

A mielofibrózisban szenvedő betegek kezelésének lehetőségei és korlátai

KÖRÖSMEZEY GÁBOR¹, GYŐRI GABRIELLA², RUDAS GÁBOR³, HANNA EID¹, NAGY ZSOLT¹, DEMETER JUDIT¹

Semmelweis Egyetem, ¹I. Sz. Belgyógyászati Klinika, ²Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, ³MR Kutatóközpont, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Körösmezey Gábor, Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1085 Budapest, Üllői u. 26.,
tel.: +3620 666-3625, e-mail: kgabor88@gmail.com,

Közlésre érkezett:

2016. április 8.

Elfogadva:

2016. május 12.

A krónikus mieloproliferatív neoplazmák közül a legkedvezőtlenebb prognózisú megbetegedés a primer mielofibrózis. A kórkép kialakulásában szerepet játszó, proliferációt serkentő mutációk tekintetében az elmúlt évtized számos új ismeretet hozott. A JAK2, MPL és CALR gének egymást kölcsönösen kizáró mutációi a betegek 90%-ában kimutathatók. A betegség prognózis szempontjából heterogén, a betegek várható túlélése egy évtől akár egy évtizednél hosszabb időre is nyúlhat. A prognózis megítélését prognosztikai pontszámok segítik. A kórkép kezelésének célja a mortalitás csökkentése, illetve a társuló morbiditási tényezők, köztük az anémia, splenomegalia, illetve szisztémás tünetek enyhítése. A klasszikusan alkalmazott hidroxürea hatásossága korlátozott ideig érvényesül. Az allogén hematopoetikus őssejt átültetés alkalmazását a jelentős mortalitás korlátozza. A JAK2 tirozinkináz-gátlók a kórkép kezelésében elsőként igazoltan jelentős túlélést javító hatással bírnak, azonban az esetek zömében sajnos e molekulárisan célzott kezelések sem hoznak végleges és teljes gyógyulást. A mielofibrózis túlélésének további javítása a háttérben rejlő molekuláris szintű kórfolyamat jobb megértésétől és az azt célzó kezelési stratégiáktól várható. *Magy Onkol* 61:47–55, 2017

Kulcsszavak: mielofibrózis, mieloproliferatív neoplazma, JAK2

Primary myelofibrosis has the worst outcome among classical chronic myeloproliferative neoplasms. The past decade has brought numerous discoveries elucidating the role of proliferative mutations in disease pathogenesis. Mutations of the genes JAK2, MPL and CALR are present in about 90 percent of all primary myelofibrosis cases. The prognosis of myelofibrosis is considered heterogeneous, the expected survival of patients may range from one year to more than a decade based on several prognostic factors. Estimated survival can be assessed based on clinical prognostic scores. The aim of treatment is to reduce mortality and to alleviate the main aspects of disease-associated morbidity, e.g. anemia, splenomegalia and systemic symptoms. The effect of conventionally used cytoreductive agent hydroxyurea is usually transient. Use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is limited by significant procedure-associated mortality. JAK2 tyrosine kinase inhibitors are the first treatment modality with evidence of improved overall survival, however, even these molecularly targeted therapies have failed to bring complete and permanent remission for the majority of myelofibrosis patients. Further improvement in overall survival for myelofibrosis can be expected from better understanding of the underlying molecular pathology and novel molecular therapeutic targets.

Körösmezey G, Győri G, Rudas G, Eid H, Nagy Z, Demeter J. Treatment options and limitations in the management of myelofibrosis. *Magy Onkol* 61:47–55, 2017

Keywords: myelofibrosis, myeloproliferative neoplasm, JAK2, ruxolitinib, hydroxyurea

BEVEZETÉS

A krónikus mieloproliferatív neoplazmák (MPN) csoportjába a csontvelői hemopoetikus őssejtek aktivációja és a mieloid sejtvonalak kórosan fokozott proliferációja talaján kialakult kórképek tartoznak. Az ide tartozó betegségek további közös jellemzője, hogy fenntartásukban aktiváló génmutációk szerepét valószínűsítjük. A kóros proliferáció etiológiája a betegségcsoport tagjai közül legjobban a krónikus mieloid leukémia (CML) esetében tisztázott, e kórképben a t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL1 transzlokáció áll a hemopoetikus őssejt-re gyakorolt aktivációs szignál hátterében. A t(9;22)(q34;q11) génfúzió makrotranszlokációval járó formája eredményeképpen létrejövő kromoszómát Philadelphia-kromoszómának nevezzük, így megkülönböztetésképpen a CML kivételével a betegségcsoportba tartozó kórképek az úgynevezett Philadelphia-negatív, vagy BCR/ABL1-negatív mieloproliferatív neoplazmák (1. táblázat) (1, 2).

1. TÁBLÁZAT. A BCR/ABL1 transzlokációra negatív mieloproliferatív neoplazmák Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) szerinti felosztása (2)

BCR/ABL1-negatív mieloproliferatív neoplazmák
Krónikus neutrofil leukémia
Policitémia vera
Primer mielofibrózis
Esszenciális trombocitémia
Krónikus eozinofil leukémia, külön megjelölés nélkül
Masztocitózis
Mieloproliferatív neoplazma külön megjelölés nélkül

2005-ben négy munkacsoport egyidejűleg publikálta a JAK2 tirozinkináz V617F aktiváló pontmutációjának előfordulását a Philadelphia-negatív mieloproliferatív neoplazmák között (3–6). Bár a kezdeti feltételezések ellenére a pontmutáció nem bizonyult olyan kizárólagos oki tényezőnek, mint a BCR/ABL1 génfúzió a CML esetében, felismerése korszakalkotónak bizonyult.

Jelen ismereteink szerint a BCR/ABL1-negatív mieloproliferatív neoplazmák hátterében a mieloid sejtekben fiziológiás körülmények között az eritropoetin-, illetve trombopoetinreceptor aktivációját közvetítő JAK-STAT szignálút vonal kóros aktivációja áll fenn. Policitémia vera (PV) fennállása mellett az esetek 90–95%-ában mutatható ki a JAK2 tirozinkináz enzim V617F aktiváló pontmutációja (3–6). A fennmaradó policitémiás esetek túlnyomó többségében a kóros proliferáció fenntartásában a JAK2 enzim 12. exonjának aktiváló mutációi mutathatók ki (7). A JAK2 tirozinkináz enzim aktiváló mutációinak előfordulása esszenciális trombocitémia (ET) és primer mielofibrózis (PMF) esetében alacsonyabb, mint policitémiá-

ban. E kórképekben a proliferáció fenntartásában további szomatikus mutációk kóros szerepe valószínűsíthető, mint a mixed phenotype leukemia (MPL) gén W515L pontmutációja, vagy az MPL gén 10. exonját érintő aktiváló mutációk. Ezek az eltérések az ET-esetek 1–5%-ában, illetve a PMF-esetek 5–9%-ában mutathatók ki (8–12). 2013-ban két független munkacsoport által kerültek leírásra az endoplazmatikus retikulumban elhelyezkedő chaperon fehérje kalretikulín aktiváló mutációi, melyek a fennmaradó JAK2- és MPL-mutációra negatív ET- és PMF-esetek 67–88%-ában magyarázhatják a proliferatív aktivitást (13, 14). Ennek megfelelően a JAK2 gén eltérései a PV-esetek túlnyomó többségében, míg a JAK2, MPL és kalretikulín gének aktiváló mutációi az összes ET és PMF 90–95%-ában kimutathatók (11, 12).

A fenti genetikai eltérések a driver mutációk korai, úgynevezett „iniciatív” vagy „alapító” csoportjába sorolhatók, melyek a korai betegségben észlelhető klonális proliferáció iniciációjáért tehető felelőssé. E mutációkon felül a proliferáció kapcsán további, szubklónokat érintő, úgynevezett „kooperatív” mutációk alakulnak ki, melyek a betegség progressiójáért tehető felelőssé (12). A krónikus mieloproliferatív neoplazmák esetében számos, az utóbbi csoportba tartozó szubklónális mutáció fennállását leírták, a TET2, ASXL1, EZH2, CBL, IDH1/IDH2, LNK és IKZF1 gének érintettségével (10–12, 15–18).

A genetikai eltérések minősége a mieloproliferatív betegség dinamikáját is meghatározza. JAK2-mutáció esetén a jelentős jelentős mutációs teherrel bíró esetekben a betegség leggyakrabban PV formájában jelentkezik, míg a JAK2-heterozigóta, vagy alacsonyabb mutációs teherrel rendelkező esetek inkább ET formájában manifesztálódnak. A JAK2 gén 12. exon mutációját hordozó esetek eritrocitózissal, de általában a megakariocita és granulocita sejtvonalak megkíméltségével járó mieloproliferatív szindrómák formájában jelennek meg. A szubklónális mutációk jelenléte, különösen az ASXL1 gént érintő eltérések akut leukémiába való transzformációra hajlamosítanak (7, 11, 12, 15). A genetikai eltérések és a betegség fenotípusa közötti összefüggéseknek még további tisztázása szükséges.

A primer mielofibrózis a megakariocita és granulocita sejtvonal csontvelői proliferációjával járó klonális mieloproliferatív megbetegedés, mely előrehaladott stádiumban a csontvelő fibrotikus kötőszövetes átépülésével, valamint extramedulláris hemopoézissal jár. A primer mielofibrózistól a megelőző mieloproliferatív betegségek talaján létrejövő transzformáció esetében a klinikum alapján elkülönítendő a poszt-policitémia vera mielofibrózis, illetve a poszt-esszenciális trombocitémia mielofibrózis, ezek kritériumai a 2. táblázatban találhatók (19).

Az összes mielofibrózis előfordulása európai országokban 0,1–1 beteg/százezer lakos/év körül mozog, ebből a primer mielofibrózis incidenciája 0,3 beteg/százezer lakos/év. Egy magyar, hematológiai betegségek epidemiológiai adatait rögzítő tanulmány alapján a mielofibrózis incidenciája ezzel

2. TÁBLÁZAT. Az International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment kritériumai poszt-PV és poszt-ET mielofibrózis diagnózisának felállításához [26]. A diagnózishoz az alapvető kritériumok és legalább 2-2 további kritérium teljesülése szükséges

Poszt-policitémia vera mielofibrózis	Poszt-esszenciális trombocitémia mielofibrózis
Alapvető kritériumok	
WHO-kritériumok szerinti megelőző PV	WHO-kritériumok szerinti megelőző ET
Grade 2-3 csontvelői fibrózis (0–3 skálán)	Grade 2-3 csontvelői fibrózis (0–3 skálán)
További kritériumok (2 teljesülése szükséges)	
Anémia vagy flebotómiára, illetve citoreduktív kezelésre való igény elvesztése egyéb kezelés hiányában	Anémia és ≥ 20 g/L csökkenés a korábbi hemoglobinszinthez képest
Leukoeritroblasztos vérkép	Leukoeritroblasztos vérkép
Fokozódó szplenomegália: korábbi szplenomegália növekedve ≥ 5 cm-rel meghaladja a bordaívét, vagy újonnan megjelenő tapintható szplenomegália	Fokozódó szplenomegália: korábbi szplenomegália növekedve ≥ 5 cm-rel meghaladja a bordaívét, vagy újonnan megjelenő tapintható szplenomegália
Legalább egy konstitucionális tünet megjelenése: $>10\%$ testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz ($>37,5^\circ\text{C}$)	Referenciatartomány feletti LDH-érték Legalább egy konstitucionális tünet megjelenése: $>10\%$ testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz ($>37,5^\circ\text{C}$)

ET: esszenciális trombocitémia; LDH: tejsavdehidrogenáz; PV: policitémia vera

közel összhangban hazánkban 0,58 beteg/100 ezer lakos/év. A betegség gyakorisága érdemben nem változott az elmúlt évtizedekben [20]. A mielofibrózis mérsékelten gyakoribb férfiakban, az átlagos életkor diagnóziskor 59–76 év. A betegség prevalenciája nemzetközi adatok alapján 0,51–2,7 beteg/százezer lakos/év közé tehető [21–23]. Hazánkban a ritka betegség epidemiológiájának, járulékos kockázati tényezőinek, illetve a kezelési szokásoknak egységes megismerését teszi lehetővé a mielofibrózisban szenvedő betegek adatait is feldolgozó, centrumközi összefogás eredményeképpen létrejött Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív neoplázia regiszter [24].

PROGNOSZTIKA

A mielofibrózisban szenvedő betegek gondozása kapcsán felmerülő elsődleges problémát a policitémia verában, illetve esszenciális trombocitémiában szenvedő betegekhez képest jelentősen rosszabb összesített túlélés jelenti. A PMF betegek csoportja azonban kórjóslat szempontjából is heterogén populációt képez, így a krónikus betegség gondozása kapcsán elengedhetetlen a túlélés mellett más, az életminőséget

alapvetően befolyásoló problémák figyelembevétele. Ilyen problémát jelentenek a citopéniák, különösen az anémia tüneteinek kezelése, a kifejezett hasi panaszokhoz, portális hipertenzióhoz, immobilitáshoz, vagy akár viscerális kompresszió keresztül kahexiához vezető hepato-szplenomegália, az egyéb MPN-ben is jellemző trombotikus és vérzéses események, illetve a betegség okozta szisztémás tünetek [25].

A PMF-ben szenvedő betegek túlélése összesített adatok szerint 30–60%-kal alacsonyabb a kor, nem, kísérőbetegségek és egyéb prediktorok szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest, azonban a mielofibrózisban szenvedő betegek várható túlélése széles spektrum mentén változik [25]. A betegség mortalitásaért részben a leukémiás transzformáció kockázata tehető felelőssé, melynek életprevalenciája mielofibrózisban szenvedő betegekben 20% köré tehető. Az egyéb krónikus mieloproliferatív neopláziákhoz képest emelkedett transzformációs kockázat mellett az egészséges populációhoz képest észlelt többletmortalitást infekciók, viscerális trombotikus eseményekhez vagy szplenomegáliához társuló portális hipertónia és májbetegség, illetve főként a fiatalabb betegpopulációban kardiovaszkuláris események magyarázzák.

A prognózist meghatározó faktorok figyelembevételével PMF-ben több prognosztikai pontszám áll rendelkezésre. Ezek alapján kedvezőtlen kórjóslati tényezőt jelent a 65 év feletti életkor, a kifejezett leukocitózis, az anémia, a perifériás vérben keringő blaszt karakterű sejtek jelenléte, valamint a betegség szisztémás tünete. Az első prognosztikai rendszert az International Prognostic Scoring System jelentette, mely a betegség diagnosizálkor alkalmazható a megadott paraméterek alapján a várható túlélés becslésére [26]. A prognosztikai pontszám anémia jelenlétét súlyozottan figyelembe vevő verzióját jelenti a Dinamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) pontszám, mely a betegség lefutásának bármely pillanatában dinamikusan alkalmas lehet a prognózis megítélésére [27]. A DIPSS kiegészített verziója prognózist befolyásoló további paraméterek, azaz transzfúziódependencia, trombocitopénia, kedvezőtlen citogenetikai eltérések figyelembevételével árnyalja a prognosztikai pontszámot [28]. A prognosztikai pontszámok, valamint azok által meghatározott várható túlélés a 3. táblázatban látható.

A fenti prognosztikai tényezőknél és hagyományos citogenetikai eltéréseken túl a prognózis tekintetében meghatározó szereppel bírnak a molekuláris eltérések is. A JAK2 V617F kvantitatív vizsgálata PMF-es betegekben magasabb allélterhelés mellett gyakrabban igazolt progresszív szplenomegáliát, azonban paradox módon az alacsony JAK V617F mutált allél arány mellett rosszabb túlélési adatokat igazoltak [29]. A kalretikulin gént érintő mutációk jelenléte mielofibrózisban egy hosszabb összesített túléléssel rendelkező csoportra jellemző, míg a tripla-negatív (JAK2, MPL és CALR gének szempontjából is vad) genotípus kedvezőtlen prognózist jelent. A szubklonális mutációk, különösen az ASXL1 gént érintő eltérések rövidebb túléléssel való összefüggése jellemző [12, 30–32].

3. TÁBLÁZAT. Prognosztikai pontszámok mielofibrózis rizikóbecslésére

IPSS			DIPSS		DIPSS Plus	
Életkor >65 év	1 pont		Életkor >65 év	1 pont	Pontszámítás DIPSS alapján: alacsony riz.: 0 pont intermediar-1 riz.: 1 pont intermediar-2 riz.: 2 pont magas riz.: 3 pont	
Konstitucionális tünetek: >10% testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz (>37,5°C)	1 pont		Konstitucionális tünetek: >10% testsúlycsökkenés 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, ismeretlen eredetű láz (>37,5°C)	1 pont		
Hemoglobin <100 g/L	1 pont		Hemoglobin <100 g/L	2 pont	Vérlemezkeszám <100 G/L	+1 pont
Leukocitaszám >25 G/L	1 pont		Leukocitaszám >25 G/L	1 pont	Vörösvértest-transzfúzió igény	+1 pont
Keringő blasztok >1%	1 pont		Keringő blasztok >1%	1 pont	Kedvezőtlen citogenetika*	+1 pont
Rizikó- csoport	Pontszám	Medián túlélés (év)	Pontszám	Medián túlélés (év)	Pontszám	Medián túlélés (év)
Alacsony	0	11,3	0	NÉ	0	15,4
Intermediar-1	1	7,9	1-2	14,2	1	6,5
Intermediar-2	2	4,0	3-4	4	2-3	2,9
Magas	≥3	2,3	5-6	1,5	≥4	1,3

IPSS (International Prognostic Scoring System): mielofibrózis diagnózisakor rizikóbecslésre alkalmazott pontszám (33-35). DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System): a betegség lefolyása alatt folyamatosan adaptálható pontszám az adott időpillanattól várható túlélés becslésére. DIPSS Plus: a DIPSS pontszám vérlemezkeszám, transzfúzióigény és citogenetikai eltérések figyelembevételével kiegészített dinamikus prognosztikai pontszám. NÉ: a vizsgálat ideje alatt nem érték el; riz.: rizikó. *Kedvezőtlen citogenetikai eltérések: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 átrendeződések jelenléte

AZ ANÉMIA KEZELÉSE

A primer mielofibrózis progressziója mellett fokozatosan kialakuló anémia egyike a betegség gondozása kapcsán észlelt jelentős problémáknak. Általában 100 g/L alatt merül fel a társuló vérszegénység kezelésének szükségessége. Az előrehaladott mielofibrózisban szenvedő betegek egy része a kiszoruló eritropoézis miatt transzfúziódependenssé válik, mely független kedvezőtlen prognosztikai tényezőt jelent (28). A vérszegénység kezelésére több eljárással áll rendelkezésre adat, azonban az alkalmazott készítmények jelenleg mielofibrózisban nem rendelkeznek törzskönyvi indikációval, valamint összehasonlító vizsgálatok sem történtek biztonságos alkalmazhatóságukkal kapcsolatban.

A rekombináns humán eritropoetin (EPO) készítmények adásával a betegek 23–60%-ában érhető el terápiás válasz, mely nagyobb eséllyel volt elérhető a transzfúziódependencia nélküli, illetve az alacsony (<125 IU/L) szérumeritropoetin-szinttel rendelkező csoportban, míg szplenomegália mellett csökkent hatásosságot mutatott (33). A European Society for Medical Oncology 2015-ben megjelentetett ajánlása az EPO-terápia felfüggesztését javasolja, amennyiben három hónapon túl ineffektív (34). Az EPO PMF-ben való alkalmazását kérdésessé teszi a JAK2-STAT szignálútvonalnak

a betegség fenntartásában játszott alapvető szerepe, mivel az EPO-receptor aktivációja is a fenti útvonal aktivitását növeli. Az EPO leukémiás transzformációt elősegítő szerepét több mieloid betegségben felvetették, mely szintén kérdésessé teszi az EPO-készítmények alkalmazását PMF-ben, azonban a leukemogén hatás egyértelműen nem bizonyított (35).

További szórványos adatok állnak rendelkezésre anabolikus szteroidok (pl. tesztoszteron-enantát, floximeszteron), illetve a kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező danazol (600 mg/m²/die) PMF melletti anémia kezelésében való alkalmazásával kapcsolatban (34, 36). Egyes források szerint a thalidomid-, illetve lenalidomidkészítmények kortikoszteroiddal való kombinációban vagy anélkül eredménnyel alkalmazhatók mielofibrózis mellett jelentkező anémia mérséklésére. A készítmények alkalmazhatóságát leginkább a mellétük kialakuló, többi sejtvonalat érintő citopéniák, illetve trombotikus kockázat korlátozzák (34, 36). Az újabb generációs imidkésztítmény pomalidomid egy fázis II vizsgálat szerint eredménnyel alkalmazható a PMF-ben anémia kezelésére, a korábbi generációs imidekhez képest lényegesen kevesebb neutropéniát és trombocitopéniát okozó mellékhatással (37). Az 5. kromoszóma hosszú karjának eltérését hordozó mutációk esetében lenalidomid alkalmazásával értek el kedvező eredményeket (36).

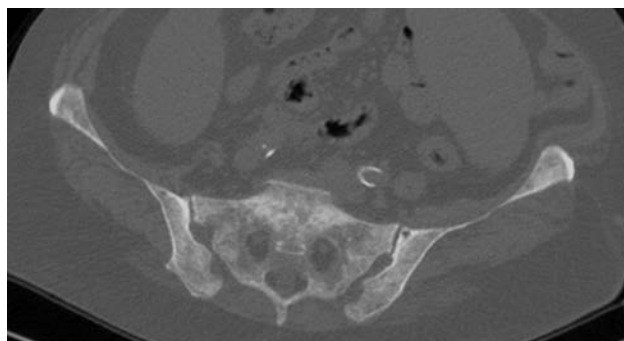
SZPLENOMEGÁLIA, LEUKOCITÓZIS, TROMBOCITÓZIS KEZELÉSE, TROMBOTIKUS PROFILAXIS

A primer, illetve policitémiát és esszenciális trombocitémiát követő mielofibrózis mellett a morbiditás egyik jelentős tényezőjét képezi a progresszív, egyes esetekben akár kismedencéig terjedő szplenomegália. A lép jelentős megnagyobbodása étkezés kapcsán, vagy akár nyugalomban is jelentkező, életminőséget rontó hasi panaszokhoz, portális hipertenzióhoz, citopéniákhoz, illetve a nagyobb lép elégtelen keringésén keresztül lépinfarktushoz vezethet. Mielofibrózisban a lép nagyságának meghatározása nagy jelentőségű. Az ultrahangnál sokkal pontosabb volumenbecslésre alkalmas a számított tomográfiás vizsgálat (CT), de ez sugárterheléssel jár. A mágnesesrezonancia- (MR) vizsgálat azonos pontossággal képes a lépvolumen meghatározására, de sugárterhelés nélkül, ráadásul már a natív MR-vizsgálat is egy sor más kóros állapot (pl. a portális hipertónia foka vagy az esetleges gyulladásos, ill. más elváltozások stb.) kimutatását is lehetővé teszi. A vizsgálat axiális és koronális T2, esetleg úgynevezett diffúziós mérésből áll, a betegtől minimális kooperációt igényel és maximálisan 9-10 percig tart. Mielofibrózisban a szplenomegálián túl radiológiai tünet lehet a csontok diffúz szklerózingja, ami a trabekuláris és endosteális újcsontképződés következménye. Elsősorban az axiális csontok, valamint a femur és humerus metafízisei érintettek (1. ábra).

Konvencionálisan a szplenomegália kezelésére, hasonlóan a korai stádiumokban jelentkező leukocitózis és trombocitózis kezeléséhez elsősorban hidroxürea alkalmazásával állnak rendelkezésre tapasztalatok. Primer mielofibrózis hidroxüreakelése mellett a betegek kb. 40%-ában észlelhető a progresszív citopéniák, illetve a szplenomegália mérséklődése, a kezelés által elért válasz hossza azonban átlagosan mindössze 13,2 hónap, így a krónikus lefutású betegségben sokszor más kezelési modalitás bevezetése is szükségessé válik (38). A hidroxüreakelést a legtöbb esetben citopéniák megjelenése vagy progressziója, illetve az esetek kb. 8%-ában mukokután ulcerációval járó toxikus mellékhatások korlátozzák (39). A hidroxüarezisztencia, illetve -intolerancia European LeukemiaNET által javasolt definíciói a 4. táblázatban láthatók (36, 40).

A lép palliatív céllal történő besugárzásától csak tranzitens, 3-6 hónapig tartó lépméretcsökkenés várható, emellett az esetek jelentős részében, 25%-ban életveszélyes citopéniákra tekintettel a lépírradiáció rutinszerű alkalmazása nem javasolt (41).

Szplenektómia végzésének indikációját a lép által kiváltott mechanikus kompresszió, kiterjedt szplenikus infarktus, portális hipertónia, transzfúziódependens gravis anémia, illetve egyes esetekben trombocitopénia képezheti. Összesített adatok alapján a mielofibrózisban végzett szplenektómia mortalitása 7-10%-ra tehető, míg posztoperatív szövődmények kialakulása kb. 30%-ban észlelhető. Ilyen szövődményt jelenthet perioperatív vérzés (különösen lépinfarktus kapcsán kialakult adhéziók mellett), trombózis vagy infekció kialakulása.



1. ÁBRA. A natív hasi CT-felvételen a medencecsontok szklerotikusan átépültek

Szplenektómiát követően egyes betegekben extramedulláris hematopoézis okozta progresszív hepatomegália (10-16%), illetve trombocitózis (kb. 22%) kialakulását dokumentálták (42, 43). Bár egyes források felvetik leukémiás transzformáció fokozott előfordulását szplenektomizált primer mielofibrózisos betegekben, más vizsgálatok ezt nem igazolták (42, 43). Szplenektomizált betegekben észlelt trombocitózis, leukocitózis, illetve progresszív hepatomegália kezelésében szörványos adatok állnak rendelkezésre a purinnukleozid-analóg cladribin sikeres palliatív célú alkalmazásával (44). Ennek megfelelően a szplenektómia magas kockázatú, ám a tünetek tartós palliációjával kecsegtető megoldás jelentős szplenomegália fennállása mellett. A beavatkozás elvégzése a magas szövődményarányra tekintettel tapasztalt centrumban javasolt. Nem máj- vagy lépérintettséggel járó extramedulláris hematopoézis kialakulhat perifériás nyirokcsomókban, a vékonybélben, tüdőben, pleurában, szívben, illetve az urogenitális

4. TÁBLÁZAT. Hidroxüarezisztencia/intolerancia European LeukemiaNet szerinti definíciója primer mielofibrózisban (50)

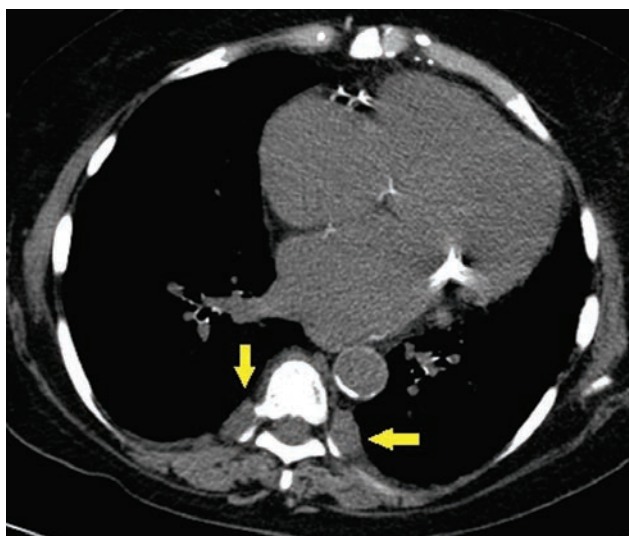
Terápiás kudarc	– Masszív (>10 cm bal bordaív alatt) vagy progresszív szplenomegália (>3 cm növekedés 3 hónap alatt), illetve szplenektomizált betegekben észlelt hepatomegália >50% csökkenése, vagy – szplenomegália vagy szplenektomizált betegek esetében – hepatomegália tüneteinek teljes megszüntetése nem érhető el 3 hónap legalább 2 g/nap dózisu hidroxürea mellett
Uralhatatlan mieloproliferáció	>400 G/L feletti vérlemezkeszám, vagy >10 G/L feletti fehérvérsejtszám 3 hónap legalább 2 g/nap dózisu hidroxürea mellett
Mieloszuppresszió	Abszolút neutrofilszám <1 G/L, vagy vérlemezkeszám <50 G/L a legkisebb klinikai válasz eléréséhez szükséges hidroxüreadózis mellett
Egyéb toxicitás	Lábszárfekély vagy egyéb nem hematológiai hidroxüreatoxicitás jelensége, pl. mukokután manifesztáció gasztrointesztinális panaszok, pneumonitisz vagy láz bármely hidroxüreadózis mellett

traktusban [45]. Extramedulláris hematopoézis CT-képe a 2. ábrán látható. Az eltérés kezelését általában kis dózisu frakcionált lokoregionális irradiációval javasolják [34, 36].

Primer mielofibrózisban nem áll rendelkezésre prospektív vizsgálat vérlemezke-aggregáció gátlásának szükségességéről. Általánosságban javasolható vérlemezkeaggregáció-gátlás bevezetése emelkedett vérlemezkeszámok esetén, a többi mieloproliferatív betegséghez hasonlóan emelkedett trombotikus rizikóra tekintettel. Viszcerális vagy vénás tromboembóliás esemény esetén a klinikumot és a vérlemezkeszámot figyelembe véve élethosszig tartó antikoaguláns kezelés bevezetése javasolt.

ALLOGÉN HEMATOPOETIKUS ÖSSEJT ÁTÜLTETÉS – KURATÍV CÉLÚ KEZELÉS

A krónikus lefolyású betegség egyéb kezelése a tünetek enyhülését, illetve ideális esetben a túlélés megnyújtását szolgálják, azonban végleges gyógyulás egyedül az allogén hematopoetikus összejt transzplantációtól (allo-HSCT) várható primer mielofibrózisban. Sikeres transzplantáció esetén a sejtszámok teljes normalizációja, a csontvelői fibrózis regressziója és az extramedulláris vérképzés megszűnése várható. Az eljárás alkalmazhatóságát a jelentős, transzplantációhoz kapcsolódó mortalitás korlátozza, így a krónikus lefolyású betegségben a várható haszon és kockázat gondos mérlegelése szükséges. Irodalmi adatok alapján a rövid távú transzplantációhoz kapcsolódó mortalitás 16–24% közé tehető, az 5 éves összesített túlélés értéke 40–61% között mozog. Tartós relapszusmentes túlélés a betegek egyharmadában várható. Jelentős eltérést mieloablatív vagy csökkentett intenzitású kondicionálási rezsimek között nem találtak a túlélési adatok esetében [46, 47].



2. ÁBRA. A natív CT-felvételen a bazális mellkasi szeleten mindkét oldalon extramedulláris hemopoézisre jellemző paravertebrális lágyrész-képletek figyelhetők meg (sárga nyilak)

Általánosságban elmondható, hogy az 5 évnél rövidebb várható túléléssel rendelkező PMF-betegcsoportban mérlegelendő a transzplantáció elvégzése, mely az IPSS, DIPSS, vagy DIPSS Plus pontszámok alapján intermedier-2 vagy magas kockázatú betegcsoportokat jelenti. A beavatkozás indikációjához természetesen a transzplantációval összefüggő kockázati mutatók mérlegelése is szükséges. A transzplantáció kockázatát meghatározzák az általánosságban alkalmazott komorbiditási rizikók, a beteg életkora, a korábbi politranszfúzió (>20 egység), a jelentős szplenomegália, illetve a HLA-mismatch mértéke [34, 36, 46–48].

CÉLZOTT TERÁPIA

Az elmúlt évtized során a primer mielofibrózis és BCR/ABL1-negatív mieloproliferatív betegségek molekuláris patomechanizmusának megismerésében végbement dinamikus fejlődés birtokában új reménnyel kecsegtetnek a betegség hátterében rejlő szignálutak aktivitását célzó kezelések. A mieloproliferatív betegségek hátterében leírt iniciatív driver mutációk a JAK2-STAT szignáltranszdukciós útvonal fokozott aktivitásán keresztül érik el hatásukat. Ennek megfelelően a JAK2 kináz elleni tirozinkináz-gátló készítmények alkalmazásával a betegség szisztémás tüneteinek mérséklése, a szplenomegália csökkenése és akár az összesített túlélés javulása érhető el. A terápiás válasz értékelésére kialakított válaszkritériumok az 5. táblázatban láthatók [49]. E terápiás válaszkritériumok alkalmazása a klinikumban jelenleg korlátozott jelentőségű, a követelményrendszer elsősorban klinikai vizsgálatban elért kezelési eredmények összehasonlíthatóságát szolgálja.

A ruxolitinib a JAK1 és JAK2 tirozinkináz enzimek szelektív gátlószere, melyet az amerikai Food and Drug Administration (FDA) 2011-ben, a European Medicines Agency (EMA) pedig 2012-ben fogadott be magas és intermedier-2 kockázatú mielofibrózis kezelése céljából. A készítmény a COMFORT-1 és COMFORT-2 fázis III vizsgálatok során primer és szekunder mielofibrózisban szenvedő betegek 28–41%-ában váltotta ki a lép térfogatának legalább 35%-kal való csökkenését. Ezzel párhuzamosan a betegek felében a szisztémás tünetek szignifikáns csökkenése is elérhető volt. A tünetek javulása mellett kiemelendő, hogy a készítmény adása mellett a vizsgálatokban részt vevő betegkohorszokat előbb történelmi mielofibrózis-túlélési adatokkal, később a vizsgálati kohorszokon belül a ruxolitinibkezelésben részesült betegek túlélési adatait a placebo/egyéb kezelést kapott betegekével összevetve szignifikánsan hosszabb túlélés volt igazolható. A fázis III vizsgálatok összesített túlélési eredményei alapján a hároméves összesített túlélés ruxolitinibkezelés mellett 78% volt, míg ez az érték a kontrollcsoportban 61%, a 24 hét egyéb kezelést követően a ruxolitinibkarra átkerült betegek adatait nem tekintve 31% volt. Míg a törzskönyvező COMFORT I és COMFORT II vizsgálatok intermedier-2 vagy magas kockázatú mielofibrózisban igazolták a ruxolitinib hatékonyságát, az

5. TÁBLÁZAT. Az International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) és a European LeukemiaNet ajánlása mielofibrózisban elért terápiás válasz értékelésére (59)

Válasz mértéke	Kritérium (>12 héten át szükséges teljesülnie)
Komplett remisszió (CR)	Csontvelő: normocelluláris, <5% blaszt, ≤grade I MF és perifériás vér: 100 g/L ≤hemoglobin<NfH; 1 G/L ≤abszolút neutrofil<NfH; 100 G/L ≤vérlemezkeszám<NfH; <2% éretlen mieloid előalak* és klinikailag: betegség tüneteinek oldódása, lép és máj nem tapintható, nincs extramedulláris hematopoézisre utaló jel
Klinikai javulás (CI)	Anémia-, lép-, vagy tüneti válasz progresszív betegség vagy citopénia kialakulása nélkül
Anémiaválasz	Transzfúzióindependens betegben ≥20 g/L hemoglobinszint-emelkedés; transzfúziódependens beteg transzfúzióindependenssé válik
Lépválasz	Kezdeti bal bordaív alatti 5–10 cm szplenomegália nem tapinthatóvá válik, vagy kezdeti bal bordaív alatti >10 cm szplenomegália ≥50% csökkenést mutat. Kezdeti bal bordaív alatti <5–10 cm szplenomegália esetén nem értékelhető a válasz. A válasz igazolásához MR/CT vizsgálat szükséges ≥35% térfogatcsökkenéssel
Tüneti válasz	≥50% csökkenés az MPN-SAF TSS pontszámában
Progresszív betegség (PD)	Új, bal bordaívet ≥5 cm-rel meghaladó szplenomegália, vagy ≥100% növekedés a bal bordaív alatti 5–10 cm-es szplenomegália esetében, vagy ≥50% növekedés a bal bordaív alatti >10 cm-es szplenomegália esetében, vagy leukémiás transzformáció >20% csontvelői blasztaránnal igazolva, vagy perifériás vérben ≥20% blaszt legalább 1 G/L abszolút blasztszámmal legalább 2 héten keresztül
Stabil betegség	A fenti kritériumok egyike sem teljesül
Relapszus	Többé nem teljesül legalább CI feltétele CR, PR vagy CI elérését követően

Molekuláris és citogenetikai válaszok ajánlott kritériumai

Citogenetikai remisszió	Legalább 10 metafázis vizsgálata szükséges citogenetikai válasz értékeléséhez és ismételt igazolás szükséges 6 hónapon belül CR: korábban igazolt abnormalitás teljes eradikációja PR: allélteher legalább ≥50%-os csökkenése (a mutáns allél legalább 20%-os kiindulási jelenléte szükséges)
Molekuláris remisszió	A molekuláris válasz értékelése perifériás vér granulocitákból történjen és 6 hónapon belül ismételt igazolás szükséges CR: korábbi abnormalitás eltűnése PR: allélteher legalább ≥50%-os csökkenése (a mutáns allél legalább 20%-os kiindulási jelenléte szükséges)
Citogenetikai/molekuláris relapszus	Korábbi citogenetikai/molekuláris eltérés újbóli megjelenése, melyet 6 hónapon belül ismételt vizsgálat igazol

*Szplenektómián átesett betegek esetében <5% éretlen előalak a periférián (éretlen előalakok: blasztok, promielociták, mielociták, metamielociták, magvas vörösvértestek).

CI: klinikai javulás; CR: komplett remisszió; PR: részleges remisszió; PD: progresszív betegség; MPN-SAF TSS: myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score; NfH: normálérték felső határa

UK ROBUST vizsgálat 2015-ben megjelentetett eredményei alapján hasonló hatásosság volt elérhető intermedier-1 kockázati csoportban is (50). Ennek megfelelően a ruxolitinib bizonyult mielofibrózis kezelésében az első valódi túlélési előnnyel kecsegtető modalitásnak, mely túlélési előny egyaránt érvényesült a betegpopulációban a korábbi DIPSS rizikócsoporttól függetlenül. Gyakori mellékhatásokat a betegség mellett észlelt fokozódó anémia, trombocitopénia, illetve fokozódó infekciókockázat jelentette (51–54).

A ruxolitinib hatékonyságát PV kezelésében jelenleg fázis III vizsgálat értékeli.

Tekintettel az előrehaladott mielofibrózis mellett gyakran előforduló, a ruxolitinib alkalmazását korlátozó anémiára és trombocitopénia, további JAK2 tirozinkináz-gátló kezelések kifejlesztése van folyamatban. Ígéretes eredményeket értek el fázis II vizsgálatokban a JAK2/FLT3 enzimeket gátló, JAK1-gátló hatással nem rendelkező pacritinibbel. A készítmény mellett a ruxolitinibkezeléssel összevethető csökkenést írtak le

a lépméretben és a szisztémás tünetekben, anélkül, hogy az anémia vagy trombocitopénia súlyosbodását észlelték volna. A készítmény fő toxicitását gasztrointesztinális mellékhatások képezték [55]. A pacritinib hatékonyságát jelenleg a PERSIST-1 és PERSIST-2 fázis III vizsgálatok értékelik, azonban 2016 februárjában az egyéb terápiához képest a kardiális és vérzéses mellékhatások pacritinib melletti nagyobb gyakoriságának, illetve többletmortalitásnak gyanúja miatt a fejlesztést felügyelő FDA a hazánkban is futó vizsgálatokat átmenetileg leállította. A második generációs JAK1/JAK2 gátló készítmény momelotinib hatékonyságát jelenleg a SIMPLIFY 1 fázis III vizsgálat értékeli. Fázis II vizsgálatok során a készítmény hatására a lépméret csökkenésén és a szisztémás tünetek enyhülésén túl az anémia mértékének, illetve a transzfúzióigénynek a mérséklődése is elérhető volt [56, 57].

A mielofibrózis kezelésében vizsgált szelektív JAK2-inhibitor fedratinib fejlesztését a gyártó a kezelés mellett észlelt, feltehetően a tiamin-újrafelvétel gátlásának hatására kialakult Wernicke-enkefalopátia miatt visszavonta [58, 59]. Hasonlóképpen az *in vitro* biztató eredményeket mutató pán-deacetiláz enzim inhibitor panabinostat sem váltotta be a kezdeti reményeket szerény *in vivo* hatékonyság és kedvezőtlen mellékhatásprofil miatt [60].

Sajnálatos módon a JAK2-gátló készítmények az eddigi tapasztalatok alapján nem bizonyultak a betegség lefolyását olyan mértékben befolyásoló gyógyszereknek, mint a CML-ben alkalmazott tirozinkináz-gátló szerek, így komplett remisszió, illetve a driver mutációk tekintetében elérhető molekuláris válasz az esetek zömében nem érhető el, azonban a hatóanyagok elsőként mutatnak túlélésre gyakorolt előnyös hatást a betegség kezelésében.

Más támadáspontú célzott kezelésként igen biztató előzetes eredményeket értek el egy új támadásponttal a telomerázinhibitor imetelstat alkalmazásával mielofibrózisban. Egy kisebb betegpopulációban vizsgálva a betegek egy részében komplett remisszió és a csontvelői fibrózis visszahúzódása is igazolható volt, melyet eddig kizárólag allogén hematopoetikus őssejt transzplantációval sikerült elérni. A készítmény főként JAK2-mutáció jelenlétében, illetve az ASXL1 gén mutációinak hiányában bizonyult hatékonynak, a fő mellékhatásokat ez esetben is a citopéniák jelentik. A hatékonyság megítélésére további szélesebb körű vizsgálatok indokoltak [61].

ÖSSZEFOGLALÁS

A primer mielofibrózis krónikus lefolyású, prognózis szempontjából igen heterogén entitás. A prognózis meghatározásában egyre meghatározóbb szerepre tesznek szert a klinikai paraméterek mellett a molekuláris eltérések. A korábban csak a tünetek átmeneti enyhülését hozó kezelések mellett egyre nagyobb a molekulárisan célzott terápiák szerepe, melyek a betegség kezelésében elsőként palliáció mellett a túlélés javulásával is biztatnak. Az eddigi eredmények ellenére azonban továbbra sem áll rendelkezésre a betegség eredményes kezelésére széles körben alkalmazható, remissziót eredményező eljárás, így a választandó kezelési stratégia továbbra is az egyedi betegek igényeinek megfelelően gondos mérlegelés tárgyát kell képezze.

A kézirat benyújtása és elfogadása óta megjelent az Orvosi Hetilapban az alábbi cikk: Simon, Zs., Marton, I., Borbényi, Z., Illés, Á.: Aktualitások a primer mielofibrózis ellátásában. Orv. Hetil., 2016, 157(39), 1547–1556.

IRODALOM

- Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, et al. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth Edition. Ed. Swerdlow S, Campo E, Harris NI, et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008, pp. 31–65
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 110:1092–1097, 2007
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 365:1054–1061, 2005
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 434:1144–1148, 2005
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352:1779–1790, 2005
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 7:387–397, 2005
- Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 356:459–468, 2007
- Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 108:3472–3476, 2006
- Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3:e270, 2006
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 24:1128–1138, 2010
- Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 29:573–582, 2011
- Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123:3714–3719, 2014
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379–2390, 2013
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391–2405, 2013
- Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 23:2183–2186, 2009
- Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 360:2289–2301, 2009
- Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 42:722–726, 2010
- Green A, Beer P. Somatic mutations of IDH1 and IDH2 in the leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 362:369–370, 2010
- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 22:437–438, 2007

20. Jako J, Szerafin L, Nagy P. Malignus hematológiai betegségek gyakorisága 1983–2012 között Szabolcs-Szatmár-Bereg megye felnőtt lakossága körében. *Orv Hetil* 154:1858–1864, 2013
21. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 92:289–297, 2014
22. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983–99. *J Intern Med* 256:161–165, 2004
23. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, et al. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 91:1400–1404, 2006
24. Dombi P, Illés Á, Demeter J, et al. Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása. *Orv Hetil* 157:98–103, 2016
25. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 22:905–914, 2008
26. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113:2895–2901, 2009
27. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115:1703–1708, 2010
28. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29:392–397, 2011
29. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* 22:756–761, 2008
30. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 28:1494–1500, 2014
31. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 28:1472–1477, 2014
32. Andrikovics H, Krahling T, Balassa K, et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica* 99:1184–1190, 2014
33. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 127:399–403, 2004
34. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26:v85–v99, 2015
35. Bunworasate U, Arnouk H, Minderman H, et al. Erythropoietin-dependent transformation of myelodysplastic syndrome to acute monoclastic leukemia. *Blood* 98:3492–3494, 2001
36. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761–770, 2011
37. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 27:4563–4569, 2009
38. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 89:1233–1237, 2010
39. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer* 118:404–409, 2012
40. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 148:961–963, 2010
41. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 103:505–511, 1998
42. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 107:361–370, 2006
43. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 95:2226–2233, 2000
44. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 74:117–120, 2005
45. Wagner R, Käfer G, Seitz K. Patient with primary pyelofibrosis – extramedullary hematopoiesis in the pelvicalyceal system and ureters. *Ultraschall Med* 30:323, 2009
46. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 45:458–463, 2010
47. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 114:5264–5270, 2009
48. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:358–367, 2010
49. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 122:1395–1398, 2013
50. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol* 170:29–39, 2015
51. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali Haifa K, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787–798, 2012
52. Mesa RA, Kiladjan J-J, Verstovsek S, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica* 99:292–298, 2014
53. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 100:1139–1145, 2015
54. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799–807, 2012
55. Komrokji RS, Seymour JF, Roberts AW, et al. Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2(V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Blood* 125:2649–2655, 2015
56. Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, et al. Update on the long-term efficacy and safety of momelotinib, a JAK1 and JAK2 inhibitor, for the treatment of myelofibrosis. *Blood* 122:108, 2013
57. Shao L, Deng W, Niforos D, et al. Dose-response analyses of momelotinib (CYT387), a JAK1 and JAK2 inhibitor, from a phase I/II study (CCL09101) in treatment of myelofibrosis. *Blood* 122:1590, 2013
58. Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 5:e335, 2015
59. Zhang Q, Zhang Y, Diamond S, et al. The Janus kinase 2 Inhibitor fedratinib inhibits thiamine uptake: a putative mechanism for the onset of Wernicke's encephalopathy. *Drug Metab Dispos* 42:1656–1662, 2014
60. DeAngelo DJ, Mesa RA, Fiskus W, et al. Phase II trial of panobinostat, an oral pan-deacetylase inhibitor in patients with primary myelofibrosis, post-essential thrombocythemia, and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Br J Haematol* 162:326–335, 2013
61. Tefferi A, Lasho TL, Begna KH, et al. A pilot study of the telomerase inhibitor imetelstat for myelofibrosis. *N Engl J Med* 373:908–919, 2015