

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Esszenciális trombocitémiás betegek hosszú távú követése
a HUMYPRON regiszter alapján**

Dr. Kellner Ádám

Témavezető: Prof. Dr. Egyed Miklós



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2021**

**Esszenciális trombocitémias betegek hosszú távú követése
a HUMYPRON regiszter alapján**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kellner Ádám László okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Egyed Miklós

Az értekezés bírálói:

Dr. Földeák Dóra, PhD

Dr. Magyar Ferenc, PhD

Bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

tagok: Dr. Schlammadinger Ágota, PhD

Dr. Kosztolányi Szabolcs, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2022.01.24. 14:30.

A nyilvánosságot online biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze az adamkellner11@gmail.com e-mail címen a vitát megelőző munkanap (2022.01.21.) 12 óráig.

A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. Bevezetés

Az esszenciális trombocitémia a Philadelphia-negatív mieloproliferatív neopláziák közé tartozó klonális őssejtbetegség, melyre csontvelői megakariocitózis és emelkedett trombocita szám jellemző. Az ET éves incidenciája Európában és az USA-ban 0.2-2.3/100.000 fő, prevalenciája 38-57/100.000 fő. Az átlagos életkor a diagnóziskor 60 év, nőknél 2x gyakoribb, mint férfiaknál.

A kórképre nincs specifikus molekuláris vagy genetikai marker. A leggyakoribb eltérés a Janus kináz-2 (JAK2) V617F aktivációs mutáció, amely mintegy 50-60%-ban fordul elő. Calreticulin (CALR) mutáció az esetek 15-32%-ában, mieloproliferatív leukémia vírus onkogén (MPL) mutáció 3-4%-ban van jelen. A CALR pozitív esetekre magasabb trombocita szám és jobb prognózis jellemző. Az esetek 10-20%-a tripla negatív, amikor a fenti mutációk egyike sem azonosítható.

Az ET esetek több mint 50%-a rutin laborvizsgálat során kerül felfedezésre, tünetmentes betegeken. A fennmaradó részben trombotikus vagy vérzéses szövődmény kapcsán kerül a kórkép felismerésre. A laborvizsgálat során minden esetben emelkedett trombocita szám látható (a WHO 2016. diagnosztikus kritériumai szerint $\geq 450 \times 10^9/L$), de eritrocitózis és leukocitózis is előfordulhat. Az ET betegek erős trombózis készséggel bírnak. Mikrovaszkuláris szövődményként leggyakrabban fejfájás, szédülés, fülzúgás, látászavar, eritromelalgia és akroparesztézia fordul elő. Tromboembóliás (TE) események a nagyobb artériákban is bekövetkezhetnek kardiovaszkuláris (akut koronária szindróma), cerebrális (stroke) vagy perifériás artériás szövődményekkel. Felületes vagy mélyvénás trombózis szintén előfordulhat, jellegzetes a kórképre a szplanknikus vénás trombózis. Az MPN betegekre, így az ET-re is jellemző trombofilia hátterében számos komponens együttes szerepe feltételezhető. Az általános vaszkuláris rizikófaktorokon (életkor, elhízás, hipertónia, hiperlipidémia) túl egyéb tényezők járulhatnak hozzá a trombotikus események kialakulásához. Ilyenek a vérlemezke- és endotél eredetű prokoaguláns faktorok, az endotél funkció és regeneráció zavara, a vér megnövekedett viszkozitása, a fokozott trombocita, monocita vagy neutrofil granulocita aktiváció. Az elmúlt időszak egy új kutatási területe a neutrofil granulociták által termelt lipokalin-2 (LCN2) és annak szerepe a mieloproliferatív neopláziák patobiológiájában. Feltételezhetően a LCN2 reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődésén keresztül károsítja az endotél funkciót, és ezzel szerepet játszhat a protrombotikus állapot kialakulásában.

Hemorrágiás szövődmény általában a nyálkahártya felszíneket érinti, így a gasztrointesztinális traktus és a felső légutak vérzése a leggyakoribb. Az extrém magas trombocita szám szekunder von Willebrand-szindrómához vezethet következményes vérzéses szövődménnyel.

A 2016-os WHO klasszifikáció a diagnózishoz 4 major és 1 minor kritériumot definiál. Ha az emelkedett trombocita szám ($\geq 450 \times 10^9/L$), a jellegzetes csontvelő szövettani kép és egyéb mieloid neoplázia kizárása mellett JAK2, CALR vagy MPL mutáció igazolható, akkor a diagnózis kimondható. Tripla negatív esetekben az első 3 major kritérium mellett egy minor kritérium megléte is (egyéb klonális marker jelenléte vagy reaktív trombocitózis kizárása) szükséges. A diagnózishoz a fenti kritériumok értelmében elengedhetetlen a csontvelő biopszia elvégzése.

Az átlagos túlélés a teljes betegpopulációt tekintve 20 év, de a 60 évnél fiatalabbak körében ez az érték már 33 év. Mielofibrózisba történő transzformáció 10 év alatt 0.8–4.9%-ban, 15 év alatt 4–11%-ban, akut mieloid leukemiába történő transzformáció 10 év alatt 0.7–3%-ban, 15 év alatt 2.1–5.3%-ban fordul elő.

2012-ben Passamonti és társai 867 ET beteget vizsgálva azt találták, hogy az életkor, a megelőző TE esemény és a fehérvérsejt szám alapján 3 egymástól jól elkülönült rizikó kategória alakítható ki. A modellben a 60 év vagy afeletti életkor 2 pontot, a megelőző TE esemény és a WBC 1-1 pontot jelent. Az így megalkotott IPSET (International Prognostic Score for ET) modell rizikó csoportjai szignifikánsan különböztek egymástól a túlélés tekintetében. A később részletezett IPSET-trombózis rizikó rendszertől elkülönítve a modell IPSET-survival néven terjedt el.

Mivel a betegek túlélése nagyon jó és nincs arra adat, hogy ezt bármilyen gyógyszeres kezelés meghosszabbítaná, ma ET-ben a terápia lényege a trombohemorrágiás szövődmények megelőzése. Ehhez fontos a rizikó csoportok kialakítása és az annak megfelelő kezelés. Landolfi az életkor, a megelőző trombózis, a diagnóziskor mért fehérvérsejt- és trombocita szám, valamint általános vaszkuláris rizikó faktorok alapján sorolja a betegeket alacsony, közepes, magas és extrém magas rizikó csoportba. Terápiás javaslata szerint az alacsony és közepes trombózis rizikójú betegeknek elegendő lehet az acetilszalicilsav kezelés, ezzel szemben a magas és extrém magas rizikójú betegeknek az ASA mellett citoreduktív terápiát javasol.

Az IPSET (International Prognostic Score for Trombózis in WHO defined Essential Trombocitémia) trombózis rizikóbecslés az életkort, a megelőző trombózist, a JAK2 pozitivitást és a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat veszi figyelembe. A pontrendszerben a megelőző trombózis és a JAK2 pozitivitás nagyobb súlyozással szerepel. A trombotikus események előfordulását az IPSET pontrendszerrel alacsony rizikónál 1,03% beteg/évnek, közepes rizikónál 2,35% beteg/évnek, magas rizikó esetén pedig 3,56% beteg/évnek találták.

Tefferi rizikóbecslésében (revised IPSET trombózis model – R-IPSET) négy csoportot különít el az életkor, a megelőző TE esemény és a JAK2/MPL mutáció alapján (nagyon alacsony, alacsony, közepes és magas rizikó). Kardiovaszkuláris rizikófaktorok a trombózis rizikóbecslésében nem szerepelnek, azokat a terápiás javaslatában veszi figyelembe. Eszerint nem szükséges kezelni azokat a nagyon alacsony trombózis rizikójú betegeket, akiknek nincs kardiovaszkuláris rizikófaktoruk, illetve CV rizikófaktor esetén napi 1x100mg ASA kezelést ajánl. Az alacsony rizikójú betegeknek napi 1x100mg vagy 2x100mg ASA-t javasol a CV rizikófaktorok függvényében. Óva int az ASA adásától extrém magas trombocita szám ($>1000 \times 10^9/L$) esetén másodlagos von Willebrand-szindróma és fokozott vérzéshajlam miatt. Azoknak a közepes trombózis rizikójú betegeknek, akiknek nincs CV rizikófaktoruk, napi 1x100mg ASA-t ajánl, míg CV rizikófaktor esetén az ASA mellett hidroxüreát javasol. A magas trombózis rizikójú betegeknek attól függően, hogy artériás vagy vénás TE esemény volt, a hidroxürea mellett napi 2x100mg ASA vagy szisztémás antikoaguláció a javaslata.

Landolfi és Tefferi egyaránt jelentős szerepet tulajdonít a megelőző TE eseményeknek, annak megléte esetén a beteg már magas rizikócsoportha kerül.

2. Célkitűzések

A HUMYPRON (Hungarian Mieloproliferative Neoplasm Working Group) regiszterének felhasználásával az ET betegek vonatkozásában a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Trombotikus és vérzéses szövődményekkel kapcsolatos összefüggések:

- trombotikus szövődményeket potenciálisan befolyásoló tényezők, rizikófaktorok elemzése, ideértve a lipokalin-2 szerepének vizsgálatát;
- trombózis rizikórendszerek (Landolfi-, IPSET-, R-IPSET modell) használhatóságának vizsgálata, egymással való összevetése;
- az alkalmazott terápia (anagrelid vs. hidroxürea+acetilszalicilsav) trombotikus- és hemorrágiás szövődményekre gyakorolt hatásának vizsgálata.

2. Betegség progresszióval és szekunder malignitással kapcsolatos összefüggések:

- a betegség progressziójának vizsgálata megjelenés szerint (MF, AML, MF-AML);
- az esszenciális trombocitémia progresszióját potenciálisan befolyásoló tényezők elemzése;
- az alkalmazott terápia (anagrelid vs. hidroxürea+acetilszalicilsav) progressziómentes túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata;
- szekunder malignitás megjelenése és az alkalmazott kezelés (anagrelid vs. hidroxürea+acetilszalicilsav) közti kapcsolat elemzése.

3. Teljes túléléssel kapcsolatos összefüggések:

- az ET betegek teljes túlélését potenciálisan befolyásoló tényezők, prognosztikai faktorok vizsgálata;
- a terápia (anagrelid vs. hidroxürea+acetilszalicilsav) teljes túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata;
- az IPSET-survival rizikórendszer alkalmazhatóságának elemzése.

3. Betegek és módszerek

A 2012-ben alapított HUMYPRON regiszter 14 magyar hematológiai centrum MPN (2008-as WHO klasszifikáció szerint) betegeinek epidemiológiai, klinikai, valamint laboratóriumi paramétereit tartalmazza. Az adatokat részben a betegek kikérdezésével, részben a kórházi dokumentációk áttekintésével nyertük és vittük fel az elektronikus adatbázisba. A vizsgálat megkezdésekor a regiszter 426 PV és 321 ET beteg adatait tartalmazta. Fő vizsgálatunkba megfelelő adattisztítás után 237 ET beteget vontunk be. Kiszűrtük azokat, akiknek hiányos adatai miatt valamely célkitűzést nem lehetett megválaszolni és azokat, akik nem feleltek meg a lent részletezett terápiás kívánalmaknak.

Vizsgálatunk részben retrospektív, részben prospektív, hiszen az első adatbevitelkor regisztrált betegeket nyomon követjük és az új információkat rendre felvesszük. Az adatbázist folyamatosan frissítjük, a most ismertetett elemzést 2018. decemberi adatokkal végeztük, ami 10 éves medián utánkövetést jelent.

A vizsgált ET betegek anagrelid vagy hidroxiurea + acetilszalicilsav terápiában részesültek. Az elemzésből kiszűrtük azokat, akik egyik kezelésről a másikra tértek át. Az anagrelidet szedő betegek a vérzéses komplikációk fokozott veszélye miatt nem kaptak artériás tromboprofilaxist. Vénás TE profilaxisban azok a betegek részesültek, akik megelőző major vénás TE esemény miatt egyébként antikoagulálva voltak. Ismert trombofiliás beteg (APC rezisztencia, APSA szindróma, stb.) nem került a vizsgálatba. Az alkalmazott terápia helyi szokások szerint történt. Nincs arra vonatkozó adat, hogy a különböző centrumok klinikusait mi motiválta a terápia megválasztásában.

A trombózis rizikóbecsléshez és a rizikó-adaptált terápiához a Landolfi, IPSET és R-IPSET modelleket használtuk. A betegek túlélésének becslésére az IPSET-survival pontrendszert alkalmaztuk.

A trombotikus eseményeket Gisslinger szerint definiáltuk az alábbiak szerint:

- Major artériás trombózis: stroke, miokardiális infarktus, perifériás artériás- és szplanknikus artériás tromboembólia;

- Minor arteriás trombózis: TIA, angina pektorisz, instabil angina, generalizált konvulzió, eritromelalgia, okuláris tünetek és angina abdominalis (transiens abdominalis iszkémia);
- Major vénás esemény: mélyvénás trombózis, tüdőembólia, szplanknikus vénás trombózis, pelvikus vénás trombózis és egyéb mélyvénás trombózisok.
- A minor vénás eseményeket nem vettük figyelembe.

Egy betegnek több TE eseménye is előfordulhatott, de egy adott fenotípusú TE eseményt egy betegnél csak egyszer vettünk figyelembe.

Egy alvizsgálat során a lipokalin-2 trombotikus eseményekben betöltött lehetséges szerepét vizsgáltuk. A kaposvári centrumból 37 PV és 37 ET beteget vontunk be az analízisbe. A vizsgálat idején egyik betegnél sem állt fenn akut tromboembóliás epizód, fertőző- vagy gyulladásos betegség, veseelégtelenség. A mintagyűjtést megelőző 7 napban felfüggesztettük az acetilszalicilsav és a citoreduktív szerek (hidroxiurea, anagrelid) alkalmazását, de a korábban trombózist elszenvedő betegek antikoagulációs kezelésén nem változtattunk. A perifériás vérből RNS mintát nyertünk ki, majd reverz transzkripciót követően kvantitatív PCR vizsgálatot végeztünk. Endogén kontrollnak β -glükuronidázt (GUSB) használtunk. Az eredményeket ΔC_T módszerrel számoltuk ki és a GUSB expresszióra normalizált LCN2 expressziós értékeket mutatják.

A vizsgálatot ETT-TUKEB engedéllyel és a Helsinki deklaráció elveinek betartásával végeztük. A betegek a vizsgálat természetéről való tájékoztatást követően írásban járultak hozzá adataik névtelenül történő használatához.

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-négyzet (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. hidroxürea+acetilszalicilsav), életkor a diagnózis idején (<60 év vs. ≥ 60 év), nem (férfi vs. nő), JAK2^{V617F} pozitivitás (igen vs. nem), a diagnózist megelőző tromboemboliás esemény megléte vagy hiánya. Ugyanezen változók hatását az ET diagnózisát követő tromboemboliás eseményekre és a másodlagos malignitás kialakulására logisztikus regresszióval (előremutató módszer) elemeztük. Hasonlóképpen jártunk el a relatív LCN2 génexpresszió trombotikus eseményekre gyakorolt hatásának vizsgálatakor.

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.

4. Eredmények

237 ET beteg adatait elemeztük 10 éves medián utánkövetési idővel (1-29 év). A diagnóziskori átlagéletkor 60,9 év volt. Női dominancia volt megfigyelhető, a férfi:nő arány 1:2. JAK2^{V617F} mutáció pozitivitás 70.5%-ban fordult elő.

116 beteg részesült anagrelid terápiában, 121 beteg hidroxiurea + acetilszalicilsav kezelést kapott. A két terápiás csoportban nem volt szignifikáns különbség a nemek arányában, a kategorizált életkorban (<60 év vs. ≥60 év), a mutáció státuszban (JAK2^{V617F}, CALR, MPL) és a diagnózist megelőző TE események arányában. Az anagrelid és hidroxiurea + acetilszalicilsav terápiában részesült betegek közt nem találtunk szignifikáns eltérést a Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikó kategóriákban sem. A betegek többsége mindhárom modellnél a magas rizikó csoportba tartozott. Az IPSET-survival rizikómodellel a legtöbb beteg mindkét terápiás csoportban közepes túlélési rizikójú volt. A két csoport közt itt sem volt szignifikáns különbség. Ugyanakkor szignifikáns különbség mutatkozott az ET diagnózisakor regisztrált medián életkor (magasabb a hidroxiurea+ASA csoportban) és a medián utánkövetés/halálig eltelt idő (rövidebb a hidroxiurea+ASA csoportban) tekintetében.

A diagnózist megelőzően 63 betegnek (26.6%) volt 65 TE eseménye. Leggyakoribbak a major artériás szövődmények voltak (n=30, 46.1%). Minor artériás TE-t 20 esetben (30.8%), major vénás TE-t 15 esetben (23.1%) regisztráltunk. A diagnózist követően összesen 76 betegnek (32.1%) volt 90 TE eseménye. A legtöbb esetben minor artériás komplikációk fordultak elő (n=44, 48.9%). Major artériás TE-t 27 (30.0%), major vénás TE-t 19 (21.1%) esetben észleltünk. A minor vénás eseményeket a 10 éves medián utánkövetés során nem vettük figyelembe. A legkorábban elszenvedett TE eseményt 10 évvel az ET diagnózist megelőzően regisztráltuk. Legkésőbb az ET diagnózisa után 19 évvel észleltünk trombózt. A legtöbb TE esemény (n=43) az ET diagnózist megelőző 3 évben fordult elő. Az ET diagnózisa előtt hasonló arányban fordultak elő TE események a két terápiás csoportban. A diagnózis után határérték különbség mutatkozott a két csoport TE eseményei között (p=0,052); az anagreliddel kezelték 25,9%-ában, a hidroxiurea+acetilszalicilsav terápiában részesülők 38%-ában regisztráltunk tromboemboliás eseményt. Az ET diagnózist követő TE események fenotípusát illetően szignifikáns különbség mutatkozott a kezelési csoportok között. Míg minor artériás események a hidroxiurea+ASA csoportban fordultak előbb

nagyobb számban (4,5x több beteg, $p<0,001$), addig major artériás eseményt az anagrelid csoportban figyeltünk meg gyakrabban (1,25x több beteg, $p=0,049$). A major vénás eseményt elszenvedők aránya hasonló volt a két csoportban, csakúgy, mint a vérzéses komplikációké - ez utóbbiból mindkét kezelési csoportban 4-et regisztráltunk.

A diagnózist követően TE eseményt elszenvedő betegek ($n= 76$) adatait vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a nem, az életkor (≥ 60 év), az utánkövetés/halálalig eltelt idő, a mutáció státusz, a fehérvérsejt-, a trombocita szám, az MCH (a vashiány mutatójaként) és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok (diabétesz mellitusz, diszlipidémia, hipertónia) nem bírtak szignifikáns hatással a későbbi TE esemény bekövetkeztére. Logisztikus regresszió analízissel megállapítottuk, hogy az egyetlen olyan tényező, amely szignifikáns hatást gyakorolt a poszt-diagnosztikus TE eseményekre az a korábban elszenvedett TE esemény volt ($p<0,001$).

A HUMYPRON regiszter 237 ET-s betegén elemeztük a Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikórendszereket. A Landolfi szerinti alacsony rizikónál a betegek 37.5%-ának fordult elő trombotikus eseménye a diagnózis után, ezzel szemben a nagyon magas rizikócsoportban a trombotikus események aránya 44.9% volt. Ugyanakkor a Landolfi szerinti alacsony rizikócsoportban a TE események gyakorisága (37.5%) meghaladta a közepes (23.8%) és a magas rizikócsoportét (27.8%). Az IPSET-trombózis modellnél az alacsony rizikócsoportban 18.8%-ban, a magas rizikócsoportban 39.0%-ban fordult elő TE esemény. Az IPSET szerinti közepes rizikójú csoportban a TE események gyakorisága szintén alacsonyabb volt, mint az azt megelőző alacsony kategóriában. Az R-IPSET rizikórendszerénél a nagyon alacsony rizikócsoportban 14.3%-ban fordult elő diagnózist követő TE esemény, a magas kategóriában ez az érték 46.0% volt. Az R-IPSET szerinti közepes rizikócsoportban is kisebb arányban fordultak elő a TE események, mint az azt megelőző nagyon alacsony és alacsony kategóriában.

Legnagyobb arányban az R-IPSET szerinti magas rizikócsoportban fordult elő trombotikus 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 trombózis-mentes túlélésben a legmagasabb és az azt megelőző rizikócsoportok között (Landolfi: $p=0,032$, IPSET: $p<0,001$, R-IPSET: $p<0,001$). A rizikórendszereket összevetve a legszenzitívebb mutató az IPSET szerinti magas rizikó (88.2%). Ugyanúgy az IPSET rendszerben a legmagasabb a negatív prediktív érték is (83.8%). Specificitás és pozitív prediktív érték tekintetében az R-IPSET modell bizonyult a legjobbnak. 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.

Szekunder malignitás összesen 28 esetben fordult elő. Az anagrelid kezelésben részesültek közül 11 (9,5%) betegnél (mind nő), a hidroxiurea+ASA csoportban 17 (14,0%) betegnél (9 nő és 8 férfi) regisztráltunk második malignitást, a különbség nem szignifikáns ($p=0,854$). Az anagrelid és hidroxiurea+ASA csoportban gasztrointesztinális daganat 1-1, tüdő karcinóma 1-1, emlő tumor 1-2, bőr karcinóma 2-3, urogenitális tumor 2-4, orofaringeális/laringeális malignitás 1-2, limfoproliferatív megbetegedés 1-1 esetben fordult elő. Logisztikus regresszió analízissel megállapítottuk, hogy egyik beteg karakterisztika sem gyakorolt szignifikáns hatást a szekunder malignitások megjelenésére.

Betegség progressziót összesen 33 betegnél igazoltunk, minden esetben csontvelő vizsgálattal. A 33 betegből 10 (8,6%) kapott anagrelid kezelést és 23 (19%) részesült hidroxiurea+ASA terápiában; a különbség szignifikáns ($p=0,024$). Mielofibrózisba történő progressziót 31 betegnél észleltünk, ebből 10 kapott anagrelid és 21 hidroxiurea+ASA kezelést. Direkt AML transzformációt 2 esetben regisztráltunk, mindkét beteg HU+ASA kezelésben részesült. A mielofibrózisba progrediált esetek közül 6 transzformálódott akut mieloid leukémiává, 1 az anagrelid, 5 a hidroxiurea+ASA csoportból. A transzformációk fenotípusában nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

A teljes betegpopulációt tekintve ($n=237$) a medián progresszióig eltelt idő/utánkövetés az anagrelid csoportban ($n=116$) 10 év, a hidroxiurea+ASA csoportban ($n=121$) 8 év volt (a tartomány mindkét esetben 1-29 év), a különbség szignifikáns ($p=0,004$). A progrediált ET betegeknel ($n=33$) a medián progresszióig eltelt idő az anagrelid csoportban 12,5 év (tartomány: 4-19 év, átlag: 11,6 év, standard deviáció (SD): 4,35), a hidroxiurea+ASA csoportban 7,0 év (tartomány: 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 hidroxiurea+ASA csoportban (log-rank teszt: $p=0,004$). A Kaplan-Meier analízis görbéi 5 éves követés után váltak el egymástól.

Cox-regresszióval (többváltozós modell) azt találtuk, hogy a betegkarakterisztikák közül egyedül az alkalmazott terápia bírt szignifikáns hatással a progressziómentes túlélésre ($p=0,006$, hazard ratio: 3.091, 95% konfidencia intervallum 1.387-6.886).

Az utánkövetés alatt összesen 61 halálesetet regisztráltunk. Szignifikánsan különbözött a halálesetek előfordulása a két kezelési csoportban, az anagrelid terápiaiban részesültek közül 20 (17,2%), a hidroxürea+acetilszalicilsav kezelést kaptak közül 41 (33,9%) beteg halt meg ($p=0,005$). A halálokok közt betegség progresszió, szekunder malignitás, vaszkuláris esemény, szívelégtelenség, COPD/légzési elégtelenség, infekció/szepszis és ileusz szerepelt. A COPD/légzési elégtelenség az anagrelid csoportban volt gyakoribb (3 vs. 1 eset), minden más halálok a hidroxürea+ASA csoportban fordult elő gyakrabban. 20 esetben a halál oka ismeretlen maradt.

A teljes betegpopulációt tekintve ($n=237$) a medián halálig eltelt idő/utánkövetés 10 év volt az anagrelid és 8 év a hidroxürea+ASA csoportban (a tartomány mindkét esetben 1-29 év), a különbség szignifikáns ($p=0,011$). 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 kezeltéknél, mint a hidroxürea+acetilszalicilsav csoportban (log-rank teszt: $p=0,001$). A Kaplan-Meier görbék nagyjából 5 éves követés után váltak el egymástól.

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 ($p=0,002$) bírt szignifikáns hatással a teljes túlélésre.

A HUMYPRON regiszter 237 ET betegén az IPSET-survival pontrendszert megvizsgálva határérték különbséget találtunk a két kezelési csoport között ($p=0,059$). 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.

A teljes beteganyagot (n=237) vizsgálva azt találtuk, hogy a medián halálig eltelt idő/utánkövetés az alacsony és a közepes rizikócsoporthoz 10-10 év (alacsony rizikó: tartomány 4-20 év, átlag: 10,3 év, SD: 4,2; közepes rizikó: tartomány: 1-29 év, átlag: 11,1 év, SD: 5,9), míg a magas rizikócsoporthoz 8 év volt (tartomány 1-27 év, átlag: 9,4 év, SD: 5,0), a különbség szignifikáns ($p=0,028$). A 61 halálesetnél 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 (tartomány 1-20 év, átlag: 9,9 év, SD: 6,1), a magas rizikócsoporthoz pedig 7 év volt (tartomány 1-27 év, átlag: 8,0 év, SD: 5,4).

A 237 ET betegből 45-nél igazolódott CALR mutáció, 27 az anagrelid, 18 a hidroxiurea+acetilszalicilsav kezelési csoportban; a különbség nem szignifikáns ($p=0,135$). A CALR pozitív betegek közt nagyobb arányban fordult elő férfi és alacsonyabb volt a diagnóziskori medián életkor, de ezek a különbségek nem voltak szignifikánsak. Nem találtunk eltérést a halálesetek és a progresszió gyakoriságában sem a CALR mutáció pozitív és negatív esetek között, viszont szignifikáns különbséget tapasztaltunk a halálig- 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 gyakoribbak voltak a TE események (34,4% vs. 22,2%), de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,116$).

A lipokalin-2 alvizsgálatban 74 beteg (37 PV és 37 ET) adatainak elemzésére volt lehetőségünk. 35 esetben találtunk pozitív tromboembóliás anamnézist. A PV betegek 100%-ában, az ET betegek 51%-ában volt kimutatható JAK2-V617F mutáció. Az ET betegek között az átlagos relatív LCN2 génexpresszió 15.33 volt (tartomány: 0.47-109.14), míg PV betegeknél ez az érték 24.87-nek bizonyult (tartomány: 7.38-419), a különbség nem szignifikáns. Hasonlóképpen a JAK2 pozitív és negatív betegek összehasonlításakor sem mutatkozott szignifikáns különbség a relatív LCN2 génexpressziós szintek tekintetében.

Ugyanakkor szignifikáns különbséget találtunk a korábban trombózison átesett és át nem esett betegek eredményeit összehasonlítva. A relatív LCN2 génexpressziós szintjének cut-off értékét 30-nak választva az esélyhányados 4,487-nek mutatkozott. Az általunk vizsgált betegkarakteristikákat elemezve a két csoport között egyedül a relatív LCN2 génexpressziós szintjében volt szignifikáns különbség ($p=0,019$).

A 30 alatti (n=61) és 30 feletti (n=13) relatív génexpressziót mutató csoportok a vizsgált paraméterek szempontjából kiegyensúlyozottnak bizonyultak. Nem találtunk különbséget a nem, az életkor, a diagnózis, a JAK2 státusz, a családi TE anamnézis, laborparaméterek, általános vaszkuláris rizikófaktorok és az alkalmazott terápia vonatkozásában sem. A 30 feletti LCN2 relatív génexpressziót mutató betegek csoportját vizsgálva azt találtuk, hogy az ide tartozó 7 ET betegből 4-nek, a 6 PV betegből pedig mindnek volt tromboembóliás eseménye.

A többváltozós analízis szerint a 30 fölötti LCN2 érték a trombotikus események független és szignifikáns rizikófaktora ($p=0.015$, OR: 11.83), pozitív prediktív értéke a tromboembóliás komplikációkra nézve 77%. Az alacsony (<30) LCN2 relatív génexpressziós szintet mutató betegek körében (n=61) 25-nél regisztráltunk megelőző TE eseményt. Ennek alapján a 30 alatti LCN2 relatív génexpressziós szint negatív prediktív értéke 59%.

5. Megbeszélés

Az esszenciális trombocitémia medián túlélése a teljes betegpopulációt nézve 20 év, a fiatalabb (<60 év) betegek körében 33 év. A betegek morbiditását elsősorban a trombotikus és vérzéses események határozzák meg. Mivel az ET prognózisa jó, ma a kezelés lényege ezeknek a szövődményeknek a megelőzése úgy, hogy az alkalmazott terápiával ne rontsunk a kórkép kimenetelén.

Bebizonyították, hogy már 6 hónapos anagrelid kezelés hatékony a trombocita szám redukciójában és szignifikánsan csökkenti a minor- és major trombotikus események számát. Az ANAHDRET study 36 hónap medián utánkövetéssel nem igazolt különbséget az anagrelidet és a hidroxüüreát kapott ET betegek között sem a major- és minor artériás, sem a vénás, sem pedig a vérzéses eseményekben. Ezzel szemben a Primary Trombocitémia 1 (PT-1) vizsgálat azt találta, hogy 39 hónap medián utánkövetéssel az artériás trombózisok és a súlyos vérzéses események szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az anagrelid+acetilszalicilsav, mint a hidroxüurea+acetilszalicilsav csoportban. A vérzéses események nagyobb aránya az anagrelid+ASA terápia mellett a foszfodiészteráz- és a ciklooxygenáz enzimek együttes gátlásának, így a két hatóanyag szinergizmusának tulajdonítható. A két vizsgálat metaanalízise azt a következtetést hozta, hogy a trombotikus események hasonló gyakorisággal fordultak elő az anagrelid és a hidroxüurea csoportban, ugyanakkor a major vérzéses komplikációk ritkábbak voltak hidroxüurea mellett.

Vizsgálatunk során egy országos regiszter adatait dolgoztuk fel retrospektív (részben prospektív) módon és fentiekhez képest előnye a lényegesen hosszabb időtartamú adatrögzítés. 120 hónap medián utánkövetéssel a HUMYPRON regiszter ET betegeit vizsgálva arra jutottunk, hogy az anagrelidet kapott betegek közt marginálisan kevesebb tromboemboliás esemény fordult elő, mint a hidroxüurea+acetilszalicilsav 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 közt határérték különbség mutatkozott, ebből a típusú TE eseményből a hidroxüurea+ASA csoportban fordult elő kevesebb (15 vs. 12; $p=0,049$). Az anagrelid csoportban részben az acetilszalicilsav hiánya magyarázhatja a major artériás komplikációk nagyobb számát, de a vérzéses események alacsony arányát is. Vizsgálatunk tehát arra utal, hogy az anagrelidnek

egy folytonos, szignifikáns effektusa van a minor artériás eseményekre, míg a major artériás és a vérzéses események tekintetében a 10 év utánkövetés alatt nem különbözött számottevően a hidroxürea+acetilszalícilsav kezeléstől.

Eredményeink összhangban vannak más tanulmányokkal, miszerint a megelőző trombózis a később elszenvedett TE események legfőbb rizikófaktor. Ezzel szemben, míg más publikációk a 60 év feletti életkort és a JAK2^{V617F} mutáció jelenlétét az artériás-, a férfi nemet pedig a vénás trombózis rizikófaktoraként azonosították, kutatásunkban ezek a tényezők nem mutattak összefüggést az ET diagnózist követő tromboemboliák előfordulásával. A HUMYPRON regiszter ET betegein potenciális trombotikus rizikófaktorokat vizsgálva egyedül a diagnózist megelőző trombózis állt szignifikáns összefüggésben a diagnózist követő trombotikus szövődeményekkel ($p < 0,001$). A diagnózist megelőző TE események független és erősen szignifikáns hatása a diagnózist követő trombózisokra ezeknél a betegeknél egy protrombotikus fenomén meglétére utal. Az utóbbi évek kutatásaiból kiderült, hogy a számos hematológiai malignitást megelőző klonális hemopoézis (CHIP - clonal haematopoiesis of indeterminate potential) egy független, vaszkuláris eseményekre hajlamosító tényező. Az irodalomból ismert adat, hogy a CHIP betegeket a klonális vérképzés során észlelt non-driver mutációk (ASXL1, TET2, DNMT) hajlamosíthatják vaszkuláris eseményekre. A TE események időbeli lefolyását tekintve felmerül, hogy a diagnózist megelőző TE események egy része még CHIP fázisban történt. Adataink alapján felvetjük, hogy az ET betegeken észlelt TE események tulajdonképpen nem az ET, hanem a CHIP attribútumai. A klonális vérképzés által képződött neutrofil granulociták/monociták LCN2 (lipokalin-2) és MMP9 (mátrix metalloproteináz-9) termelése és következményes endotél károsítása vezethet a fokozott trombózis hajlamhoz. A neutrofil granulociták által termelt LCN2 kisméretű, hidrofób molekulák szállításában betöltött szerepe már régóta ismert. Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak, hogy számos biológiai folyamatban részt vesz, szerepet játszik a sejtmetabolizmusban, gyulladásos reakciókban, immunfolyamatokban. Daganatos megbetegedésekben, gyulladásos folyamatokban, máj-, vese- és koronáriabetegségekben plazmaszintje megemelkedik, mintegy biokémiai markerként funkcionálva. Lipokalin-2-vel kezelt állatokban endotél diszfunkciót észleltek, melynek hátterében oxidatív stressz és az eNOS/NO útvonal gátlása állt. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a lipokalin szállítófehérjeként befolyással bírhat az endotél poliamin-homeosztázisára, és ez által a nitrogén-oxid bioszintézisére.

Egy alvizsgálatban 74 PV és ET beteg adatait vizsgálva azt láttuk, hogy a magasabb relatív LCN2 génexpresszió szignifikánsan korrelál a trombotikus események előfordulásával.

Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy ezzel kapcsolatos eredményeink pusztán leíró jellegűek, a 30-as cut-off értéket önkényesen határoztuk meg. Pontosabb következtetést nagyobb esetszám vizsgálatával és a fiziológiás LNC2 génexpresszió ismeretében lehetne tenni.

A trombózis rizikórendszerek segítséget nyújtanak a betegek rizikó besorolásában és az optimális terápia megválasztásában. A Landolfi-, IPSET-, és R-IPSET modelleket vizsgálva mindhárom esetben szignifikáns különbséget találtunk a trombózis-mentes túlélésben a magas és az alacsonyabb rizikócsoporthoz között. Ugyanakkor mindegyik modell közepes rizikókategóriájában kisebb volt a trombotikus események gyakorisága, mint az alacsony rizikójú csoportban. Beteganyagunkon a legerősebb modellnek az R-IPSET bizonyult. A Landolfi-rendszer volt a legkevésbé használható - hátránya a többi rizikórendszerhez képest, hogy a betegek kikérdezésén alapuló kevésbé objektív paramétereket is tartalmaz (pl. dohányzás). Az irodalomban leírt és a saját eredményeink közti eltérések hátterében betegszelekciós, terápiás különbségek és a TE események eltérő definíciója állhat.

Landolfi rizikórendszerét ET és PV betegekre egyaránt alkalmazta. Az IPSET-trombózis rizikómodell megalkotásánál az akkor hatályos, 2008-as WHO szerint definiált ET betegeket vonták be a vizsgálatba és minden esetben csontvelő revíziót végeztek. Az R-IPSET modellt 2018-ban publikálták és a legújabb, 2016-os WHO ajánlásnak megfelelően minden esetben csontvelő vizsgálattal erősítették meg a diagnózist. Vizsgálatunkba a 2008-as WHO diagnosztikai kritériumok szerint választottuk be a betegeket, amely csak bizonyos esetekben ír elő csontvelő vizsgálatot (anémia, makrocitózis, leukopénia vagy extramedulláris hemopoézis gyanújelei). Mivel a betegek 14 különböző centrumból származtak és revíziót nem végeztünk, így fennáll a lehetősége, hogy a fentiekől némileg eltérő betegpopulációt vizsgáltunk.

Ugyancsak felmerül, hogy a hazai terápiás gyakorlat eltér attól, amelyet a trombózis rizikómodellek validálásánál alkalmaztak. Ennek egy példája, hogy az R-IPSET által másodvonalban ajánlott buszulfán itthon egyáltalán nem terjedt el.

Vizsgálatunkban a TE eseményeket Gisslinger szerint definiáltuk, a major- és minor artériás, valamint a major vénás trombotikus szövődeményeket vettük figyelembe. Ezzel szemben a Landolfi-, IPSET- és R-IPSET modelleknél eltérő besorolás szerint csak a major vaszkuláris trombózisokat használták, de ideértették a TIA-t is (az általunk alkalmazott besorolás szerint ez minor eseménynek minősül). Mivel a TE események meghatározása nem egyértelmű,

fennáll a lehetősége, hogy olyan trombotikus szövődményeket is számításba vettünk, melyeket a rizikómodellek megalkotásánál figyelmen kívül hagytak.

Egy tanulmány az ET kezelésének hosszú távú komplikációit vizsgálva számos daganattípus tekintetében talált kisebb esetszámokat. Vizsgálatunkban az utánkövetés alatt gasztrointesztinális-, pulmonális-, urogenitális-, emlő-, bőr-, laringeális-, orofaringeális- és limfoproliferatív malignitásokat regisztráltunk. A hidroxürea+acetilszalicilsav 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 hidroxürea+acetilszalicilsav csoportban hamarabb és 2x gyakrabban észleltünk betegség progressziót, mint az anagrelid csoportban. Ez elsősorban mielofibrózisba történő transzformációt jelent, direkt akut mieloid leukémia irányú progressziót mindössze 2 esetben regisztráltunk, mindkettőt hidroxürea+ASA terápia mellett. Érdekes adat, hogy a szekunder transzformációk (MF-AML) 5x gyakrabban fordultak elő a hidroxürea+ASA csoportban. Az anagreliddel kezelt betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint azoké, akik hidroxürea+acetilszalicilsav kezelést kaptak ($p=0,004$). Ez a különbség nagyjából 5 év után jelentkezett.

Ezzel szemben, a PT-1 tanulmány azt találta, hogy az anagrelid+acetilszalicilsav terápiában részesülő betegeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő mielofibrózisba történő transzformáció, mint azoknál, akiket hidroxürea+acetilszalicilsavval kezeltek. Más tanulmányok, melyek anagreliddel kezelt ET betegeket követtek nyomon, egyáltalán nem írtak le mielofibrózisba, mielodiszpláziás szindrómába vagy akut mieloid leukémiába történő transzformációt. A hidroxürea egy DNS anyagcserét befolyásoló citosztatikum, ennél fogva potenciálisan leukemogén. Egy ezt vizsgáló tanulmány szerint a hidroxürea expozíció és az AML/MDS rizikója közötti kapcsolat a betegcsoportok közötti különbségeknek volt betudható, de nem tudta teljes bizonyossággal kizárni a hidroxürea leukemogén hatását. Következtetéseinket limitálja, hogy a terápiás csoportok az életkor tekintetében nem voltak kiegyensúlyozottak, emellett lehettek olyan ismeretlen faktorok is – mint más génmutációk –, melyeknek az AML/MDS kialakulására kifejtett esetleges hatását nem tudtuk figyelembe venni.

A 10 évet meghaladó utánkövetési idejű tanulmányok szerint az ET betegek rövidebb életkilátásokkal bírnak a teljes populációhoz képest. Az életkor és a nem prognosztikai faktorként szolgálnak, a diagnóziskori magasabb életkor, valamint a férfi nem rontja a túlélési

esélyeket. Vizsgálatunk a fentiekkel összhangban szignifikáns összefüggést talált az életkor, a nem és a túlélés között.

Ismert, hogy a CALR mutáció pozitív esetek jobb prognózissal bírnak. Egy közel 13 éves medián utánkövetésű tanulmány azt találta, hogy a CALR pozitív esetek körében a fiatalabb életkor jellemző, gyakoribb a férfi nem és ritkábban fordul elő recidív TE esemény. Eredményeink a fentiekkel összhangban állnak, bár a különbségek nem voltak szignifikánsak. Ugyanakkor szignifikáns különbséget tapasztaltunk a progressziómentes- ($p=0,017$) és a teljes túlélés ($p=0,021$) tekintetében a CALR mutáció pozitív és negatív esetek között. Az anagreliddel kezelték közt nagyobb gyakorisággal találtunk CALR mutációt, mint a hidroxiurea+acetilszalicilsav csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns (23% vs. 15%, $p=0,135$).

Az IPSET-survival pontrendszer beteganyagunkon jól használhatónak bizonyult, szignifikáns túlélésbeli különbséget találtunk a rizikócsoportok között ($p=0,007$).

Az anagreliddel kezelték csoportjában fele annyi halálesetet és hosszabb túlélést észleltünk a hidroxiurea+acetilszalicilsav csoporthoz képest, mely eltérés nagyjából 5 év kezelés után mutatkozott meg ($p=0,001$). Az anagrelid terápiában részesülők életkora alacsonyabb volt a diagnózis idején, ami önmagában is túlélési előnyt jelent, továbbá az IPSET-survival rizikóbecslés is arra utal, hogy a hidroxiurea+acetilszalicilsav csoport betegei rosszabb prognózisúak. Mindemellett az alkalmazott terápia szignifikánsnak bizonyult a túlélés szempontjából.

Vizsgálatunk erőssége, hogy a HUMYPRON adatbázis, mint az MPN betegek országos regisztere, „real life” adatokkal lehetővé teszi a betegek sorsának hosszú távú nyomon követését. Az értékelhetőségét korlátozza, hogy az adatbázisban rögzített adatokkal voltunk kénytelenek dolgozni, annak hiányosságaival együtt. Számolni kell a kezelésekkel, szövődményekkel és rizikófaktorokkal kapcsolatos esetleges félreértésekkel a betegek és a klinikusok között, valamint téves riportálások is előfordulhattak.

A kezelés a szerint a klinikai gyakorlat szerint történt, hogy egy adott terápiát különböző prognózisú betegek is kaptak. Nincs arra vonatkozó információnk, hogy a különböző hematológiai centrumok klinikusai milyen megítélés alapján választották az adott terápiát. Megítélésünk szerint a kezelés nem minden esetben a nemzetközi standardnak megfelelően történt. A betegség kimenetelét a korábban kapott kezelések és más, egyidejűleg kapott gyógyszerek is befolyásolhatták. Az anagrelid és acetilszalicilsav együttes adását a vérzéses komplikációk fokozott veszélye miatt minden esetben kerültük. A profilaxisként

vagy a kezelés részeként kapott antikoaguláns terápia megtévesztő lehet a lehetséges szövődmények befolyásolása által, ugyanakkor az antikoaguláns és egyéb trombocita aggregáció gátló kezelésekről nem rendelkezünk információval. Hibalehetőség adódik abból is, hogy a minor artériás eseményeket nehezebb definiálni, mint a major artériás komplikációkat.

A jelenlegi ET kezelési irányelvek a betegeket trombotikus kockázat szerint rizikócsoporthoz sorolják. A közepes- és magas rizikócsoporthoz esetében hidroxürea+acetilszalicilsav az elsőként választandó terápia. Anagrelidet gyakran csak más terápiás lehetőségek kudarca esetén javasolnak, azokat a megfigyeléseket alapul véve, melyek trombotikus szövődményeket, vérzéses komplikációkat és fibrotikus progressziót társítanak hozzá. Vizsgálatunkban a medián 10 éves utánkövetési idő alatt azt tapasztaltuk, hogy az anagrelid terápiában részesültek csoportjában a minor artériás események előfordulása csökkent, míg a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hidroxürea+ASA kezeléshez képest. Lényeges, hogy ez alatt az idő alatt hosszabb progressziómentes- és teljes túlélést tapasztaltunk anagrelid terápia mellett, mint a hidroxürea+ASA csoportban.

Eredményeinket a fent részletezett limitációkkal együttesen kell értékelni, mindemellett azonban azt a következtetést hoztuk, hogy az ET betegek rizikóadaptált kezeléséhez az R-IPSET modell használatát javasoljuk, ugyanakkor az ahhoz kapcsolt terápiás útmutatással ellentétben hidroxürea+acetilszalicilsav helyett anagrelid alkalmazását ajánljuk.

6. Összefoglalás, új eredmények

Az esszenciális trombocitémia a Philadelphia-negatív mieloproliferatív neopláziák közé tartozó klonális őssejtbetegség, melyre csontvelői megakariocitózis és emelkedett trombocita szám jellemző. A betegek morbiditását elsősorban a trombotikus és vérzéses események határozzák meg. Mivel az ET prognózisa jó, ma a kezelés lényege ezeknek a szövődményeknek a megelőzése úgy, hogy az alkalmazott terápiával ne rontsunk a kórkép kimenetelén.

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

1. Trombotikus és vérzéses szövődményekkel kapcsolatos összefüggések:

- az ET diagnózisát követő trombotikus szövődményekkel egyedül a diagnózist megelőző trombotikus események előfordulása állt szignifikáns összefüggésben;
- a lipokalin-2 relatív génexpresszió szignifikáns összefüggésben állt a diagnózist megelőző vagy azt követő trombotikus események előfordulásával;
- a trombózis rizikórendszerek (Landolfi-, IPSET-, R-IPSET-) közül az R-IPSET modell bizonyult a legjobban használhatónak;
- az anagrelid kezelést kapott betegek körében a minor artériás események előfordulása szignifikánsan csökkent, míg a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hidroxycarbamid+acetilszalicilsav kezeléshez képest; a hemorrágiás szövődmények tekintetében nem volt különbség a két kezelés között.

2. Betegség progresszióval és szekunder malignitással kapcsolatos összefüggések:

- egyedül az alkalmazott kezelés bírt szignifikáns hatással a betegség progressziójára;
- a hidroxycarbamid+acetilszalicilsav csoportban hamarabb és 2x gyakrabban észleltünk betegség progressziót (MF, AML), mint az anagrelid csoportban; az anagreliddel kezelt betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint azoké, akik hidroxycarbamid+acetilszalicilsav terápiában részesültek;

- az utánkövetés alatt számos daganattípus tekintetében találtunk kisebb esetszámokat; a hidroxiurea+acetilszalicilsav csoportban nagyobb gyakorisággal fordult elő másodlagos 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 fele annyi halálesetet és hosszabb túlélést észleltünk a hidroxiurea+acetilszalicilsav csoporthoz képest.

7. Köszönetnyilvánítás

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

Köszönöm témavezetőmnek, Egyed Miklós Professzor Úrnak mindenkori támogatását. Osztályvezetőmként hozzásegített az orvosi munka megkezdéséhez, emellett kitartó ösztönzéssel bevezetett a tudományos életbe. Mind a mai napig bármiben számíthatok rá. Köszönettel tartozom Illés Árpád Professzor Úrnak és Váróczy László Tanár Úrnak, akik lehetővé tették, hogy a Debreceni Egyetemen végezzem PhD munkámat. Támogatásukkal a nagy távolság sem volt akadály.

Köszönöm azoknak, aki részt vettek az adatbevitelben, 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 és Dr. Sipiczki Zoltánnak.

Köszönöm Győriné Korom Viktóriának az értekezés formai ellenőrzését és javítását.

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

Hálával tartozom feleségemnek, aki mindvégig mellettem állt, kitartásra ösztönzött és tevékeny részt vett az értekezés létrejöttében.

8. Függelék

Közlemények listája:



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/78/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kellner Ádám

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kellner, Á.**, Kellner, V., Rajnics, P., Karádi, É., Illés, Á., Udvardy, M., Homor, L., Dombi, P., Herczeg, J., Sipiczki, Z., Győriné, K. V., Egyed, M.: Analysis of Thrombosis Risk Stratification Models Based on 10 Years Follow Up of 237 Essential Thrombocythemia Patients. *J. Blood & Lymph.* 11 (2), 1-7, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.24105/21657831.11.251>
2. **Kellner, Á.**, Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., Homor, L., Ercsei, I., Simon, Z., Karádi, É., Herczeg, J., Győriné, K. 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. *Eur. J. Haematol.* 105 (4), 408-418, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13459>
IF: 2.22 (2019)
3. Rajnics, P., **Kellner, Á.**, Karádi, É., Moizs, M., Bödör, C., Kírály, 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. *Leuk. Res.* 48, 101-106, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2016.04.016>
IF: 2.501

További közlemények

4. Kurdi, B., Mezei, Z. A., **Kellner, Á.**, Egyed, M.: Thalassaemiás betegen észlelt anaemia perniciosa: a diagnózis nehézségei. *Orv. hetil.* 159 (33), 1368-1371, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31097>
IF: 0.564





5. 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.
Orvosi Hetilap. 158 (3), 111-116, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30638>
IF: 0.322
6. Dombi, P., Andrikovics, H., Illés, Á., Demeter, J., Homor, L., Simon, Z., Udvardy, M., **Kellner, Á.**, Egyed, M.: Thromboembolic Events in Polycythaemia Vera Patients: an Audit of the Hungarian Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Register.
J. Clin. Exp. Oncol. 6 (1), 1-7, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,607

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,721**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.03.02.

