelés) részesültek.

3.7.1.3 Statisztikai elemzés

A folytonos változók normalitás vizsgálatához Kolmogorov- Smirnov-tesztet használtunk (első fajú hiba = 10%). A normális eloszlást mutató minták összehasonlítását kétmintás t-próbával végeztük (a varianciák homogenitását Levene-teszttel ellenőriztük, első fajú hiba = 5%), a többi minta esetében pedig Mann-Whitney féle U-próbát alkalmaztunk. Az ordinális skálán mérhető adatok esetén szintén Mann-Whitney-próbával számoltunk. A kategorikus változókat Fisher-egzakt teszttel vagy Khi-négyszet (χ^2) próbával vizsgáltuk. Ahol egy adott esemény bekövetkeztéig eltelt idő összehasonlítása volt a cél a különböző csoportokban, log-rank tesztet használtunk Kaplan-Meier görbe alapján.

Cox-regressziót (előremutató módszer) alkalmaztunk annak megállapítására, hogy a következő változók befolyásolták-e a halál vagy a betegség progressziójának idejét: alkalmazott terápia (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav), életkor a diagnózis idején (<60 év vs. ≥ 60 év), nem (férfi vs. nő), JAK2^{V617F} pozitivitás (igen vs. nem), a diagnózist megelőző thromboemboliás esemény megléte vagy hiánya. Ugyanezen változók hatását az ET diagnózisát követő thromboemboliás eseményekre és a másodlagos malignitás kialakulására logisztikus regresszióval (előremutató módszer) elemeztük.

Mivel a szignifikancia szintek korrekciója nélkül végeztünk többszörös összehasonlításokat, következtetéseink csupán leíró jellegűek.

A statisztikai elemzéshez a 3.2.1. verzió számú R statisztikai szoftvercsomagot használtuk.

Az eredményeket 5%-os szignifikancia szinten értékeltük.

3.7.2 Eredmények

3.7.2.1 Betegek jellemzői

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

A 14 centrumban dolgozó kolléga által alkalmazott terápia (minden kolléga egyénileg, a saját judicioja szerint választotta meg az általa alkalmazott kezelést) alapján két hasonló betegcsoportot alkothattunk: 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.

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

Szignifikáns különbséget találtunk a betegek ET diagnóziskori medián életkora (magasabb a hydroxiurea+ASA csoportban) és a medián utánkövetés/halálig eltelt idő (rövidebb a hydroxiurea+ASA csoportban) tekintetében (6. táblázat).

6. 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 diagnózisakor, 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 diagnózisakor 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/halálíg 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 (%)	25 (21,6)	38 (31,4)	63 (26,6)	0,106
Minor 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 (%)	30 (25,9)	46 (38,0)	76 (32,1)	0,052
Minor 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)	

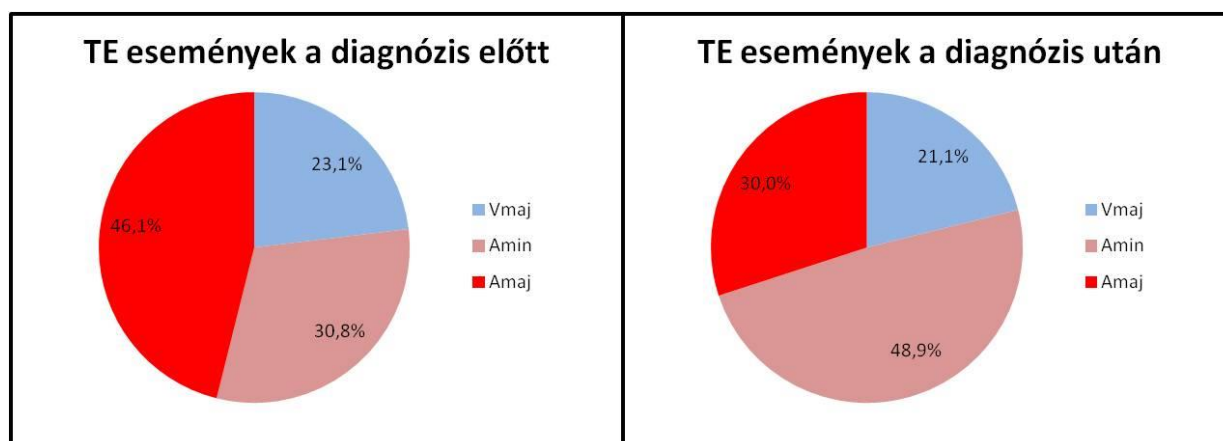
3.7.2.2 Thrombotikus és vérzéses események

A 237 ET beteg közül 63–nak (26.6%) volt 65 TE eseménye esetenként a diagnózist sok évvel megelőzően. Artériás esemény 50 esetben (76,9%), major arteriás TE 30 esetben (46.1%), a minor artériás TE 20 esetben (30.8%)-ban fordult elő, major vénás TE-t 15 esetben (23.1%) regisztráltunk.

A diagnózist követő (mivel a diagnózist követően szinte azonnal terápiás döntés is született, ezért a továbbiakban a diagnózis utáni és a terápia megkezdését követő meghatározást munkám során azonosnak tekintem) megfigyelési idő alatt 76 betegnek (32.1%) volt 90 TE eseménye, közülük domináltak a minor artériás TE-k (n=44, 48.9%). A major artériás TE események száma 27 (30.0%), míg major vénás TE-t 19 (21.1%) esetben észleltünk (10. ábra).

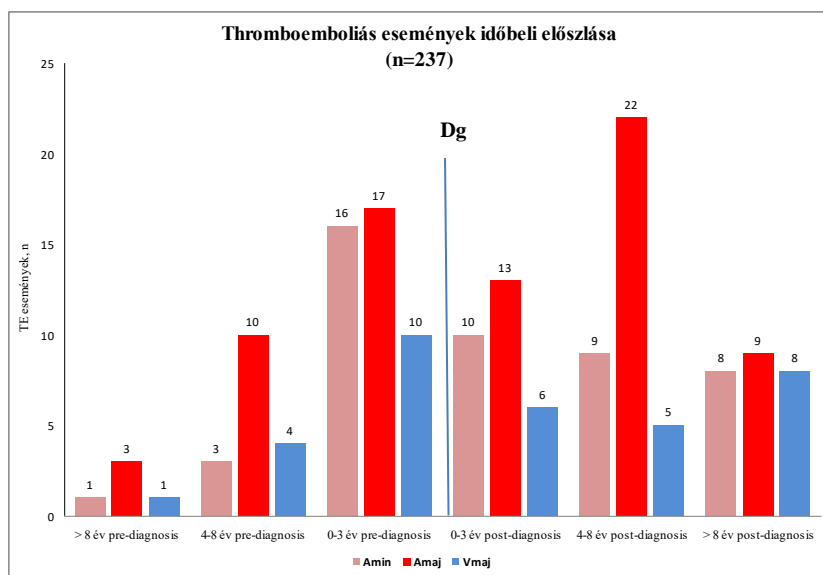
A minor vénás eseményeket a 10 éves medián utánkövetés során nem vettük figyelembe.

10. ábra: A TE események fenotípus szerinti megoszlása az ET diagnózisa előtt és azt követően.



Az ET diagnózisa megelőzően 10 évvel regisztráltuk a legkorábbi és 19 évvel a diagnózist követően a legkésőbbi TE eseményt, míg a legtöbb TE esemény (n=43) az ET diagnózisa megelőző 3 évben fordult elő. (11. ábra).

11. ábra: A thromboemboliás események időbeli előfordulása az ET diagnózisához/ terápiakezdéshez viszonyítva.



Az ET kezelést megelőzően a TE események száma nem különbözött szignifikánsan a két terápiás csoportban, a terápia megkezdését követően azonban a szignifikancia határértékén lévő különbség mutatkozott ($p=0,052$); az anagreliddel kezelték 25,9%-ában, a hydroxiurea+acetylszalicilsav terápiában részesülők 38%-ában regisztráltunk thromboemboliás eseményt (6. táblázat).

Az ET terápiakezdést követő TE események típusát illetően szignifikáns különbséget észleltünk a két csoport között. Amíg a minor artériás események 4,5x gyakoribbak voltak hydroxiurea+ASA csoportban ($p<0,001$), addig 1,25x több major artériás eseményt regisztráltunk az anagrelid ($p=0,049$). Hasonló arányban fordultak elő major vénás TE események és vérzések a két csoportban - ez utóbbiból mindkét kezelési csoportban 4-et regisztráltunk.

A kezelés megkezdését követő TE eseményt elszenvedő betegek ($n= 76$) adatait elemezve, nem találtunk összefüggést a nem, az életkor (≥ 60 év), az utánkövetés/halálalig eltelt idő, a mutáció status, a fehérvérsejt-, a thrombocyta szám, az MCH (a vashiány mutatójaként³⁸) és a cardiovascularis rizikófaktorok (diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypertonia) és a TE események között. Adataink szerint ezen tényezőknek nem volt szignifikáns hatásuk a későbbi TE esemény bekövetkeztére (7. táblázat).

7. táblázat: Az ET diagnózisát követő thromboemboliás eseményeket befolyásoló tényezők.

	TE, igen, n (%) N=76	TE, nem, n (%) N=161	p
Nem			0,658
férfi, n (%)	23 (30,3)	54 (33,5)	
nő, n (%)	53 (69,7)	107 (66,5)	
Életkor a diagnóziskor			0,484
<60 év, n (%)	30 (39,5)	72 (44,7)	
≥60 év, n (%)	46 (60,5)	89 (55,3)	
TE esemény a diagnózis előtt			<0,001
igen, n (%)	37 (48,7)	26 (16,1)	
nem, n (%)	39 (51,3)	135 (83,9)	
Utánkövetés/halálig eltelt idő, év			0,977
Medián	10	9	
Minimum-maximum	1-22	1-29	
Átlag +/- SD	10,3 ± 5,5	10,3 ± 5,5	
JAK2 status			0,127
pozitív, n (%)	59 (77,6)	108 (67,1)	
negatív, n (%)	17 (22,4)	53 (32,9)	
CALR status			0,155
pozitív, n (%)	10 (13,2)	35 (21,7)	
negatív, n (%)	66 (86,8)	126 (78,3)	
MPL status			0,529
pozitív, n (%)	5 (6,6)	7 (4,3)	
negatív, n (%)	71 (93,4)	154 (95,7)	
fvs			0,532
≥10.000, n (%)	18 (23,7)	45 (28,0)	
<10.000, n (%)	58 (76,3)	116 (72,0)	
tcy			0,066
≥1.000.000, n (%)	11 (14,5)	42 (26,1)	
<1.000.000, n (%)	65 (85,5)	119 (73,9)	
MCH			0,220
<28pg, n (%)	13 (17,1)	18 (11,2)	
≥28pg, n (%)	63 (82,9)	143 (88,8)	
Diabetes			1,000
igen, n (%)	10 (13,2)	22 (13,7)	
nem, n (%)	66 (86,8)	139 (86,3)	
Dyslipidaemia			0,437
igen, n (%)	18 (23,7)	47 (29,2)	
nem, n (%)	58 (76,3)	114 (70,8)	
Hypertonia			0,576
igen, n (%)	46 (60,5)	91 (56,5)	
nem, n (%)	30 (39,5)	70 (43,5)	

Logisztikus regresszió analízissel egyetlen tényezőt találtunk, amely szignifikáns hatást gyakorolt a kezelés megkezdését követő TE eseményekre az diagnózist megelőzően elszenvedett TE esemény volt ($p < 0,001$) (8. táblázat).

8. táblázat: Az ET terápiakezdést követő thromboemboliás események előfordulását befolyásoló tényezők.

Változók	p	Exp(B): hazards ratio	Exp(B): 95% CI
Kezelés (ANA vs. HU+ASA)	0,114	1,641	0,888-3,031
Életkor a diagnóziskor (év)	0,298	1,016	0,986-1,048
Nem (férfi vs. nő)	0,771	0,908	0,473-1,741
JAK2 pozitivitás (igen vs. nem)	0,115	1,733	0,874-3,437
TE esemény a diagnózis előtt (igen vs. nem)	<0,001	6,130	2,897-12,972
Utánkövetés/halálíg eltelt idő (év)	0,903	1,004	0,944-1,067

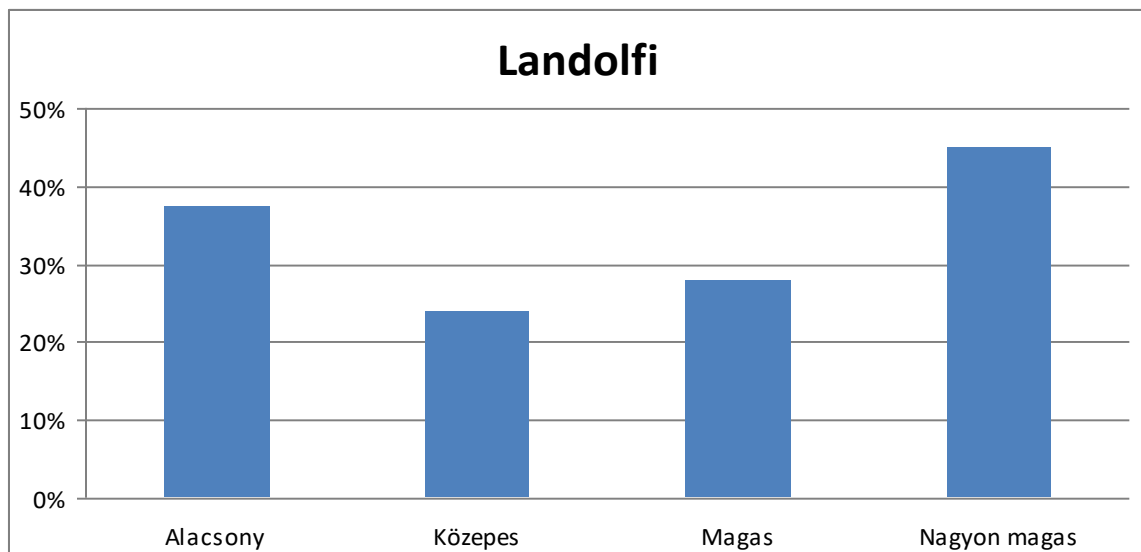
Logisztikus regresszió (többváltozós modell): a függő változó a teljes betegcsoportból (n=237) a TE eseményt elszenvedett betegek száma. Covariates: kezelés (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav), életkor a diagnóziskor (év), nem (férfi vs. nő), JAK2 mutáció pozitivitás (igen vs. nem), TE esemény a diagnózis előtt (igen vs. nem), utánkövetés/halálíg eltelt idő (év).

3.7.2.3 Thrombosis rizikórendszerek

A HUMYPRON regiszter 237 ET-s betegén elemeztük a Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikórendszereket.

A Landolfi szerinti alacsony rizikócsoporthú betegek 37,5%-ának, a nagyon magas rizikócsoporthúak 44,9%-ának volt thrombotikus eseménye a diagnózis után. A Landolfi szerinti alacsony rizikócsoporthban a TE események gyakorisága (37,5%) meghaladta a közepes (23,8%) és a magas rizikócsoporthét (27,8%) (12. ábra).

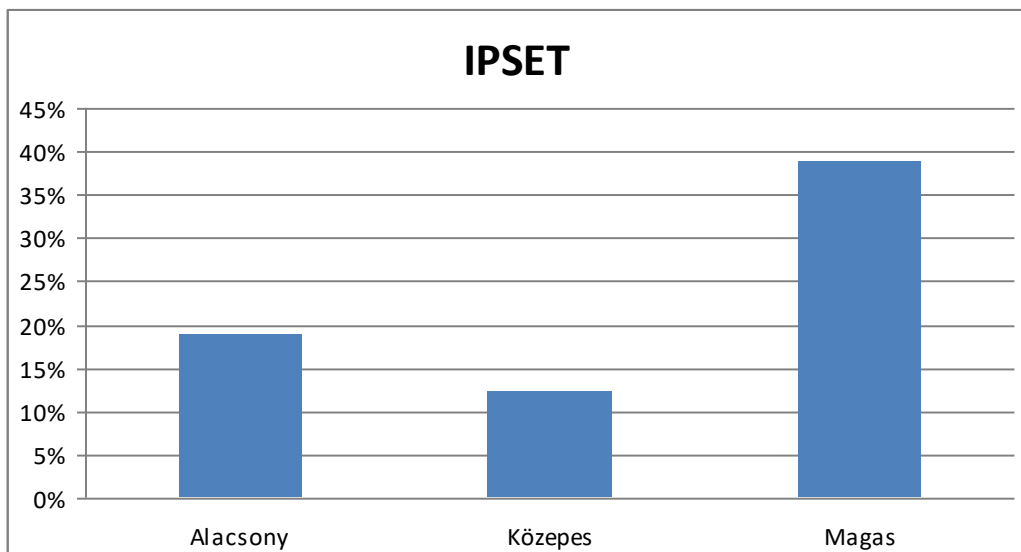
12. ábra: A thromboemboliás események előfordulása a Landolfi rizikócsoportokban.



Landolfi rizikó	Alacsony N=8	Közepes N=63	Magas N=97	Nagyon magas N=69
TE esemény, nem, n (%)	5 (62,5)	48 (76,2)	70 (72,2)	38 (55,1)
TE esemény, igen, n (%)	3 (37,5)	15 (23,8)	27 (27,8)	31 (44,9)

Az IPSET-thrombosis modell szerinti alacsony rizikócsoportban 18.8%-ban, a magas rizikócsoportban 39.0%-ban fordult elő TE esemény és az IPSET szerinti közepes rizikójú csoportban is alacsonyabb volt a TE események gyakorisága, mint a kis rizikójúak között (5. ábra).

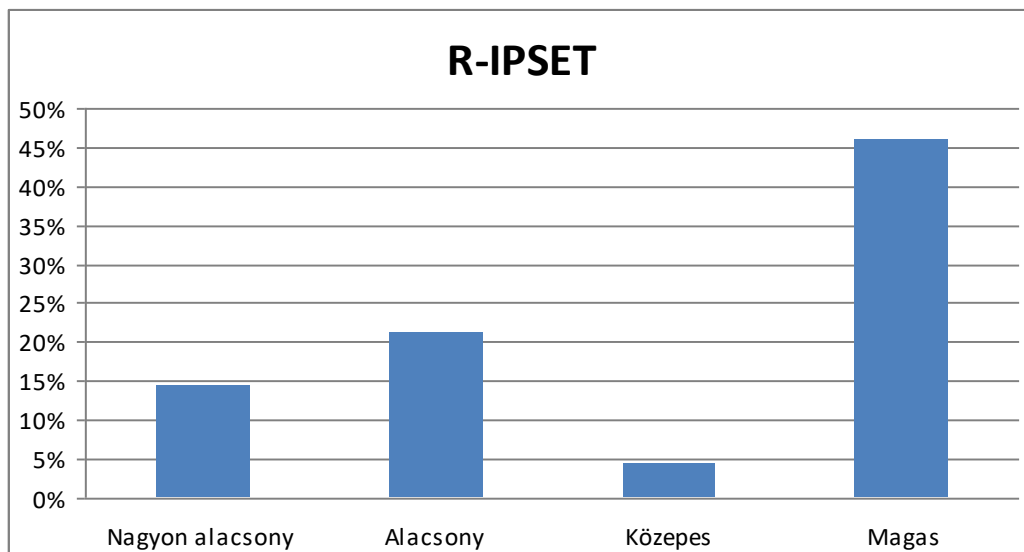
13. ábra: A thromboemboliás események előfordulása az IPSET rizikócsoportokban.



IPSET rizikó	Alacsony	Közepes	Magas
	N=16	N=49	N=172
TE esemény, nem, n (%)	13 (81,2)	43 (87,8)	105 (61,0)
TE esemény, igen, n (%)	3 (18,8)	6 (12,2)	67 (39,0)

Az R-IPSET rizikórendszer nagyon alacsony rizikócsoportú betegei között 14,3%-ban, a magas kategóriában 46,0%-ban fordult elő diagnózist követő TE esemény és az R-IPSET szerinti közepes rizikócsoportban is kisebb arányban fordultak elő a TE események, mint az azt megelőző nagyon alacsony és alacsony kategóriában (14. ábra).

14. ábra: A thromboemboliás események előfordulása az R-IPSET rizikócsoportokban.



R-IPSET rizikó	Nagyon alacsony N=21	Alacsony N=66	Közepes N=24	Magas N=126
TE esemény, nem, n (%)	18 (85,7)	52 (78,8)	23 (95,8)	68 (54,0)
TE esemény, igen, n (%)	3 (14,3)	14 (21,2)	1 (4,2)	58 (46,0)

Legnagyobb arányban az R-IPSET szerinti magas rizikócsoportban fordult elő thrombotikus esemény a diagnózist követően (46,0%).

Mindhárom rendszerben a legmagasabb rizikó kategóriában fordult elő a legtöbb TE esemény (Landolfi: 44,9%, IPSET: 39,0%, R-IPSET: 46,0%).

Mindhárom modellnél szignifikáns különbséget találtunk a thrombosis-mentes túlélésben a legmagasabb és az azt megelőző rizikócsoportok között (Landolfi: $p=0,032$, IPSET: $p<0,001$, R-IPSET: $p<0,001$).

A rizikórendszerek összehasonlítása elemzésünk alapján:

- A legszenzitívebb mutató az IPSET szerinti magas rizikó (88,2%)
- Az IPSET rendszerben a legmagasabb a negatív prediktív érték is (83,8%).
- Specificitás és pozitív prediktív érték tekintetében az R-IPSET modell a legjobb.
- A Landolfi rizikórendszer minden paraméterben gyengébbnek mutatkozott a másik két modellhez képest.

- Összességében az R-IPSET rendszer kiegyensúlyozottabb a többinél, a százalékok összege itt a legmagasabb. Beteganyagunkon ez bizonyult a legerősebb modellnek (9. táblázat).

9. táblázat: A Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikórendszerek megbízhatósága ET beteganyagunkon

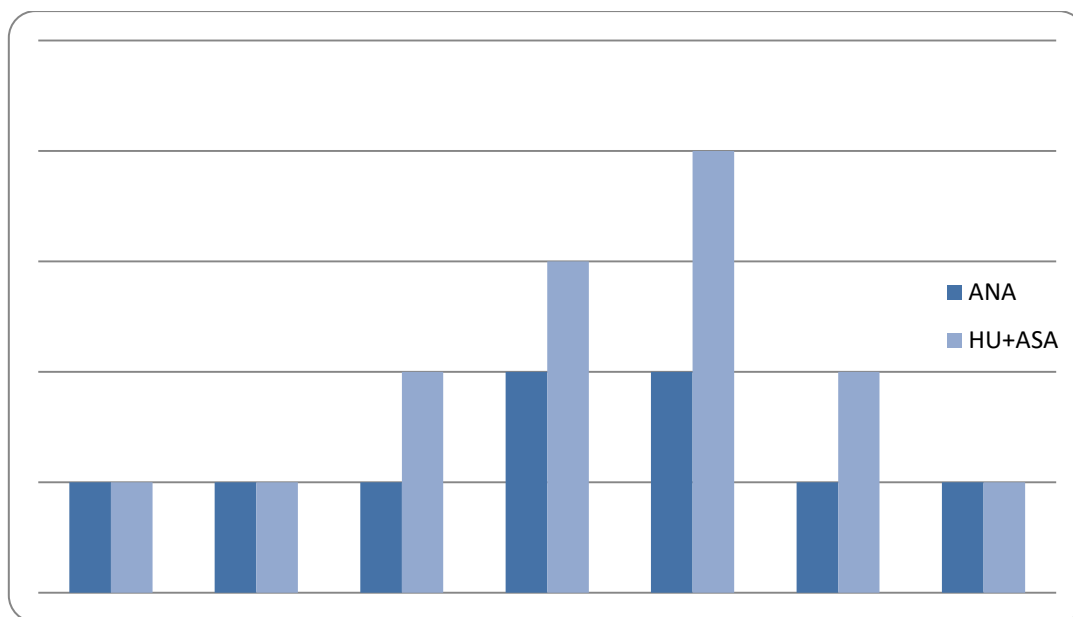
	Landolfi	IPSET	R-IPSET
Szenzitivitás	76,3%	88,2%	76,3%
Specifitás	32,9%	34,8%	57,8%
Pozitív prediktív érték	34,9%	39,0%	46,0%
Negatív prediktív érték	74,6%	86,2%	83,8%

A szenzitivitás, specifitás, pozitív- és negatív prediktív értékek számolása a modellek nagyon magas/magas és a nagyon alacsony/alacsony/közepes rizikók összevetéséből történt.

3.7.2.4 Secunder malignitás

Mivel betegeink átlagéletkora már a diagnózis idején is 60 év feletti volt és több mint 10 évig követtük őket, jelentős számban, 28 esetben észleltünk secunder malignitást. Az anagrelid kezelésben részesültek közül 11 (9,5%) nőbetegnél, a hydroxiurea+ASA csoportban 17 (14,0%) 9 nő és 8 férfibetegnél regisztráltunk második malignitást. A két csoport között láthatóan jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,854$) a különbség. Az anagrelid és hydroxiurea+ASA csoportban gastrointestinalis daganat 1-1, tüdő carcinoma 1-1, emlő tumor 1-2, bőr carcinoma 2-3, urogenitális tumor 2-4, oropharingealis/laringealis malignitás 1-2, lymphoproliferatív megbetegedés 1-1 esetben fordult elő (15. ábra).

15. ábra: Secunder malignitások megjelenése a terápiás csoportokban.



	Gastro-intestinalis	Tüdő	Emlő	Bőr	Urogenitalis	Oropharynx/larynx	Lymphoproliferatív
ANA	1	1	1	2	2	1	1
HU+ASA	1	1	2	3	4	2	1

Logisztikus regresszió analízissel megállapítottuk, hogy egyik beteg karakterisztika sem gyakorolt szignifikáns hatást a secunder malignitások megjelenésére (10. táblázat).

10. táblázat: A secunder malignitások előfordulását befolyásoló tényezők

Változók	p	Exp(B): odds ratio	Exp(B): 95% CI
Kezelés (ANA vs. HU+ASA)	0,419	1,411	0,621-3,254
Életkor a diagnóziskor (év)	0,891	0,997	0,956-1,040
Nem (férfi vs. nő)	0,497	0,734	0,302-1,788
JAK2 pozitivitás (igen vs. nem)	0,281	1,701	0,648-4,468
TE esemény a diagnózis előtt (igen vs. nem)	0,381	0,634	0,228-1,758
Utánkövetés/halálig eltelt idő (év)	0,501	0,970	0,888-1,060

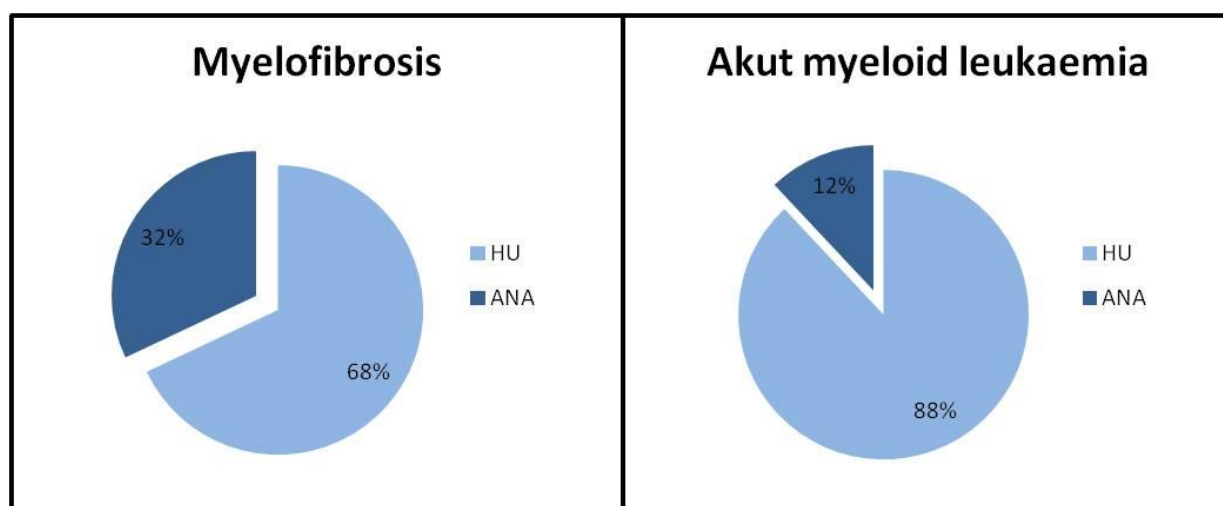
Logisztikus regresszió (többváltozós modell): a függő változó a teljes betegcsoportból (n=237) azoknak a betegeknek a száma, akiknek secunder malignitásuk volt. Covariates: kezelés (anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav), életkor a diagnóziskor (év), nem (férfi vs. nő), JAK2 mutáció pozitivitás (igen vs. nem), TE esemény a diagnózis előtt (igen vs. nem), utánkövetés/halálig eltelt idő (év).

3.7.2.5 Progresszió, az ET betegeken észlelt malignus transzformáció

Az ET progresszióját a 10 éves követés során 33 betegnél igazoltunk, közülük 10 (8,6%) anagrelid, míg 23 (19%) hydroxiurea+ASA terápiát kapott; a különbség szignifikáns ($p=0,024$).

A 31 myelofibrosisba progrediáló beteg között 10 anagrelid és 21 hydroxiurea+ASA, míg a 2 direkt AML-be transzformált beteg mindegyike HU+ASA kezelésben részesült. Az összesen 6 beteg, akik myelofibrosisból később akut myeloid leukémiává transzformálódtak, 1 az anagrelid, 5 a hydroxiurea+ASA terápiát kapott (16. ábra). A transzformációk fenotípusában nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

16. ábra: ET betegség-transzformációk terápiás csoportok szerint.



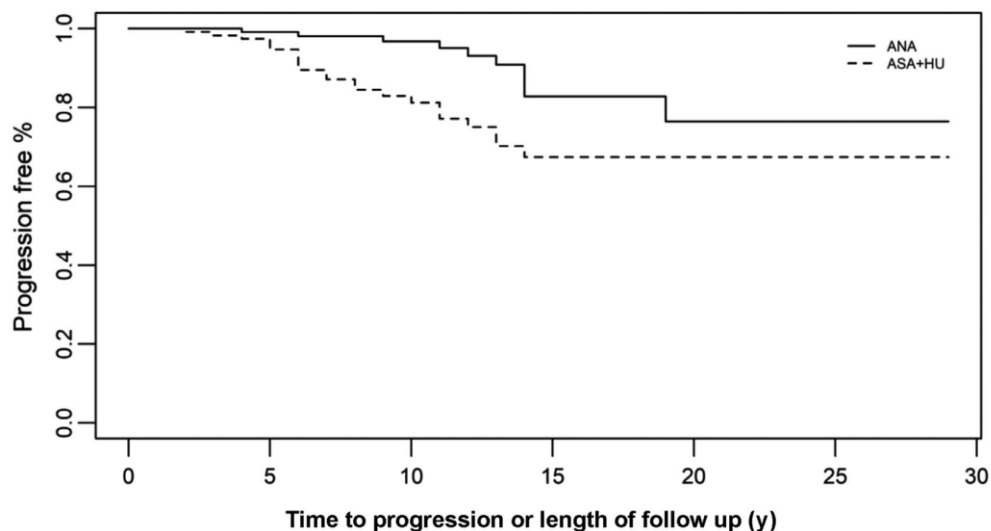
	AML, n (%)	MF, n (%)	MF-AML, n (%)
ANA	0 (0,0)	10 (32,3)	1 (16,7)
HU+ASA	2 (100,0)	21 (67,7)	5 (83,3)

Az általunk elemzett teljes 237 ET beteg adatai alapján a medián progresszióig eltelt idő/utánkövetés a 116 anagrelid kezelték esetén 10 év, a 121 hydroxiurea+ASA csoportban 8 év volt, a különbség szignifikáns ($p=0,004$).

A 33 progrediált ET beteg esetében medián progresszióig eltelt idő az anagrelid csoportban 12,5 év (4-19 év, átlag: 11,6 év, standard deviáció (SD): 4,35), a hydroxiurea+ASA csoportban 7,0 év (2-14 év, átlag: 7,7 év, standard deviáció (SD): 3,36) volt, a különbség itt is szignifikáns ($p=0,016$).

A progresszió-mentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt az anagreliddel kezeltéknél, mint a hydroxiurea+ASA csoportban (log-rank teszt: $p=0,004$). A Kaplan-Meier analízis görbéi 5 éves követés után válnak el egymástól (17. ábra).

17. 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: $P = .004$

A betegadatok Cox-regressziós analízise (többváltozós modell) egyedül az alkalmazott terápia szignifikáns hatását igazolta a progressziómentes túlélés tekintetében ($p=0,006$, hazard ratio: 3.091, 95% konfidencia intervallum 1.387-6.886) (11. táblázat).

11. táblázat: A progresszió-mentes túlélést befolyásoló tényezők.

Változók	p	Exp(B): hazard ratio	Exp(B): 95% CI
Kezelés (ANA vs. HU+ASA)	0,006	3,091	1,387-6,880
Életkor a diagnóziskor (év)	0,134	1,031	0,991-1,074
Nem (férfi vs. nő)	0,249	1,527	0,743-3,136
JAK2 pozitivitás (igen vs. nem)	0,198	0,618	0,297-1,285
TE esemény a diagnózis előtt (igen vs. nem)	0,055	0,327	0,104-1,023

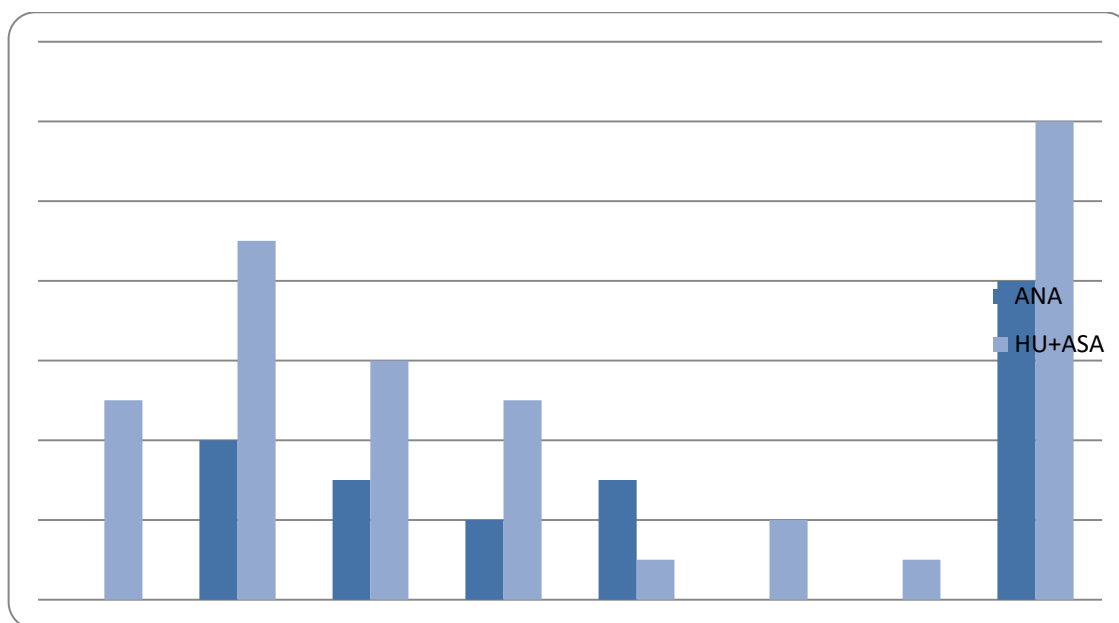
Cox-regresszió (többváltozós modell): a függő változó a progresszióig eltelt idő/utánkövetés hossza (év) ($n=233$).

3.7.2.5 Teljes túlélés (OS)

A 10 éves utánkövetés alatt 61 betegünk halt meg. Az anagrelid terápiában részesült csoport betegeinek halálozása szignifikánsan alacsonyabb volt (20 elhunyt, 17,2%), mint a hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelést kapottaké (41 elhunyt, 33,9%) ($p=0,005$).

A halálokok közt a vascularis események és a betegség progressziója mellett, secuder malignitás, szívelégtelenség, COPD/légzési elégtelenség, infekció/sepsis és ileus szerepelt. A COPD/légzési elégtelenség az anagrelid csoportban volt gyakoribb (3 vs. 1 eset), minden más halálokok a hydroxiurea+ASA csoportban fordult elő gyakrabban (18. ábra). 20 esetben a halál okáról nem sikerült pontos adatokat nyernünk, így az ismeretlen maradt.

18. ábra: A halálokok megoszlása a terápiás csoportokban.



	Progresszió	Secuder malignitás	Vascularis esemény	Szív-elégtelenség	COPD	Infekció/sepsis	Ileus	Ismeretlen
ANA	0	4	3	2	3	0	0	8
HU+ASA	5	9	6	5	1	2	1	12

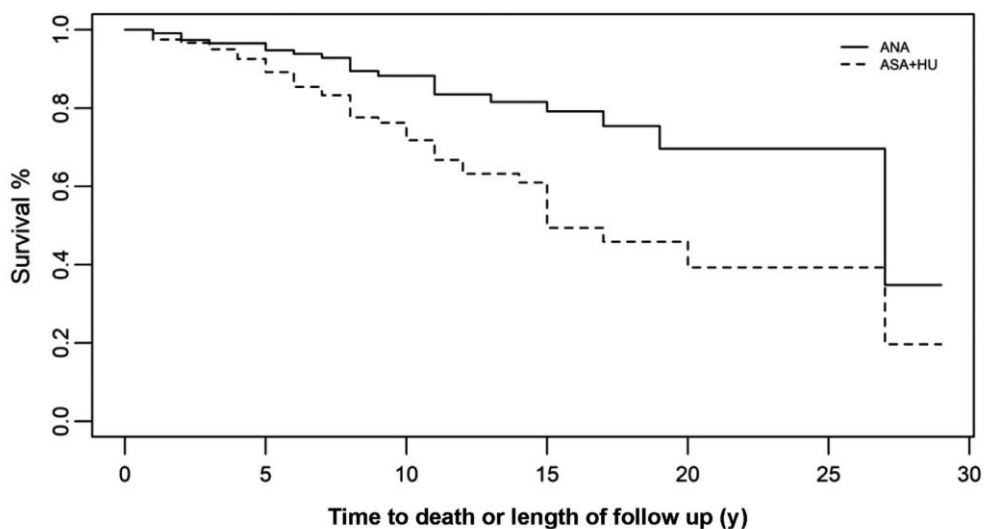
A 237 ET betegpopulációt tekintve a medián halálig eltelt idő/utánkövetés 10 év volt az anagrelid és 8 év a hydroxiurea+ASA csoportban, a különbség szignifikáns ($p=0,011$) (6. táblázat).

A 61 halálesetet vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,510$) a halálig eltelt medián idő hosszában a két terápiás csoport között (anagrelid csoport: halálig eltelt medián

idő: 8 év, tartomány: 1-27 év, átlag: 9,40 év, SD: 6,47; HU+ASA csoport: halálig eltelt medián idő: 8 év, tartomány: 1-27 év, átlag: 8,66 év, SD: 5,49).

A teljes túlélés (OS) szignifikánsan hosszabb volt az anagreliddel kezeltknél, mint a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban (log-rank teszt: $p=0,001$). A Kaplan-Meier görbék nagyjából 5 éves követés után válnak el egymástól (19. ábra).

19. ábra: ET betegek Kaplan-Meier 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	38.226
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: $P = .001$

Cox-regresszióval (többváltozós modell) azt találtuk, hogy a betegkarakterisztikák közül az alkalmazott terápia ($p=0,004$), a diagnóziskori életkor ($p<0,001$) és a nem (a nők tovább éltek) ($p=0,002$) bírt szignifikáns hatással a teljes túlélésre (12. táblázat).

12. táblázat: A teljes túlélést befolyásoló tényezők.

Változók	p	Exp(B): hazard ratio	Exp(B): 95% CI
Kezelés (ANA vs. HU+ASA)	0,004	2,333	1,318-4,131
Életkor a diagnóziskor (év)	<0,001	1,127	1,090-1,165
Nem (férfi vs. nő)	0,002	2,387	1,395-4,085
JAK2 pozitivitás (igen vs. nem)	0,548	0,842	0,481-1,474
TE esemény a dg előtt (igen vs. nem)	0,517	1,222	0,666-2,241

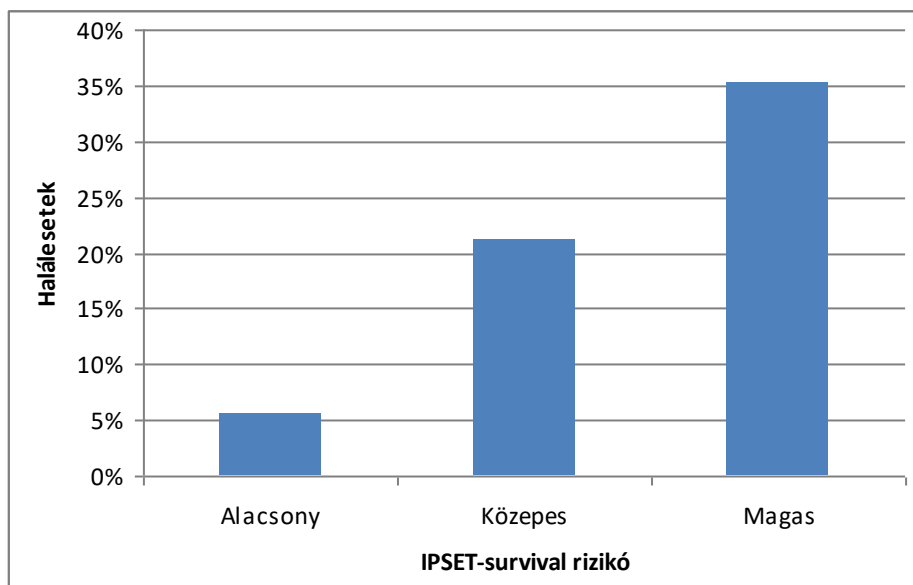
Cox-regresszió (többváltozós modell): a függő változó a halálig eltelt idő/utánkövetés hossza (év) (n=237).

3.7.2.6 IPSET-survival rizikó

A HUMYPRON regiszter 237 ET betegén az IPSET-survival rendszert is megvizsgáltuk és határérték különbséget találtunk a két kezelési csoport között ($p=0,059$) (6. táblázat). Az IPSET survival modell szerinti magas rizikójú betegek szignifikánsan gyakrabban fordult elő a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban (47,1%), mint az anagrelid csoportban (33,6%) ($p=0,034$).

A halálesetek ($n=61$) tekintetében szignifikáns különbséget tapasztaltunk az egyes rizikócsoportok között ($p=0,007$): az IPSET-survival szerinti alacsony rizikócsoportban 5,6%, a közepes rizikócsoportban 21,1%, a magas rizikócsoportban 35,4% volt a halálesetek aránya (20. ábra).

20. ábra: A halálesetek aránya az IPSET-survival rizikócsoporthoz szerint.



IPSET-survival rizikó	Alacsony	Közepes	Magas
Él, n (%)	17 (94,4)	97 (78,9)	62 (64,6)
Nem él, n (%)	1 (5,6)	26 (21,1)	34 (35,4)

A 237 ET betegen vizsgálva a halálig eltelt medián idő/utánkövetés az alacsony és a közepes rizikócsoporthoz 10-10 év: alacsony rizikó: átlag: 10,3 év (4-20 év), SD: 4,2; közepes rizikó: átlag: 11,1 év (1-29 év), SD: 5,9, míg a magas rizikócsoporthoz 8 év volt, átlag: 9,4 év (1-27 év), SD: 5,0, a különbség szignifikáns ($p=0,028$).

A 61 elhunyt beteg esetében viszont nem találtunk szignifikáns különbséget a rizikócsoporthoz között a halálig eltelt medián idő tekintetében ($p=0,262$). Az alacsony rizikócsoporthoz halálig eltelt medián idő 4 év (1 eset!), a közepes rizikócsoporthoz 9,5 év, átlag: 9,9 év (1-20 év), SD: 6,1), a magas rizikócsoporthoz pedig 7 év volt, átlag: 8,0 év (1-27 év), SD: 5,4.

3.7.2.7 CALR pozitív esetek értékelése

A 237 ET betegből 45-nél igazolódott CALR mutáció. A CALR pozitív betegek a diagnóziskor kissé fiatalabbak voltak és enyhe férfi predomanciát észleltünk, de ezek az eltérések nem voltak szignifikánsak (13. táblázat), ahogy sem a progresszió, sem a halálesetek

gyakorisága sem különbözött a CALR mutáció pozitív és negatív esetek között. szignifikáns különbséget tapasztaltunk a halál- és a progresszióig eltelt időben. A CALR pozitív betegeknek hosszabb volt a progressziómentes- ($p=0,017$) és a teljes túlélése ($p=0,021$). A CALR mutáció negatív betegeknél nem szignifikánsan gyakoribbak voltak a TE események (34,4% vs. 22,2%), ($p=0,116$).

13. táblázat: CALR mutáció jelenlétének értékelése

Esemény	CALR mutáció		p
	igen (N=45)	nem (N=192)	
Nem, n (%)			$p=0,232$
férfi	18 (40,0)	59 (30,7)	
nő	27 (60,0)	133 (69,3)	
Életkor a diagnóziskor, év			$p=0,651$
medián	61	62	
minimum-maximum	27-81	25-92	
átlag +/- SD	60,1 +/- 13,5	61,1 +/- 13,5	
Halál, n (%)			$p=0,549$
igen	10 (22,2)	51 (26,6)	
nem	35 (77,8)	141 (73,4)	
Utánkövetés/halál-ig eltelt idő, év			$p=0,021$
medián	11	8	
minimum-maximum	1-27	1-27	
átlag +/- SD	11 +/- 6,8	8,5 +/- 5,5	
Progresszió, n (%)			$p=0,899$
igen	6 (13,3)	27 (14,1)	
nem	39 (86,7)	165 (85,9)	
Utánkövetés/progresszióig eltelt idő, év			$p=0,017$
medián	13	7	
minimum-maximum	6-14	2-14	
átlag +/- SD	11,5 +/- 3,3	7,4 +/- 3,5	
TE esemény, n (%)			$p=0,116$
igen	10 (22,2)	66 (34,4)	
nem	35 (77,8)	126 (65,6)	

3.8 Megbeszélés

Az essentialis thrombocythemia medián túlélése a teljes betegpopulációt tekintve 20 év, a fiatalabb (<60 év) betegek körében 33 év⁷. A betegek morbiditását elsősorban a thrombotikus és vérzéses események határozzák meg¹⁰⁹. Mivel az ET prognózisa jó, a kezelés célja a szövődmények megelőzése, annak figyelembe vételével, hogy az alkalmazott terápia nem ronthatja a kórkép kimenetelét.

Igazolták, hogy már 6 hónapos anagrelid kezelés hatékony a thrombocyta szám redukciójában és szignifikánsan csökkenti a minor- és major thrombotikus események számát¹⁸⁹. A medián 36 hónap utánkövetéssel végzet ANAHYDRET tanulmányban nem igazoltak különbséget az anagrelid illetve hydroxiurea kezelésben részesített ET betegek között sem a major- és minor artériás, sem a vénás, sem pedig a vérzéses események vonatkozásában¹⁶⁰. Ezzel szemben a Primary Thrombocythemia 1 (PT-1) vizsgálatban azt találták, hogy a medián 39 hónap utánkövetés alatt az artériás thrombosisok és a súlyos vérzéses események szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az anagrelid+aspirin, mint a hydroxiurea+aspirin csoportban¹⁶¹. A vérzéses események nagyobb aránya az anagrelid+aspirin terápia mellett a phosphodiészteráz és a cyclooxygenáz enzimek együttes gátlásának, a két hatóanyag szinergizmusának tulajdonítható^{126,155}. A két vizsgálat meta analízise megerősítette hogy a thrombotikus események hasonló gyakorisággal fordultak elő az anagrelid és a hydroxiurea csoportban, ugyanakkor a major vérzéses komplikációk ritkábbak voltak hydroxiurea mellett¹⁶².

Az idézett tanulmányokkal összevetve vizsgálatunk kiemelkedő erénye a lényegesen hosszabb időtartamú adatrögzítés. 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). Az anagrelid csoportban a major artériás komplikációk nagyobb számát, illetve a vérzéses események alacsony arányát részben az magyarázhatja, hogy ezek a betegek nem részesültek acetylszalicilsav kezelésben., . Vizsgálatunk eredményei tehát arra utalnak, hogy az anagrelid egy folytonos, szignifikáns megelőző hatást biztosít a minor artériás események tekintetében, ezzel együtt a major artériás és a vérzéses események

előfordulása a 10 év utánkövetés alatt nem különbözött számottevően ebben a csoportban a hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelteknél tapasztaltaktól.

Eredményeink összhangban vannak azzal a számos más tanulmány eredményei által is igazolt megállapítással, miszerint a megelőző thrombosis a később elszenvedett TE események legfőbb rizikófaktora ¹⁹⁰. Ezzel szemben, míg más publikációk a 60 év feletti életkort és a JAK2^{V617F} mutáció jelenlétét azonosították az artériás-, a férfi nemet pedig a vénás thrombosis rizikófaktoraként ¹⁰⁸, kutatásunkban ezek a tényezők nem mutattak összefüggést az ET diagnózist követő thromboemboliák előfordulásával. A HUMYPRON regiszter ET betegeknek potenciális rizikófaktorait vizsgálva egyedül a diagnózist megelőző thrombosis mutatott szignifikáns összefüggést a diagnózist követő thrombotikus szövődményekkel ($p < 0,001$). A diagnózist megelőző TE események független és erősen szignifikáns hatása a diagnózist követő thrombosisokra ezeknél a betegeknél egy *prothrombotikus állapot* meglétére utal. A jelenség háttérében részben az a klonális haematopoesis (CHIP - clonal haematopoesis of indeterminate potential) állhat, melyről az utóbbi évek kutatásai megállapították, hogy nem csak számos hematológiai malignitás szubklinikus stádiumában van jelen, de egyúttal egy független, vascularis eseményekre hajlamosító tényező is ^{57,73,191}. Az irodalomból ismert adat, hogy a CHIP betegeket a klonális vérképzés során észlelt non-driver mutációk (ASXL1, TET2, DNMT) hajlamosíthatják a vascularis eseményekre ^{74,192,193}. A diagnózist megelőzően fellépő TE események bekövetkeztének időpontjait elemezve belátható, hogy nagyrészüket még CHIP fázisban történt (3. ábra). Ez azt is jelentheti, hogy az ET betegeknél észlelt TE események nem csak az ET-t megelőző stádiumban, de a manifeszt ET során is - egy a mélyben zajló patofiziológiai folyamat - a CHIP következményeiként alakulnak ki. A folyamat során a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek zavart, disszonáns képződése, a vér alakos elemeinek jelentős változása mellett a vaszkuláris endothel prothrombotikus irányú átalakulása is végbemegy. Ma még nem ismerjük a molekuláris eltérések és eseményláncolat minden részletét, de azt biztosan tudjuk, hogy nem a thrombocyták száma (az inkább fordítottan arányos a TE eseményekkel), sokkal inkább megváltozott/fokozott aktivációjuk lehet felelős a TE eseményekért. Különösen fontosak az ún. micropartikulák, melyek gyulladáshoz kapcsolódó környezetben a granulocyták/monocyták, thrombocyták, néha vörösvérsejtek összecsapódásával jönnek létre és különösen alkalmasak az endothelsérüléseken kumulálódni, ezáltal lumenszűkületet, érgörcsöt kiváltani. A JAK mutáció gyakran az endothelsejteket (különösen a splanchnikus vénák endotheljét) is érinti, a kóros JAK expresszió bennük is prothrombotikus irányú átalakulást képes elindítani. Az egész folyamatot a megzavart

citokinképződés irányítja, de végrehajtói zömmel a klonális vérképzés során képződő neutrophil granulocyták/monocyták, pontosabban az általuk termelt LCN2 (lipocalin-2) és MMP9 (matrix metalloproteináz-9) által okozott endothel károsodás vezethet fokozott thrombosis hajlamhoz^{73,194}

A thrombosis rizikórendszerek segítséget nyújtanak a betegek rizikó besorolásában és az optimális terápia megválasztásában. Az ET betegek thrombosis rizikóbecsléséhez az életkort, a thrombosis anamnézist, a JAK2/MPL mutációs státuszt és az általános cardiovascularis rizikófaktorokat veszik alapul¹²²⁻¹²⁴. A Landolfi-, IPSET-, és R-IPSET modelleket vizsgálva mindhárom esetében szignifikáns különbséget találtunk a thrombosis-mentes túlélésben a magas és az alacsonyabb rizikójú csoportok között. Ugyanakkor mindegyik modell közepes rizikójú kategóriájában kisebb volt a thrombotikus események gyakorisága, mint az alacsony rizikójú csoportban. Az irodalomban leírt és a saját eredményeink közti eltérések hátterében betegszelekciós és terápiás különbségek, illetve a TE események eltérő definíciója állhat. Beteganyagunkon alkalmazva a legerősebb prognosztikai modellnek az R-IPSET bizonyult. A Landolfi-rendszer volt a legkevésbé használható - hátránya a többi rizikórendszerhez képest, hogy a betegek kikérdezésén alapuló és ezért kevésbé objektív paramétereket is tartalmaz (pl. dohányzás). Itt láthatóan a cardiovascularis rizikófaktoroknak sem volt additív szerepe; ez utóbbiakat a másik két rendszerben is csak a terápiaválasztás során használják.

Egy tanulmányban az ET kezelésének hosszú távú komplikációit, többek között a másodlagos malignitások előfordulását vizsgálva számos daganattípus tekintetében alacsony esetszámokat regisztráltak¹⁹⁵. Vizsgálatunkban az utánkövetés alatt gastrointestinális-, pulmonalis-, 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 jelent, 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 (9. ábra).

Saját eredményeinknek részben ellentmondva, a PT-1 tanulmány szerzői azt találták, hogy az anagrelid+aspirin terápiában részesülő betegeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő myelofibrosisba történő transzformáció, mint azoknál, akiket hydroxiurea+aspirinnel kezelnek¹⁶¹. Más, anagreliddel kezelt ET betegeket nyomonkövető vizsgálatokban egyáltalán nem írtak le myelofibrosisba, myelodysplasiás szindrómába vagy akut myeloid leukemiába történő transzformációt^{160,195,196}. A hydroxiurea egy DNS anyagcserét befolyásoló potenciálisan leukemogén cytostatikum^{132,197,198}. Egy a hydroxiurea expozíció és az AML/MDS rizikója közötti kapcsolatot vizsgáló tanulmány szerzőinek megállapítása szerint az észlelt összefüggés nagyrészt a betegcsoportok közötti különbségeknek volt betudható, de nem lehetett teljes bizonyossággal kizárni a hydroxiurea leukemogén hatását sem¹⁹⁹. Bár tanulmányunkban a csoportok kezdetben kiegyensúlyozottak voltak a különböző releváns jellemzők tekintetében, feltételezhetően jelen lehettek olyan ismeretlen faktorok – mint pl. további génmutációk –, melyeknek az AML/MDS kialakulására kifejtett esetleges hatását még nem tudtuk figyelembe venni.

A 10 évet meghaladó utánkövetési idejű tanulmányok szerint az ET betegek életkilátásai a teljes populációnál tapasztaltakhoz képest rosszabbak²⁰⁰. Az életkor és a nem fontos prognosztikai faktorok: magasabb diagnóziskori életkor mellett, valamint férfiaknál rosszabbak a túlélési esélyek^{200,201}. Vizsgálatunk a fentiekkel összhangban szignifikáns összefüggést talált az életkor, a nem és a túlélés között.

Ismert, hogy a CALR mutáció-pozitív esetek prognózisa viszonylag jónak mondható⁹¹. 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 esemény²⁰². 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 (13. táblázat).

Az IPSET-survival pontrendszer az életkort, a thrombosis előzményt és a fehérvérsejt számot veszi figyelembe¹⁸⁸, Regiszterünkben ez a pontrendszer jól használhatónak bizonyult, alkalmazásával a rizikócsoportok között szignifikáns túlélésbeli különbséget találtunk ($p=0,007$).

Az anagreliddel kezelt csoportjában hozzávetőleg fele annyi halálesetet és hosszabb túlélést észleltünk, mint a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportban, mely eltérés nagyjából 5 év kezelés után jelent meg ($p=0,001$) (11. ábra). 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 kezelésekkkel, szövődeményekkel 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, szövődemények) gyakorolt lehetséges hatások miatt, ugyanakkor az anticoaguláns és egyéb thrombocytá 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 rizikócsoporthoz sorolják. A közepes- és magas rizikójú csoportok esetében hydroxiurea+acetylszalicilsav az elsőként választandó terápia^{88,96,122}. Anagrelid terápiát ET-ban gyakran csak más terápiai lehetőségek kudarca esetén javasolnak, azokat a megfigyeléseket alapul véve, melyek

thrombotikus szövődeményeket, vérzéses komplikációkat és fibrotikus progressziót társítanak hozzá¹⁶¹.

Vizsgálatunkban a medián 10 éves utánkövetési idő alatt azt tapasztaltuk, hogy az anagrelid terápiaiban 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 superioritását a hydroxyurea+ASA kezeléssel szemben.

3.9. Összefoglalás, új eredmények

Az essentialis thrombocythemia a Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák közé tartozó klonális őssejtbetegség, melyre csontvelői megakaryocytosis és emelkedett thrombocytá szám jellemző. A betegek morbiditását elsősorban a thrombotikus és vérzéses események határozzák meg. Mivel az ET jó prognózisú betegség, a kezelés lényege ezeknek a szövődeményeknek a megelőzése úgy, hogy az alkalmazott terápiával ne rontsuk a beteg életkilátásait.

A HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) regiszter felhasználásával, 10 éves medián utánkövetéssel 237 ET beteget vizsgálva az alábbi következtetésekre jutottunk:

1. Thrombotikus és vérzéses szövődeményekkel kapcsolatos összefüggések:

- az ET diagnózisát követő thrombotikus szövődemények 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 használhatónak³⁹;

- 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 a hydroxiurea+acetylszalicilsav csoportnál tapasztaltakhoz képest.
- Adataink alapján felmerül, hogy a hydroxiurea+acetylszalicilsav kezelés rontja az ET betegek progressziómentes és teljes túlélését.

4. Polycythaemia vera

A polycythaemia vera (PV) a haemopoeticus őssejtek malignus, klonális megbetegedése. Az essentialis thrombocythaemiával (ET) és a primer myelofibrosissal (PMF) együtt a Philadelphia-negatív klasszikus myeloproliferatív neoplasiák (MPN) körébe tartozik^{1-3,97,203}.

4.1 A polycythaemia vera epidemiológia

Ritka kórkép, az Európai Unióban a PV incidenciája 0,4–2,8/100 000 fő/év. Idős életkorban sokkal gyakoribb^{4,5}, a diagnózis idején a betegek átlagéletkora 64 év, enyhe férfi predominantia észlelhető. Mivel a betegség hosszú lefolyású, a medián túlélés 14 év, így a prevalencia 15-20/100 000^{81,82,204}. A munkacsoport jelenleg 128 PV beteget gondoz.

4.2 A polycythaemia vera pathogenezise

A polycythaemia vera mérsékelten malignus klonális hemopoietikus őssejtbetegség, melyet megemelkedett vérvolumen jellemez. A molekuláris eltérések közül a PV esetek 95%-ában a Janus kináz-2 (JAK2) V617F és exon 12 aktivációs mutáció fordul elő.

A pathogenesisist a JAK–STAT jelátviteli útvonal folyamatos, konstitucionális aktivációja jellemzi, amely a myeloproliferatív folyamatok kóros felerősödéséhez vezet^{1,97}. Abnormális karyotípus mindössze az esetek 5-10%-ában fordul elő. Az 5-ös, 8-as, 9-es és 20-as kromoszóma abnormalitások a leggyakoribbak, de egyik eltérés sem jellegzetes PV-re^{205,206}.

A vérben az emelkedett Hgb és Htc értékek mellett gyakran emelkedett az fvs és tcy szám is, a kvalitatív vérkép mikroszkópos vizsgálata általában nem igazol lényeges eltérést, de esetenként szembetűnő a változatos megjelenésű és méretű thrombocythosis^{6,7}. A fehérvérsejt (fvs) szám jellemzően normális, de enyhén emelkedett is lehet, gyakori az enyhe basophylia⁶. A vörösvérsejt (vvs) morfológia általában normochrom-normocytaer, de a PV diagnózisakor a betegség természetéből adódóan, illetve a más okokra visszavezethető) vérzések következtében kialakuló vashiány miatt hypochrom-microcytaer is lehet^{120,121,207,208}. A PV diagnózisa a Hgb és a Htc értékeken alapul, a vvs szám nem szerepel a kritériumok között. Az ún. „maszkolt PV” esetén a vashiány következtében fellépő hypochromia-microcytosis nehezé teheti a PV diagnózisát és ET-t gyanúját keltheti. .

A csontvelő általában hypercelluláris, pancytosis észlehető dysplastikus eltérés, blastszaporulat nélkül. Szignifikáns retikulín vagy kollagén fibrosis jelenléte megkérdőjelezi a PV diagnózist^{79,80,102-105}.

4.3 A polycythaemia vera klinikai képe

A PV esetek kisebb részét thrombotikus vagy vérzéses szövődmények alapján ismerjük fel, de többségüket a tünetmentesen, egyéb okból elvégzett laborvizsgálatnak köszönhetően diagnosztizáljuk¹⁰⁶⁻¹¹¹.

A PV-re leginkább a ligand- (eritropoetin) független, kóros erythroid proliferáció, következményes polyglobulia jellemző. Az emelkedett keringő vérvolumen fokozódó viszkozitást, hypertoniát eredményez. Gyakran a fehérvérsejt- és vérlemezkeszám emelkedése is megfigyelhető PV-ben már évekkel a diagnózist megelőzően és a betegség teljes lefolyása során végig gyakoriak a thromboemboliás (TE)/cardiovascularis (CV) szövődmények. A thrombosis hajlam fokozódását (mind az artériás, mind a vénás thrombosis hajlam emelkedett) a magas hematokrittal, az emelkedett thrombocytaszámmal⁷, a magas fehérvérsejtszámmal és JAK2V617F-expressziós szinttel⁷³, illetve „microparticulák” jelenlétével /az ún. NET-osis-sal magyarázzák^{8,9,73}. Felmerült a fokozott erythropoesis²⁰⁸ vagy a túlzott gyakoriságú és/vagy mértékű phlebotomiák/vérlebecsátások következtében kialakuló²⁰⁹ vashiány, illetve az NGAL (lipocalin-2) kóroki szerepe is¹⁹⁴.

4.4 A polycythaemia vera diagnózisa:

A WHO 2016-os klasszifikáció alapján^{10,210} a diagnózis három major és egy minor kritérium értékelésén alapul. Major kritériumok: 1. emelkedett vérvolumen (Hgb, Htc) (férfiak esetén Hgb magasabb, mint 165 g/l, Htc: 49%; nők esetén Hb magasabb, mint 160 g/l, Htc: 48%); 2. crista ilei biopszia jellegzetes szövettani képe; 3. JAK2V617F- vagy exon-12-mutáció jelenléte. Az alacsony szérum eritropoetin-szint minor kritériumnak számít. A PV diagnózisa bizonyítottan tekinthető, ha mindhárom major kritérium teljesül, illetve ha emelkedett Hgb/Htc (lásd fenn) mellett PV-re típusos a csontvelői szövettan és ezzel együtt alacsony az eritropoetinszint. A csontvelő szövettani vizsgálat elvégzése és értékelése nem feltétele a biztos diagnózist annak amennyiben férfiaknál a Hgb > 185 g/l és a Htc > 55,5%, illetve nőknél a

Hgb > 165 g/l és a Htc > 49,5% és a 3. major (JAK2 mutáció) és a minor kritérium is teljesülnek, a betegség elején elvégzett csontvelővizsgálatnak azonban fontos differenciáldiagnosztikai szerepe lehet a PMF praefibroticus fázisától való elkülönítésben.

21. ábra: A 2016-os WHO-ajánlás megegyezik a 2008-as ajánlással^{90,105}

Major kritériumok	1. Hb≥165 g/l, Htc≥49% ffi, Hb≥160g/l, Htc≥48% nő
	2. A csontvelő általában hypercelluláris, pancytosis észlehető
	3. JAK mutáció jelenléte
Minor kritérium	alacsony eritropoetin szint

4.5 A polycythaemia vera prognózisa

A betegség időtartamával arányosan másodlagos (post-PV) myelofibrosis, illetve szekunder akut myeloid leukemia (sAML) is kialakulhat. A PV betegek élettartama jelentősen alacsonyabb az egészséges populációban várhatónál, az átlagos túlélés 14 év, a fiatal, alacsony rizikójú betegeké 20 év feletti⁷. Az általános/kísérő tünetek (leginkább a gyengeség, a fogyás, hasi és csontfájdalmak, bőrviszketés, hőemelkedés stb.) a betegek életminőségét jelentősen ronthatják. A PV kezelésére phlebotomia, a gyógyszerek közül aszpirin, hydroxiurea, interferon, valamint a JAK-2 inhibitor ruxolitinib alkalmazható^{211–215}. A betegség spontán lefolyása hosszú, ezért a randomizált tanulmányok mellett a betegek követésének fontos szerepe van a kórlefordás, illetve a kezelések eredményességének megítélésében.

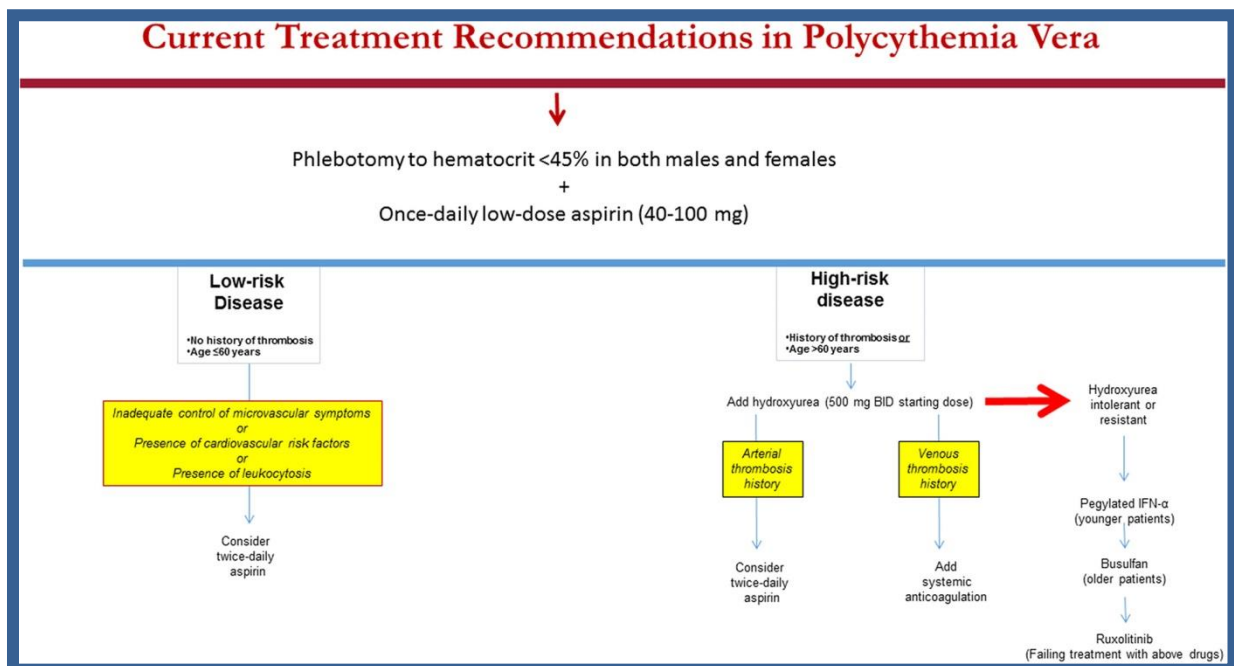
4.6 Thrombózis rizikó és terápia

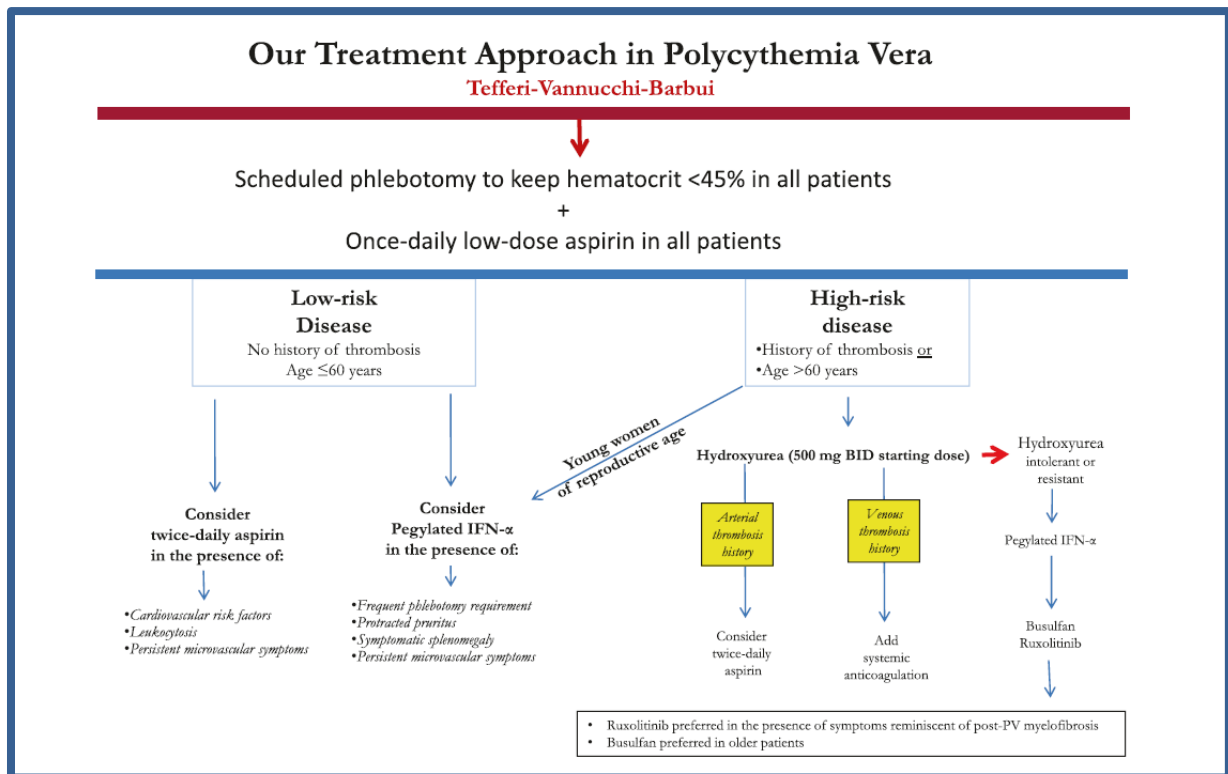
PV-ben a morbiditás/mortalitás fő okai a thromboemboliás (TE)/cardiovascularis (CV) szövődmények, amelyek már évekkal a diagnózist megelőzően és a betegség teljes lefolyása során végig gyakoriak. A fokozott thrombosis hajlam becslésére munkám során két rizikórendszer alkalmaztam: Landolfi¹²³ és Tefferi²¹⁶ modelljeit.

22. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Landolfi szerint¹²³

Rizikófaktorok	
Életkor:	
<40 év:	0 pont
45-55 év:	1 pont
56-65 év:	2,5 pont
>65 év:	3,5 pont
Magas vérnyomás:	0,5 pont
Hyperkoleszterinémia, hypertrigliceridémia:	0,5 pont
Thrombocitózis(>1000 G/l):	1,0 pont
Dohányzás:	1,5 pont
II. típusú diabetes mellitus:	1,5 pont
Megelőző thrombosis:	3,5 pont
Rizikócsoportok	Terápiás ajánlás
<1 pont: alacsony rizikó	ASA megfontolható
1-3 pont: közepes rizikó	ASA Cytoreduktív kezelés mérlegelése
3,1-5,5 pont: magas rizikó	ASA + hydroxiurea
>5,5 pont: nagyon magas rizikó	ASA + hydroxiurea Agresszívebb kezelés mérlegelése

23. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint 2018²¹⁶



24. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint 2021²¹⁷

Mindkét rizikórendszer döntő tényezői a 60/65 év feletti életkor és a megelőző TE esemény

4.6.1. Az acetylszalicilsav hatásmechanizmusa

lásd ET..3.6.1

4.6.2. A hydroxiurea hatásmechanizmusa

lásd ET..3.6.2

4.6.3. A busulfan hatásmechanizmusa

lásd ET..3.6.3

4.6.4. Az interferon-alfa hatásmechanizmusa

lásd ET..3.6.5

4.6.5 A ruxolitinib hatásmechanizmusa

A ruxolitinib a Janus kinázok, a JAK1 és a JAK2 szelektív inhibitora (3,3 nM-os IC₅₀-érték a JAK1 és 2,8 nM-os IC₅₀-érték a JAK2 enzim esetén). Ezek a kinázok közvetítik számos olyan cytokin és növekedési faktor jelátvitelét, amelyek fontos szerepet játszanak a haemopoiesisben és különböző immunfunkciókban.

A myelofibrosis és a polycythemia vera a JAK1 és JAK2 jelátvitel-regulációs zavarával társuló myeloproliferatív neoplasiák. A regulációs zavart feltehetően a JAK-STAT jelutat aktiváló citokinek magas szintjei inicializálják, ami a későbbiekben kedvező feltételeket teremt a JAK2V617F és más funkciónyerő mutációk kialakulásához, valamint a JAK-STAT jelutat kordában tartó ellenregulációs mechanizmusok következményes szuppressziójához. A myelofibrosisos betegek a JAK jelátvitel komplexregulációs zavarát mutatják, tekintet nélkül a JAK2V617F mutációs státuszra. A polycythemia verában szenvedő betegek >95%-ánál találtak JAK2 aktiváló mutációkat (V617F vagy 12-es exon).

A ruxolitinib a mutált JAK (JAK2V617F) aktív kináz funkcióját és ezen keresztül a JAK-STAT jelátvitelt gátolja, ezáltal a haematologiai malignitások cytokin-függő, valamint cytokinektől független (Ba/F3) sejtmodelljeiben igazolt módon gátolja a proliferációt 80-320 nM közé eső IC₅₀-értékkel²¹³⁻²¹⁵ (RUXO Gyógyszer alkalmazási előirat alapján).

4.7 Célkitűzések

A HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) regiszter adataiból kiindulva a PV betegek epidemiológiai, klinikai, diagnosztikus és terápiás jellemzőit, thrombohaemorrhagiás és transzformációs eseményeit elemeztük.

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

4.7.1 Betegek és módszerek:

A HUMYPRON regiszter 426 PV beteg adatait tartalmazza, közülük 351 JAK 2V617F mutáció pozitív beteg adatait elemeztük^{27,32,35,38,42}.

A TE események tipizálására a Gisslinger módszert használtuk¹⁶⁰.

A TE rizikóbecslésre a Landolfi¹²³ és a Tefferi^{216,217} modellt alkalmaztuk.

PV betegeink adatait az alábbiak szerint elemeztük:

A. Demográfiai adatok, korösszetétel, követési idő

B. A diagnózist megelőzően és azt követően fellépő TE események:

- a TE események típusa,
- a TE események életkori megoszlása,
- a cardiovascularis rizikófaktorok lehetséges szerepe,
- a diagnóziskor észlelt thrombocytosis, leukocytosis és vashiány (MCH),
- a fennálló diabetes mellitus alapján.

A diagnózist követő TE események:

- a Landolfi rizikórendszer,
- a Tefferi rizikórendszer alapján,
- a két rendszer összehasonlítása a TE események előjelzésére, a rizikócsoportok meghatározására való alkalmasság alapján,
- recidív TE események.

C. Vérzéses események.

D. A cytoredukciós kezelés (hydroxyurea), hatásossága a diagnózist követő TE események szempontjából.

4.7.2 Statisztikai elemzés

Módszerek

Az elemzések során leíró statisztikát, logisztikus regressziót és kockázatbecslést végeztünk. A leíró statisztika folytonos változók esetén az esetszám, szórás, medián, 25. percentilis (első kvartilis) 75. percentilis (harmadik kvartilis), minimum és maximum megadásával történt; kategorikus változók esetén pedig az esetszám és az előfordulási gyakoriság megadásával.

A logisztikus regressziós modellek ENTER módszerrel készültek. Az esélyhányados kiszámítása keresztábrák segítségével történt. Valamennyi analízis SPSS 25 verzió alkalmazásával történt. Az általános szignifikanciaszint $p < 0,05$. Az esélyhányadosok kiértékelése során szignifikánsnak azokat az értékeket tekintettük, amelyek nem metszték az 1.0 értéket.

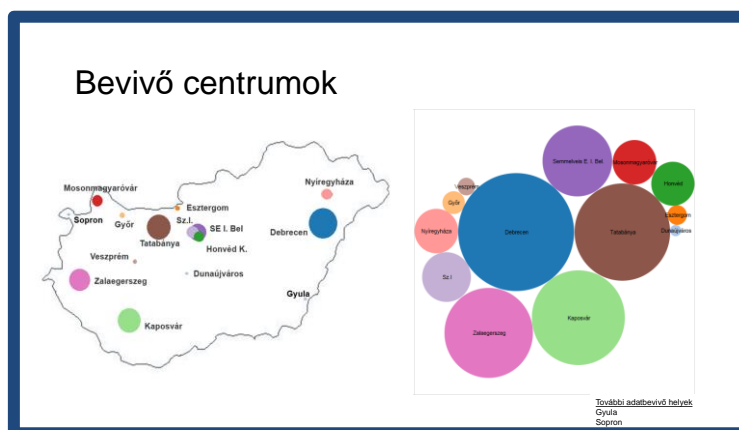
4.7.3 Polycythaemia veraban szenvedő betegek demográfiai adatai, korösszetétel, követési idő

A PV betegek adatai 15 magyar hematológiai centrumból származtak (25. ábra).

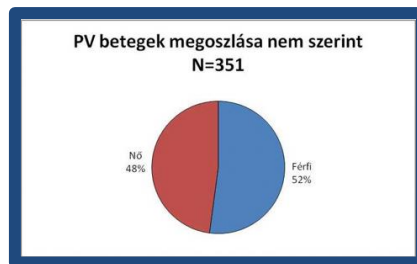
A 351 beteg nemek szerinti megoszlása jelzett férfi predomanciát mutat 183 (52%) ffi.vs 168 (48%) nő (26. ábra).

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.

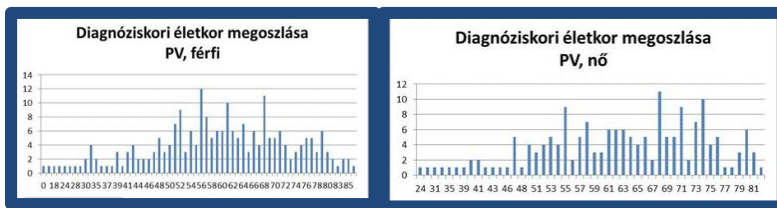
25. ábra: a PV adatbevitelben részt vevő centrumok



26. ábra: a PV betegek nemek szerinti megoszlása.



27. ábra: a PV betegek életkori megoszlása



4.7.5 Eredmények:

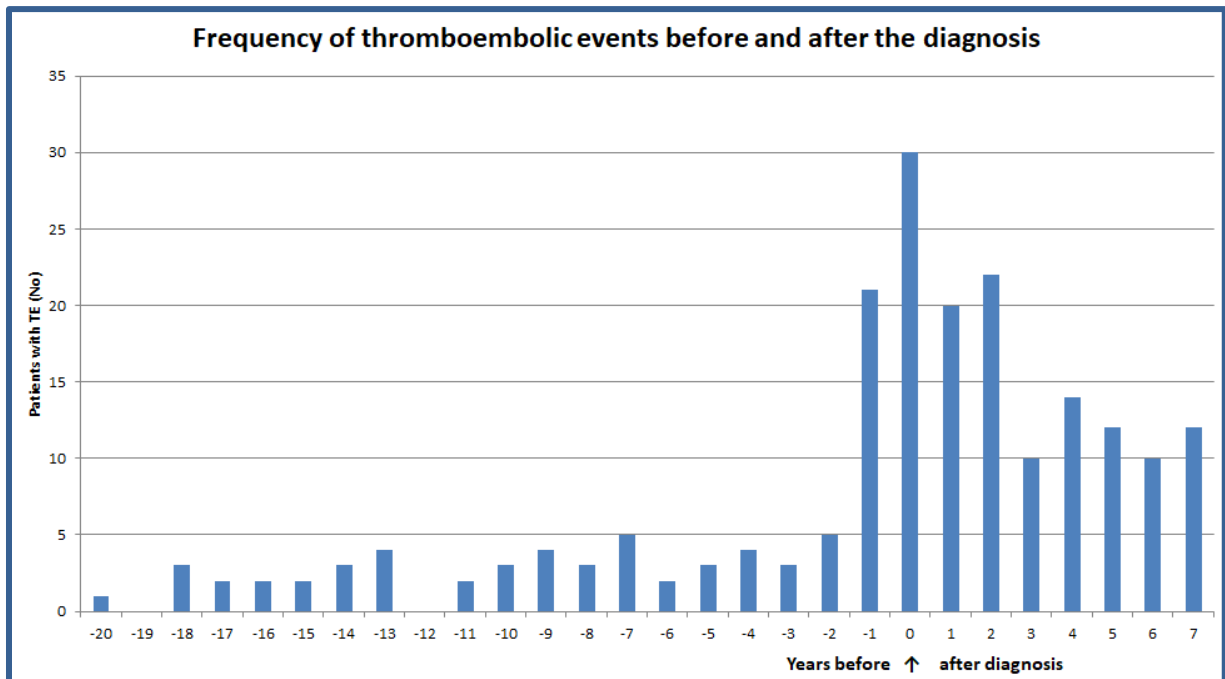
4.7.5.1 Thromboticus események:

4.7.5.1.1. TE események a diagnózis előtt

Az adatok alapján megállapítható volt, hogy PV betegeinknél a diagnózist megelőzően jelentős számban fordultak elő TE események. A TE események akár 10-15 évvel is megelőzhatték a PV diagnózisát, ezekben az esetekben nagy valószínűséggel még a CHIP fázisban fordultak elő, de számuk szembeötlő módon a diagnózis körüli időszakban emelkedett meg (28. ábra).

A betegeknél gyakran az „idiopathiás thrombosis, vascularis esemény” kivizsgálása fedte fel a PV-t.

28. ábra: TE események a diagnózist megelőzően



Mivel néhány betegnél több TE esemény is előfordult, a betegek besorolása a TE esemény súlyossági sorrendjében történt: Amaj, Vmaj, Amin (a Vmin eseteket kizártuk az értékelésből). A diagnózis előtt 102 beteg (29,1%) esetében regisztráltunk legalább egy TE eseményt. A 102 főből 43 fő esetében major artériás TE-t, 41 fő esetében minor artériás TE-t, 18 fő esetében pedig major vénás TE eseményt regisztráltunk. A 102 fő közül csak major artériás esemény 35 főnél, csak minor artériás esemény 41 főnél, csak major vénás esemény 18 főnél alakult ki. Összesen 7 beteg esetében regisztráltunk kettős - major és minor artériás - eseményt, egy főnél pedig hármas - major és minor artériás és major vénás – eseményt detektáltunk.

29. ábra: a diagnózist megelőző TE események megoszlása



4.7.5.1.2. TE események a diagnózist követően

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 TE-események összetétele jelentősen megváltozott (30. ábra). A major

artériás TE-események előfordulása szignifikánsan ($p < 0,001$) csökkent: ez a diagnózis előtti időszakban 43 , a diagnózist követően már csak 9-beteget érintett.

A minor artériás TE-események száma emelkedett: a diagnózis előtti időszakban tapasztalt 40-ről 61-re nőtt az érintett személyek száma, az eredmény nem szignifikáns. ($p = 0,073$)

A major vénás TE-események száma szintén nőtt: a diagnózis előtti időszakban 19, a későbbiekben 30 betegnél lépett fel ilyen szövődmény, ez a különbség sem volt szignifikáns: ($p = 0,113$)

30. ábra: a diagnózist követő TE-események



4.7.5.1.3. TE események a diagnózist megelőzően és azt követően

44 főnél a diagnózis előtt és után is regisztráltunk legalább egy TE eseményt. A TE események a 7 év követés során 43,1%-ban recidiváltak.

A 351 PV beteg közül 158 esetében összesen 211 TE eseményt regisztráltunk a két időszakban, a JAK mutációval jellemzett PV betegek 45%-ában fordult elő TE esemény.

Vérzéses szövődményt 21 esetben (5,98%-ban) észleltünk.

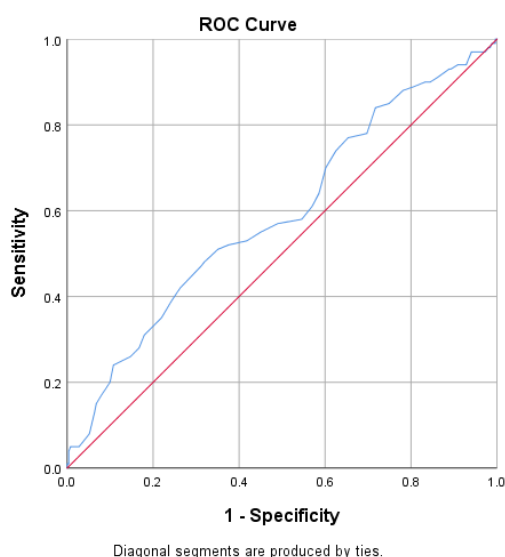
4.7.5.1.4. TE események az életkor függvényében

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, $t=-3.195$, $df=349$, $p=0.002$)

Életkori cutoff

A diagnózist követő TE eseményt használva státusz változóként azt vizsgáltuk, hogy az életkor használható-e vágópontként a TE esemény bekövetkezésének becslésére. A ROC görbe (receiver operating characteristic curve) elemzése alapján a legerősebb vágópontnak a 66.5 éves életkor bizonyult. Ekkor a szenzitivitás értéke: 0.48, a specificitás értéke: 0.681, a görbe alatti terület: 0.590.

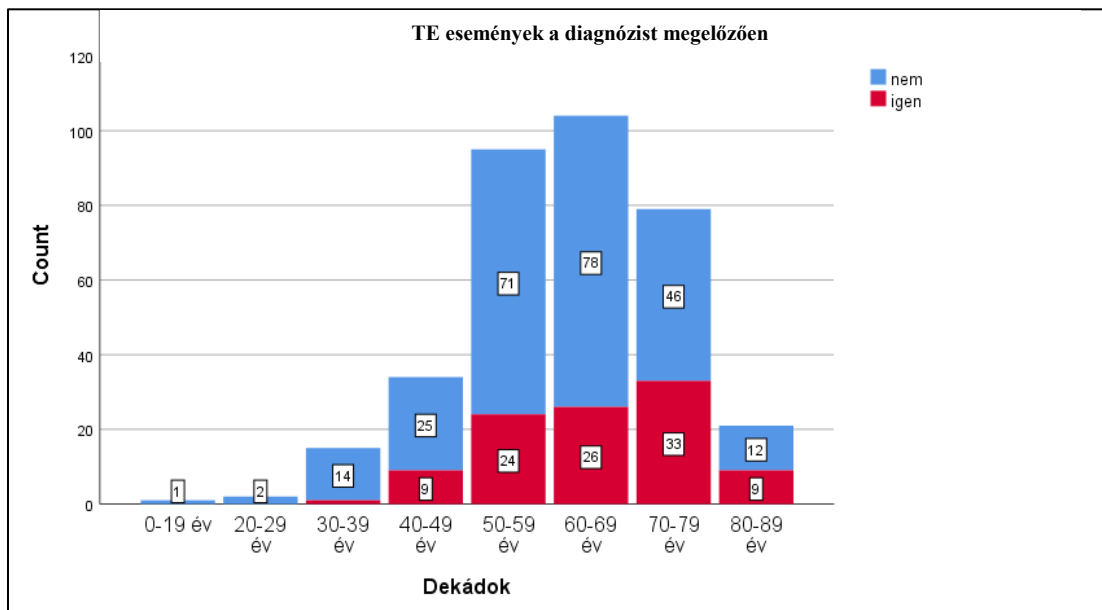
31. ábra: ROC elemzés



4.7.5.1.5. TE események a diagnózist megelőzően – életkori dekádok szerint

Az ötödik és további életkori dekádok vonatkozásában kiszámítottuk a diagnózis előtti thrombosis kialakulásának esélyét (OR, odds ratio, EH, esélyhányados).

32. ábra TE események a diagnózis előtt életkor szerint



A 40-49 évesek körében 9/34 (26.5%) arányban regisztráltunk TE eseményt a diagnózis előtt.

EH: 0.867 (95% KI: 0.390-1.928), nem szignifikáns. Hasonlóan:

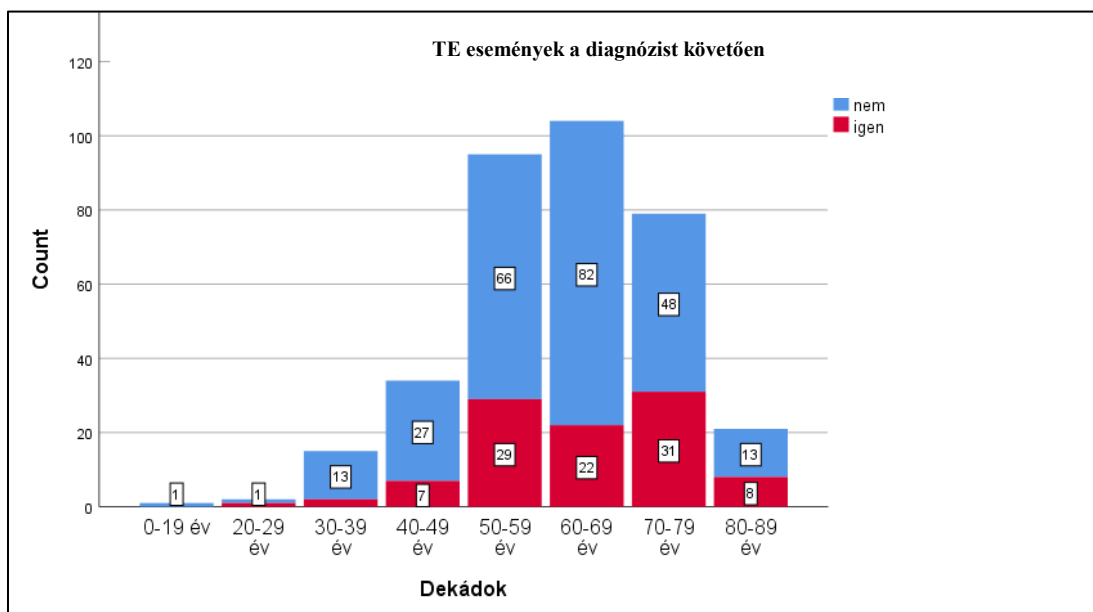
50-59 évesek 24/95 (25.3%), EH: 0.771 (95% KI: 0.452-1.316), nem szignifikáns;

60-69 évesek 26/104 (25.0%), EH: 0.750 (95% KI: 0.446-1.261), nem szignifikáns;

70-79 évesek 33/79 (41.8%), EH: 2.111 (95% KI: 1.250-3.564), *szignifikáns*;

80-89 évesek 9/21 (42.9%), EH: 1.911 (95% KI: 0.779-4.687), nem szignifikáns.

33. ábra: TE események a diagnózis után életkor szerint



Az ötödik és további életkori dekádok vonatkozásában kiszámítottuk a diagnózist követő trombózis kialakulásának esélyét (OR, odds ratio, EH, esélyhányados)..

A 40-49 évesek körében 7/34 (20.6%) arányban regisztráltunk TE eseményt a diagnózis után. EH: 0.624 (95% KI: 0.263-1.484), nem szignifikáns. Hasonlóan:

50-59 évesek 29/95 (30.5%), EH: 1.145 (95% KI: 0.684-1.917), nem szignifikáns;

60-69 évesek 22/104 (21.2%), EH: 0.581 (95% KI: 0.338-0.999), *szignifikáns (határérték közeli szignifikancia)*.

70-79 évesek 31/79 (39.2%), EH: 1.900 (95% KI: 1.121-3.221), *szignifikáns*;

80-89 évesek 8/21 (38.1%), EH: 1.592 (95% KI: 0.639-3.967), nem szignifikáns.

4.7.5.1.6. Cardiovascularis kockázati tényezők és a TE események kialakulása.

CV rizikófaktorok lehetséges szerepe a diagnózist megelőző TE események kialakulásában

A magas CV kockázatú 51 beteg között 16 (31.4%), az alacsony rizikójú 300 fős csoportban 86 TE eseményt (28,7%) regisztráltak a diagnózis megszületése előtt. EH: 1.138 (95% KI: 0.598-2.162), nem szignifikáns.

Míg a 25 magas CV rizikóval rendelkező 60 évnél fiatalabb beteg között 5 (20%), addig az azonos korcsoportba tartozó 122 alacsony rizikójú betegnél 29 (23,8%) esetben jegyezték fel TE eseményt a diagnózist megelőzően. EH: 0.802 (95% KI: 0.276-2.326), nem szignifikáns.

A magas CV kockázatú 60 évnél idősebb 26 beteg közül 11 (42.3%), a korban azonos alacsony rizikójú 178 fős csoportban pedig 57 (32,0%) esetben regisztráltak TE eseményt a diagnózist megelőzően. EH: 1.557 (95% KI: 0.673-3.604), nem szignifikáns.

CV rizikófaktorok lehetséges szerepe a diagnózist követően fellépő TE események kialakulásában

A magas CV kockázatú 51 beteg között 12(23,5%), az alacsony rizikójú 300 fős csoportban 88 (29,3%) esetben regisztráltak TE eseményt a diagnózist követően, EH:

0.741 (95% KI: 0.371-1.482), nem szignifikáns.

A magas CV rizikójú 60 évnél fiatalabb 25 beteg között 5 (20%), míg a korban azonos alacsony kockázatú 122 fős csoportban 34 (27,9%) esetben regisztráltak TE eseményt a diagnózist követően. EH: 0.647 (95% KI: 0.225-1.862), nem szignifikáns.

A magas CV kockázatú 60 évnél idősebb 26 beteg közül 7 (26,9%), a korban azonos nem vagy enyhe rizikójú 178 fős csoportban pedig 54 (30,3%) esetben regisztráltak TE eseményt a diagnózist megelőzően. EH:0.846 (95% KI: 0.336-2.131), nem szignifikáns.

4.7.5.1.7. Thrombocytosis szerepe a TE események kialakulásában

291 beteg diagnóziskor mért thrombocyta számát elemeztük.

A 162 thrombocytosist mutató beteg között 49 (30,2%), a nem magas thrombocyta számú 129 betegnél 37 (28,7%) esetben regisztráltunk TE eseményt a diagnózist megelőzően. EH:1,078 (95% KI: 0.649-1.792), nem szignifikáns.

A 162 thrombocytosist mutató beteg között 45 (27,8%), a nem magas thrombocytaszámú 129 betegnél 40 (31%) esetben regisztráltunk TE eseményt a diagnózist követően. EH:0,856 (95% KI: 0.515-1.421), nem szignifikáns.

4.7.5.1.8. Leukocytosis szerepe a TE eseményekben

317 beteg diagnóziskori fehérvérsejtszámát elemeztük.

Leukocytosis-t 188 esetben igazoltunk, közöttük 56 (29,8%), a 129 nem magas fehérvérsejtű csoportban 36 (27,9%) TE eseményt regisztráltunk a diagnózis megszületését megelőzően. EH:1,096 (95% KI: 0.668-1.799), nem szignifikáns.

A magas fehérvérsejtszámú 188 beteg között 58 (30,9%), a fehérvérsejtszám emelkedést nem mutató 129 fős csoportban 28 (21,7%) TE eseményt regisztráltunk a diagnózist követően. EH:1,609 (95% KI: 0.956-2.709), nem szignifikáns.

4.7.5.1.9. Diabetes mellitus lehetséges szerepe a TE eseményekben

Az összesen 346 beteg között 64 szenvedett diabetesben, közülük 23 fő (35,9%), a nem érintett 282 beteg közül pedig 77 (27,3%) beteg esetében regisztráltunk TE eseményt a diagnózis előtt. EH: 1.494, (95% KI: 0.841 – 2.651), statisztikailag nem szignifikáns.

A cukorbetegek között 18 (28,1%), a nem cukorbeteg csoportban 80 (28,4%) beteg esetében regisztráltunk TE eseményt a diagnózist követően. EH: 1.609, (95% KI: 0.956 – 2.709), statisztikailag nem szignifikáns.

4.7.5.1.10. Hypertonia szerepe a TE események kialakulásában

A 351 PV beteg között a diagnózis idején 238 hypertóniás volt (az igen nagyarányú előfordulás feltehetően a magas vérvolumen következménye lehetett).

A hypertóniás csoportban 74 (31,1%), a 113 nem hypertóniás között 28 (24,8%) beteg esetében regisztráltunk TE eseményt a diagnózist megelőzően. EH: 1.37 (95% KI: 0.824 – 2.276) nem szignifikáns

A hypertóniások között 78 (32,8%), a nem hypertóniás csoportban 22 (19,5%) beteg esetében regisztráltunk TE eseményt a diagnózist követően, EH: 2.016 (95% KI: 1.77 – 3.450) statisztikailag *szignifikáns*.

A hypertóniás csoportban 63 (26,5%) a nem hypertóniások között 21 (18,6%) beteg esetében regisztráltunk artériás TE eseményt a diagnózist követően (Amaj, Amin), EH: 1.577 (95% KI: 0.906. – 2.746) nem szignifikáns

4.7.5.1.11. Vashiány szerepe a TE eseményekben

A diagnózis idején mért laboratóriumi paraméterek közül az MCH-t használtuk ²¹⁸, a 28pg alatti értékeket tekintettük a vashiány diagnosztikus kritériumának. 256 beteg MCH értékét tudtuk elemezni.

A 88 vashiányos PV beteg között 27 (30,7%), a nem vashiányos 168 fős csoportban 51 (30,4%) TE eseményt regisztráltunk a diagnózis előtt, EH: 0,985, (95% KI: 0.563 – 1.724), statisztikailag nem szignifikáns.

A 88 vashiányos PV beteg között 33 (37,5%), a nem vashiányos 168 fős csoportban 40 (23,8%) TE eseményt regisztráltunk a diagnózist követően, EH: 0,521 (95% KI: 0.298 – 0.911), statisztikailag szignifikáns. A nem vashiányos személyek kockázata a diagnózist követően a TE események kialakulására nézve kisebb volt.

A 88 vashiányos PV beteg között 28 (31,8%), a nem vashiányos 168 fős csoportban 31 (18,5%) artériás TE eseményt regisztráltunk a diagnózist követően, EH:0,485 (95% KI:0,268-0,878), statisztikailag szignifikáns. A nem vashiányos betegek kockázata a diagnózist követően az artériás TE események kialakulására nézve kisebb volt.

A 88 vashiányos PV beteg között 7 (8,0%), a nem vashiányos 168 fős csoportban 15 (8,9%) vénás TE eseményt regisztráltunk a diagnózist követően, EH:1,134 (95% KI:0,445-2,895). nem szignifikáns.

4.7.5.2. Rizikórendszerek szerepe a TE események előrejelzésében:

4.7.5.2.1. A diagnózist követő TE események predikciója a Landolfi rizikórendszer alapján

A Landolfi rizikórendszer csak az esetek 12,0%-ban volt képes előrejelezni a diagnózis utáni TE események bekövetkezését. Az összesített Landolfi pontszám növekedésével 1,310-szeresére növekszik a TE esemény kialakulásának a valószínűsége.

A 14. táblázat a Landolfi-rizikócsoport szerint mutatja be a TE-eseményeket.

14. táblázat: TE események PV betegeinknél a Landolfi rizikócsoportok szerint

Landolfi	Alacsony (0-1)	KP (1,5-3)	Magas (3,5-5)	Extrém magas (>5,5)	összesen
átlag-életkor	41,9	53,7	65	66,4	61,5
TE a dg előtt	0	0	22	80	102
	0				
Amaj	0	0	8	35	43
	0				
Vmaj	0	0	3	15	18
	0				
Amin	0	0	11	30	41
	0				
TE dg után	2	13	38	47	100
	15				
Recidíva	0	0	5	39	44
Amaj	0	1	3	5	9
	1				
Vmaj	1	6	10	13	30
	7				
Amin	1	6	25	29	61
	7				
betegszám	24	74	148	105	351
	98				
TE valószínűség a dg után	15/98 (15,3%)		38/148 (25,7%)	47/105 (44,8)	
TE incidencia	2,19%		3,67%	6,39%	

Az alacsony és közepes rizikócsoport összevonható, a két csoport összesen 98 betegnél - akiknél értelemszerűen a diagnózist megelőzően nem alakult ki TE esemény - a dg-t követően 15 TE eseményt regisztráltunk. A trombózis incidencia 2,19%.

A magas rizikójú 148 betegnél a dg előtti időszakban 22, a diagnózist követően 38 TE eseményt regisztráltunk, a trombózis incidenciája 3,67%.

Az extra magas rizikójú 105 betegnél 47 TE esemény fordult elő a diagnózist követő időszakban, a trombózis incidenciája 6,39%. A 47 TE esetből 39 recidíva volt.

Az extra magas rizikócsoport részletesebb elemzése:

1. életkor: A teljes csoport (105 beteg) átlagéletkora 66,4 év, a TE eseményt elszenvedőké (47 beteg) 67,3 év, - a különbség szignifikáns ($p < 0,001$).
2. recidiváló TE események: A magas rizikójú csoporthoz viszonyítva a recidív TE események aránya (5/148 vs 39/105) szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$)
3. cardiovascularis rizikófaktorok (hipertónia, DM2); thrombocita és fehérvérsejtszám: nem mutattak összefüggést a TE események kialakulásával.

4.7.5.2.2. A diagnózist követő TE események elemzése a Tefferi rizikórendszer alapján

15. táblázat: TE események PV betegeinknél a Tefferi rizikórendszerben életkor szerinti rizikócsoportokban

Tefferi	≥ 60 év n (%)	< 60 év n (%)	Összesen
N	204	147	351
TE Dg előtt	68	34	102
Amaj	29	14	43
Amin	8	13	41
Vmaj	11	7	18
TE Dg után	61	39	100
Amaj	5	14	9
Amin	43	18	61
Vmaj	13	17	30
TE recidíva	30	14	44
Amaj	3	3	6
Amin	19	6	25
Vmaj	8	5	13
Kezelés mellett	27	12	39
Kezelés nélkül	4	1	5

A Tefferi féle rizikóbecslés alapján magas rizikójúnak tekintett betegek közül 77 főnek (32,0%) volt TE eseménye a diagnózist követően. A magas rizikóba soroltak között az esélyhányados értéke 1.835 (95% KI: 1.069-3.152), szignifikáns

A TE események a Tefferi szerinti életkor alapján:

A diagnózis megszületése előtt a 60 év alatti 147 betegnél 34 TE eseménye fordult elő vs. a 60 év feletti 204 betegnél tapasztalt 68-al. (34/147 vs. 68/204, $p=0,121$, nem szignifikáns.)

A diagnózist követően a 60 év alatti 147 betegnél 39 TE eseményt regisztráltak vs a 60 év feletti 204 betegnél leírt 61-el. (39/147 vs. 61/204, $p=0,606$, nem szignifikáns.)

A Tefferi rendszer 60 éves életkori határának sem a Dg előtti sem a Dg-t követő TE eseményekre nem volt szignifikáns hatása.

A Landolfi és a Tefferi rizikórendszer életkor elem és a diagnózis előtti TE esemény együttes hatása a diagnózist követő TE eseményekre.

A Landolfi rendszerben meghatározott 65 éves vagy idősebb 150 beteg közül a Dg-t megelőzően 54-nek volt TE eseménye, közülük 26-nál regisztráltak TE eseményt a Dg után is, illetve a Dg előtt TE eseményt el nem szenvedő 96 beteg közül szintén 26-nál alakult ki TE esemény a Dg-t követően. ($p=0,073$, az eredmény nem szignifikáns.)

Míg a 201 65 évesnél fiatalabb beteg között 48 Dg előtti TE eseményt regisztráltunk, közülük 21 recidivált, addig a Dg előtt TE eseményt el nem szenvedett 153 beteg közül 26-nak volt TE eseménye a Dg-t követően. ($p=0,004$, az eredmény szignifikáns.)

A teljes 351 fős PV betegcsoportban a Dg előtt 102 TE eseményt regisztráltunk, közülük 44 betegnél recidív TE eseményt jegyeztek fel, a 249 korábban TE eseményt el nem szenvedett beteg között pedig 56 TE eseményt jelentettek a Dg-t követően. ($p=0,005$, az eredmény erősen szignifikáns.)

A 65 éves vagy magasabb életkor esetén a megelőző TE esemény már szignifikánsan nem emelte a TE rizikót.

A 60 évesnél fiatalabb, a Tefferi rizikórendszer szerint a megelőző TE esemény alapján magas rizikójú csoportba sorolt, 34 beteg közül 14-nél igazoltak visszatérő TE eseményt (41,17%). A 204 60 évesnél idősebb beteg között 68 esetben jegyeztek fel TE eseményt a Dg-t megelőzően, közülük 30 betegnél regisztráltak recidív TE-t a Dg-t követően (14/34 (41,17) vs 30/68 (44,11%), $p=0,858$, az eredmény nem szignifikáns.)

A magasabb (60 év feletti) életkor már nem tetézte a megelőző TE események által okozott magasabb recidív TE kockázatot.

4.7.5.2.3. A Tefferi – Landolfi rizikórendszerek statisztikai validálása diagnózist követően a HUMYPRON regiszterben rögzített TE események alapján

Összesen 32 olyan beteg volt, akiket a Tefferi rizikórendszer az alacsony, a Landolfi rizikórendszer pedig a magas kockázatú csoportba sorolt. Ezen betegek között 9 főnél (28.1%) regisztráltunk TE eseményt a diagnózist követően. Az esélyhányados értéke 1,009 (95% KI: 0.450-2.264), nem szignifikáns.

A Landolfi prediktív rizikórendszer (16. táblázat) statisztikai mutatóinak meghatározásához az alacsony és közepes kockázatú csoportokat tekintettük a teszt szempontjából negatívnak, a magas és extrém magas kockázatúakat pedig pozitívnak.

16. táblázat Landolfi rizikórendszer statisztikai mutatók

Paraméter (Landolfi rendszer)	érték	95% CI
Szenzitivitás	90.41%	81.24% to 96.06%
Specifitás	29.51%	23.01% to 36.68%
Pozitív prediktív érték	33.85%	27.24% to 40.95%
Negatív prediktív érték	88.52%	77.78% to 95.26%
AUC	0.60	0.54 to 0.66
Pozitív likelihood arány	1.28	1.14 to 1.45
Negatív likelihood arány	0.32	0.16 to 0.68

A Tefferi szerinti rizikórendszer (17. táblázat) statisztikai mutatóinak értékeléséhez a rendszer által meghatározott alacsony és magas kockázati kategóriákat tekintettük a teszt eredményének vonatkozásában negatívnak, illetve pozitívnak.

17. táblázat Tefferi rizikórendszer statisztikai mutatók

Paraméter (Tefferi rendszer)	érték	95% KI
Szenzitivitás	84.93%	74.64% to 92.23%
Specifitás	32.24%	25.53% to 39.53%
Pozitív prediktív érték	33.33%	26.61% to 40.60%
Negatív prediktív érték	84.29%	73.62% to 91.89%
AUC	0.59	0.52 to 0.65
Pozitív likelihood arány	1.25	1.09 to 1.44
Negatív likelihood arány	0.47	0.26 to 0.84

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. Az óvatosságot ebben a tekintetben nem csak a megfigyelt kis eltérés, de a külső validálás esetében feltételezhetően jelentősen eltérő vizsgálati populációk is indokolják.

4.7.5.4. Egy új TE rizikórendszer létrehozása és belső validálása

A rizikó kategóriákat definiáló pontértékek számszerűsítésére többváltozós logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk²¹⁹. Az analízis függő változója a diagnózist követő TE esemény bekövetkezése volt, független változók az életkor, az MCH, a diagnózist megelőző TE esemény, illetve a nem voltak (18. táblázat).

18. táblázat: A diagnózist követő TE eseményeket befolyásoló tényezők multivariáns elemzése

változó	Multivariáns analízis		rizikó pontérték
	OR (95% CI)	p	
életkor 65 év felett	3.099 (1.433-6.701)	0.004	3
életkor 56-65	1.851 (0.806-4.249)	0.146	1
életkor 40-55	1	1	0
MCH (alacsony)	2.092 (1.150-3.805)	0.016	2
megelőző TE	2.833 (1.557-5.155)	0.001	3
nem (férfi)	2.104 (1.153-3.840)	0.001	2

A vágópont (cut off point) elemzés alapján magas kockázatú személyek azok, akik legalább 4 pontot kaptak. A vágópont alkalmazásával az esélyhányados értéke (OR, Odds Ratio) 6.539-nek adódik (95% KI: 3.441-12.427), ami statisztikailag szignifikáns.

A HUMYPRON betegpopuláción elvégeztük a rizikóbecslést a Landolfi (16. táblázat) és a Tefferi-féle (17. táblázat) módszerekkel is. A lehetséges új rizikóbecslés esetében magasabb specificitás, pozitív prediktív érték, a teszt pontosságát mérő AUC és pozitív valószínűségi arány volt megfigyelhető.

19. táblázat: A lehetséges új rizikórendszer statisztikai mutatói

Paraméter (lehetséges új rendszer)	érték	95% KI
Szenzitivitás	79.45%	68.38% to 88.02%
Specifitás	62.84%	55.40% to 69.86%
Pozitív prediktív érték	46.03%	37.12% to 55.14%
Negatív prediktív érték	88.46%	81.68% to 93.40%
AUC	0.71	0.65 to 0.77
Pozitív likelihood arány	2.14	1.71 to 2.67
Negatív likelihood arány	0.33	0.21 to 0.52

4.7.5.3 *Transformatio:*

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.

4.7.5.4 *Megbeszélés:*

A HUMYPRON regiszter 351 PV-betegének adatait elemeztük. A betegek átlagos életkora a diagnóziskor $61,5 \pm 12,14$ év volt. A legfiatalabb beteg 19, a legidősebb beteg 87 éves volt. Hasonlóan a nemzetközi adatokhoz a betegek valamivel több, mint fele férfi ($n=183$, 52,1%). 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.

Azért, 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. A 102 fő közül 43 Amaj, 19 Vmaj, 40 Amin fordult elő (csak Amaj 35, csak Vmaj 19, csak Amin 40 betegnél). 7 esetben Amaj+Amin, egy esetben Amaj+Vmaj+Amin.)

A diagnózist követően 100 főnél (28.5%) regisztráltunk legalább egy TE eseményt: Amaj 9, Vmaj 30 és Amin 61 (csak Amaj 5, csak Vmaj 17, csak Amin 61, 3 esetben Amaj+Amin, 1 esetben Amaj+Vmaj+Amin, 13 esetben Vmaj+Amin). 44 betegnél (12.5%) mind a diagnózis előtt, mind pedig azt követően is jelentettek legalább egy TE eseményt.

A diagnózist követően a TE eseményt elszennvedő 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 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 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 intervenciós 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 effektivitása is szerepet játszhat. Felmerülhet továbbá a korábbi major arteriás TE események invazív ellátásának hatása (a sztentelt artériákon kevésbé alakulhatott ki teljes okklúzió), a kettős thrombocyta aggregációgátlás, illetve a nekrózist 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 visszér rendszerben nem kielégítő).

Összességében, 351 PV betegünk adatainak elemzése alapján megállapíthatjuk:

- a PV-ben a TE események előfordulása a betegek emelkedő életkorával párhuzamosan fokozódik, hasonlóan a nem PV betegeknél tapasztaltakhoz.
- a PV szerzett thrombophylia, a korban megfelelő nem PV populációval összevetve több, mint tízszeresére fokozza az arteriás és vénás TE kockázatát.
- PV betegeknél az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok nem fokozzák a TE rizikót.
- PV betegeknél a diagnóziskor mért thrombocytosis és vagy leukocytosis nem fokozza a TE rizikót.
- PV betegeknél nem egységes a thrombophylia kockázata, a rizikó azoknál, akiknél már TE eseményt okozott, sokkal magasabb - a nagy arányú TE recidíva ezt jól bizonyítja.
- a PV betegeknél általában, ezen belül ma még a JAK2 mutáltaknál is nehezen kifejezhető, mérhető a - már a CHIP fázisban kialakuló - thrombóziskészség folyamatos fokozódása. A jelenség háttérében az inflammatoros citokinek hatására aktiválódó neutrofil granulocyták, monocyták által termelt mediátorok (mátrix metalloproteinázok, gelatinázok, lipocalin), és/vagy ezen sejtek direkt érfali endotélkárosító hatásával számolhatunk.
- A PV változó progresszivitású, a progresszivitás mértékét egy adott beteg esetében ma a diagnózis időpontjában még nem tudjuk pontosan meghatározni: ebben a későbbiekben az idős életkor (beteganyagunkban 66,5 év) és a megelőző TE események mellett a diagnóziskor észlelt vashiánynak (adatainkban alacsony MCH) is szerepe lehet. Ez utóbbit azon megfontolás alapján vetettük fel, hogy a PV-ben kialakuló extra vérmennyiség létrehozása a vasigény fokozódását is jelenti. Nyilvánvaló, hogy a progresszívebb betegségben rövidebb időtartam alatt képződő és nagyobb többlet vérmennyiség mellett valószínűbb a vashiány kialakulása (átlagos táplálkozási szokásokat figyelembe véve a táplálék-összetétel nagyobb vasmennyiség abszorpcióját nem teszi lehetővé).
- PV betegeink többsége a diagnóziskor hypertóniás, ezt a jelentősen emelkedett vérvolumen (min +25%) okozhatja.
- PV betegeink adatai mind a Landolfi mind a Tefferi TE rizikórendszerek alkalmazhatóságát bizonyítják, ezek gyakorlati hasznát azonban nem szabad túlértékelnünk.
- Fontos lenne olyan rizikórendszer vagy rizikórendszerek megalkotása, melyek pontosabban határoznák meg a kezelendő betegek körét.

- A Landolfi rizikórendszerben a lépcsőzetesen emelkedő életkorral párhuzamosan emelkedő pontértékek jobban kifejezik a TE események bekövetkezésének valószínűségét, de a CV rizikótenyészők és a diagnózis idején mért thrombocytosis által potenciálisan nyújtott többletinformációkat nem integrálja.
- A Landolfi rendszer 65 éves életkor feletti kategóriája, tekintve, hogy az életkori vágóérték elemzésünkben 66,5 évnél adódott, jobban kifejezi a TE rizikót, mint a Tefferi rizikórendszer 60 évnél meghúzott választóvonalával.
- Megfontolandó ezen adatok alapján egy érzékenyebb TE rizikórendszer létrehozása, amely a Landolfi rendszer lépcsőzetesen emelkedő életkori kategóriáit megtartva, a láthatóan ebből a szempontból kevésbé fontos CV faktorokat és diagnóziskori thrombocytosist mellőzi, de számol a férfi nem és a vashiány negatív effektusaival. Adataink statisztikai értékelése lehetővé tette egy ilyen rendszer megalkotását, amely beteganyagunkban prediktívebbnek bizonyult a Landolfi/Tefferi rendszereknél.
- PV betegek HU+ASA kezelésével nyert eredményei a terápia nem megfelelő hatékonyságára utalnak, hiszen a két hasonló hosszúságú időszakban (Dg előtti 7 év vs. a Dg-tól az adatbevitelig eltelt 7 éves periódus) szinte azonos számú betegnél észleltünk TE eseményt. Szükségesnek látszik hatékonyabb kezelés proaktív alkalmazása.

Konklúzió:

A JAK mutáció pozitívásával kijelölt és a vérkép/csontvelő megfelelő eredményeivel meghatározott PV betegek adatainak elemzése jelentős heterogenitást igazolt. Ma még nem ismerjük a progresszió és a TE események kialakulásának pontos patomechanizmusát. Nemzetközileg ajánlott rizikórendszereink segítenek a fokozottan veszélyeztetett betegek azonosításában, de ezek az alacsonyabb rizikójúak ötévesében sem zárják ki a TE esemény bekövetkezését. A jelenleg a terápia első vonalában ajánlott HU+ASA kezelés sem a TE események primer, sem szekunder prevenciójában nem bizonyult kellően effektívnek (a biztonságosságára vonatkozóan a 12 éven keresztül követett ET betegek adatai sem megnyugtatóak)

Mindezek alapján kiemelten fontos a betegség patogenezisének, molekuláris hátterének a kutatása, új TE rizikóbecslő rendszerek létrehozása és terápiás lehetőségek kidolgozása.

4.8. Összefoglalás, új eredmények

A polycythaemia vera a Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák közé tartozó klonális őssejtbetegség, melyre a csontvelői erythroid hyperplasia mellett esetenként pancytosis és emelkedett hgb/htc jellemző. A betegek morbiditását elsősorban a thrombotikus és vérzéses események határozzák meg. Mivel az PV hosszú spontán lefolyású és, viszonylag jó prognózisú betegség, a napjainkban alkalmazott a kezelés célja a vaszkuláris szövődmények megelőzése, még hozzá úgy, hogy az alkalmazott terápiával ne rontsuk a beteg túlélését.

A HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) regiszter felhasználásával, 7 éves medián utánkövetéssel 351 JAK pozitív PV beteget vizsgálva az alábbi következtetésekre jutottunk:

1. Thrombotikus és vérzéses szövődményekkel kapcsolatos összefüggések:

- A PV diagnózist követően kialakuló thrombotikus szövődményekkel egyedül a diagnózist megelőző észlelt thrombotikus események álltak szignifikáns összefüggésben.
- Thrombosis rizikó/rizikórendszerek:
 - PV betegeinknél az életkor emelkedésével párhuzamosan fokozódott a TE események előfordulása (hasonlóan a nem MPN populációhoz).
 - A PV betegeinknél észlelt TE események aránya többszöröse az azonos életkorú nem MPN betegekének.
 - Mind a Landolfi, mind a Tefferi modell használhatónak bizonyult.
 - A Landolfi rendszer a lépcsőzetesen emelkedő életkor-szerinti pontozás miatt kissé egyenletesebb rizikó meghatározást biztosít³⁹.
 - A Landolfi rendszer 65 éves életkori határa relevánsabb a veszélyeztetett csoport azonosításában (a cutoff point 66,5 év).
 - A Tefferi modell 60 éves életkori határértéke nem bizonyult additív tényezőnek a kockázat meghatározásában amennyiben megelőző TE esemény is igazolható volt.
 - Az adataink felhasználásával kialakított új rendszer a belső validálás fényében ígéretesnek tűnik, indokolt lenne nagyobb beteganyagban történő kiterjesztett belső és külső validálása.
 - A HU+ASA kezelés eredményessége az új és recidív TE események megelőzésére elégtelen .

- A diagnóziskor észlelt vashiány fontos tényező lehet a diagnózis utáni időszak TE eseményeinek, ezen belül különösen az artériás TE események predikciójában.

2. A betegség progressziójával és secunder malignitásokkal kapcsolatos összefüggések:

- Felmérésünk az utóbbi kérdés vizsgálatára nem volt alkalmas.
- Fontos lenne a vashiány szerepének vizsgálata a progresszió és a teljes túlélés tekintetében.

4.9 Új terápiás lehetőségek és szerepünk ennek kutatásában:

4.9.1 JAK-inhibitor, ruxolitinib:

A JAK-inhibitorok szerepét PV-ben több tanulmány is vizsgálta ²¹³⁻²¹⁵. A RESPONSE 2 tanulmányban intézetünk is részt vett. A kétkarú randomizált multicentrikus tanulmányba HU rezisztens/nonresponder PV betegek kerültek bevonásra. Közülük 74 beteg napi 2x10 mg ruxolitinibet, 75 pedig az ún. legjobb elérhető kezelést (best available therapy -BAT) kapta: hydroxyurea 37, interferon vagy pegylalt interferon 10, pipobroman 5, lenalidomid 1 esetben kerül alkalmazásra, 21 betegnél csak megfigyelés történt. Az anémia (Htc) kontrollját 46 ruxolitinib vs. 14 BAT kezelt betegben sikerült elérni (odds ratio 7,28, p<0,001). A leggyakoribb haematologiai mellékhatás az általában enyhe (grade 1-2) anémia volt, ez 10 ruxolitinib és 3 BAT kezelt beteget érintett (az utóbbiak között 1 esetben grade 3-4 súlyosságú anémiát írtak le).

Megállapítottuk, hogy a JAK2-inhibitor ruxolitinib hatékonyan csökkentette az erythroid proliferációt, a TE-események előfordulását és enyhítette a PV klinikai tüneteit (izzadás, pruritus). A szer immunszuppresszív hatású, mérsékelt májfunkciós eltéréseket és hematológiai mellékhatásokat (anémia és thrombocytopenia) okozhat.

A RESPONSE-2 vizsgálat eredményei alapján a ruxolitinib-eta PV másodvonalbeli kezelésére törzskönyvezték 2017-ben. A HU-t rezisztens/nonreszponder és relabált (R/R) PV-betegek kezelésére az FDA törzskönyvezte, ebben az indikációban hazánkban is alkalmazható

4.9.2 *Ropeginterferon Alfa-2b.*

A Ropeginterferon Alfa-2b negatív hatású, reguláló citokin, alkalmazásával kapcsolatban évtizedes tapasztalatok állnak rendelkezésre. Hatásának fontos eleme, hogy a JAK-mutált össejtekre is hat. A Ropeg (Ropeginterferon Alfa-2b) klinikai kutatása során intézetünk részt vett a PROUD-PV/Continuation-PV^{180–182,220–224} multicentrikus tanulmányban, illetve néhány – az említett tanulmány keretein kívül kezelt - PV beteg terápiájában. Megállapítottuk, hogy a Ropeg nem volt inferior a kezelés első vonalában ajánlott HU-hoz képest. A hematológiai remisszió és a molekuláris válasz (JAK-burden csökkenése) lassabban alakult ki, mint a HU kezeltéknél, de míg utóbbiaknál a gyors válaszokat lassú relapszus tendencia követte, addig a Ropeg esetében folyamatosan mélyülő válaszokat észleltünk. A Ropeg molekula rendkívül elnyújtott hatása miatt az alacsony csúcs IFN koncentrációnak köszönhetően az ismert IFN mellékhatások („flu like sy”) szinte egyáltalán nem jelentkeztek, a betegek a kezelést jól tolerálták és a kéthetente történő subcutan alkalmazás is elősegítette a jó adherentiát. A vizsgálat során kiderült, hogy főleg 3-6 hónapos HU előkezelést követően nagyon alacsony dózisokkal, lényeges mellékhatások nélkül fenntartható a betegek jó állapota és hematológiai remissziója. A tanulmányok eredményei alapján ma elsősorban fiatal PV betegek esetén választandó gyógyszer, állapotos nők esetében pedig az egyetlen alkalmazható szer. A Ropeginterferon Alfa-2b-t az FDA törzskönyvezte PV betegek kezelésére.

4.10 További kutatómunka:

Részt vettem a CEMPO PV diagnosztikus és terápiás ajánlásának kialakításában¹⁹⁷.

A Ropeg PV-ben mért pharmacokinetikai jellemzőinek értékelésével kapcsolatban az Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology Q1-es folyóirat felkérésére Illés Árpád professzor úrral review közlemény megírásában működtem közre¹⁸³.

5. Myelofibrosis

A myelofibrosis malignus clonalis betegség, a polycythaemia vera (PV), essentialis thrombocythaemia (ET) és prefibroticus myelofibrosis mellett a Philadelphia negatív chronicus myeloproliferatív neoplasiák közé tartozik.¹⁰

5.1 Myelofibrosis epidemiológiája

A ritkább primer forma mellett a secunder post PV és post ET esetek gyakoribbak. A primer myelofibrosis incidenciája 0,1-0,4/100 000/év^{1-6,97}.

5.2 Myelofibrosis pathogenesisise

A sok tekintetben teljes mértékben ma sem tisztázott, de leginkább elfogadott hipotézis szerint a hemopoieticus őssejtek mutáció(k) következtében elveszítik a medulláris stromasejthez való kötődés képességét, a vérképzés extramedullárisává válik, a csontvelőben pedig előrehaladott fibrosis, súlyosabb esetekben osteopetrosis alakul ki. A sinusoidális, azaz magában az érpályában (máj, lép, csont szinuszai) történő hemopoiesis következtében leukoerythroblastos vérkép alakul ki. Az esetek több mint felében JAK2-V617F, ritkábban CALR, illetve MPL mutáció mutatható ki, de az esetek 10-20%-ában az említett mutációk egyike sem igazolható.

5.3 Myelofibrosis klinikai képe

A klinikai képet a váltakozó proliferációs aktivitású neoplasztikus folyamat mellett inflammatorikus jelenségek is színezik, az utóbbiak a jelentős citokintúltermelés következményei. A gyulladásos jelenségek általában sokkal kifejezettebbek, mint azt az ET/PV betegeknél tapasztaljuk. Bal bordaív alatti, felhasi feszítő fájdalom (a splenomegalia miatt), anémia, éjszakai izzadások, fogyás képezik a betegek fő panaszait. A myelofibrosis az esetek döntő többségében progresszív, lethalis betegség.

5.4 Myelofibrosis diagnózisa

20. táblázat: A myelofibrosis diagnózisa a WHO 2016 kritériumai és molekuláris vizsgálatok (NGS) alapján^{10,225}

Major kritériumok	1. Megakaryocita proliferáció és reticulin vagy collagen fibrosis (grade 2-3)
	2. Egyéb myeloproliferatív betegségek (CML, PV, ET, MDS) kizárhatóak
	3. JAK, CALR, MPL mutáció vagy ezek hiányában egyéb clonális marker megléte és reaktív fibrosis kizárhatósága
Minor kritérium	Anémia, amely egyéb okra nem visszavezethető
	Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
	Tapintható splenomegalia
	Magas LDH érték
	Leukoerythroblastos vércép
A diagnózis felállításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell.	

A diagnózis felállításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell. A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy a diagnózis alapja a csontvelő szövettani vizsgálata, amelyet természetesen molekuláris vizsgálatok is kiegészítenek, az utóbbiakon belül az NGS egyre nagyobb jelentőséggel bír.

5.5 Myelofibrosis prognózisa

A myelofibrosis az MPN betegségcsoport leginkább malignus, neoplasztikus eleme. A betegek életkilátásait alapvetően meghatározza, túlélésüket, jelentősen lerövidíti. Az egyetlen kuratív kezelés az allogén őssejt-transzplantáció, emiatt a kezelés megválasztásánál alapvető annak eldöntése, hogy az érintett betegnél ez a jelentős kockázattal járó beavatkozás elvégezhető-e. A kérdés eldöntésére a beteg adatainak az alábbi szempontok szerinti gondos elemzése szükséges:

1. A progresszió (túlélés) rizikó meghatározása (IPSS/DIPSS/MIPSS70/MYSEC-PM)
2. A kezelés kiválasztása a kockázatok és előnyök mérlegelésével: lehetséges/ajánható-e az allogén őssejt-transzplantáció, vagy inkább JAK inhibitor (ruxolitinib, fedratinib) kezelés választandó, esetleg megfontolandó a beteg klinikai vizsgálatba történő bevonása
3. A beteg követése, a betegség monitorozása

1. A, PMF esetén a klinikai gyakorlatban ma általában a diagnózis felállításakor az IPSS, az utánkövetés során a DIPSS és DIPSS PLUS () rendszereket használjuk, melyek 5 (IPSS, DIPSS), illetve 4 (DIPSS PLUS elemből állnak (21. táblázat) ^{226,227}.

21. táblázat: A myelofibrosisban használt különböző rizikórendszerek:

Name	IPSS	DIPSS	DIPSS PLUS
Variables	Age >65 y	Age >65 y	DIPSS Low (0); DIPSS Int1 (1); DIPSS Int2 (2); DIPSS High (3)
	Hgn <10 gm/dL	Hgn <10 gm/dL (2)	
	WBC >25 x 10 ⁹ /L	WBC >25 x 10 ⁹ /L	Unfavorable Karyotype (1)
	Circ Blasts >= 1%	Circ Blasts >= 1%	Transfusion need (1)
	Constitutional SX	Constitutional SX	Plts <100K/uL (1)
Citation	Cervantes et al., Blood 2009 N=1054 with PMF from 7 centers	Passamonti et al., Blood 2009 N=525 with PMF and regular followup	Gangat et al. JCO 2011 N=793 with PMF Using Mayo Clinic Data
Scoring	Low: No RF Int-1: 1 RF Int-2: 2 RF High: 3+ RF	Low: 0 Int-1: 1-2 Int-2: 3-4 High: 5-6	Low: 0 Int-1: 1 Int-2: 2-3 High: 4-6
Outcomes	Med OS (yrs) Low: 11 Int2: 4 Int1: 8 High: 2.3	Med OS (yrs) Low: NR Int2: 4 Int1: 14.2 High: 1.5	Med OS (yrs) Low: 15.4 Int2: 2.9 Int1: 6.5 High: 1.3
Comments	Developed for Newly diagnosed patients. Best for discussing initial treatment decisions Excluded post-MPN MF. COMFORT inclusion crit.	Dynamic – can be used any time in disease course. Can predict progression to blast phase disease (Passamonti et al., BLOOD, OCTOBER 2010)	Requires karyotype Only thrombocytopenia and Unfavorable Karyotype predicted Leukemia-free survival

A PMF betegek közel 90%-ánál valamelyik driver mutáció – ritka kivételtől eltekintve kölcsönösen kizárólagos - jelenléte igazolható (JAK2 65%, CALR 20-25%, MPL 5-10%), 80%-ánál egyéb myeloid gének (ASXL1, TET2, EZH2, SRSF2, DNMT3A, U2AF1, IDH1/IDH2) szoliter vagy kombinált eltérései is kimutathatóak, amelyek jelentősen befolyásolhatják a túlélést. Az ASXL1, SRSF2, EZH2, és IDH1/IDH2 kimutathatósága és a CALR 1-es típusú mutáció hiánya magas rizikót (HMR) jelent a beteg túlélésére nézve. A MIPSS-70 plusz rizikórendszer az utóbbi genetikai adatokat is inkorporálja ^{225,228} (22. táblázat)

22. táblázat: MIPSS-70 plusz rizikórendszer^{225,228}

Variables	HR (95% CI)	P	Weighted value
Hb <100g/L	1.5 (1.1-2.0)	.005	1
PB blasts \geq 2%	1.6 (1.2-2.3)	.002	1
Constitutional Symptoms	1.9 (1.4-2.5)	<0.001	1
Absence <i>CALR</i> Type1	2.4 (1.7-3.5)	<.001	2
HMR*	1.8 (1.3-2.5)	<.001	1
\geq 2 HMR mutations	2.4 (1.4-4.0)	<0.001	2
Unfavorable Karyotype**	3.1 (2.3-4.3)	<.001	3

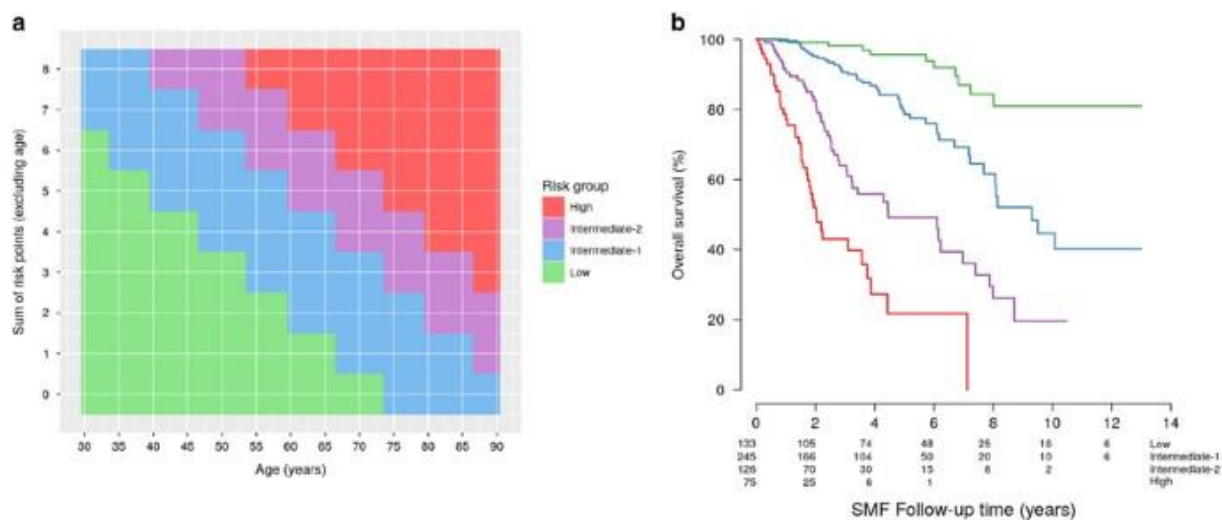
*ASXL1,EZH2,SRSF2, IDH1/2 mutációk

**minden abnormalis kayotípus kivéve 20q-, 13q-, +9, 1-es kromoszóma transzlokáció/duplikáció, -Y

1,B A szekunder, post PV és post ET esetek rizikóbecslésére ajánlott MYSEC-PM²²⁹

- Hgb < 110 g/l 2 pont
- Tcy < 150x10⁹/l 1 pont
- PB blast \geq 3% 2 pont
- CALR1 típ. mutáció hiánya 2 pont
- tünetek 1 pont

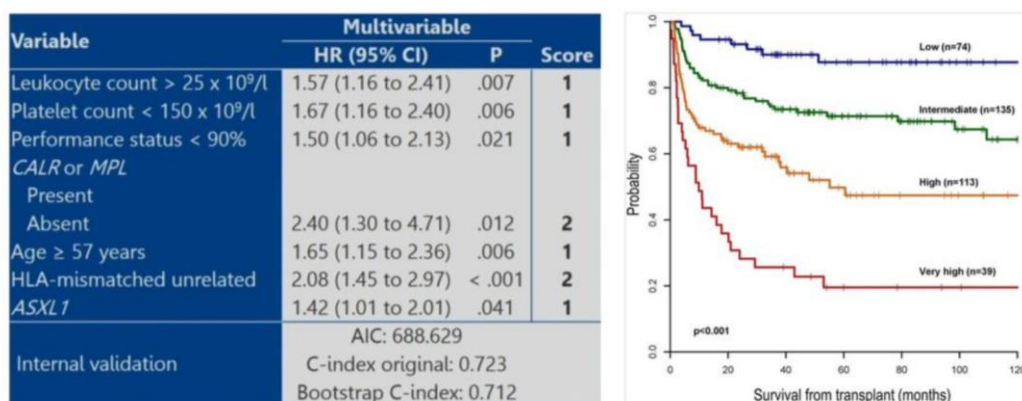
34. ábra: A MYSEC-PM rendszer szinkódolt kockázati sémája a kockázati csoportok túlélési görbéi.



Az összesített pontértékeket a MYSEC-PM rizikórendszer az életkor függvényében egy színes koordináta-rendszerben helyezi el, ennek segítségével, 4 rizikócsoport különíthető el: alacsony rizikójú (átlagtúlélést nem befolyásolja), intermedier-1 (átlagtúlélés 9,3 év), intermedier-2 (átlagtúlélés 4,4 év), magas rizikójú csoportot (átlagtúlélés 2 év).

2. Az allogén őssejt-transzplantációra (allo HSCT) való alkalmasság meghatározásánál két alapvető szempont mérlegelése fontos: egyrészt ki kell választanunk azokat akiknél a magas MF túlélési kockázat elviekben indokolja (DIPSS, MIPSS-70, MYSEC alapján)²³⁰⁻²³² a beavatkozás elvégzését, majd le kell szűkítenünk az alkalmas betegek körét azokra, akik a beteg és donorjellemzők alapján valóban képesek profitálni az önmagában is jelentős rizikót jelentő transzplantációból.²³³ Az MTSS rendszer a transzplantáció lehetséges kimenetelét modellálja.

35. ábra: Myelofibrosis MTSS rendszer



MTSS túlélési kockázati kategóriák: • alacsony (0-2) • intermedier (3-4) • magas (5) • nagyon magas (6-9)

Ma úgy tűnik, hogy a DIPSS intermedier-2 és magasabb rizikójú betegek nyernek leginkább az allogén transzplantációtól, amennyiben Karnovszky-indexük 90% feletti és nem ún. HLA-mismatched unrelated donor (MUD) illetve. köldökzsínórból származó őssejtet kapnak.

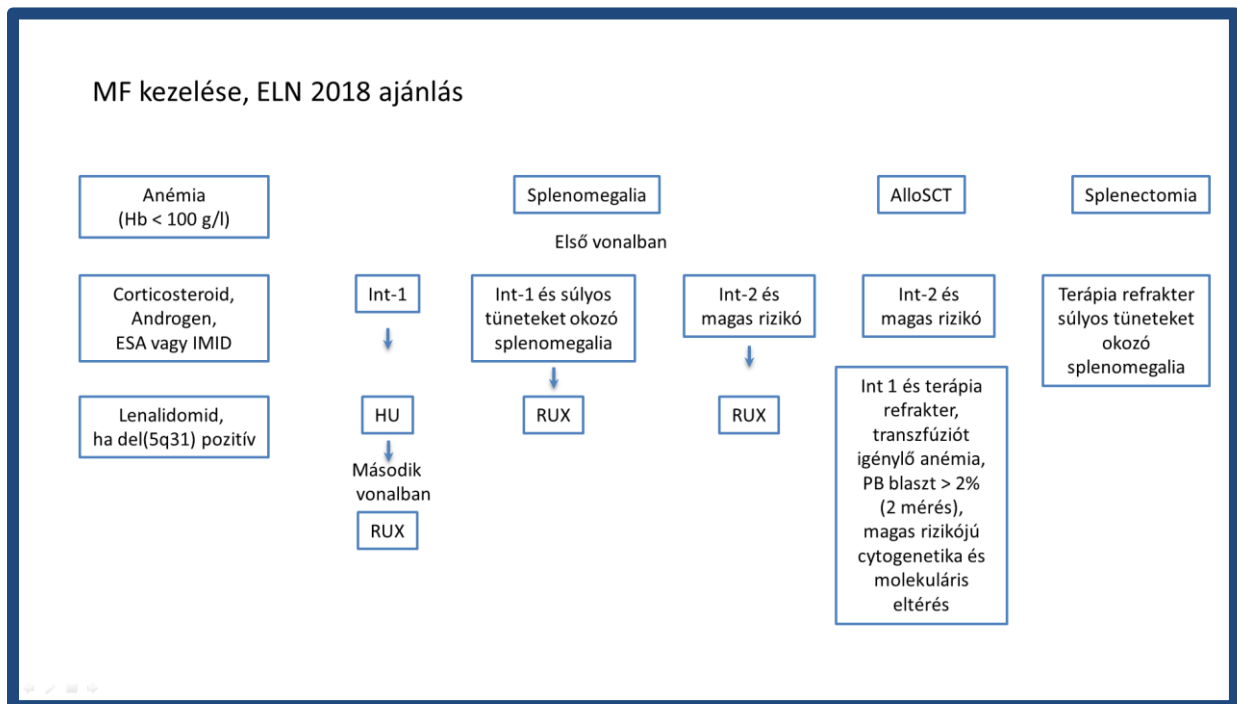
36. ábra: A myelofibrosis klinikai és molekuláris rizikórendszeren alapuló kezelési stratégiája²³⁴

		Molecular risk		
		High risk Presence of adverse mutations (e.g. ASXL1, SRSF2) and absence of type 1/like CALR mutation	Intermediate risk Not classifiable as high or low risk	Low risk Presence of type 1/like CALR mutation and absence of adverse mutations (e.g. ASXL1, SRSF2)
DIPSS-plus risk	High	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Stem cell transplant or Investigational drug therapy
	Intermediate-2	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Investigational drug therapy
	Intermediate-1	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Observation or Investigational drug therapy	Observation
	Low	Stem cell transplant or Investigational drug therapy	Observation	Observation

5.6 Myelofibrosis terápiája

Az MF betegek kezelése általában az ELN 2018-as ajánlása alapján történik²³⁵.

37. ábra: 2018-as ELN ajánlás



A kuratív célzatú allogén őssejt-átültetést nem számítva, a MF-ban szenvedő beteg terápiájának jelenleg két fő terápiás célkitűzésnek kell megfelelnie: ezek az anémia és a splenomegalia kontrollja. Mivel az előbbi nagyon szerteágazó eredetű lehet (krónikus vashiány, hemolysis, szepszis)²³⁶⁻²⁴⁴, az igen eltérő terápiás konzekvenciák miatt rendkívül

fontos az egyéb okok kizárása a differenciáldiagnosztika során. Az anémia általában normochrom, mely gyakran magas reticulocytaszám mellett is progrediál, a lép kóroki (hemolízis) szerepét pedig a magas LDH értékek és dacryocytosis jelzik. Ez utóbbi tényező már átvezet a kezelés másik fő szempontjához, a splenomegalia kontrolljához. Sajnos ebben a tekintetben ma gyakran meghatározó/kizárólagos a szupportív lehetőségek alkalmazása, bár egyre nagyobb szerepet kap a JAK inhibitorok alkalmazása is. A ruxolitininib, amely az MF standard kezelésévé vált, a COMFORT tanulmányban²⁴⁵ a kezelték felénél tartósan csökkentette a lépvolumen. A kezdetben néha még progrediáló anémia a kezelés folytatása során gyakran javult. Az eredmények kedvezőbbek voltak, amennyiben a terápiát korán (a diagnózis megszületését követően 12 hónapon belül) kezdték alkalmazni.

5.7 Új terápiás lehetőségek kutatása

A JAKARTA vizsgálatban a fedratinib²⁴⁶ a ruxolitininibhez hasonló, kedvező eredményeket produkált. Az MF-hoz társuló anémia kezelésére ma leginkább ajánlható momelotinib klinikai vizsgálataiban intézetünk szintén jelentős részt vállalt²²⁹⁻²⁴⁰. Az MF-hoz társult anémia eredményes kezelése a fenti kedvező eredmények ellenére is gyakran rendkívüli kihívást jelent, a felsoroltakon kívül esetenként luspatercept²⁵⁹, ESA adása ajánlható.

Az MF-hoz társuló thrombocytopenia (Tcy<50G/l) kezelésére a már törzskönyvezett pacritinib²⁶⁰ alkalmazható. A gyógyszer kutatásának klinikai fázisában intézetünk számos beteg bevonásával aktívan közreműködött²⁶¹⁻²⁶⁴. Újabb szerek: imetelstat²⁶⁵, navitoclax²⁶⁶. A sokszor nehezen befolyásolható JAKi rezisztens splenomegalia kezelésére radiotherapia, lép-arteria embolisatio, sőt a splenectomia lehetősége is felmerül.

Megbeszélés:

A myelofibrosis nem csak az MPN betegcsoport általában utolsóként felsorolt tagja, de gyakran egy kórtörténet végső állomása is: a gyakoribb szekunder forma a megelőző ET/PV malignus transzformációja révén alakul ki. Prognózisa az utóbbi évek kutatásainak eredményeképpen valamelyest javult, de ma is rossznak tekinthető. A viszonylag kisszámú alacsony rizikójú beteg kivételével a túlélés igen rövid. Amennyiben a beteg allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációra alkalmas és megfelelő donor is rendelkezésre áll, akkor minél előbb ajánlott a beavatkozás elvégzése. A nemzetközi ajánlások és kockázati sémák segítségével az allo HSCT-re alkalmas betegek kiválaszthatóak, de a kezelés így is igen kockázatos.

Az allo HSCT-re nem alkalmas, magas rizikójú betegek kezelésében az anémia és a splenomegalia kontrollja alapvető fontosságú, ehhez a ruxolitinib mellett az újabb JAK inhibitorok nyújthatnak nélkülözhetetlen segítséget, hatásuk azonban sajnos csak a betegek 30-40%-ában jelentős és gyakran csak átmeneti jellegű. Nagyon fontos a betegek folyamatos gondozásának biztosításában a képzett hematológusok szerepe.

6. Konklúzió

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 Q1 nemzetközi szaklapban is publikáltuk (a PV betegekre vonatkozó elemzést nemrég az EJH szerkesztőbizottsága fogadta el), hasonlóan az NGAL kutatásunkhoz. 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 áldozatoktól 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 munkacsoportunkat 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 őssejtbetegségekre 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 inszufficiens, 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 beindul. 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 érésével (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 érzékenységű vizsgálómódszereket alkalmaztak, csak találgathatjuk a ténylegesen érintettek, a sokszor halálos veszélyben lévők számát. A JAK mutáció-hoz 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. Dolgozatom 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 kezdünk majd a kiszűrt betegekkel. 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) betegekkel? A pegylált interferonok CH-re gyakorolt jótékony hatása a jövőben feltehetően felértékelődik majd. Az általunk először alkalmazott (azóta már Koppenhágában is eredményesen bevetett) 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 arzenálunkból 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 thrombophilia 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 betegeink 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 - egyénenként változó erősségű - tényező léteire következtettem, amelyet az eddig figyelembe vett paraméterek nem határoznak meg. A clonalis hemopoiesis hosszú, szakadékokkal tarkított veszélyes útján állomásokat nevezünk 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 prevalenciájának pontosabb megismerése mellett a veszélyeztetett betegek kiemelését, az esetleges kiegészítő interferon kezelés/prevenció eredményességének felmérését.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni mindazoknak a segítségét, akik hozzájárultak doktori értekezésem létrejöttéhez.

Köszönetemet szeretném kifejezni első főnökömnek Boros Györgynek, aki elindított belgyógyász-hematológiai utamon és aki mai napig példaképem, mélységes szakmai és emberi értékei alapján.

Köszönetet mondok Kelényi Gábor és Matolcsy András professzoroknak, valamint Fekete Sándor főorvosnak Masszi Tamás professzornak, Lueff Sándor és Sinkó János doktoroknak, akiktől a hematológiai ismereteim jelentős részét tanultam.

Köszönettel tartozom Illés Árpád Professzor Úrnak és Váróczy László Tanár Úrnak, akik lehetővé tették, hogy a Debreceni Egyetemen Orvosi Iskolát vezethessek. Támogatásukkal a nagy távolság sem volt akadály. Köszönöm Udvardy Miklós, Demeter Judit professzoroknak, Dombi Péter Főorvos Úrnak, Homor Lajos Tanár Úrnak hathatós segítségét, köszönöm a 15 magyar hematológiai centrumban dolgozó kollégáknak, akik az adatokat szolgáltatták, kiemelve Horváth Mónikát, aki számtalan egyéb területen is segítségemre volt.

Köszönetet mondok a statisztikai számítások és ábrák elkészítéséért Dr. Wolfgang Schimettának, Dr. Parádi-Dolgos Anettnek, Dr. Sipiczki Zoltánnak, Dr. Fekete Jánosnak.

Köszönöm Győriné Korom Viktóriának az értekezés összeállításában nyújtott segítségét valamint a formai ellenőrzését és javítását.

Köszönöm továbbá közleményeim társszerzőinek, hogy hozzájárultak azok létrejöttéhez és köszönöm munkatársaimnak, hogy a mindennapi munkámat segítették.

Köszönöm édesanyámnak, édesapámnak, hogy sok áldozat és lemondásuk árán orvos lehettem, köszönöm családomnak, hogy támogattak munkám során.

8. Kulcsszavak, Keywords

Kulcsszavak: HUMYPRON, CHIP, myeloproliferatív neoplasia, essentialis thrombocythemia, polycythaemia vera, myelofibrosis, thrombosis rizikó,

Keywords: HUMYPRON, CHIP, myeloproliferative neoplasia, essential thrombocythaemia, polycythaemia vera, myelofibrosis, thrombotic risk,

9. Táblázatok, ábrák

1. táblázat: A myeloproliferatív neoplasiák osztályozása a 2016-os WHO szerint.....	7
2. táblázat: Az essentialis thrombocythaemia 2016-os WHO diagnosztikai kritériumai	24
3. táblázat: Az IPSET-survival modell ¹²⁰	25
4. táblázat: ET thrombosis rizikó és terápia Landolfi szerint ¹²³	26
5. táblázat: Az IPSET-thrombosis rizikóbecslés ¹²⁴	27
6. táblázat: Az anagrelid és hydroxiurea + ASA kezelésben részesült ET betegek jellemzői.....	36
7. táblázat: Az ET diagnózisát követő thromboemboliás eseményeket befolyásoló tényezők.....	39
8. táblázat: Az ET terápiakezdést követő thromboemboliás események előfordulását befolyásoló tényezők.	40
9. táblázat: A Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikórendszerek megbízhatósága ET beteganyagunkon.....	44
10. táblázat: A secunder malignitások előfordulását befolyásoló tényezők	45
11. táblázat: A progresszió-mentes túlélést befolyásoló tényezők.	47
12. táblázat: A teljes túlélést befolyásoló tényezők.....	50
13. táblázat: CALR mutáció jelenlétének értékelése.....	52
14. táblázat: TE események PV betegeinknél a Landolfi rizikócsoporthoz szerint	76
15. táblázat: TE események PV betegeinknél a Tefferi rizikórendszerben életkor szerinti rizikócsoporthoz ...	77
16. táblázat Landolfi rizikórendszer statisztikai mutatók.....	79
17. táblázat Tefferi rizikórendszer statisztikai mutatók	79
18. táblázat: A diagnózist követő TE eseményeket befolyásoló tényezők multivariáns elemzése.....	80
19. táblázat: A lehetséges új rizikórendszer statisztikai mutatói	81
20. táblázat: A myelofibrosis diagnózisa a WHO 2016 kritériumai és molekuláris vizsgálatok (NGS alapján) ^{10,225}	89
21. táblázat: A myelofibrosisban használt különböző rizikórendszerek:	90
22. táblázat: MIPSS-70 plusz rizikórendszer ^{225,228}	91
1. ábra: A CHIP-ben gyakran előforduló mutációk molekuláris háttere ⁵²	11
2. ábra: CHIP-ben előforduló mutációk ⁶⁰	12
3. ábra: CHIP prevalencia 3 nagy tanulmány alapján ⁶⁰	13
4. ábra: CHIP prevalencia különböző vizsgálómódszerek alapján ⁶¹	13
5. ábra CHIP és malignus hematológiai betegségek összefüggései (saját ábra).....	14
6. ábra: Mutációs lépcsők a polyclonalis haematopoiesis – MDS-AML folyamatban (saját ábra).....	16
7. ábra: Négy korábbi CHIP tanulmány analízise ⁷⁴	17
8. ábra Betegadatok a terápia függvényében.....	18
9. ábra ET thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint (R-IPSET) ¹²⁵	28
10. ábra: A TE események fenotípus szerinti megoszlása az ET diagnózisa előtt és azt követően.....	37
11. ábra: A thromboemboliás események időbeli előfordulása az ET diagnózisához/ terápiakezdéshez viszonyítva.	38
12. ábra: A thromboemboliás események előfordulása a Landolfi rizikócsoporthoz.....	41

13. ábra: A thromboemboliás események előfordulása az IPSET rizikócsoportokban.	42
14. ábra: A thromboemboliás események előfordulása az R-IPSET rizikócsoportokban.	43
15. ábra: Secunder malignitások megjelenése a terápiás csoportokban.	45
16. ábra: ET betegség-transzformációk terápiás csoportok szerint.	46
17. ábra: Kaplan-Meier progresszió-mentes túlélés analízis: anagrelid vs. hydroxiurea+ASA.	47
18. ábra: A halálokok megoszlása a terápiás csoportokban.	48
19. ábra: ET betegek Kaplan-Meier túlélés analízis: anagrelid vs. hydroxiurea+acetylszalicilsav.	49
20. ábra: A halálokok aránya az IPSET-survival rizikócsoportok szerint.	51
21. ábra: A 2016-os WHO-ajánlás megegyezik a 2008-as ajánlással ^{90,105}	62
22. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Landolfi szerint ¹²³	63
23. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint 2018 ²¹⁶	63
24. ábra: PV thrombosis rizikó és terápia Tefferi szerint 2021 ²¹⁷	64
25. ábra: a PV adatbevitelben részt vevő centrumok	67
26. ábra: a PV betegek nemek szerinti megoszlása.	68
27. ábra: a PV betegek életkori megoszlása	68
28. ábra: TE események a diagnózist megelőzően	69
29. ábra: a diagnózist megelőző TE események megoszlása	69
30. ábra: a diagnózist követő TE-események	70
31. ábra: ROC elemzés.	71
32. ábra TE események a diagnózis előtt életkor szerint.	72
33. ábra: TE események a diagnózis után életkor szerint.	72
34. ábra: A MYSEC-PM rendszer szinkódolt kockázati sémája a kockázati csoportok túlélési görbéi.	91
35. ábra: Myelofibrosis MTSS rendszer	92
36. ábra: A myelofibrosis klinikai és molekuláris rizikórendszeren alapuló kezelési stratégiája ²³⁴	93
37. ábra: 2018-as ELN ajánlás	93

10. Tartalomjegyzék

- (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.; Maynadié, 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*; , 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*; 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*; 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*, 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*, 2007; Vol. 92, pp 379–379.
- (22) Krähling, T.; Balassa, K.; Meggyesi, N.; Bors, A.; Csomor, J.; Batai, 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.
<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, A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVI. Kongresszusa és Szakdolgozói Tudományos Ülése, Szeged, 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.; Karádi, 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.; 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.
- (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), 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, 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-Bükfürdő 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. 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.
- (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, A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVI. Kongresszusa és Szakdolgozói Tudományos Ülése, Szeged 2017.
- (43) Kereskai, L.; Egyed, M.; Alizadeh, H. Splachnikus 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 Splachnikus 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) Steensma, D. P.; Bejar, R.; Jaiswal, S.; Lindsley, R. C.; Sekeres, M. A.; Hasserjian, R. P.; Ebert, B. L. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential and Its Distinction from Myelodysplastic Syndromes. *Blood* **2015**, *126* (1), 9–16. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747>.
- (50) Martincorena, I.; Campbell, P. J. Somatic Mutation in Cancer and Normal Cells. *Science* **2015**, *349* (6255), 1483–1489.
- (51) Lee-Six, H.; Øbro, N. F.; Shepherd, M. S.; Grossmann, S.; Dawson, K.; Belmonte, M.; Osborne, R. J.; Huntly, B. J. P.; Martincorena, I.; Anderson, E.; O'Neill, L.; Stratton, M. R.; Laurenti, E.; Green, A. R.; Kent, D. G.; Campbell, P. J. Population Dynamics of Normal Human Blood Inferred from Somatic Mutations. *Nature* **2018**, *561* (7724), 473–478. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0497-0>.
- (52) Duncan, B. K.; Miller, J. H. Mutagenic Deamination of Cytosine Residues in DNA. *Nature* **1980**, *287* (5782), 560–561. <https://doi.org/10.1038/287560a0>.
- (53) Barr, R. D.; Fialkow, P. J. Clonal Origin of Chronic Myelocytic Leukemia. *N Engl J Med* **1973**, *289* (6), 307–309. <https://doi.org/10.1056/NEJM197308092890608>.
- (54) Fey, M.; Liechti-Gallati, S.; von Rohr, A.; Borisch, B.; Theilkas, L.; Schneider, V.; Oestreicher, M.; Nagel, S.; Ziemiecki, A.; Tobler, A. Clonality and X-Inactivation Patterns in Hematopoietic Cell Populations Detected by the Highly Informative M27 Beta DNA Probe [See Comments]. *Blood* **1994**, *83* (4), 931–938. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.4.931.931>.
- (55) Champion, K. M.; Gilbert, J. G. R.; Asimakopoulos, F. A.; Hinshelwood, S.; Green, A. R. Clonal Haemopoiesis in Normal Elderly Women: Implications for the Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes. *British Journal of Haematology* **1997**, *97* (4), 920–926. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.1933010.x>.
- (56) Busque, L.; Patel, J. P.; Figueroa, M. E.; Vasanthakumar, A.; Provost, S.; Hamilou, Z.; Mollica, L.; Li, J.; Viale, A.; Heguy, A.; Hassimi, M.; Socci, N.; Bhatt, P. K.; Gonen, M.; Mason, C. E.; Melnick, A.; Godley, L. A.; Brennan, C. W.; Abdel-Wahab, O.; Levine, R. L. Recurrent Somatic TET2 Mutations in Normal Elderly Individuals with Clonal Hematopoiesis. *Nature Genetics* **2012**, *44* (11), 1179–1181. <https://doi.org/10.1038/ng.2413>.
- (57) Jaiswal, S.; Fontanillas, P.; Flannick, J.; Manning, A.; Grauman, P. V.; Mar, B. G.; Lindsley, R. C.; Mermel, C. H.; Burt, N.; Chavez, A.; Higgins, J. M.; Moltchanov, V.;

- Kuo, F. C.; Kluk, M. J.; Henderson, B.; Kinnunen, L.; Koistinen, H. A.; Ladenvall, C.; Getz, G.; Correa, A.; Banahan, B. F.; Gabriel, S.; Kathiresan, S.; Stringham, H. M.; McCarthy, M. I.; Boehnke, M.; Tuomilehto, J.; Haiman, C.; Groop, L.; Atzmon, G.; Wilson, J. G.; Neuberg, D.; Altshuler, D.; Ebert, B. L. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med* **2014**, *371* (26), 2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>.
- (58) Genovese, G.; Kähler, A. K.; Handsaker, R. E.; Lindberg, J.; Rose, S. A.; Bakhoun, S. F.; Chambert, K.; Mick, E.; Neale, B. M.; Fromer, M.; Purcell, S. M.; Svantesson, O.; Landén, M.; Höglund, M.; Lehmann, S.; Gabriel, S. B.; Moran, J. L.; Lander, E. S.; Sullivan, P. F.; Sklar, P.; Grönberg, H.; Hultman, C. M.; McCarroll, S. A. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med* **2014**, *371* (26), 2477–2487. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405>.
- (59) Xie, M.; Lu, C.; Wang, J.; McLellan, M. D.; Johnson, K. J.; Wendl, M. C.; McMichael, J. F.; Schmidt, H. K.; Yellapantula, V.; Miller, C. A.; Ozenberger, B. A.; Welch, J. S.; Link, D. C.; Walter, M. J.; Mardis, E. R.; Dpersio, J. F.; Chen, F.; Wilson, R. K.; Ley, T. J.; Ding, L. Age-Related Mutations Associated with Clonal Hematopoietic Expansion and Malignancies. *Nature Medicine* **2014**, *20* (12), 1472–1478. <https://doi.org/10.1038/nm.3733>.
- (60) Heuser, M.; Thol, F.; Ganser, A. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: A Risk Factor for Hematologic Neoplasms. *Deutsches Ärzteblatt International* **2016**, *113* (18), 317.
- (61) Jaiswal, S.; Ebert, B. L. Clonal Hematopoiesis in Human Aging and Disease. *Science* **2019**, *366* (6465), eaan4673. <https://doi.org/10.1126/science.aan4673>.
- (62) Cordua, S.; Kjaer, L.; Skov, V.; Pallisgaard, N.; Hasselbalch, H. C.; Ellervik, C. Prevalence and Phenotypes of JAK2 V617F and Calreticulin Mutations in a Danish General Population. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2019**, *134* (5), 469–479.
- (63) Challen, G. A.; Sun, D.; Jeong, M.; Luo, M.; Jelinek, J.; Berg, J. S.; Bock, C.; Vasanthakumar, A.; Gu, H.; Xi, Y. Dnmt3a Is Essential for Hematopoietic Stem Cell Differentiation. *Nature genetics* **2012**, *44* (1), 23–31.
- (64) Loberg, M. A.; Bell, R. K.; Goodwin, L. O.; Eudy, E.; Miles, L. A.; SanMiguel, J. M.; Young, K.; Bergstrom, D. E.; Levine, R. L.; Schneider, R. K. Sequentially Inducible

- Mouse Models Reveal That Npm1 Mutation Causes Malignant Transformation of Dnmt3a-Mutant Clonal Hematopoiesis. *Leukemia* **2019**, *33* (7), 1635–1649.
- (65) Miles, L. A.; Bowman, R. L.; Merlinsky, T. R.; Csete, I. S.; Ooi, A. T.; Durruthy-Durruthy, R.; Bowman, M.; Famulare, C.; Patel, M. A.; Mendez, P. Single-Cell Mutation Analysis of Clonal Evolution in Myeloid Malignancies. *Nature* **2020**, *587* (7834), 477–482.
- (66) Moran-Crusio, K.; Reavie, L.; Shih, A.; Abdel-Wahab, O.; Ndiaye-Lobry, D.; Lobry, C.; Figueroa, M. E.; Vasanthakumar, A.; Patel, J.; Zhao, X. Tet2 Loss Leads to Increased Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal and Myeloid Transformation. *Cancer cell* **2011**, *20* (1), 11–24.
- (67) Izzo, F.; Lee, S. C.; Poran, A.; Chaligne, R.; Gaiti, F.; Gross, B.; Murali, R. R.; Deochand, S. D.; Ang, C.; Jones, P. W. DNA Methylation Disruption Reshapes the Hematopoietic Differentiation Landscape. *Nature genetics* **2020**, *52* (4), 378–387.
- (68) Nagase, R.; Inoue, D.; Pastore, A.; Fujino, T.; Hou, H.-A.; Yamasaki, N.; Goyama, S.; Saika, M.; Kanai, A.; Sera, Y. Expression of Mutant Asxl1 Perturbs Hematopoiesis and Promotes Susceptibility to Leukemic Transformation. *Journal of Experimental Medicine* **2018**, *215* (6), 1729–1747.
- (69) Fujino, T.; Goyama, S.; Sugiura, Y.; Inoue, D.; Asada, S.; Yamasaki, S.; Matsumoto, A.; Yamaguchi, K.; Isobe, Y.; Tsuchiya, A. Mutant ASXL1 Induces Age-Related Expansion of Phenotypic Hematopoietic Stem Cells through Activation of Akt/MTOR Pathway. *Nature communications* **2021**, *12* (1), 1–20.
- (70) Dai, Y.-J.; Wang, Y.-Y.; Huang, J.-Y.; Xia, L.; Shi, X.-D.; Xu, J.; Lu, J.; Su, X.-B.; Yang, Y.; Zhang, W.-N. Conditional Knockin of Dnmt3a R878H Initiates Acute Myeloid Leukemia with MTOR Pathway Involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2017**, *114* (20), 5237–5242.
- (71) Kim, E.; Ilagan, J. O.; Liang, Y.; Daubner, G. M.; Lee, S. C.-W.; Ramakrishnan, A.; Li, Y.; Chung, Y. R.; Micol, J.-B.; Murphy, M. E. SRSF2 Mutations Contribute to Myelodysplasia by Mutant-Specific Effects on Exon Recognition. *Cancer cell* **2015**, *27* (5), 617–630.
- (72) Kagoya, Y.; Yoshimi, A.; Kataoka, K.; Nakagawa, M.; Kumano, K.; Arai, S.; Kobayashi, H.; Saito, T.; Iwakura, Y.; Kurokawa, M. Positive Feedback between NF- κ B and TNF- α Promotes Leukemia-Initiating Cell Capacity. *The Journal of clinical investigation* **2014**, *124* (2), 528–542.

- (73) Hasselbalch, H. C.; Elvers, M.; Schafer, A. I. The Pathobiology of Thrombosis, Microvascular Disease, and Hemorrhage in the Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* **2021**, *137* (16), 2152–2160. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008109>.
- (74) Jaiswal, S.; Natarajan, P.; Silver, A. J.; Gibson, C. J.; Bick, A. G.; Shvartz, E.; McConkey, M.; Gupta, N.; Gabriel, S.; Ardissino, D.; Baber, U.; Mehran, R.; Fuster, V.; Danesh, J.; Frossard, P.; Saleheen, D.; Melander, O.; Sukhova, G. K.; Neuberg, D.; Libby, P.; Kathiresan, S.; Ebert, B. L. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **2017**, *377* (2), 111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>.
- (75) Jaiswal, S.; Libby, P. Clonal Haematopoiesis: Connecting Ageing and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology* **2020**, *17* (3), 137–144.
- (76) 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**.
- (77) Egyed, M. CHIP Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential, IV. Onko-Kardiológiai Napok Online Továbbképző Kongresszus 2021.
- (78) Egyed, M. Klonális Haematopoiesis Lehetséges Szerepe a Malignus Hematológiai És Kardiovaszkuláris Betegségekben, Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság XXVII. Kongresszusa, Pécs 2019.
- (79) Thiele, J.; Kvasnicka, H. M. Clinicopathological Criteria for Differential Diagnosis of Thrombocythemias in Various Myeloproliferative Disorders. *Semin Thromb Hemost* **2006**, *32* (03), 219–230.
- (80) Georgii, A.; Buhr, T.; Buesche, G.; Kreft, A.; Choritz, H. Classification and Staging of Ph-Negative Myeloproliferative Disorders by Histopathology from Bone Marrow Biopsies. *Leukemia & Lymphoma* **1996**, *22* (sup1), 15–29. <https://doi.org/10.3109/10428199609074357>.
- (81) Moulard, O.; Mehta, J.; Fryzek, J.; Olivares, R.; Iqbal, U.; Mesa, R. A. Epidemiology of Myelofibrosis, Essential Thrombocythemia, and Polycythemia Vera in the European Union. *European Journal of Haematology* **2014**, *92* (4), 289–297. <https://doi.org/10.1111/ejh.12256>.
- (82) Cortelazzo, S.; Viero, P.; Finazzi, G.; D’Emilio, A.; Rodeghiero, F.; Barbui, T. Incidence and Risk Factors for Thrombotic Complications in a Historical Cohort of 100

- Patients with Essential Thrombocythemia. *JCO* **1990**, 8 (3), 556–562. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.3.556>.
- (83) Giona, F.; Teofili, L.; Moleti, M. L.; Martini, M.; Palumbo, G.; Amendola, A.; Mazzucconi, M. G.; Testi, A. M.; Pignoloni, P.; Orlando, S. M.; Capodimonti, S.; Nanni, M.; Leone, G.; Larocca, L. M.; Foà, R. Thrombocythemia and Polycythemia in Patients Younger than 20 Years at Diagnosis: Clinical and Biologic Features, Treatment, and Long-Term Outcome. *Blood* **2012**, 119 (10), 2219–2227. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371328>.
- (84) Randi, M. L.; Geranio, G.; Bertozzi, I.; Micalizzi, C.; Ramenghi, U.; Tucci, F.; Notarangelo, L. D.; Ladogana, S.; Menna, G.; Giordano, P.; Consarino, C.; Farruggia, P.; Zanazzo, G. A.; Fiori, G. M.; Burnelli, R.; Russo, G.; Jankovich, M.; Peroni, E.; Duner, E.; Basso, G.; Fabris, F.; Putti, M. C. Are All Cases of Paediatric Essential Thrombocythaemia Really Myeloproliferative Neoplasms? Analysis of a Large Cohort. *British Journal of Haematology* **2015**, 169 (4), 584–589. <https://doi.org/10.1111/bjh.13329>.
- (85) Murati, A.; Brecqueville, M.; Devillier, R.; Mozziconacci, M.-J.; Gelsi-Boyer, V.; Birnbaum, D. Myeloid Malignancies: Mutations, Models and Management. *BMC Cancer* **2012**, 12 (1), 304. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-304>.
- (86) Mead, A. J.; Mullally, A. Myeloproliferative Neoplasm Stem Cells. *Blood* **2017**, 129 (12), 1607–1616. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-696005>.
- (87) Tefferi, A. Myeloproliferative Neoplasms: A Decade of Discoveries and Treatment Advances. *American Journal of Hematology* **2016**, 91 (1), 50–58. <https://doi.org/10.1002/ajh.24221>.
- (88) 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.
- (89) Kleman, A.; Singavi, A. K.; Michaelis, L. C. Current Challenges in the Management of Essential Thrombocythemia. *Clin Adv Hematol Oncol* **2017**, 15 (10), 773–783.
- (90) Barbui, T.; Thiele, J.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Vannucchi, A. M.; Tefferi, A. The 2016 Revision of WHO Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Clinical and Molecular Advances. *Blood Reviews* **2016**, 30 (6), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.001>.

- (91) 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>.
- (92) Cabagnols, X.; Favale, F.; Pasquier, F.; Messaoudi, K.; Defour, J. P.; Ianotto, J. C.; Marzac, C.; Le Couédic, J. P.; Droin, N.; Chachoua, I.; Favier, R.; Diop, M. K.; Ugo, V.; Casadevall, N.; Debili, N.; Raslova, H.; Bellanné-Chantelot, C.; Constantinescu, S. N.; Bluteau, O.; Plo, I.; Vainchenker, W. Presence of Atypical Thrombopoietin Receptor (MPL) Mutations in Triple-Negative Essential Thrombocythemia Patients. *Blood* **2016**, *127* (3), 333–342. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-661983>.
- (93) Milosevic Feenstra, J. D.; Nivarthi, H.; Gisslinger, H.; Leroy, E.; Rumi, E.; Chachoua, I.; Bagienski, K.; Kubesova, B.; Pietra, D.; Gisslinger, B.; Milanese, C.; Jäger, R.; Chen, D.; Berg, T.; Schalling, M.; Schuster, M.; Bock, C.; Constantinescu, S. N.; Cazzola, M.; Kralovics, R. Whole-Exome Sequencing Identifies Novel MPL and JAK2 Mutations in Triple-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* **2016**, *127* (3), 325–332. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-661835>.
- (94) Cerquozzi, S.; Tefferi, A. Blast Transformation and Fibrotic Progression in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: A Literature Review of Incidence and Risk Factors. *Blood Cancer Journal* **2015**, *5* (11), e366–e366. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.95>.
- (95) Tefferi, A.; Vainchenker, W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies. *Journal of clinical oncology* **2011**, *29* (5), 573–582.
- (96) 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>.
- (97) Swerdlow, S. H.; Campo, E.; Harris, N. L.; Jaffe, E. S.; Pileri, S. A.; Stein, H.; Thiele, J.; Vardiman, J. W. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*; International agency for research on cancer Lyon, 2008; Vol. 2.
- (98) Barbui, T.; Thiele, J.; Passamonti, F.; Rumi, E.; Boveri, E.; Ruggeri, M.; Rodeghiero, F.; d'Amore, E. S.; Randi, M. L.; Bertozzi, I. 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.
- (99) Gisslinger, H. Update on Diagnosis and Management of Essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* **2006**, *32* (04), 430–436.
- (100) Thiele, J.; Kvasnicka, H. M.; Müllauer, L.; Buxhofer-Ausch, V.; Gisslinger, B.; Gisslinger, H. Essential Thrombocythemia versus Early Primary Myelofibrosis: A Multicenter Study to Validate the WHO Classification. *Blood* **2011**, *117* (21), 5710–5718. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-293761>.
- (101) J Thiele; HM Kvasnicka; F Facchetti; V Franco; J van der Walt; A Orazi. European Consensus on Grading Bone Marrow Fibrosis and Assessment of Cellularity. *haematol* **2005**, *90* (8), 1128–1132. <https://doi.org/10.3324/%x>.
- (102) AM Florena; C Tripodo; E Iannitto; R Porcasi; S Ingraio; V Franco. Value of Bone Marrow Biopsy in the Diagnosis of Essential Thrombocythemia. *haematol* **2004**, *89* (8), 911–919. <https://doi.org/10.3324/%x>.
- (103) Gianelli, U.; Vener, C.; Raviele, P. R.; Moro, A.; Savi, F.; Annaloro, C.; Somalvico, F.; Radaelli, F.; Franco, V.; Delilieri, G. L. Essential Thrombocythemia or Chronic Idiopathic Myelofibrosis? A Single-Center Study Based on Hematopoieticbone Marrow Histology. *Leukemia & Lymphoma* **2006**, *47* (9), 1774–1781. <https://doi.org/10.1080/10428190600678975>.
- (104) Kreft, A.; Büsche, G.; Ghalibafian, M.; Buhr, T.; Fischer, T.; Kirkpatrick, C. J. The Incidence of Myelofibrosis in Essential Thrombocythaemia, Polycythaemia Vera and Chronic Idiopathic Myelofibrosis: A Retrospective Evaluation of Sequential Bone Marrow Biopsies. *Acta Haematologica* **2005**, *113* (2), 137–143. <https://doi.org/10.1159/000083452>.
- (105) Thiele, J.; Kvasnicka, H. M. The 2008 WHO Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports* **2009**, *4* (1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s11899-009-0005-6>.
- (106) Finazzi, G.; Harrison, C. Essential Thrombocythemia. *Seminars in Hematology* **2005**, *42* (4), 230–238. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.05.022>.
- (107) Harrison, C. N.; Green, A. R. Essential Thrombocythemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* **2003**, *17* (5), 1175–1190. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00082-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00082-0).

- (108) Carobbio, A.; Thiele, J.; Passamonti, F.; Rumi, E.; Ruggeri, M.; Rodeghiero, F.; Randi, M. L.; Bertozzi, I.; Vannucchi, A. M.; Antonioli, E.; Gisslinger, H.; Buxhofer-Ausch, V.; Finazzi, G.; Gangat, N.; Tefferi, A.; Barbui, T. Risk Factors for Arterial and Venous Thrombosis in WHO-Defined Essential Thrombocythemia: An International Study of 891 Patients. *Blood* **2011**, *117* (22), 5857–5859. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-339002>.
- (109) Elliott, M. A.; Tefferi, A. Thrombosis and Haemorrhage in Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia. *British Journal of Haematology* **2005**, *128* (3), 275–290. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05277.x>.
- (110) Finazzi, G.; Carobbio, A.; Thiele, J.; Passamonti, F.; Rumi, E.; Ruggeri, M.; Rodeghiero, F.; Randi, M. L.; Bertozzi, I.; Vannucchi, A. M.; Antonioli, E.; Gisslinger, H.; Buxhofer-Ausch, V.; Gangat, N.; Rambaldi, A.; Tefferi, A.; Barbui, T. Incidence and Risk Factors for Bleeding in 1104 Patients with Essential Thrombocythemia or Prefibrotic Myelofibrosis Diagnosed According to the 2008 WHO Criteria. *Leukemia* **2012**, *26* (4), 716–719. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.258>.
- (111) Francesco Passamonti; Elisa Rumi; Luca Arcaini; Emanuela Boveri; Chiara Elena; Daniela Pietra; Sabrina Boggi; Cesare Astori; Paolo Bernasconi; Marzia Varettoni; Ercole Brusamolino; Cristiana Pascutto; Mario Lazzarino. Prognostic Factors for Thrombosis, Myelofibrosis, and Leukemia in Essential Thrombocythemia: A Study of 605 Patients. *haematol* **2008**, *93* (11), 1645–1651. <https://doi.org/10.3324/haematol.13346>.
- (112) Kiladjian, J.-J.; Cervantes, F.; Leebeek, F. W. G.; Marzac, C.; Cassinat, B.; Chevret, S.; Cazals-Hatem, D.; Plessier, A.; Garcia-Pagan, J.-C.; Murad, S. D.; Raffa, S.; Janssen, H. L. A.; Gardin, C.; Cereja, S.; Tonetti, C.; Giraudier, S.; Condat, B.; Casadevall, N.; Fenaux, P.; Valla, D. C. The Impact of JAK2 and MPL Mutations on Diagnosis and Prognosis of Splanchnic Vein Thrombosis: A Report on 241 Cases. *Blood* **2008**, *111* (10), 4922–4929. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-125328>.
- (113) JH Smalberg; SD Murad; E Braakman; PJ Valk; HL Janssen; FW Leebeek. Myeloproliferative Disease in the Pathogenesis and Survival of Budd-Chiari Syndrome. *haematol* **2006**, *91* (12), 1712–1713. <https://doi.org/10.3324/%x>.
- (114) Donadini, M. P.; Dentali, F.; Ageno, W. Splanchnic Vein Thrombosis: New Risk Factors and Management. *Thrombosis Research* **2012**, *129*, S93–S96.

- (115) Jensen, M. K.; De Nully Brown, P.; Nielsen, O. J.; Hasselbalch, H. C. Incidence, Clinical Features and Outcome of Essential Thrombocythaemia in a Well Defined Geographical Area. *European Journal of Haematology* **2000**, *65* (2), 132–139. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2000.90236.x>.
- (116) Barbui, T.; Vannucchi, A. M.; Buxhofer-Ausch, V.; De Stefano, V.; Betti, S.; Rambaldi, A.; Rumi, E.; Ruggeri, M.; Rodighiero, F.; Randi, M. L.; Bertozzi, I.; Gisslinger, H.; Finazzi, G.; Carobbio, A.; Thiele, J.; Passamonti, F.; Falcone, C.; Tefferi, A. Practice-Relevant Revision of Ipset-Thrombosis Based on 1019 Patients with WHO-Defined Essential Thrombocythemia. *Blood* **2015**, *126* (23), 4055. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4055.4055>.
- (117) Murphy, S.; Peterson, P.; Iland, H.; Laszlo, J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with Essential Thrombocythemia: A Final Report on Diagnostic Criteria, Survival, and Leukemic Transition by Treatment. *Semin Hematol* **1997**, *34* (1), 29–39.
- (118) Tefferi, A.; Murphy, S. Current Opinion in Essential Thrombocythemia: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Blood Reviews* **2001**, *15* (3), 121–131. <https://doi.org/10.1054/blre.2001.0158>.
- (119) Tefferi, A.; Barbui, T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *American Journal of Hematology* **2015**, *90* (2), 162–173. <https://doi.org/10.1002/ajh.23895>.
- (120) Passamonti, F.; Thiele, J.; Girodon, F.; Rumi, E.; Carobbio, A.; Gisslinger, H.; Kvasnicka, H. M.; Ruggeri, M.; Randi, M. L.; Gangat, N.; Vannucchi, A. M.; Gianatti, A.; Gisslinger, B.; Müllauer, L.; Rodeghiero, F.; d'Amore, E. S. G.; Bertozzi, I.; Hanson, C. A.; Boveri, E.; Marino, F.; Maffioli, M.; Caramazza, D.; Antonioli, E.; Carrai, V.; Buxhofer-Ausch, V.; Pascutto, C.; Cazzola, M.; Barbui, T.; Tefferi, A. A Prognostic Model to Predict Survival in 867 World Health Organization–Defined Essential Thrombocythemia at Diagnosis: A Study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* **2012**, *120* (6), 1197–1201. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-403279>.
- (121) Rumi, E.; Cazzola, M. Diagnosis, Risk Stratification, and Response Evaluation in Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* **2017**, *129* (6), 680–692. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-695957>.

- (122) 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>.
- (123) 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>.
- (124) 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>.
- (125) Tefferi, A.; Vannucchi, A. M.; Barbui, T. Essential Thrombocythemia Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* **2018**, *8* (1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0041-8>.
- (126) Buntenkötter, K.; Osmers, M.; Schenk, I.; Schänzer, W.; Machnik, M.; Düe, M.; Kietzmann, M. Pharmacokinetics and in Vitro Efficacy of Salicylic Acid after Oral Administration of Acetylsalicylic Acid in Horses. *BMC Veterinary Research* **2017**, *13* (1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0955-1>.
- (127) Schrör, K. Aspirin and Platelets: The Antiplatelet Action of Aspirin and Its Role in Thrombosis Treatment and Prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* **2008**, *23* (04), 349–356.
- (128) Gyires, K.; Fürst, Z. *A Farmakológia Alapjai*; Medicina, 2011.
- (129) Guida, L.; Annunziata, M.; Passaro, I.; Buonaiuto, C.; Rullo, R.; Tetè, S.; Della Ragione, F.; Oliva, A. Acetylsalicylic Acid Inhibits Proliferation of Human Bone Marrow Stromal Cells and Matrix Mineralization. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2008**, *21* (4), 921–928. <https://doi.org/10.1177/039463200802100416>.
- (130) Shirota, T.; Ikegami, T.; Sugiyama, S.; Kubota, K.; Shimizu, A.; Ohno, Y.; Mita, A.; Urata, K.; Nakazawa, Y.; Kobayashi, A.; Iwaya, M.; Miyagawa, S. Successful Living Donor Liver Transplantation for Acute Liver Failure after Acetylsalicylic Acid Overdose. *Clinical Journal of Gastroenterology* **2015**, *8* (2), 97–102. <https://doi.org/10.1007/s12328-015-0553-3>.

- (131) Gault, M.; Barrett, B. Analgesic Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* **1998**, *32* (3), 351–360. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740150>.
- (132) Gwilt, P. R.; Tracewell, W. G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea. *Clinical Pharmacokinetics* **1998**, *34* (5), 347–358. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834050-00002>.
- (133) Yarbrow, J. Mechanism of Action of Hydroxyurea. *Semin Oncol* **1992**, *19* (3 Suppl 9), 1–10.
- (134) Santos, J. L.; Bosquesi, P. L.; Almeida, A. E.; Chin, C. M.; Varanda, E. A. Mutagenic and Genotoxic Effect of Hydroxyurea. *Int J Biomed Sci* **2011**, *7* (4), 263–267.
- (135) Oliveira, E. A. M. de; Boy, K. de A.; Santos, A. P. P.; Machado, C. da S.; Velloso-Rodrigues, C.; Gerheim, P. S. A. S.; Mendonça, L. M. Evaluation of Hydroxyurea Genotoxicity in Patients with Sickle Cell Disease. *einstein (São Paulo)* **2019**, *17*. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4742.
- (136) Timson, J. Hydroxyurea. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* **1975**, *32* (2), 115–131. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(75\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0165-1110(75)90002-0).
- (137) Tefferi, A. Is Hydroxyurea Leukemogenic in Essential Thrombocythemia? *Blood* **1998**, *92* (4), 1459–1461. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.4.1459>.
- (138) Jinna, S.; Khandhar, P. B. Hydroxyurea Toxicity. **2022**.
- (139) Quattrone, F.; Dini, V.; Barbanera, S.; Zerbinati, N.; Romanelli, M. Cutaneous Ulcers Associated with Hydroxyurea Therapy. *Journal of Tissue Viability* **2013**, *22* (4), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2013.08.002>.
- (140) Shalihin, S.; Harun, Z.; Osman, I. Non-Specific Skin Purpura. *Malays Fam Physician* **2018**, *13* (2), 39–41.
- (141) Kwong, Y. L. Hydroxyurea-Induced Nail Pigmentation. *Journal of the American Academy of Dermatology* **1996**, *35* (2), 275–276.
- (142) Galaup, A.; Paci, A. Pharmacology of Dimethanesulfonate Alkylating Agents: Busulfan and Treosulfan. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2013**, *9* (3), 333–347. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.737319>.
- (143) Chen, X.; Liang, M.; Wang, D. Progress on the Study of the Mechanism of Busulfan Cytotoxicity. *Cytotechnology* **2018**, *70* (2), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s10616-018-0189-5>.
- (144) Morales-Ramírez, P.; Miranda-Pasaye, S.; Cruz-Vallejo, V. L.; Vallarino-Kelly, T.; Mendiola-Cruz, M. T. Kinetic of Genotoxic Expression in the Pharmacodynamics of

- Busulfan. *Archives of Medical Research* **2006**, *37* (3), 316–321.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.06.014>.
- (145) Buggia, I.; Locatelli, F.; Regazzi, M. B.; Zecca, M. Busulfan. *Ann Pharmacother* **1994**, *28* (9), 1055–1062. <https://doi.org/10.1177/106002809402800911>.
- (146) Bethesda, L. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* **2012**.
- (147) Hehlmann, R.; Heimpel, H.; Kolb, H. J.; Heinze, B.; Hochhaus, A.; Griesshammer, M.; Pralle, H.; Queisser, W. P. D.; Essers, U.; Falge, C.; Bergmann, L.; Queisser, U.; Meyer, P.; Schmitz, N.; Wickramanayake, P. D.; Walther, F.; Westerhausen, M.; Kleeberg, U. R.; Heilein, A.; Käbisch, A.; Heiss, F.; Zimmermann, R.; Meuret, G.; Tichelli, A.; Berdel, W. E.; Tigges, F.-J.; Eimermacher, H.; Schmid, L.; Zankovich, R.; Thiele, J.; Löffler, H.; v. Wussow, P.; Buhr, T.; Georgii, A.; Hossfeld, D. K.; Ansari, H.; Hasford, J.; German CML Study Group. The German CML Study, Comparison of Busulfan vs. Hydroxyurea vs. Interferon Alpha and Establishment of Prognostic Score 1. *Leukemia & Lymphoma* **1993**, *11* (sup1), 159–168.
<https://doi.org/10.3109/10428199309047880>.
- (148) Lippmann, M. Pulmonary Reactions to Drugs. *Med Clin North Am* **1977**, *61* (6), 1353–1367. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)31266-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)31266-4).
- (149) Bishop, J. B.; Wassom, J. S. Toxicological Review of Busulfan (Myleran). *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* **1986**, *168* (1), 15–45.
[https://doi.org/10.1016/0165-1110\(86\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0165-1110(86)90020-5).
- (150) Pearl, M. Busulf an Lung. *American Journal of Diseases of Children* **1977**, *131* (6), 650–652. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1977.02120190044009>.
- (151) Briere, J.; Guilmin, F. Management of Patients with Essential Thrombocythemia: Current Concepts and Perspectives. *Pathologie Biologie* **2001**, *49* (2), 178–183.
[https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(00\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(00)00026-2).
- (152) Tefferi, A.; Silverstein, M. N.; Pettitt, R. M.; Mesa, R. A.; Solberg, L. A. Anagrelide as a New Platelet-Lowering Agent in Essential Thrombocythemia: Mechanism of Action, Efficacy, Toxicity, Current Indications. *Semin Thromb Hemost* **2008**, *23* (04), 379–383.
- (153) Mazur, E.; Rosmarin, A.; Sohl, P.; Newton, J.; Narendran, A. Analysis of the Mechanism of Anagrelide-Induced Thrombocytopenia in Humans. *Blood* **1992**, *79* (8), 1931–1937. <https://doi.org/10.1182/blood.V79.8.1931.1931>.

- (154) Oertel, M. D. Anagrelide, a Selective Thrombocytopenic Agent. *American Journal of Health-System Pharmacy* **1998**, *55* (19), 1979–1986. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.19.1979>.
- (155) Gillespie, E. Anagrelide: A Potent and Selective Inhibitor of Platelet Cyclic AMP Phosphodiesterase Enzyme Activity. *Biochemical Pharmacology* **1988**, *37* (14), 2866–2868. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90054-8).
- (156) Erusalimsky, J. D.; Hong, Y.; Franklin, R. Is the Platelet Lowering Activity of Anagrelide Mediated by Its Major Metabolite 2-Amino-5,6-Dichloro-3,4-Dihydroquinazoline (RL603)? *Experimental Hematology* **2002**, *30* (7), 625–626. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(02\)00870-6](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(02)00870-6).
- (157) Mancini, E.; Sanjuan-Pla, A.; Luciani, L.; Moore, S.; Grover, A.; Zay, A.; Rasmussen, K. D.; Luc, S.; Bilbao, D.; O’Carroll, D.; Jacobsen, S. E.; Nerlov, C. FOG-1 and GATA-1 Act Sequentially to Specify Definitive Megakaryocytic and Erythroid Progenitors. *The EMBO Journal* **2012**, *31* (2), 351–365. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.390>.
- (158) Wang, X.; Crispino, J. D.; Letting, D. L.; Nakazawa, M.; Poncz, M.; Blobel, G. A. Control of Megakaryocyte-Specific Gene Expression by GATA-1 and FOG-1: Role of Ets Transcription Factors. *The EMBO Journal* **2002**, *21* (19), 5225–5234. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf527>.
- (159) Cornet, N.; Vialard, F.; Mir, O.; Berveiller, P. Is Anagrelide Safe during Pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **2017**, *46* (9), 697–699. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.08.005>.
- (160) Gisslinger, H.; Gotic, M.; Holowiecki, J.; Penka, M.; Thiele, J.; Kvasnicka, H.-M.; Kralovics, R.; Petrides, P. E.; for all members of the ANAHYDRET Study Group. Anagrelide Compared with Hydroxyurea in WHO-Classified Essential Thrombocythemia: The ANAHYDRET Study, a Randomized Controlled Trial. *Blood* **2013**, *121* (10), 1720–1728. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443770>.
- (161) 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>.

- (162) Samuelson, B.; Chai-Adisaksopha, C.; Garcia, D. Anagrelide Compared with Hydroxyurea in Essential Thrombocythemia: A Meta-Analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* **2015**, *40* (4), 474–479. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1218-2>.
- (163) 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. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09615-0>.
- (164) Gresser, I. Wherefore Interferon? *Journal of Leukocyte Biology* **1997**, *61* (5), 567–574. <https://doi.org/10.1002/jlb.61.5.567>.
- (165) Yacoub, A.; Mascarenhas, J.; Kosiorek, H.; Prchal, J. T.; Berenzon, D.; Baer, M. R.; Ritchie, E.; Silver, R. T.; Kessler, C.; Winton, E.; Finazzi, M. C.; Rambaldi, A.; Vannucchi, A. M.; Leibowitz, D.; Rondelli, D.; Arcasoy, M. O.; Catchatourian, R.; Vadakara, J.; Rosti, V.; Hexner, E.; Kremyanskaya, M.; Sandy, L.; Tripodi, J.; Najfeld, V.; Farnoud, N.; Papaemmanuil, E.; Salama, M.; Singer-Weinberg, R.; Rampal, R.; Goldberg, J. D.; Barbui, T.; Mesa, R.; Dueck, A. C.; Hoffman, R. Pegylated Interferon Alfa-2a for Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia Resistant or Intolerant to Hydroxyurea. *Blood* **2019**, *134* (18), 1498–1509. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000428>.
- (166) Ivashkiv, L. B.; Donlin, L. T. Regulation of Type I Interferon Responses. *Nature Reviews Immunology* **2014**, *14* (1), 36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
- (167) Yamagami, M.; Otsuka, M.; Kishikawa, T.; Sekiba, K.; Seimiya, T.; Tanaka, E.; Suzuki, T.; Ishibashi, R.; Ohno, M.; Koike, K. ISGF3 with Reduced Phosphorylation Is Associated with Constitutive Expression of Interferon-Induced Genes in Aging Cells. *npj Aging and Mechanisms of Disease* **2018**, *4* (1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41514-018-0030-6>.
- (168) Schneider, W. M.; Chevillotte, M. D.; Rice, C. M. Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses. *Annu Rev Immunol* **2014**, *32*, 513–545. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>.
- (169) Tiefenbrun N; Melamed D; Levy N; Resnitzky D; Hoffman I; Reed S I; Kimchi A. Alpha Interferon Suppresses the Cyclin D3 and Cdc25A Genes, Leading to a Reversible G0-like Arrest. *Molecular and Cellular Biology* **1996**, *16* (7), 3934–3944. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.7.3934>.

- (170) Zhang, K. R.; Kumar, R. Interferon- α Inhibits Cyclin E- and Cyclin D1-Dependent CDK-2 Kinase Activity Associated with RB Protein and E2F in Daudi Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1994**, *200* (1), 522–528. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1479>.
- (171) 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.
- (172) 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. <https://doi.org/10.1159/000068494>.
- (173) Muus, P.; Egyed, M.; Beksac, M.; Labar, B.; Indrak, K.; Dardenne, M.; Suciu, 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. In *Blood*; AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA, 1999; Vol. 94, pp 277B-277B.
- (174) Wong, S.; Kaita, K.; Gauthier, T.; Jones, S.; Minuk, G. A Comparative Trial of Recombinant Interferon Alpha 2A versus Alpha 2 Beta on Myelosuppression in Healthy Adult Volunteers. *Hepatology* **1996**, *43* (7), 301–305.
- (175) Ronnblom, L. The Importance of the Type I Interferon System in Autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* **2016**, *34* (4 Suppl 98), 21–24.
- (176) Le Corguillé, M.; Pochmalicki, G.; Eugène, C. Complications Cardiovasculaires de l'interféron-Alpha. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2007**, *31* (12), 1081–1084. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(07\)78339-2](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(07)78339-2).
- (177) Phillips, T. Interferon-Alpha Induces Renal Dysfunction and Injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **1996**, *5* (4), 380–383. <https://doi.org/10.1097/00041552-199607000-00016>.
- (178) Debien, C.; De Chouly De Lenclave, M. B.; Foutrein, P.; Bailly, D. Alpha-Interferon and Mental Disorders. *Encephale* **2001**, *27* (4), 308–317.
- (179) Borden, E.; Parkinson, D. A Perspective on the Clinical Effectiveness and Tolerance of Interferon-Alpha. *Semin Oncol* **1998**, *25* (1 Suppl 1), 3–8.
- (180) 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.; Egyed,

- M.; 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 Ropoginterferon Alfa-2b. *Leukemia* **2022**, *36* (5), 1408–1411. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01528-x>.
- (181) 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 Ropoginterferon 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152328>.
- (182) 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.; Lazaroiu, 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. Ropoginterferon 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30236-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30236-4).
- (183) 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. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1839050>.
- (184) Bewersdorf, J. P.; Giri, S.; Wang, R.; Podoltsev, N.; Williams, R. T.; Tallman, M. S.; Rampal, R. K.; Zeidan, A. M.; Stahl, M. Interferon Alpha Therapy in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera—a Systematic Review and Meta-Analysis. *Leukemia* **2021**, *35* (6), 1643–1660. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01020-4>.

- (185) Soret, J.; Cassinat, B.; Chevret, S.; Dosquet, C.; Giraudier, S.; Verger, E.; Maslah, N.; Parquet, N.; Chomienne, C.; Kiladjian, J.-J. Outcomes of Patients with Myeloproliferative Neoplasms (MPN) after Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation. *Blood* **2016**, *128* (22), 3106. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.3106.3106>.
- (186) Yoshida, Y.; Katsurada, T.; Nakabou, Y.; Kawabata, H. Efficacy of Interferon-Alpha in Essential Thrombocythemia during Pregnancy. *Annals of hematology* **2017**, *96* (5), 877.
- (187) Sakai, K.; Ueda, A.; Hasegawa, M.; Ueda, Y. Efficacy and Safety of Interferon Alpha for Essential Thrombocythemia during Pregnancy: Two Cases and a Literature Review. *International Journal of Hematology* **2018**, *108* (2), 203–207. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2397-8>.
- (188) Egyed, M.; Illés, Á. Development and Validation of an International Prognostic. *Hematológia–Transzfuziológia* **2018**, No. 51 (1), 5–14.
- (189) Steurer, M.; Gastl, G.; Jędrzejczak, W.-W.; Pytlik, R.; Lin, W.; Schlögl, E.; Gisslinger, H. Anagrelide for Thrombocytosis in Myeloproliferative Disorders. *Cancer* **2004**, *101* (10), 2239–2246. <https://doi.org/10.1002/cncr.20646>.
- (190) Tefferi, A.; Barbui, T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings* **2015**, *90* (9), 1283–1293. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.014>.
- (191) Libby, P.; Ebert, B. L. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). *Circulation* **2018**, *138* (7), 666–668. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034392>.
- (192) Steensma, D. P. Clinical Consequences of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Hematology* **2018**, *2018* (1), 264–269. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.264>.
- (193) Buscarlet, M.; Provost, S.; Zada, Y. F.; Bourgoin, V.; Mollica, L.; Dubé, M.-P.; Busque, L. Lineage Restriction Analyses in CHIP Indicate Myeloid Bias for TET2 and Multipotent Stem Cell Origin for DNMT3A. *Blood* **2018**, *132* (3), 277–280. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-829937>.
- (194) 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.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.04.016>.
- (195) Ciftciler, R.; Aksu, S.; Malkan, U. Y.; Buyukasik, Y.; Haznedaroglu, I. C. Fibrosis Development, Leukemic Transformation and Secondary Malignancies Complicating the Clinical Course of Essential Thrombocythemia. **2019**.
- (196) Ejerblad, E.; Kvasnicka, H. M.; Thiele, J.; Andreasson, B.; Björkholm, M.; Löfvenberg, E.; Markevörn, B.; Merup, M.; Nilsson, L.; Palmblad, J.; Samuelsson, J.; Birgegård, G. Diagnosis According to World Health Organization Determines the Long-Term Prognosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms Treated with Anagrelide: Results of a Prospective Long-Term Follow-Up. *Hematology* **2013**, *18* (1), 8–13.
<https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000023>.
- (197) 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.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13156>.
- (198) Cuthbert, D.; Stein, B. L. Therapy-Associated Leukemic Transformation in Myeloproliferative Neoplasms – What Do We Know? *Best Practice & Research Clinical Haematology* **2019**, *32* (1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.02.004>.
- (199) Björkholm, M.; Derolf, Å. R.; Hultcrantz, M.; Kristinsson, S. Y.; Ekstrand, C.; Goldin, L. R.; Andreasson, B.; Birgegård, G.; Linder, O.; Malm, C.; Markevörn, B.; Nilsson, L.; Samuelsson, J.; Granath, F.; Landgren, O. Treatment-Related Risk Factors for Transformation to Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Oncol* **2011**, *29* (17), 2410–2415.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.7542>.
- (200) 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>.
- (201) Tefferi, A.; Betti, S.; Barraco, D.; Mudireddy, M.; Shah, S.; Hanson, C. A.; Ketterling, R. P.; Pardanani, 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>.
- (202) Tefferi, A.; Wassie, E. A.; Lasho, T. L.; Finke, C.; Belachew, A. A.; Ketterling, R. P.; Hanson, C. A.; Pardanani, 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>.
- (203) Dameshek, W. Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood* **1951**, 6 (4), 372–375.
- (204) Ma, X.; Vanasse, G.; Cartmel, B.; Wang, Y.; Selinger, H. A. Prevalence of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *American Journal of Hematology* **2008**, 83 (5), 359–362. <https://doi.org/10.1002/ajh.21129>.
- (205) Panani, A. D. Cytogenetic Findings in Untreated Patients with Essential Thrombocythemia. *in vivo* **2006**, 20 (3), 381–384.
- (206) Hirose, Y.; Masaki, Y.; Sugai, S. Leukemic Transformation with Trisomy 8 in Essential Thrombocythemia: A Report of Four Cases. *European Journal of Haematology* **2002**, 68 (2), 112–116. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.01601.x>.
- (207) Egyed, M.; Illés, Á. Aktualitások Az Essentialis Thrombocythaemia Diagnosztikájában És Terápiájában. *Hematológia–Transzfuziológia* **2018**, 51 (1), 5–14. <https://doi.org/10.1556/2068.2018.51.1.2>.
- (208) Egyed, M.; Árpád, I.; Judit, D.; Lajos, H.; Adam, K.; Miklos, U.; Péter, D. Iron Deficiency Significantly Contributes to Thrombotic Risk and to the Risk of Myelofibrotic Transformation in PV and ET Patients. *Blood* **2015**, 126 (23), 5182. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5182.5182>.
- (209) Forejtníková, H.; Vieillevoye, M.; Zermati, Y.; Lambert, M.; Pellegrino, R. M.; Guihard, S.; Gaudry, M.; Camaschella, C.; Lacombe, C.; Roetto, A.; Mayeux, P.; Verdier, F. Transferrin Receptor 2 Is a Component of the Erythropoietin Receptor Complex and Is Required for Efficient Erythropoiesis. *Blood* **2010**, 116 (24), 5357–5367. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281360>.
- (210) Tefferi, A. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2013 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology* **2013**, 88 (6), 507–516. <https://doi.org/10.1002/ajh.23417>.

- (211) Barbui, T.; Finazzi, M. C.; Finazzi, G. Front-Line Therapy in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Blood Reviews* **2012**, *26* (5), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.06.002>.
- (212) Barbui, T.; Barosi, G.; Birgegard, G.; Cervantes, F.; Finazzi, G.; Griesshammer, M.; Harrison, C.; Hasselbalch, H. C.; Hehlmann, R.; Hoffman, R.; Kiladjian, J.-J.; Kröger, N.; Mesa, R.; McMullin, M. F.; Pardanani, A.; Passamonti, F.; Vannucchi, A. M.; Reiter, A.; Silver, R. T.; Verstovsek, S.; Tefferi, A. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* **2011**, *29* (6), 761–770. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8436>.
- (213) 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30558-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30558-7).
- (214) 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. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3365-y>.
- (215) 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139281>.
- (216) Tefferi, A.; Vannucchi, A. M.; Barbui, T. Polycythemia Vera Treatment Algorithm 2018. *Blood cancer journal* **2018**, *8* (1), 3.
- (217) Tefferi, A.; Vannucchi, A. M.; Barbui, T. Polycythemia Vera: Historical Oversights, Diagnostic Details, and Therapeutic Views. *Leukemia* **2021**, *35* (12), 3339–3351. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01401-3>.

- (218) 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.
- (219) 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* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1111/ejh.13992>.
- (220) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; Egyed, M.; Dulicek, P.; Illes, A.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L. S196: Ropoginterferon Alfa-2B Achieves Patient-Specific Treatment Goals in Polycythemia Vera: Final Results from the PROUD-PV/CONTINUATION-PV Studies. *HemaSphere* **2022**, *6*, 97–98.
- (221) 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 Ropoginterferon Alfa-2b Treatment in Patients with Low-Risk and High-Risk Polycythemia Vera (PV). *Blood* **2022**, *140* (Supplement 1), 9663–9664.
- (222) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva-Kyuchukova, L.; Egyed, M.; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Pylypenko, H.; Sivcheva, L. PS1457 Maintenance of Response in Long-Term Treatment with Ropoginterferon Alfa-2B (BESREMI®) VS. Hydroxyurea in Polycythemia Vera Patients (Proud/Continuation-PV Phase III Trials). *HemaSphere* **2019**, *3* (S1), 670–671.
- (223) 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 Ropoginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study. *Blood* **2019**, *134*, 553.
- (224) Gisslinger, H.; Klade, C.; Georgiev, P.; Krochmalczyk, D.; Gercheva, L.; Egyed, M.; Rossiev, V.; Dulicek, P.; Illés, Á.; Pylypenko, H. Ropoginterferon 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.

- (225) Tefferi, A.; Guglielmelli, P.; Lasho, T. L.; Gangat, N.; Ketterling, R. P.; Pardanani, A.; Vannucchi, A. M. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *JCO* **2018**, *36* (17), 1769–1770. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9867>.
- (226) Cervantes, F.; Dupriez, B.; Pereira, A.; Passamonti, F.; Reilly, J. T.; Morra, E.; Vannucchi, A. M.; Mesa, R. A.; Demory, J.-L.; Barosi, G.; Rumi, E.; Tefferi, A. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>.
- (227) Passamonti, F.; Cervantes, F.; Vannucchi, A. M.; Morra, E.; Rumi, E.; Pereira, A.; Guglielmelli, P.; Pungolino, E.; Caramella, M.; Maffioli, M.; Pascutto, C.; Lazzarino, M.; Cazzola, M.; Tefferi, A. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>.
- (228) Guglielmelli, P.; Lasho, T. L.; Rotunno, G.; Mudireddy, M.; Mannarelli, C.; Nicolosi, M.; Pacilli, A.; Pardanani, A.; Rumi, E.; Rosti, V.; Hanson, C. A.; Mannelli, F.; Ketterling, R. P.; Gangat, N.; Rambaldi, A.; Passamonti, F.; Barosi, G.; Barbui, T.; Cazzola, M.; Vannucchi, A. M.; Tefferi, A. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *JCO* **2018**, *36* (4), 310–318. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4886>.
- (229) Passamonti, F.; Giorgino, T.; Mora, B.; Guglielmelli, P.; Rumi, E.; Maffioli, M.; Rambaldi, A.; Caramella, M.; Komrokji, R.; Gotlib, J.; Kiladjian, J. J.; Cervantes, F.; Devos, T.; Palandri, F.; De Stefano, V.; Ruggeri, M.; Silver, R. T.; Benevolo, G.; Albano, F.; Caramazza, D.; Merli, M.; Pietra, D.; Casalone, R.; Rotunno, G.; Barbui, T.; Cazzola, M.; Vannucchi, A. M. A Clinical-Molecular Prognostic Model to Predict Survival in Patients with Post Polycythemia Vera and Post Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. *Leukemia* **2017**, *31* (12), 2726–2731. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.169>.
- (230) Passamonti, F. Stem Cell Transplant in MF: It's Time to Personalize. *Blood* **2019**, *133* (20), 2118–2120. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-03-900860>.
- (231) Kröger, N.; Giorgino, T.; Scott, B. L.; Ditschkowski, M.; Alchalby, H.; Cervantes, F.; Vannucchi, A.; Cazzola, M.; Morra, E.; Zabelina, T.; Maffioli, M.; Pereira, A.; Beelen,

- D.; Deeg, H. J.; Passamonti, F. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-608315>.
- (232) Gowin, K.; Ballen, K.; Ahn, K. W.; Hu, Z.-H.; Ali, H.; Arcasoy, M. O.; Devlin, R.; Coakley, M.; Gerds, A. T.; Green, M.; Gupta, V.; Hobbs, G.; Jain, T.; Kandarpa, M.; Komrokji, R.; Kuykendall, A. T.; Lubber, K.; Masarova, L.; Michaelis, L. C.; Patches, S.; Pariser, A. C.; Rampal, R.; Stein, B.; Talpaz, M.; Verstovsek, S.; Wadleigh, M.; Agrawal, V.; Aljurf, M.; Angel Diaz, M.; Avalos, B. R.; Bacher, U.; Bashey, A.; Beitinjaneh, A. M.; Cerny, J.; Chhabra, S.; Copelan, E.; Cutler, C. S.; DeFilipp, Z.; Gadalla, S. M.; Ganguly, S.; Grunwald, M. R.; Hashmi, S. K.; Kharfan-Dabaja, M. A.; Kindwall-Keller, T.; Kröger, N.; Lazarus, H. M.; Liesveld, J. L.; Litzow, M. R.; Marks, D. I.; Nathan, S.; Nishihori, T.; Olsson, R. F.; Pawarode, A.; Rowe, J. M.; Savani, B. N.; Savoie, M. L.; Seo, S.; Solh, M.; Tamari, R.; Verdonck, L. F.; Yared, J. A.; Alyea, E.; Popat, U.; Sobecks, R.; Scott, B. L.; Nakamura, R.; Mesa, R.; Saber, W. Survival Following Allogeneic Transplant in Patients with Myelofibrosis. *Blood Advances* **2020**, *4* (9), 1965–1973. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001084>.
- (233) Hernández-Boluda, J.-C.; Pereira, A.; Alvarez-Larran, A.; Martín, A.-A.; Benzaquen, A.; Aguirre, L.; Mora, E.; González, P.; Mora, J.; Dorado, N.; Sampol, A.; García-Gutiérrez, V.; López-Godino, O.; Fox, M.-L.; Reguera, J. L.; Pérez-Encinas, M.; Pascual, M.-J.; Xicoy, B.; Parody, R.; González-Pinedo, L.; Español, I.; Avendaño, A.; Correa, J.-G.; Vallejo, C.; Jurado, M.; García-Cadenas, I.; Osorio, S.; Durán, M.-A.; Sánchez-Guijo, F.; Cervantes, F.; Piñana, J.-L. Predicting Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Myelofibrosis: Performance of the Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) and Development of a New Prognostic Model. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2020**, *26* (12), 2237–2244. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.022>.
- (234) Tefferi, A. Primary Myelofibrosis: 2021 Update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American journal of hematology* **2021**, *96* (1), 145–162.
- (235) Barbui, T.; Tefferi, A.; Vannucchi, A. M.; Passamonti, F.; Silver, R. T.; Hoffman, R.; Verstovsek, S.; Mesa, R.; Kiladjan, J.-J.; Hehlmann, R.; Reiter, A.; Cervantes, F.; Harrison, C.; Mc Mullin, M. F.; Hasselbalch, H. C.; Koschmieder, S.; Marchetti, M.; Bacigalupo, A.; Finazzi, G.; Kroeger, N.; Griesshammer, M.; Birgegard, G.; Barosi, G. Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Revised

- Management Recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* **2018**, 32 (5), 1057–1069. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1>.
- (236) 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.
- (237) Egyed, M. Daganatos Betegek Anaemiája. *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA* **2007**, 40 (4), 325–330.
- (238) Egyed, M. Az Idült Betegségekhez Társuló Anaemiák Okai És Kezelési Lehetőségei. *LEGE ARTIS MEDICINAE* **2009**, 19 (3), 177-182 (2009).
- (239) Egyed, M. Vasanyagcsere, Ahogy Ma Látjuk. *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA* **2007**, 40 (1), 9–12.
- (240) Kellner, S. V.; Kellner, Á.; Haragh, A.; Dombi, P.; Karádi, É.; Rajnics, P.; Kollár, B.; Alizadeh, H.; Ghosh, M.; Liposits, A. Low Mean Cell Hemoglobin Is a Reliable Marker for Iron Deficiency Screening. *Orvosi Hetilap* **2016**, 157 (1), 35–38.
- (241) Egyed, M. A Vasanyagcsere Klinikai Vonatkozásai, Vashiány, Haemochromatosis. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* **2008**, 61 (Klnsz), 6–11.
- (242) Egyed, M. *A Vasanyagcsere És Betegségei*; Semmelweis Kiadó: Budapest, 2007.
- (243) Egyed, M. A Vasanyagcsere Szabályozása, Hepsidinexpresszió Fiziológiás És Pathológiás Körülmények Között. *HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA* **2021**, 54 (1), 38–46.
- (244) 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.
- (245) Verstovsek, S.; Mesa, R. A.; Gotlib, J.; Levy, R. S.; Gupta, V.; DiPersio, J. F.; Catalano, J. V.; Deininger, M.; Miller, C.; Silver, R. T.; Talpaz, M.; Winton, E. F.; Harvey, J. H.; Arcasoy, M. O.; Hexner, E.; Lyons, R. M.; Paquette, R.; Raza, A.; Vaddi, K.; Erickson-Viitanen, S.; Koumenis, I. L.; Sun, W.; Sandor, V.; Kantarjian, H. M. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* **2012**, 366 (9), 799–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557>.
- (246) Pardanani, A.; Tefferi, A.; Masszi, T.; Mishchenko, E.; Drummond, M.; Jourdan, E.; Vannucchi, A.; Jurgutis, M.; Ribrag, V.; Rambaldi, A.; Koh, L. P.; Rose, S.; Zhang, J.; Harrison, C. Updated Results of the Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Trial of

- Fedratinib in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis. *British Journal of Haematology* **2021**, *195* (2), 244–248. <https://doi.org/10.1111/bjh.17727>.
- (247) Verstovsek, S.; Chen, C.-C.; Egyed, M.; Ellis, M.; Fox, L.; Goh, Y. T.; Gupta, V.; Harrison, C.; Kiladjian, J.-J.; Lazaroiu, 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. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1048>.
- (248) Verstovsek, S.; Egyed, M.; Lech-Marańda, E.; Sacha, T.; Dubruille, V.; Oh, S. T.; Todorieva-Todorova, D.; Passamonti, F.; Xicoy, B.; Andréasson, 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 Naïve and Previously JAK Inhibitor Treated Intermediate/High Risk Myelofibrosis Patients. *Blood* **2020**, *136*, 51–52. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-135872>.
- (249) 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–Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* **2017**, *35* (34), 3844–3850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4418>.
- (250) Verstovsek, S.; Gerds, A. T.; Vannucchi, A. M.; Al-Ali, H. K.; Lavie, D.; Kuykendall, A. T.; Grosicki, S.; Iurlo, A.; Goh, Y. T.; Lazaroiu, M. C. Momelotinib versus Danazol in Symptomatic Patients with Anaemia and Myelofibrosis (MOMENTUM): Results from an International, Double-Blind, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet* **2023**, *401* (10373), 269–280.
- (251) Mesa, R.; Verstovsek, S.; Platzbecker, U.; Gupta, V.; Lavie, D.; Giraldo, P.; Kiladjian, J.-J.; Oh, S. T.; Devos, T.; Passamonti, F. Clinical Outcomes of Myelofibrosis Patients Following Immediate Transition to Momelotinib from Ruxolitinib. *Blood* **2022**, *140* (Supplement 1), 3983–3985.
- (252) Oh, S. T.; Verstovsek, S.; Gotlib, J.; Gupta, V.; Platzbecker, U.; Gisslinger, H.; Devos, T.; Kiladjian, J.-J.; McLornan, D. P.; Perkins, A. C. Bone Marrow Fibrosis Changes Do Not Correlate with Efficacy Outcomes in Myelofibrosis: Analysis of More Than 300

- JAK Inhibitor-Naïve Patients Treated with Momelotinib or Ruxolitinib. *Blood* **2022**, *140* (Supplement 1), 821–823.
- (253) Verstovsek, S.; Mesa, R.; Gupta, V.; Lavie, D.; Dubruille, V.; Cambier, N.; Platzbecker, U.; Hus, M.; Xicoy, B.; Oh, S. T. Momelotinib (MMB) Long-Term Safety: Pooled Data from Three Phase 3 Randomized-Controlled Trials (RCTs). *Blood* **2022**, *140* (Supplement 1), 9670–9672.
- (254) Gerds, A. T.; Mesa, R.; Vannucchi, A. M.; Al-Ali, H. K.; Lavie, D.; Kuykendall, A.; Grosicki, S.; Iurlo, A.; Goh, Y. T.; Lazaroiu, M. Updated Results from the Momentum Phase 3 Study of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis (MF) Patients Previously Treated with a JAK Inhibitor. *Blood* **2022**, *140* (Supplement 1), 1514–1517.
- (255) Vannucchi, A.; Mesa, R.; Gerds, A.; Al-Ali, H. K.; Lavie, D.; Kuykendall, A.; Grosicki, S.; Iurlo, A.; Goh, Y. T.; Lazaroiu, M. P1050: thrombocytopenic myelofibrosis (MF) patients previously treated with a jak inhibitor in a phase 3 randomized study of momelotinib (MMB) versus danazol (DAN)[MOMENTUM]. *HemaSphere* **2022**, *6*, 940–941.
- (256) Mesa, R.; Gerds, A.; Vannucchi, A.; Al-Ali, H. K.; Lavie, D.; Kuykendall, A.; Grosicki, S.; Iurlo, A.; Goh, Y. T.; Lazaroiu, M. MOMENTUM: Phase 3 Randomized Study of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis (MF) Patients Previously Treated with a JAK Inhibitor. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship* **2022**, *13* (11).
- (257) Gerds, A.; Verstovsek, S.; Vannucchi, A.; Al-Ali, H. K.; Lavie, D.; Kuykendall, A.; Grosicki, S.; Iurlo, A.; Goh, Y. T.; Lazaroiu, M. Thrombocytopenic Myelofibrosis (MF) Patients Previously Treated with a JAK Inhibitor in a Phase 3 Randomized Study of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN)(MOMENTUM). *Journal of Oncology Navigation & Survivorship* **2022**, *13* (11).
- (258) Gupta, V.; Egyed, M.; Hus, M.; Kirgner, I.; Lech-Maranda, E.; Mayer, J.; Mead, A.; McLornan, D.; Nagy, Z.; Oh, S. MPN-148: Momelotinib Dose-Intensity Is Maintained in JAK Inhibitor-Naïve and Previously JAK Inhibitor-Treated Intermediate-/High-Risk Myelofibrosis Patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* **2020**, *20*, S330.
- (259) Komrokji, R. S.; Platzbecker, U.; Fenaux, P.; Garcia-Manero, G.; Mufti, G. J.; Santini, V.; Diez-Campelo, M.; Finelli, C.; Jurcic, J. G.; Greenberg, P. L.; Sekeres, M. A.; Zeidan, A. M.; DeZern, A. E.; Savona, M. R.; Shetty, J. K.; Ito, R.; Zhang, G.; Ha, X.;

- Sinsimer, D.; Backstrom, J. T.; Verma, A. Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study. *Blood* **2020**, *136*, 13–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137232>.
- (260) Mascarenhas, J.; Bose, P.; Kiladjian, J.-J.; Mesa, R. A.; Gerds, A. T.; Gupta, V.; Harrison, C. N.; Yacoub, A.; Garcia Gutierrez, V.; Vannucchi, A. M.; Scheid, C.; Velez Tenza, P.; Buckley, S. A.; Roman-Torres, K.; Oh, S. T.; Sobas, M.; Lavie, D.; Verstovsek, S. A Retrospective Head-to-Head Comparison between Pacritinib and Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis and Moderate to Severe Thrombocytopenia. *Blood* **2021**, *138*, 3639. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146675>.
- (261) 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148793>.
- (262) 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.; García-Gutiérrez, 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. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003314>.
- (263) 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30027-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30027-3).
- (264) 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. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.lba7006.
- (265) Mascarenhas, J.; Komrokji, R. S.; Palandri, F.; Martino, B.; Niederwieser, D.; Reiter, A.; Scott, B. L.; Baer, M. R.; Hoffman, R.; Odenike, O.; Vannucchi, A. M.; Bussolari, J.; Zhu, E.; Rose, E.; Sherman, L.; Dougherty, S.; Sun, L.; Huang, F.; Wan, Y.; Feller, F. M.; Rizo, A.; Kiladjian, J.-J. Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase II Study of Two Doses of Imetelstat in Relapsed or Refractory Myelofibrosis. *JCO* **2021**, *39* (26), 2881–2892. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02864>.
- (266) Harrison, C. N.; Garcia, J. S.; Somervaille, T. C. P.; Foran, J. M.; Verstovsek, S.; Jamieson, C.; Mesa, R.; Ritchie, E. K.; Tantravahi, S. K.; Vachhani, P.; O’Connell, C. L.; Komrokji, R. S.; Harb, J.; Hutti, J. E.; Holes, L.; Masud, A. A.; Nuthalapati, S.; Potluri, J.; Pemmaraju, N. Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy. *J Clin Oncol* **2022**, *40* (15), 1671–1680. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02188>.

11. 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.; Bődör, 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 pathológias 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.; 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.
IF: 2,066
Független hivatkozás: 25 Összes hivatkozás: 26
- (2) 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. *HAEMATOLOGICA*; 2016; Vol. 101, pp 551–551.
- (3) 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. *HAEMATOLOGICA*; 2015; Vol. 100, pp 532–533.
- (4) 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.
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 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.
- (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.; Suciu, 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 Ropoginterferon 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 Ropoginterferon 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.; Lazaroiu, 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.; Lazaroiu, 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-Maraña, E.; Sacha, T.; Dubruille, V.; Oh, S. T.; Todorieva-Todorova, D.; Passamonti, F.; Xicoy, B.; Andréasson, 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 Naïve and Previously JAK Inhibitor Treated Intermediate/High Risk Myelofibrosis Patients.
Blood 2020, 136, 51–52.
Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 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–Naïve Patients With Myelofibrosis.
J Clin Oncol 2017, 35 (34), 3844–3850.
IF: 26,303
Független hivatkozás: 144 Összes hivatkozás: 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-Naïve 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.; García-Gutiérrez, 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

12. 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 folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is		49	1	2
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		6	27	29
Oltalmak (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)

Utolsószerzős 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 utolsószerzős) közlemények

száma: 28

impakt faktora: 26,651

idézettsége független (összes): 47