



The corresponding author's family name has been incorrectly identified in the first version. The error was corrected on 30 September 2025.

*Levelező szerző. Dr. Pinczés László Imre 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., DE KK Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék.
Tel.: +36304909144.
E-mail: pinczes.laszlo.imre@med.unideb.hu

Myelofibrosis up-to-date 2025

Pinczés László Imre*  és Simon Zsófia

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen, Hungary

Beérkezett: 2025. május 21. – Elfogadva: 2025. augusztus 4.

Megjelent az interneten: 2025. szeptember 17.

A primer myelofibrosis (PMF) a klasszikus Philadelphia negatív myeloproliferatív neoplasiák közé tartozik az essentialis thrombocythaemia (ET) és a polycythaemia vera (PV) mellett. Két formáját, a prefibrotikus és az overt/manifest myelofibrosist (MF) különböztetjük el. Az ET és PV kórlefolysúk során transzformálódhat úgynevezett másodlagos (post-ET, post-PV) MF-ba. A diagnózis alapját a csontvelő szövettani vizsgálata képezi, mely mellett a klonális genetikai eltérések (JAK2 V617F, CALR, MPL mutációk, cytogenetikai eltérések, addicionális mutációk) kimutatása és a klinikai kép együttes megítélése segíti a betegség egyértelmű megállapítását. Kórlefolysút tekintve ezen kórképek közül az MF jár a legnagyobb betegségteherrel és a leginkább kedvezőtlen a prognózissal. A betegek várható átlagos túlélése hozzávetőleg 6 év, jelentős az akut leukémiába történő transzformáció kockázata is. Jelenleg egyedül az allogén csontvelő-transzplantáció tekinthető kuratív célú terápiának, azonban ez a mindennapokban csak néhány beteg esetében jelent valós kezelési lehetőséget. Betegeink többségénél tünetvezérelt terápiát igyekszünk megvalósítani, melyben jelentős szerepe van az utóbbi bő tíz évben elérhetővé vált JAK-inhibitorok alkalmazásának, melyek a betegek életminőségét jelentősen javíthatják ugyan, de gyógyulást sajnos nem hoztak. A tünetvezérelt kezelések gyakori korlátját jelentik az alapteregséghez társuló vagy kezelési mellékhatásként jelentkező cytopeniák.

A MF kialakulását, prognózisát tekintve ismereteink folyamatosan bővülnek, de továbbra is számos megválaszolatlan kérdéssel állunk szemben. Bár a terápiás paletta is színesedik, sok beteg esetében nem áll rendelkezésre valós és tartós javulás eredményező kezelés. A sajátos klinikai kép, a betegség kórlefolysúa, a várható komplikációk és a bővülő kezelési lehetőségek indokolják, hogy ismét áttekintsük a MF kapcsán rendelkezésre álló ismereteket. Az összefoglaló elkészítéséhez felhasználtuk az elérhető szakmai ajánlásokat (ESMO, ELN, NCCN) és a releváns hazai és nemzetközi irodalmat is.

KULCSSZAVAK

myelofibrosis, myeloproliferatív neoplasia, JAK-inhibitor, ruxolitinib, anaemia, allogén csontvelői őssejttranszplantáció

Myelofibrosis up-to-date 2025

Primary myelofibrosis (PMF) is one of the classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms along with essential thrombocythaemia (ET) and polycythaemia vera (PV). Two forms, prefibrotic and overt/manifest myelofibrosis (MF), are distinguished. ET and PV may transform during their course into so-called secondary (post-ET, post-PV) MF. The diagnosis is established by histopathological examination of the bone marrow, complemented by the detection of clonal genetic abnormalities (JAK2 V617F, CALR, MPL mutations, cytogenetic abnormalities, additive mutations) and a joint assessment of the clinical presentation. In terms of disease profile, MF is associated with the highest disease burden and the most unfavorable prognosis. The mean survival of patients is approximately 6 years, with a significant risk of transformation to acute leukemia. At present, allogeneic bone marrow transplantation is the only curative therapy, however it is an option for only a limited number of patients in everyday practice. For most patients, symptom-driven therapy is pursued. A substantial impact is made using JAK inhibitors, which have become available in the last decade and can significantly improve the quality of life of patients but unfortunately have not yielded a curative effect. Symptom-driven treatments are often limited by cytopenias associated with the underlying disease or as a side effect of treatment.

The understanding of the pathogenesis and prognosis of MF is increasing, but there are still considerable remaining issues. Although the therapeutic spectrum is becoming more complex, there is still a lack of effective treatment for many patients resulting in a real and lasting improvement. The unique clinical presentation, the disease course, anticipated complications and the expanding treatment options warrant a review of the available knowledge on MF. For the preparation of this update, we have used available guidelines (ESMO, ELN, NCCN) and relevant domestic and international recommendations.

KEYWORDS

myelofibrosis, myeloproliferative neoplasia, JAK-inhibitor, ruxolitinib, anaemia, allogenic bone marrow transplantation

1. BEVEZETÉS

A primer myelofibrosis (PMF) a Philadelphia negatív myeloproliferatív neoplasiák (MPN) között a legkritább entitás, pontos előfordulása nem ismert, évenkénti incidenciája átlagosan 0,5/100 000 főre tehető. Magyarországon a becslés új esetek száma 50-100 beteg/év között lehet és 600-800 gondozott beteggel számolhatunk országosan. Elsősorban az idősebb életkor betegsége, a diagnózis idején az átlagos életkor 67 év, 50 éves kor alatt csupán az esetek 15-17%-a jelentkezik. Mérséklet (2-3:1) férfi dominancia figyelhető meg.

A PMF kialakulásához – az egyéb krónikus myeloproliferatív betegségekhez hasonlóan – szomatikus mutáción átesett pluripotens haematopoiitikus őssejt klonális proliferációja vezet. Az esetek csekély hányadában kimutatható összefüggés a betegség kialakulása és bizonyos toxikus hatások, elsősorban ionizáló sugárzás, illetve thorium, benzol expozíció között [1, 2].

2. PATOGENEZIS

A PMF kialakulásának oka tehát nem ismert, feltételezhető, hogy egy pluripotens haematopoiitikus őssejtben alakul ki szomatikus mutáció, mely a betegség kifejlődéséhez vezet [2]. Bár ez a trigger mutáció nem ismert, de tudjuk, hogy a myeloproliferatív neoplasiák, köztük a PMF kialakulásában is a JAK/STAT jelátviteli útvonal folyamatos (direkt vagy indirekt) aktivitásának kulcsfontosságú szerepe van. A betegség kifejlődését eredményező és a konstitutív JAK/STAT aktivációhoz vezető, ún. alapító vagy driver-mutációk közül a PMF esetében a betegek ~50%-ában mutatható ki a JAK2V617F mutáció, 30-35%-ban a calreticulin gén (CALR) különböző mutációi és kb. 5%-ban az MPLW515L/K mutáció, míg kb. 10%-ban ezek egyike sincs jelen, ezek a betegek az ún. „triple-negative/tripla-negatív” csoportba tartoznak. Az esetek egy részében egyéb, non-driver myeloid neoplasia-asszociált génavariációk (M-GV) jelenléte is kimutatható. A PMF-esetek hozzávetőleg 80%-ában, míg a másodlagos/secunder/post-ET, post-PV myelofibrosis (SMF) esetében 69%-ában tudták kimutatni valamely M-GV jelenlétét [3]. Ezek a mutációk érinthetik az epigenetikus módosító géneket, a splicing faktorokat, metabolikus enzimeket, tumorszupresszor géneket egyaránt (pl.: DNMT3A, TET2, ASXL1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, IDH1/2, EZH2, TP53, stb.), melyek hajlamosíthatnak bizonyos betegség fenotípusra vagy leukémiás transzformációra, és ronthatják a betegek túlélését [3, 4]. Egy betegben több mutáció is előfordulhat, de a driver-mutációk jellemzően együtt nincsenek jelen, bár CALR és MPL mutációk mellett alacsony variáns allél frekvenciával (VAF, <5%) leírták JAK2V617F mutáció jelenlétét is néhány esetben, ez markánsabb thrombocytosisra hajlamosíthat [5]. Már a diagnózis idején a betegek 50-60%-ában kimutatható klonális cytogenetikai eltérés is, bár ezek egyike sem specifikus a PMF-re, ugyanakkor prognosztikai jelentőségük lehet (lásd: prognózis) [2].

A haematopoiitikus őssejtet érintő szomatikus mutáció eredményeként elsődlegesen krónikus myeloproliferáció és megakaryocita hyperplasia alakul ki. Az abnormális megakaryocita proliferáció számos citokin, köztük elsősorban a TGF-beta (transforming growth factor-beta) valamint a PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), MMP-9 (matrix metalloproteinase) túltermelését eredményezi, és ez a fibroblasztok nem klonális jellegű felszaporodásához, majd kollagéndepozícióhoz vezet. Ez a mechanizmus állhat a fokozott csontvelői vascularitás kialakulásának hátterében is.

Feltételezhetően csontvelői precursor sejtek, CD34+ sejtek abnormális kiáramlása állhat az extramedullaris vérképzés (EMH) fellépésének hátterében, de a pontos patomechanizmus nem ismert. EMH kialakulhat a lágyzövetekben, a savóshártyákon, a központi idegrendszerben, bőrön és egyéb helyeken is. Az extramedullaris vérképzés kevésbé effektív, ami a cytopeniákat magyarázza. Splenectomiát követően az EMH kisebb szigetei jelentős növekedésnek indulhatnak [2, 4, 6-8].

3. TÜNETEK, KIVIZSGÁLÁS, DIAGNÓZIS

A PMF-re jellemző leggyakoribb tünet a súlyos mértékű krónikus fáradtság/kimerültség (fatigue), mely a betegek 50-70%-ában jelen van. Az elégtelen csontvelői vérképzés cytopeniák kialakulásához vezethet, melyek közül az anémia tünetei dominálnak általában. A változó mértékű, de akár igen súlyos hepatomegalia és splenomegalia (hepatosplenomegalia) jelentős hasi diszkomfort érzéssel, fájdalommal, korai teltségérzéssel járhat együtt. A hepatosplenomegalia az extramedullaris vérképzés részeként alakul ki, ami azonban egyéb szerveket (pleura, pericardium, gastrointestinalis traktus, tüdő, de akár a központi idegrendszer) is érinthet, változatos tüneteket produkálva a légzési elégtelenségtől a neurológiai gócjelekig. A hepatosplenomegalia fontos következménye/szövődménye lehet a portalis hipertonia kialakulása, mely asciteshez, oesophagus varicositashoz, ebből adódó súlyos gastrointestinalis vérzéshez, hepaticus encephalopathiához vezethet. A MPN-re jellemző fokozott thromboemboliás kockázat PMF-ben is megfigyelhető (incidenciája kb. 2/100 betegév, tehát előfordulási gyakorisága az ET-ben tapasztalhatóhoz hasonló és valamivel ritkább, mint PV-ben). Elsősorban a hasúri thrombotikus események (Budd-Chiari szindróma, mesenterialis thrombosis, lépvéna thrombosis) gyakoriak, sokszor a betegség első tünetét okozzák. A csontvelői fibrosis mozgásszervi eltéréseket eredményezhet, osteosclerosis, illetve csont-izületi fájdalommal (akár mozgáskorlátozottsággal) járó periostitis alakulhat ki. A fokozott húgysav termelés másodlagos kösvényhez vezethet. A viszketés a betegek 15-20%-ában jelentkezik, kialakulásának egyértelmű okát jelenleg nem tudjuk, de a citokin-túltermelés következménye lehet. A hypermetabolicus állapotot kísérő ún. aktivitási tünetek (a testsúly >10%-át meghaladó fogyás 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, tartós hőemelkedés/láz) a betegek 5-20%-ában

vannak jelen. Ugyanakkor a betegek 15–30%-a panaszmentes a diagnózis idején, csak a splenomegalia és/vagy laboratóriumi eltérések miatt indult kivizsgálás kapcsán igazolódik a PMF [6–9].

Myelofibrosis gyanúja esetén is természetesen kötelező a beteg részletes kórtörténetét rögzíteni, különösen kell fókuszálni az előzményben szereplő artériás és vénás thromboticus eseményekre, a kísérő cardiovascularis (CV) rizikótényezők felmérésére, illetve a betegség asszociált tünetek jelenlétének, azok súlyosságának rögzítésére (pl.: MPN-SAF), és fel kell mérni a transzfúziós anamnézist is. Főként fiatal(abb) betegek esetén rögzíteni kell, hogy van-e a betegnek testvére és milyen egészségi állapotban van, ami a potenciális csontvelő donáció tervezését segíti. Fizikális vizsgálat során észlelhetjük a hepatosplenomegaliát, a cytopeniák tüneteit, esetleges portalis hypertonia jeleit. A beteg súlyát, performance státusát, komorbiditási indexét szintén célszerű rögzíteni.

Laboratóriumi eltérések, javasolt laboratóriumi vizsgálatok: a teljes vérkép (kvantitatív és kvalitatív), reticulocytaszám és a perifériás vérkenet vizsgálata javasolt, manifeszt myelofibrosis esetében utóbbiban leukoerythroblasztos vérképzés, dacryocyták jelenléte figyelhető meg. A vérkép eltérései változatosak lehetnek: észlelhetünk egy vagy több sejsort érintő cytopeniát, de leukocytosis, illetve thrombocytosis is jelen lehet. Perifériás vérből vizsgáljuk a keringő myeloblaszt-arányt, és vizsgálhatjuk a driver-mutációk jelenlétét, melynek ajánlott sorrendje a következő: elsőként a JAK2 V617F mutáció szűrése (variáns allél frekvencia meghatározása), negativitás esetén CALR mutáció vizsgálat, negativitás esetén MPL mutáció analízis. Ma már hozzáférhető a myeloid neoplasia asszociált génavariánsok újgenerációs szekvenálással (next generation sequencing – NGS) történő meghatározása is, melynek elvégzése legalább a fiatalabb, potenciálisan transzplantációra alkalmas betegek esetében javasolt. Ebben a betegcsoportban természetesen a beteg és a testvér(ek) HLA vizsgálata is szóba jön. A kezelés tervezéshez a rutin vérkémiái vizsgálatok szintén javasoltak (vese-, májfunkció, stb.). Terhelő egyéni és/vagy családi anamnézis esetén a thrombophilia irányú kivizsgálást egyénileg mérlegelni javasolt [6–9].

Csontvelő vizsgálata: a myelofibrosis diagnózisához az egyoldali crista iliaca biopsia elvégzése és a minta immunohisztokémiái vizsgálata szükséges. Az ET, a prefibrotikus vagy korai és az overt/manifeszt PMF elkülönítése csak a csontvelő szövettani vizsgálatával lehetséges (WHO 2016/2022 klasszifikáció, 1. táblázat, ICC klasszifikáció) [10–12]. A PMF kezdeti fázisában a csontvelő gyakran hypercellularis, prominens granulocytá és megakaryocytá proliferációval, amit reticulinnal fibrosis (MF grade 1) kísérhet. A jelentős megakaryocytá atípiája az MPN-ek közül PMF-ben a legkifejezettebb. Az előrehaladottabb, fibro-osteoscleroticus fázisban jelentősebb reticulinnal depozíció és kollagén fibrosis megjelenése jellemző (MF grade 2–3). Bár MF esetében gyakori a punctio sicca, törekedni kell az aspirációra is cytogenetikai vizsgálatok elvégzése céljából (ennek hiányában a cytogenetikai vizsgálatok esetleg perifériás vérből megpróbálhatók).

1. táblázat. A primer myelofibrosis diagnózisának WHO kritériumai

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

Major kritériumok:

Megakaryocytá proliferáció és atípiája legfeljebb grade 1 reticulinnal fibrosis mellett, amit fokozott (korhoz illesztett) csontvelői cellularitás, granulocytá proliferáció és gyakran csökkent erythropoiesis kísér
Nem teljesül a BCR-ABL+ CML, PV, ET, myelodysplasiás szindróma vagy más myeloid malignitás WHO kritériuma
Kimutatható a JAK2 vagy CALR vagy MPL mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői reticulinnal fibrosis**

Minor kritériumok***:

Komorbiditással nem magyarázható anémia
≥11 G/L leukocytosis
tapintható splenomegalia
LDH emelkedés (intézményi referenciaszint fölött)

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

Major kritériumok:

Megakaryocytá proliferáció és atípiája, amit grade 2/3 reticulinnal és/vagy kollagén fibrosis kísér
Nem teljesül a BCR-ABL+ CML, PV, ET, myelodysplasiás szindróma vagy más myeloid malignitás WHO kritériuma
Kimutatható a JAK2 vagy CALR vagy MPL mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői fibrosis**

Minor kritériumok***:

Komorbiditással nem magyarázható anémia
≥11 G/L leukocytosis
tapintható splenomegalia
LDH emelkedés (intézményi referenciaszint fölött)
Leukoerythroblasztózis

* A három driver mutáció hiányában a leggyakoribb kísérő mutációk kimutatása (pl.: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) segíthetnek a betegség klonális jellegének igazolásában.

** Másodlagos csontvelői fibrosis, amit fertőzés, autoimmun betegség vagy más krónikus gyulladási állapot, hajlas sejt leukémia vagy más lymphoid neoplasma, metastaticus tumor vagy toxikus (krónikus) myelopathia okozhat.

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

4. DIFFERENCIÁL DIAGNOSZTIKAI MEGFONTOLÁSOK

A PMF-t meg kell különböztetnünk a hasonló krónikus myeloproliferatív betegségektől, mint például a krónikus myeloid leukémiától, a polycythaemia verától, az essentialis thrombocythaemiától, a myelodysplasiás szindrómától vagy a krónikus myelomonocytás leukémiától és egyéb MDS/MPN overlap szindrómáktól.

A másodlagos csontvelői myelofibrosistól (infekció, autoimmun kórképek, hajjas sejtes leukémia, egyéb lymphoid malignitások, metasztatikus tumorok, toxikus myelopathiák) is el kell különíteni az anamnesztikus adatok, kísérőtünetek, laborleletek és egyéb tünetek alapján [9-12].

5. PROGNÓZIS

A krónikus Philadelphia-negatív MPN-ek közül a PMF prognózisa a leginkább kedvezőtlen, ebben a betegségben a legrövidebb a túlélés (2-10 év között, átlagosan 6 év) és a legnagyobb az akut myeloid leukémiába (AML) való transzformáció rizikója. Meg kell jegyeznünk, hogy az utóbbi időszakban az MF-betegek túlélésében mérsékelt javulás látható (átlagos teljes túlélés 2000-2010 között 48 hónap vs. 2011-2020 között 63 hónap volt), mely magyarázható a betegség tudatosabb kezelésével, a JAK-inhibitorok (JAKi) széles körű használatával, a szupportív kezelési lehetőségek fejlődésével és az allogén haematopoiitikus őssejt-transzplantációra (allo-HSCT) történő precízebb beteg szelekcióval is [3]. Fontos tudatában lennünk, hogy a betegség kórlefolása esetenként igen eltérő lehet, ennek becslésére számos prognosztikai modell áll rendelkezésre, ezeket igyekszünk az alábbiakban rendszerezetten áttekinteni.

Alapvető megfontolás azonban, hogy az MF-betegek prognózisának becslése szükségszerű, törekednünk kell az elérhető legpontosabb/legmélyebb prognosztikai rendszer használatára és főként a fiatalabb (és jó általános állapotú) betegeknél, akik esetében az allogén transzplantáció elvi lehetősége felmerül, a molekuláris alapú prognosztikai rendszerek alkalmazására is. A kórlefolás során a prognózis ismételt becslése szükséges lehet, ez a molekuláris alapú rendszerek esetében is igaz [3, 4, 9, 13].

Klinikai alapú prognosztikai rendszerek (2. táblázat): az első robusztus prognosztikai modell az IPSS (International Prognostic Scoring System) volt, melyet 2009-ben mutattak be. A diagnózis időpontjában alkalmazható, öt független tényezőt (>65 év életkor, <100 g L⁻¹ hemoglobin (Hgb) érték, >25 G L⁻¹ fehérvérsejtszám, >1% a keringő blasztk aránya, aktivitási tünetek jelenléte) vizsgál. Ezt követte egy dinamikus modell bevezetése, mely ugyanezeket a paramétereket vizsgálja, de az anémia súlyozottan van jelen és a kórlefolás bármely időpillanatában alkalmazható (DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System). A DIPSS modellt kibővítve a kedvezőtlen karyotípus eltérésekkel, a transzfúziós igénnyel és a thrombocytopeniával kapjuk meg DIPSS-plusz prognosztikai rendszert, mely a legnagyobb túlélésbeli különbséget mutatja.

Molekuláris és klinikai alapú prognosztikai rendszerek (3. táblázat): A molekuláris genetikai módszerek fejlődése újabb mutációk megismerését tették lehetővé, melyek közül számos prognosztikai jelentőséggel bír. A driver-mutációk közül a calreticulint kódoló CALR gén mutációit 2013-ban írták le és azóta tudjuk, hogy az 1. típusú CALR mutációt hordozó PMF betegek klinikai megjelenése eltér a JAK2/MPL+ betegektől (fiatalabbak, nagyobb a thrombocyta-számuk, kisebb a DIPSS-plusz értékük, ritkábban szorulnak transzfúzióra, a leukocytosis is kevésbé jellemző) és az életkilátásuk is kedvezőbb. Az ASXL1, IDH1/2, EZH2, SRSF2 mutációk jelenléte ugyanakkor kedvezőtlen prognózissal társul a teljes és a leukémia-mentes túlélés szempontjából is, ezeket nagy molekuláris rizikójú (HMR) mutációknak nevezzük. Egy betegben több mutáció is jelen lehet, a mutációk számának növekedése rontja a prognózist. A molekuláris genetikai kockázatot magában foglaló prognosztikai modell jelent meg a transzplantációra alkalmas (70 év alatti) betegcsoportra, ez a mutational-enhanced

2. táblázat. Primer myelofibrosis prognosztikai modelljei. IPSS: International prognostic scoring system, DIPSS: Dyanmic International prognostic scoring system

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

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

A.							
Tényező	IPSS		DIPSS		DIPSS-plusz		DIPSS-plusz
Kor >65 év	1		1		1		1
Kísérő tünetek	1		1		1		1
Hemoglobin <100 g L ⁻¹	1		2		1		1
Fvs szám >25x10 ⁹ /L	1		1		1		1
Keringő blaszt ≥ 1%	1		1		1		1
Thr. szám <100x10 ⁹ /L							1
Vvt. transzfúzió igény							1
Kedvezőtlen karyotípus							1
+8,-7/7q,-i(17q),inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 rearr.							
B.							
Rizikócsoport	IPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS-plusz	Átlagos túlélés (év)	DIPSS-plusz
Kis rizikó	0	11,25	0	nem elért	0	15,4	0
Intermediar-1	1	7,92	1-2	14,2	1	6,5	1
Intermediar-2	2	4,00	3-4	4,0	2-3	2,9	2-3
Nagy rizikó	≥3	2,25	5-6	1,5	≥4	1,3	≥4

3. táblázat. Mutation enhanced IPSS (MIPSS70) és mutation and karyotype enhanced IPSS (MIPSS70+v2) prognosztikai rendszer (A) és az általuk meghatározott rizikócsoportok (B)

A.			
MIPSS70	Pont	MIPSS70+v2	Pont
Hemoglobin (Hgb) < 100 g L ⁻¹	1	Súlyos anémia (nő: hgb <80 g L ⁻¹ , férfi: hgb <90 g L ⁻¹)	2
Fehérvérsejt>25 G/L	2	Mérsékelt anémia (nő: hgb: 80–99 g L ⁻¹ , férfi: hgb: 90–109 g L ⁻¹)	1
Thrombocyta<100 G/L	2	Keringő blaszt≥ 2%	1
Keringő blaszt≥ 2%	1	Aktivitási tünet	2
Csontvelői fibrosis≥ grade2	1	Nincs 1 típusú CARL mutáció	2
Aktivitási tünet	1	Van nagy molekuláris rizikójú mutáció (ASXL1, SRSF2, EZH2, U2AF1Q157, IDH1/2)	2
Nincs 1 típusú CARL mutáció	1	≥2 nagy molekuláris rizikójú mutáció	3
Van nagy molekuláris rizikójú mutáció (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2)	1	Kedvezőtlen karyotípus	3
≥2 nagy molekuláris rizikójú mutáció	2	Nagyon kedvezőtlen karyotípus	4

Kedvezőtlen karyotípus: bármilyen abnormális karyotípus, ami nem izolált 20q-, 13q-, +9, 1 kromoszóma transzlokáció/duplikáció, -Y vagy más nemi kromoszóma abnormalitás. Nagyon kedvezőtlen karyotípus: következő önálló/multiplex abnormalitások: -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, más autoszómális triszómia, kivéve +8/+9 (pl, +21, +19).

B.				
Kategória: MIPSS70	Pont	Kategória: MIPSS70+v2	Pont	10 éves OS Medián OS
Kis kockázat	0–1	Nagyon kis kockázat	0	86% Nem érték el
Intermedier	2–4	Kis kockázat	1–2	50% 10,3 év
Nagy kockázat	≥5	Intermedier	3–4	30% 7 év
		Nagy kockázat	5–8	10% 3,5 év
		Nagyon nagy kockázat	≥9	<3% 1,8 év

IPSS70 (MIPSS70), hogy a beavatkozásból várhatóan többet profitáló betegcsoportot pontosabban meg tudjuk határozni (a nagy rizikójú MIPSS70 betegek várható túlélése 5 év alatti). Ennek a rendszernek a tovább finomított változata a MIPSS70+ a kedvezőtlen cytogenetikai eltéréseket is figyelembe veszi, míg a még frissebb MIPSS70+v2 pedig az eddigieken túl a HMR mutációk közé sorolja az U2AF1Q157 mutációt és a vérszegénységet a nemhez és az anémia

mértékéhez illesztetten súlyozottan értékeli [3, 4]. Online kalkulátor elérhető: <https://www.mipss70score.it>.

Genetikai alapú prognosztikai rendszerek (Genetically Inspired Prognostic Scoring System – GIPSS, 4. táblázat): csak a cytogenetikai eltéréseket és molekuláris rizikótényezők meglétét/hiányát veszi figyelembe. Amennyiben minden genetikai adat rendelkezésre áll, úgy könnyen segíthet a kedvezőtlen prognózisú beteg azonosításában, míg

4. táblázat. Genetikai alapú prognosztikai rendszer (Genetically Inspired Prognostic Scoring System – GIPSS)

Prognosztikai tényező	Pont	Rizikócsoport			
Nagyon kedvezőtlen karyotípus	2	Alacsony	Intermedier-1	Intermedier-2	Magas
Kedvezőtlen karyotípus	1	0 pont	1 pont	2 pont	≥3 pont
ASXL1 mutáció	1	Medián teljes túlélés			
U2AF1Q157 mutáció	1	26,4 év	8 év	4,2 év	2 év
Nincs 1 típusú CALR mutáció	1				

Kedvezőtlen karyotípus: nem nagyon kedvezőtlen karyotípus, de bármilyen más abnormális karyotípus, ami nem izolált 20q-, 13q-, +9, 1 kromoszóma transzlokáció/duplikáció, -Y vagy más nemi kromoszóma abnormalitás.

Nagyon kedvezőtlen karyotípus: következő önálló/multiplex abnormalitások: -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, más autoszómális triszómia, kivéve +8/+9 (pl, +21, +19).

az alacsonyabb rizikócsoportokban a szerzők egy második lépésben a MIPSS70+v2 alkalmazását javasolják további nagy rizikójú betegek korai felismerésére [4].

Másodlagos myelofibrosis (Post-ET, Post-PV MF) prognosztikája: a SMF kialakulásának kockázatának becslésére számos klinikai és molekuláris tényezőt vizsgáltak, de jelenleg nem áll rendelkezésre olyan score rendszer, mely egyértelműen és korán ki tudná jelölni az MF transzformáció szempontjából nagy kockázatú betegeket. Ugyanakkor olasz munkacsoport azt találta, hogy azoknál a hydroxyurea kezelésre rezisztens betegeknél, akik tartós ruxolitinib terápiában részesültek és a JAK2 V617F VAF>50%-os redukciót mutatott, a SMF-be történő transzformációig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt [4]. Amennyiben a SMF kialakulása igazolható, úgy a betegek prognózisának meghatározására nem hagyományos MF score-rendszerek, hanem a MYSEC (5. táblázat) alkalmazása javasolt, ebben a betegcsoportban pontosabb becslésre ad lehetőséget [3, 13].

Az ismert prognosztikai rendszereken túl számos új tényező jelentőségét ismerjük fel szinte nap nap után (pl.: a RAS/MAPK útvonal génjeinek eltérése kedvezőtlen prognózissal társul manifeszt MF-ben, az ASXL1 VAF>20%-os jelenléte kedvezőtlenebb hatású, mint a mutáció jelenléte önmagában, a CXCL8 emelkedett szintje szintén kedvezőtlen a teljes túlélés tekintetében, stb.), ezek jelentőségének helyes értelmezése és az egyén személyre szabott prognózisának meghatározása a betegség kezelésében jártas szakemberek/centrumok számára is nagy kihívás lehet, így a mesterséges intelligencia alkalmazása ezen a területen is segítheti a gyorsan fejlődő orvostudományt [3].

6. PREFIBROTICUS MYELOFIBROSIS (PREMF)

Bár már közel ötven éve leírták a krónikus myeloproliferatív betegség egy olyan típusát, melyre a megakaryocita és granulocita hyperplasia, valamint atípusos morfológiájú megakaryocyták jelenléte jellemző volt ugyan, de szignifikáns csontvelői fibrosis nem volt kimutatható, a prefibroticus myelofibrosis sajátos klinikopatológiai entitásként csak a

5. táblázat. Essentialis thrombocythemia és poicythemia vera után másodlagosan kialakult myelofibrosis prognosztikai rendszere (MYSEC)

Prognosztikai tényező	Pont	Rizikócsoport	Pont
Életkor a diagnózis idején	Életkor x 0.15	Alacsony	<11
Hemoglobin <110 g L ⁻¹	2	Intermedier-1	≥11 és <14
Keringő blaszt ≥ 3%	2	Intermedier-2	≥14 és <16
Nincs 1 típusú CALR mutáció	2	Magas	≥16
Thrombocyta < 150 G/L	1		
Aktívítási tünet	1		

WHO 2016-os klasszifikációjában jelent meg [10, 11, 14]. A betegség diagnosztizálásához a csontvelő szövettani vizsgálata, a klonális myeloproliferáció igazolása és egyéb MPN kizárása szükséges, de ezen túl a klinikai eltérések (splenomegalia, anémia, leukocytosis, emelkedett LDH szint) legalább egyikének szintén jelen kell lennie (WHO diagnosztikus kritériumok, 1. táblázat) [10, 11]. A szövettani vizsgálat elvégzése nélkül a kórkép megkülönböztetése elsősorban az ET-től gyakorlatilag nem lehetséges, bár klinikai alapú differenciál diagnosztikai pontrendszerek kidolgozására vannak törekvések [14, 15]. A klinikum szempontjából PreMF-ben ET-hez képest gyakoribb az alacsonyabb hemoglobin szint, a magasabb fehérvérsejt- és thrombocytaszám, a tapintható splenomegalia jelenléte és az emelkedett LDH-szint, míg a kórlefolyás, prognózis szempontjából pedig fontos, hogy PreMF-ben a manifeszt myelofibrosisba és az akut leukémiába történő transzformáció kockázata jelentősebb, mint ET-ben (manifeszt MF kockázata 10 évnél 12,3% vs. 0,8%, AML kockázata 10 évnél 5,8% vs 0,7%), a betegek medián teljes túlélése pedig szignifikánsan rosszabb (14,7 év vs. > 20 év). A thromboticus kockázat a két kórkép tekintetében hasonló [14, 15]. A manifeszt MF-ben alkalmazott számos prognosztikai rendszer közül PreMF-ben csak az IPSS lett validálva, de az intermedier-1/2 rizikócsoportok között érdemi differenciálásra ebben a betegcsoportban ez sem alkalmas. A MIPSS70 kialakításánál a vizsgálati betegcsoportban PreMF esetek is szerepeltek, így ennek alkalmazása is elfogadható, de ereje korlátozott. A thromboticus rizikó becslésére az IPSET-T modell validációs vizsgálatok eredménye alapján használhatónak tűnik [14].

A PreMF kezelésére vonatkozó specifikus ajánlás jelenleg nincs, a prognosztikai modellek használata javasolt, a kezelést ezek mentén kell megkezdeni. ASA használatát az ET-hez hasonlóan javasolják alacsony és nagyobb kockázatú betegcsoportban a thromboticus kockázat csökkentésére, és nagyobb thromboticus rizikó esetén e mellé cytoreduktív terápia adása is javasolt. Utóbbiak között a hydroxyurea (HU) kezelés a leggyakoribb, de az interferon terápia is alkalmazható főként HU rezisztens, intoleráns esetekben. Fázis 2 vizsgálatban a ropeginterferon alfa-2b alkalmazása hatékony volt, hematológiai válasz kialakulását eredményezte három hónap alatt, mely tartósan meg is maradt és néhány betegnél a csontvelői eltérések is javultak. A vizsgálatban a ropeginterferon alfa-2b kezdő dózisa 250 ug volt, amit két hét múlva 350 ug, majd kéthetente 500 ug gyógyszer adása követett. Anagrelid alkalmazása ebben a betegcsoportban általánosságban nem javasolt, mivel a PT-1 vizsgálat adatai alapján felmerült, hogy itt a gyógyszer a manifeszt fibrosis kialakulásának kockázatát fokozhatja. Ruxolitinib (JAKi kezelés) alkalmazásával PreMF-ben nincs valós tapasztalat, használat lehet a lépméret csökkentésében és esetleg a csontvelői morfológiát is javíthatja. A nagy kockázatú (IPSS) PreMF betegek esetében az allogén transzplantáció alkalmazása felmerülhet, ezeknél a betegeknél molekuláris rizikóbecslés indokolt. Természetesen ebben a betegcsoportban is figyelni kell a szupportív terápia lehetőségére [4, 14].

7. KEZELÉS

7.1. Alapvető megfontolások

A mai tudásunk szerint MF esetében az egyetlen kuratív potenciállal bíró kezelési forma az allogén haematopoiitikus őssejt-transzplantáció (allo-HSCT). Sajnos a beavatkozás mind a transzplantációval járó morbiditás és mortalitás, mind a diagnózis idején tapasztalt átlagéletkor és ebből fakadó társbetegségek halmozódása révén csak az MF-betegek egy szűk csoportjánál merül fel opcióként. Összességében elmondható, hogy a transzplantációtól várható egészségnyereség csak a magas rizikójú betegek esetében haladja meg a transzplantáció nélkül várható kimenetelt. Alapvető fontosságú tehát az MF diagnózisának idején eldönteni, hogy az alapbetegségből fakadó kockázat szükségessé teszi-e az allo-HSCT tervezését. Ebben a fentebb részletezett, a kor előrehaladtával a genetikai kockázatra egyre nagyobb mértékben támaszkodó, ezáltal egyre precízebbé váló prognosztikai becsléskáláknak alapvető szerepe van.

A rizikó adaptált megközelítés értelmében transzplantációra nem alkalmas betegek esetében tünetvezérelt terápiás megfontolások javasoltak. Az alacsony rizikójú, tünet- és panaszmentes betegek kezelése nem szükséges, megfelelő compliance esetén szoros observatio javasolt. Az MF gyógyszeres kezelésének célja a típusos betegségaszociált tünetek és panaszok (hepatosplenomegalia, citosisosok, anaemia, thrombocytopenia, fatigue, viszketés, korai teltségérzet, aktivitási tünetek, stb.) enyhítése, ezáltal az életminőség javítása. A gyógyszeres kezelés tervezésénél kettő alapvető szempontot javasolt szem előtt tartani: (1) egyik jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres terápia sem kuratív, (2) nincs rá bizonyíték, hogy a tünetmentes betegek korai kezelése javítja a hosszú távú túlélést.

Amennyiben tehát a kezelés megkezdése indokolt, úgy az elsődleges terápiás döntés az, hogy a beteg potenciálisan alkalmas-e allo-HSCT-re. Ha a beteg transzplantációra nem alkalmas, úgy tüneti kezelés optimális megválasztása szükséges. Az optimális terápiás döntéshozatal algoritmusát az *1. ábra* foglalja össze, a benne szereplő modalitásokat a továbbiakban részletezzük.

7.2. Transzplantáció

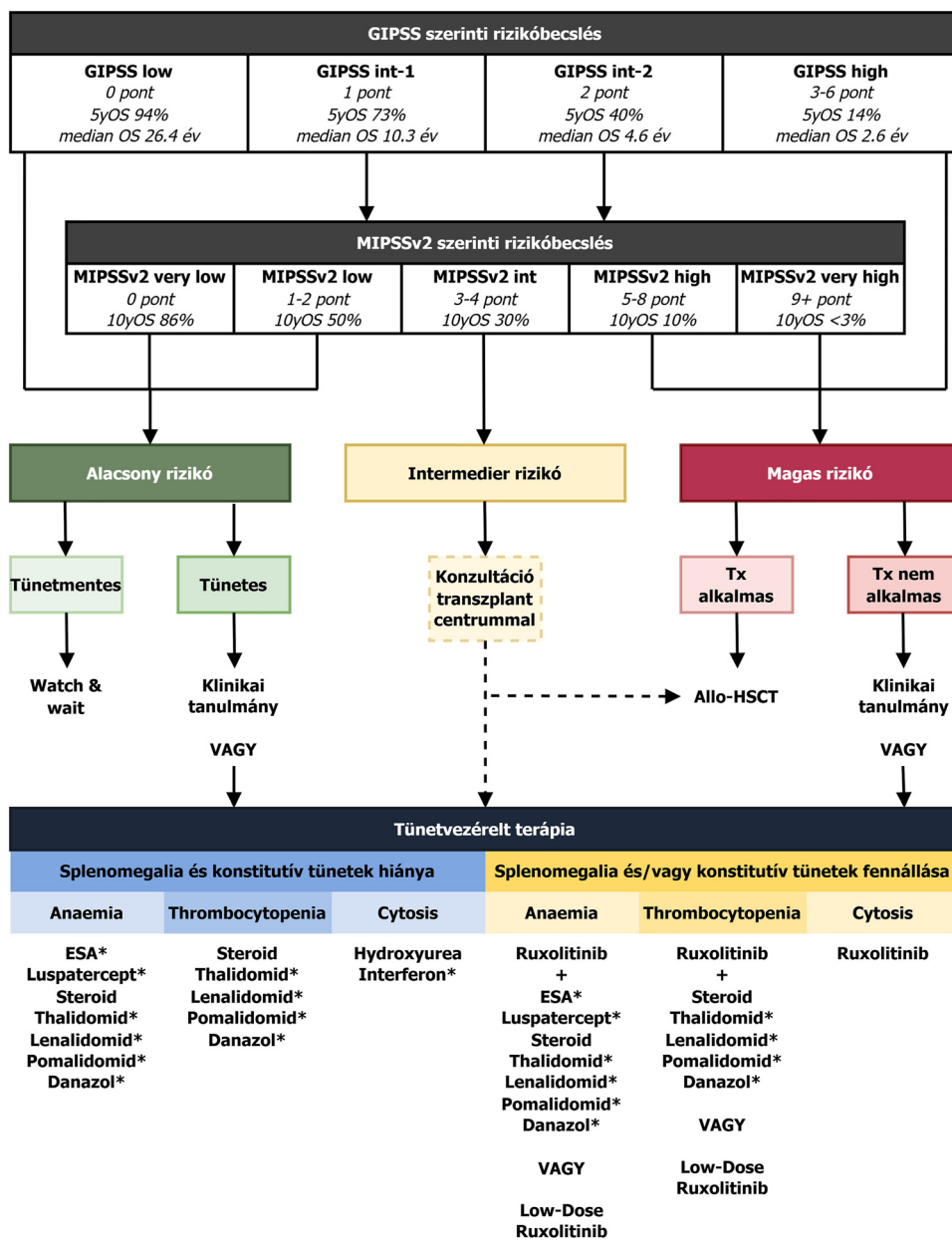
Az allo-HSCT az egyetlen kuratív lehetőség MF-ben. Hatékonyasága már az 1990-es években igazolódott, ahogy a graft-versus-myelofibrosis jelenség is megerősítést nyert a transzplantáció utáni relapszusok donor lymphocita infúzió (DLI) általi sikeres kezelésével [16, 17].

Jelenleg az EBMT és az ELN konszenzusos ajánlása az olyan 70 évnél fiatalabb betegek esetében javasolja a transzplantációt, akiknek 5 évnél rövidebb a várható medián túlélési ideje [18]. Ez magában foglalja a MIPSS70+v2 szerint magas és nagyon magas kockázatú betegeket és megfeleltethető a GIPSS szerint intermedier-2 és magas rizikójú betegcsoportnak. Az alacsonyabb kockázatú betegeknél akkor javasolt az allo-HSCT, ha egyéb magas kockázatú

jellemzők, például ASXL1-mutáció, 2%-nál több perifériás myeloblast, terápia refrakter, transzfúzió-dependens anémia áll fenn. Az intermedier rizikójú betegek esetén individualizált elbírálás javasolt, melyben a transzplantációs központokkal való konzultáció segítséget nyújthat. A beteg transzplantációra való alkalmasságának felmérését az MTSS rizikó skála segíti, amely a relapszustól független halálozás esélyét hivatott felmérni transzplantációra váró betegekben [19]. A genetikai (ASXL1 mutáció, non-CALR/MPL driver mutáció), illetve transzplantáció-specifikus (HLA mismatch donor) rizikófaktorok mellett klinikai paramétereket (≥ 57 éves életkor, 90% alatti Karnofsky status, 25 G/L felett fehérvérsejtszám és 150 G/L alatti thrombocyta-szám) is magában foglal, ezáltal a beteg komorbiditásait és általános állapotát is tükrözi. Bár MF-ben direkt összehasonlító tanulmány nem áll rendelkezésre az őssejtforrások tekintetében, retrospektív adatok az engraftment tekintetében kedvezőbbnek bizonyultak perifériás graft esetében [20]. A visszaadott CD34+ őssejtek szokottnál magasabb száma ($>7.0 \times 10^6/\text{kg}$) is rövidítheti a neutrophil- és thrombocyta-engraftmentet [21].

A transzplantáció kimenetele krónikus és akcelerált fázisban megegyező, felülmúlva a blasztos transzformációt követő beavatkozást [22]. Ideális donornak a HLA-identikus testvérek számítanak az alacsonyabb relapszustól független halálozás (NRM) miatt [23]. A csökkentett intenzitású kondicionálás (RIC) és a myeloablatív kondicionálás (MAC) egyaránt alkalmazható, mivel a két megközelítés között az engraftment idejében, a súlyos GVHD gyakoriságában és az 5 éves kimenetelben (NRM és OS) sem volt különbség. Mivel bár nem szignifikáns mértékben, de a relapszusok és a krónikus GVHD aránya magasabb RIC esetén, a fiatalabb és társbetegségek mentes betegek esetén MAC javasolt [24]. Transzplantált betegek esetében a multihit TP53 mutáció izolált rizikófaktora a rövidebb teljes túlélésnek (6yOS 25%) és a transzplantációt követő relapszusnak (relapszus ráta - RR 52%), míg single-hit TP53 mutáció és vad típus esetén a kimenetel összemérhető volt (6yOS 56% és 64%, ill. RR 17% és 21%) [25]. Allo-HSCT-t követően a driver mutációk PCR-vizsgálata a mérhető/minimális reziduális betegség (MRD) kiváló markere, mely érzékenységen felülmúlja a tradicionális donor-kimériszmus vizsgálatokat [26]. A transzplantációt követő 30. napon teljes mutációs clearance-t elérő betegek 6 éves teljes- és betegség-mentes túlélése (DFS) meghaladta, az egy éven belüli relapszus kumulatív incidenciája pedig alulmúlta azokat a betegeket, akiknél a driver mutáció detektálható maradt a beavatkozást követően (6yOS 74% vs. 60%, DFS 61% vs. 41%, RR 6% vs. 21%). A mutációs clearance prognosztikus ereje a driver-mutáció típusától független.

Minden olyan betegnek, aki allo-HSCT-re jelölt, és a bal bordaívét legalább 5 cm-rel meghaladó splenomegáliával rendelkezik, lépméret-csökkentést célzó kezelésben kell részesülnie, mivel a splenomegalia jelenléte a transzplantáció idején elhúzódó engraftmenttel, rövidebb NRM-mel és a relapszus gyakoriságának fokozódásával jár [27, 28]. Gyógyszeres lehetőségként az első- és másodvonásban alkalmazható JAK-gátlók szerepe emelhető ki, melyek hatékonysága esetén a megfelelő lépméret elérhető, ezáltal a



1. ábra. Javasolt terápiás algoritmus újonnan diagnosztizált myelofibrosis esetén

GIPSS - Genetically Inspired Prognostic Scoring System, MIPSS – Mutation Enhanced International Prognostic Scoring System, OS – teljes túlélés, int – intermediér, Tx – transzplantáció, allo-HSCT – allogén csontvelői őssejttranszplantáció

* Magyarországon jelenleg off-label indikáció

transzplantáció elvégezhetővé válik. A ruxolitinib mellett megfelelő lépválaszt elérő betegek transzplantációjának halogatása a lépválaszt elvesztéséhez, ezáltal kedvezőtlenebb kimenetelhez vezethet [29]. A megfelelő lépkontroll elérése után korán elvégzett transzplantáció fontosságát az EBMT is hangsúlyozza [30]. A JAK-gátlókra nem reagáló vagy a terápiás választ elvesztő betegek lépméretének csökkentésére splenectomia vagy lép-irradiatio javasolt. A kettő modalitás között a szakirodalom megosztott, randomizált tanulmány pedig nem áll rendelkezésünkre. Mérsékelt, azaz a bal bordaívét kevesebb mint 15 cm-rel meghaladó splenomegalia esetén a besugárzás kevesebb mellékhatással járhat és a relapszus ráta csökkenését eredményezheti [31]. A masszív

splenomegaliát (>15 cm a bordaív alatt) azonban nem befolyásolja jelentősen az alkalmazott sugárterápia dózisa és jelenléte a retrospektív vizsgálatokban további adverb prognosztikai faktorokkal társult [32]. Ilyen esetekben továbbra is megfontolandó a lép teljes eltávolítása. Mindkét beavatkozást markáns és kiszámíthatatlan vérképtelések, cytosisok és cytopeniák egyaránt követhetik, így időzítésük közvetlenül a transzplantációt megelőző időszakra javasolt.

7.3. Tünetvezérelt terápia

7.3.1. JAK-inhibitorok. A JAKi gyógyszerek a konstitutívan aktivált JAK/STAT szignalizáció gátlásával szabályozzák

a sejtproliferációt és mérséklik a splenomegaliát, valamint a pro-inflammatorikus citokinek termelésének csökkentése által enyhítik a konstitutív tüneteket. Hatékonyságuk a betegek életminőségének javítása révén nemcsak az elmúlt évtized terápiás ajánlásait, de a MF-ban folytatott klinikai tanulmányok végpontjait is átformálták a 35%-ot meghaladó lépméret-csökkenés (SVR35) és az 50%-ot meghaladó tüneti pontszám csökkenésének (TSS50) meghonosításával. A jelenleg futó, eltérő hatásmechanizmussal bíró készítmények ugyanezen terápiás végpontok szerinti értékelése aggályokat vet fel, a szemléletmód megváltoztatására már törekvések vannak [33]. A különböző JAK-gátlók lépméretre és konstitutív tünetekre gyakorolt hatása érdemben nem tér el egymástól, klinikai tanulmány keretei között direkt összehasonlításuk nem történt. Különbségeiket mellékhatásprofiljuk és off-target kináz-hatásaik kedvező velejárói alapozzák meg. Fontos kiemelni, hogy a törzskönyvező tanulmányok statisztikai ereje nem volt megfelelő ahhoz, hogy a JAK-gátlók túlélésre gyakorolt hatása mérhető legyen, így a különböző alcsoport- és poolozott analízisek biztató eredményei ellenére randomizált-kontrollált bizonyíték a mai napig nem áll rendelkezésre a JAKi kezelés OS-t vagy LFS-t meghosszabbító hatásáról sem placeboval, sem egyéb terápiás megközelítéssel szemben.

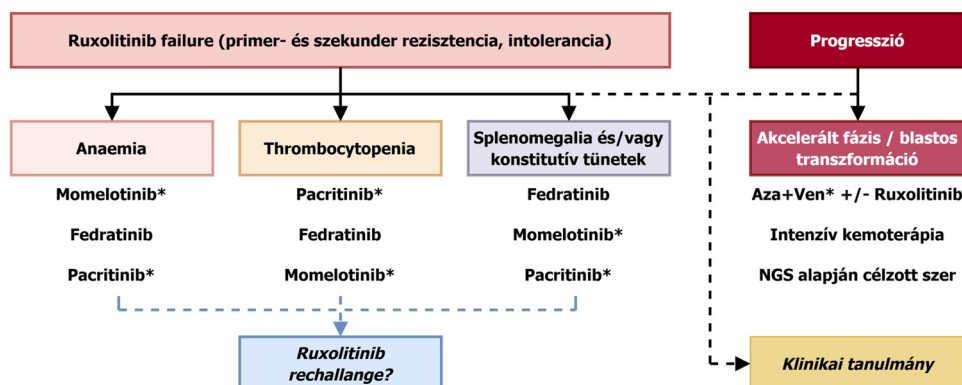
7.3.1.1. Ruxolitinib. A ruxolitinib egy nem szelektív JAK1/2-gátló, amely elsőként került befogadásra MF-ben. A COMFORT-I és COMFORT-II törzskönyvező klinikai vizsgálatok tanúsága alapján a betegek 30–40%-a ér el SVR35-t, ám a mindennapokban a 35%-os méretcsökkenést el nem érő, vagy pusztán csak a léptok feszülését mérséklő lépredukció is jelentős tüneti javuláshoz vezet. Ezt is tükrözheti a TSS50 50%-ot közelítő aránya. A ruxolitinib alkalmazása intermedier és magas kockázatú betegnél javasolt, hatékonysága a JAK2 V617F driver mutációs statustól függetlenül igazolható. Eredményes a HMR mutációt hordozó betegekben is, ugyanakkor a HMR jelentette kedvezőtlen prognózist nem írja felül. A szokásos kezdődózis 2×20 mg naponta, mely a vérkép paraméterek függvényében változtatható. A leggyakoribb hematológiai mellékhatása a

thrombocytopenia és az anémia, így már a normál thrombocytá tartomány alsó quadránsában dóziscsökkentés javasolt a hivatalos gyógyszerleirat alapján.

A ruxolitinib kezelés megkezdését körültekintő mérlegelés kell megelőzze. Bár létezik olyan irodalmi adat, amely a korán elkezdett ruxolitinib kezelés mellett nagyobb arányban igazolt lépválaszt (változatlan tüneti válasz és túlélés mellett), az összehasonlított csoportok kiindulási lépmérete szignifikánsan különbözött [34]. Ezzel szemben azonban látható, hogy a ruxolitinib kezelés harmadik évét követően a betegek 50%-a, az ötödik évet követően több, mint 70%-a kénytelen elhagyni a gyógyszert. A megalapozatlanul megkezdett ruxolitinib kezelés tehát a későbbi betegségkontrollt veszélyeztetheti, ezért a betegség-asszociálnak vélt tünetek precíz differenciáldiagnózisa kiemelten fontos, a konzervatíván is uralható tünetek kezelésére pedig JAK-i terápia indítása nem javasolt.

A ruxolitinib kényszerű elhagyását a szakmai párbeszéd „ruxolitinib failure”-ként említi, mely a gyógyszer teljes hatástalanságát, a korábban kialakult válasz elvesztését, az alapbetegség progresszióját és az intolerancia miatti felfüggesztést is magában foglalja. Ruxolitinib failure-t követően a prognózis lehangoló, a várható medián túlélés 15 hónap, a ruxolitinib után alkalmazott terápia pedig kihívás lehet [35, 36]. Irodalmi adatok alapján ezen esetekben is kedvezőbb eredmények érhetők el innovatív készítmények alkalmazásával, melyek közül jelenleg Magyarországon a fedratinib érhető el, illetve a beteg esetleg klinikai vizsgálatba vonható be [37]. Mivel van alternatív terápiás lehetőség, melyek tárháza reményeink szerint a nem túl távoli jövőben tovább bővül, hangsúlyoznunk kell, hogy az alkalmazott kezelés hatékonyságát újra és újra fel kell mérni. Az elsődleges ruxolitinib kezelés eredménytelensége esetén javasolt ideális terápiás algoritmust a 2. ábra tartalmazza.

Fontos megemlíteni, hogy a ruxolitinib hatásvesztése a célzott kezelések érájában megszokottól eltérően nem a molekuláris rezisztencia kialakulásának, hanem az úgynevezett „perzisztencia” jelenségének köszönhető [38]. Ez lehetőséget teremt arra, hogy a ruxolitinib átmeneti terápiás szünet után, vagy akár más támadáspontú szer, illetve másik JAKi-val való kezelést követően újból



2. ábra. Javasolt terápiás algoritmus ruxolitinib failure esetén
Aza – azacitidin, Ven – venetoclax, NGS – új generációs szekvenálás
* Magyarországon jelenleg off-label indikáció

hatékonyvá váljon. A 20-30%-ban effektív ruxolitinib rechallenge szakirodalma folyamatosan bővül és a korlátozott terápiás lehetőségek időszakában valid kezelési opció [39–42].

A ruxolitinib cytopeniákat fokozó hatását és ennek megfelelő dozírozását az anaemiára ható szerek c. alfejezet, ill. a 6. táblázat tartalmazza.

7.3.1.2. Fedratinib. A JAK1/2/3-gátló fedratinibet a JAKARTA és a JAKARTA-2 klinikai vizsgálatok helyezték fel az MF térképére [43, 44]. A JAKARTA egy randomizált, placebokontrollált, III. fázisú vizsgálat volt olyan betegeknek, akik nem kaptak korábban JAKi kezelést. A végül törzskönyvezésre kerülő, 400 mg-os dózist 96 beteg kapta a tanulmány során és az SVR35-t és TSS50-t egyaránt 36%-uk érte el. A JAKARTA-2 vizsgálat során a ruxolitinibbel előkezelt betegpopulációban ugyanezek a végpontok 30%-nak, illetve 26%-nak bizonyultak. A FREEDOM 2 vizsgálat során a fedratinib egyértelműen jobbnak bizonyult a BAT (elérhető legjobb alternatív terápia) karral szemben, ruxolitinib rezisztens, refrakter vagy intoleráns betegek körében, ezt real-world adatok is megerősítik [37, 45]. A ruxolitinibbel összevethető lép- és tüneti válasz, illetve a ruxolitinib failure esetén mutatott kifejezett hatékonysága a mindennapi terápiás gyakorlatban ideális másodvonalbeli szerré teszi a fedratinibet, melyet a jelenlegi felírhatósági szabályok is tükröznek. Alkalmazása a ruxolitinibhez hasonlóan intermedier és magas kockázatú betegeknek javasolt, hatékonysága a driver mutációs statustól független.

Használatakor döntően gastrointestinalis mellékhatásokkal (hasmenés, hányinger, hányás), illetve anaemia és thrombocytopenia kialakulásával kell számolnunk, mely zsirosabb ételek fogyasztásával és tüneti szerek (pl.: loperamid, granisetron, stb.) mérsékelhető. Bár a fedratinibbel zajló klinikai tanulmányokat átmenetileg szüneteltették a Wernicke encephalopathia fokozott kockázata miatt, a végül törzskönyvet elnyerő dózisban (és az alatt) ilyen esemény nem került dokumentálásra. Mindezek ellenére a fedratinib kezelés mellett kiindulási és ezt követően időszakos tiamin-

szint meghatározás mellett napi 100 mg B1-vitamin pótlása is kötelezővé vált.

7.3.1.3. Momelotinib. A momelotinib a JAK1/2 gátlásán kívül inhibitora az 1-es típusú activin A receptornak (ACVR1). Az ACVR1 a SMAD2/3 szignalizáció mediátora, amely a fokozott hepcidin-termelésen keresztül korlátozott vasfelhasználáshoz és ezáltal az erythropoiesis gátlásához vezet. A SMAD2/3 jelátviteli útvonal gátlása végső soron a terminális erythroid érés fokozódásához, ezáltal a hemoglobinszint emelkedéséhez vezet. A momelotinibet az MF gyakori és kellemetlen mellékhatását, az anaemiát potenciálsain mérséklő hatása különbözteti meg a többi JAK-gátlótól. Törzskönyvező vizsgálatai (SIMPLIFY-1 és -2) során SVR35-t indukáló hatása megegyezett a komparatórokkal (ruxolitinib, illetve BAT), ám TSS50 tekintetében alulmaradt a ruxolitinibhez képest, miközben transzfúziómentességet nagyobb arányban értek el a momelotinibet szedő betegek [46]. A MOMENTUM vizsgálatban kezelt vérszegény betegek (Hgb <100 g L⁻¹) nagyobb arányban váltak transzfúziómentessé, mint a danazolt kapó csoport tagjai. Magyarországon OGYEI-törzskönyvvel egyelőre nem rendelkezik. Az FDA engedélyt megkötések nélkül kapta meg, az EMA azonban középsúlyos és súlyos anaemiával társuló MF-ban határozta meg indikációs körét.

7.3.1.4. Pacritinib. A JAK2- és FLT3-gátló pacritinib helyét a MF terápiás palettáján még további klinikai vizsgálatok keresik. Mivel 50 G/L alatti thrombocytaszám esetén is biztonságosnak bizonyult, kitüntetett szerepe ebben a betegcsoportban várható. A már publikált fázis 3 vizsgálatok (PERSIST-1 és -2) során 20% alatti SVR35 és 25%-os TSS50 volt elérhető pacritinibvel mind az előkezelt, mind a JAKi naiv betegpopulációban [47, 48].

7.3.2. Hydoxyurea. A HU a ribonukleotid reductáz enzim reverzibilis gátlása révén a DNS-szintézis és repair gátlásán keresztül fejti ki myeloszuppresszív hatását. Cytoreduktív hatása mellett a lépméret csökkentésére is alkalmas (SVR35 26%) [49]. Hatékonyságát medián 13,2 hónap után veszíti el [50]. Hatásmechanizmusa révén macrocytosis okoz. Hematológiai toxicitása nem elhanyagolható, emellett a szájuégési és lábszárfekélyek számítanak a HU legjellemzőbb nem hematológiai toxicitásának, melyek általában hosszan tartó alkalmazás és nagyobb dózisok (>2000 mg/nap) esetén jelentkeznek. Elsősorban alacsony rizikó, mérsékelt splenomegalia és korrigálandó cytososis esetén alkalmazandó [51].

7.3.3. Interferon készítmények. Bár PV-ben és ET-ben részletes szakirodalom áll rendelkezésre az interferon készítmények hatékonyságáról és betegségmódosító potenciáljáról, MF-ben igen kevés evidenciával rendelkezünk. Kedvező mellékhatás profiljuk miatt a pegilált készítmények javasoltak, melyek közül Magyarországon a peginterferon alfa-2a, illetve a ropeginterferon alfa-2b érhető el. Az interferon készítmények a low grade fibrosissal járó, alacsony rizikójú betegségben akár a fibrosis mértékét is csökkenthetik, azonban a splenomegalia mértékével arányosan romlik hatékonyságuk [52, 53]. Alkalmazása mindezeknek

6. táblázat. Ruxolitinib dozírozási javaslat cytopeniák esetén

		Ruxolitinib kezdődózis (/nap)	Dózisemelés stabil érték esetén (/nap)
Anaemia	Hgb <100 g L ⁻¹	2 × 10 mg	2 × 5 mg-mal, 4 hetente
Thrombocytopenia	Thr >200 G/L	2 × 20 mg	–
	Thr 100–200 G/L	2 × 15 mg	–
	Thr 75–100 G/L	2 × 10 mg	–
	Thr 50–75 G/L	2 × 5 mg	–

Hgb – hemoglobin, Thr – thrombocytá, mg – milligramm, g – gramm, L – liter, G – giga.

megfelelően enyhe tünetek és/vagy jelzett splenomegalia esetén javasolt, melyet a jelenleg prefibrotikus MF-ben futó klinikai tanulmányok beválasztási kritériumai is tükröznek [54].

7.3.4. Anaemia ellen ható készítmények. Az MF-betegek jelentős hányadának (>80%) Hgb-értéke csökkent a diagnózis idején, negyedük anaemiája transzfúzióra szorul [55, 56]. Az MF-hez társuló vérszegénység oka multifaktoriális. A fibrosis okozta kiszorításos vérképzés mellett az aberráns citokin-termelés közvetlen, illetve a hepcidin-szint emelése által dysregulált vasháztartáson keresztül kialakított közvetett hatása, valamint a splenomegaliával járó fokozott extravasculáris hemolízis együttesen vezet ineffektív erythropoiesishez. A vérszegénység mértékével arányosan rövidül a várható túlélés és csökken a betegek életminősége, ezáltal korrekciója kiemelten fontos az MF gondozása során [56, 57]. Fontos kiemelni, hogy a megfelelő vérképzés feltétele a JAK/STAT jelátviteli útvonal aktivitása, ezáltal nem csak az alapbetegség, hanem a rá adott kezelés is súlyosbíthatja az MF-hez társuló anaemiát [58]. A kezelés indukálta anaemia azonban a betegek prognózisát nem rontja [59]. A diagnózis idején észlelt anaemia esetén a ruxolitínb kezeléssel alacsonyabb kezdődőzisértékű indítása megfontolandó, majd a cytopeniák függvényében a dózis lassú, fokozatos emeléssel növelhető [60]. A ruxolitínb cytopeniáktól függő dóziscsökkentéséhez a 6. táblázat ad javaslatot.

7.3.4.1. ESA-k. Az igazoltan alacsony EPO-szinttel (<500 IU/L) rendelkező betegek profitálhatnak az erythropoiesist stimuláló szerekből (ESA), melyek leginkább azoknál a betegeknél hatékonyak, akiknek az EPO-szintje alacsonyabb (<125 IU/L) [61]. Az EPO-készítményektől 20–50%-os válaszarány várható az IWG-MRT szigorú kritériumrendszere szerint és a hatásvesztés ideje medián 19 hónap [62, 63]. Tünetes, de nem transzfúzió-dependens vérszegénység esetén a leghatékonyabb, ám folyamatos alkalmazása mellett a betegek végül ESA refrakterré válnak. Az ESA-k + JAK-gátlók együttes alkalmazása magasabb JAKi dózist tehet lehetővé, ami jobb lépválaszt és erélyesebb tünetkontrollt tehet lehetővé.

7.3.4.2. Luspatercept. A luspatercept a TGF β ligandjainak megkötése által gátolja a SMAD2/3 jelátvitelt, ami a terminális erythroid érés fokozódásához vezet, elsősorban a normoblasztok expanziójának és differenciálódásának fokozása által.

A transzfúzió-dependens betegek felénél legalább 50%-kal csökkenti a transzfúziós igényt, 10%-ot transzfúziómentessé tud tenni. Ruxolitínbellel szimultán alkalmazva a transzfúzió dependens betegek 26%-ának szűnt a transzfúziós igénye. A transzfúzióra nem szoruló betegek 25–50%-ánál emeli meg legalább 15 g L⁻¹-rel a Hgb-szintet. Ígéretes, medián 500 napot meghaladó klinikai hatékonysága kedvező mellékhatás profillal és adagolási sémával (3 hetente adagolt subcutan injekció) társul [64].

7.3.4.3. IMiD-ek. A thalidomide, lenalidomide és a pomalidomide is hatékonyan bizonyult az MF-hez társuló

anaemia kezelésében. Mivel a használatukat támogató vizsgálatok különböző kritériumrendszereket alkalmaztak a válasz felmérése terén, illetve megengedőek voltak az egyéb anaemia ellen ható készítmények alkalmazásával kapcsolatban, hatékonyságukról összehasonlító értékű, számszerű adatok nem adhatók [63]. Használatuk elméleti alapját az erythropoiesist fokozó hatásuk adja, emellett kismértékben a thrombopoiesist is serkentik [65].

7.3.4.4. Danazol. Az androgén hormonok erythropoiesist serkentő hatással rendelkeznek, bár ennek terén pontos hatásmechanizmusuk nem ismert. A danazol szintetikus androgénként, kedvező mellékhatás-profilja miatt terjedt el az MF-asszociált anaemia kezelése során. Használatától 30%-os válaszarány várható és hatékonyabbnak bizonyult a transzfúzió mentes betegekben a transzfúzió-dependens állapothoz képest (44% vs. 12%) [66]. Kezdő dózisa 600 mg/nap, mely klinikai hatékonyság esetén 200 mg/nap dózissra csökkenthető. Hatástalansága fél év gyógyszeresedés után jelenthető ki. Bár a szakmai érvek rendszerint sem az OGYEI, sem az EMK kérvények során nem jelentenek akadályt, beszerzése Magyarországon jelenleg csak egyedi importtal lehetséges, melynek átfutási ideje bizonytalan.

7.3.4.5. Szteroid készítmények. Anti-inflammatorikus hatásuk révén a kóros myeloproliferációval járó citokin-termelés átmeneti mérséklésére alkalmasak lehetnek a különböző szteroid készítmények. A szakirodalom elsősorban a prednisolone átmeneti és korlátozott hatékonyságát igazolta (40%-os válaszarány, medián 12 hónapon át) [67]. A hazai gyakorlatban az ekvivalens dózisu methyprednisolone megfelelő alternatíva lehet (0,5 mg/ttkg kezdődőzist követően napi 4-8 mg-ra csökkentés).

8. SPECIÁLIS HELYZETEK

8.1. Blasztos transzformáció

A krónikus myeloproliferatív kórképek jól ismert szövődménye a leukémiás transzformáció, melynek kockázata MF esetén a legnagyobb. A blasztos transzformáció igen rossz prognózissal bír, a várható túlélés a 6 hónapot alig haladja meg [68]. Kezelése a secunder AML különböző terápiás protokolljai szerint történhet, mely jelen munkánk fókuszán kívül esik. Összefoglalónk szempontjából releváns kérdés az, hogy profitálhat-e a progrediáló beteg abból, ha az AML-szerű kezelést JAK-gátlóval egészítjük ki. Szegényes irodalmi adatok alapján az alacsonyabb intenzitású, azacitidin és venetoclax kombinációjából vagy kisdózisú cytarabinból álló kezelés ruxolitínbellel való kiegészítése nem vezetett fokozott toxicitáshoz, azonban a tüneti kontrollra kedvező hatással volt [69, 70]. Intenzív kemoterápiával való kombinációról nem áll rendelkezésre adat.

8.2. JAKi megvonási szindróma

A JAK-gátlók hirtelen elhagyása ritkán ún. visszacsapáshoz, azaz „rebound” effektushoz vezethet, amely markáns

cytosisok és hirtelen lépméret-növekedés képében jelentkezhet. Elsősorban ruxolitinib alkalmazása esetén írták le, fedretinib mellett nem jellemző, ami a gyógyszer hosszabb felezési idejével magyarázható [71]. A fokozott sejtproliferáció a thromboticus események kialakulásának kockázatát növeli, a hirtelen lépexpanzió lépinfarctusok kialakulását, akár spontán lépruptúrát okozhat. A JAKi elhagyása a cytokintermelés feletti kontroll megszűnését is jelenti, extrém esetben septicus állapotban látottakhoz hasonló cytokin-release szindrómát, ezáltal hypotonia és légzési elégtelenség által dominált többszervi elégtelenséget eredményezve. A jelenségre nem megfelelő adherenciájú betegeknél, klinikai tanulmányok során protokollárisan megkövetelt terápiás szünet esetén, illetve transzplantációt megelőző gyógyszerelhagyásnál érdemes fokozott figyelmet fordítani. Kialakulása fokozatos leépítéssel (a napi dózis hetente 5–10 mg-mal való csökkentése), illetve 20 mg/napi dózisú methylprednisolon adásával előzhető meg.

8.3. Gyermekvállalás

A MF nemzőképességre és termékenységre gyakorolt hatása nem ismert. Egy retrospektív tanulmány a szülési arány csökkenéséről számolt be, azonban nem tisztázott, hogy ebben mekkora szerepet vállalt az MF diagnózisának megismerését követően esetlegesen hanyatló gyermekvállalási kedv [72]. A cytoereduktív szerek hatással vannak a termékenységre is, és ezt minden reproduktív korú MF betegnél szükséges megvitatni, beleértve a férfiakat is. A meddőség kezelésére vonatkozó irányelvek egyelőre nem különböznek az MPN-betegek és az általános népesség között.

MF esetében a thrombotikus kockázat emelkedett, amit a terhesség jelentette hypercoagulabilitás tovább fokoz. Az in vitro fertilizáció (IVF) segítségével kialakított terhességek antepartum thrombosis rizikója ráadásul kétszerese a non-IVF terhességek kockázatának. Egyes szerzők az LMWH-profilaxis és ASA terápia együttes alkalmazását javasolják a gyermekvállalást tervező betegek körében, majd folyamatos LMWH-profilaxist a terhesség első trimeszterétől [73]. Cytoeredukció csak nagy kockázat esetén alkalmazható (többszöri vetélés, phlebotomia mellett sem elérhető 0,5-ös hematokrit, szekunder von Willebrand szindrómát okozó markáns thrombocytosis), ilyenkor az interferon készítmények használata javasolt. Egyértelmű evidencia hiányában ezeket a döntéseket a beteg preferenciáinak figyelembevételével javasolt meghozni.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Az egyre pontosabb rizikóbecslési skálák és a JAK inhibitorok megjelenése MF esetében is a rizikó adaptált kezelési szemlélet elterjedését eredményezte. Az egyetlen kuratív lehetőség továbbra is az allogén csontvelő transzplantáció, azonban az MF változatos klinikai képét domináló tünetek és laboratóriumi eltérések kezelésére ma már igen széles terápiás paletta áll rendelkezésre. A gyógyszeres kezelés jelentős életminőséget javító hatása ellenére továbbra is

palliatív megközelítésnek számít, azonban számos új célzott terápiával zajlanak klinikai vizsgálatok, melyektől joggal várhatunk érdemi betegségmódosító hatást.

Nyilatkozatok: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg és máshol jelenleg nem áll elbírálás alatt. A szerzők elolvasták és tudomásul vették a szerzői útmutatót.

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

Szerzői munkamegosztás: P. L. I. és S. Zs. a szakirodalmi áttekintést kollektíven végezte, a kéziratot közösen fogalmazta meg. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Megjegyzés: A *Hematológia-Transzfuziológia* folyóirat szerkesztősége nevében felkért referátum.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACVR1	1-es típusú activin A receptor
AML	akut myeloid leukemia
BAT	best available therapy
CALR	calreticulin
CV	cardiovascularis
DFS	betegség-mentes túlélés
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DLI	donor lymphocytá infúzió
ELN	European Leukemia Network
EMH	extramedulláris vérképzés
ESA	erythropoiesist stimuláló szer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	essentialis thrombocytæmia
GIPSS	Genetically Inspired International Prognostic Scoring System
Hgb	hemoglobin
HLA	humán leukocytá antigén
HMR	magas molekuláris rizikó
HU	hydroxyurea
ICC	International Consensus Classification
IPSS	International Prognostic Scoring System
IVF	in vitro fertilizáció
JAK2	Janus-kináz 2
JAKi	JAK-gátló
MAC	myeloablatív kondicionálás
MF	myelofibrosis
M-GV	myeloid neoplasia-asszociált génvariációk
MIPSS	Mutation Inspired International Prognostic Scoring System
MPL	MPL proto-oncogén, thrombopoietin receptor
MPN	myeloproliferatív neoplasia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NRM	relapsustól független halálozás
OS	teljes túlélés
PMF	primer myelofibrosis
PV	polycythaemia vera
RIC	csökkentett dózisu kondicionálás
SMF	másodlagos myelofibrosis
SVR35	35%-ot meghaladó lépméretcsökkenés
TSS50	50%-ot meghaladó tüneti pontszám csökkenés
VAF	variáns allél frekvencia
WHO	World Health Organization

IRODALOM

- [1] Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92: 289–97.
- [2] Tefferi A. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis. [Internet]. UpToDate; 2025. [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-mechanisms-in-primary-myelofibrosis>.
- [3] Mora B, Bucelli C, Cattaneo D, et al. Prognostic and predictive models in myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2024; 19: 223–35.
- [4] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98: 801–21.
- [5] Mora B, Siracusa C, Rumi E, et al. Platelet count predicts driver mutations' co-occurrence in low JAK2 mutated essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2021; 35: 1490–3.
- [6] Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. [Internet]. UpToDate; 2025. [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis>.
- [7] 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* 2015; 26: v85–99.
- [8] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018; 32: 1057–69.
- [9] Simon Z, Marton I, Borbényi Z, et al. Actualities in the management of primary myelofibrosis [Aktualitások a primer myelofibrosis ellátásában]. *Orv Hetil* 2016; 157: 1547–56. [Hungarian].
- [10] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–405.
- [11] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19.
- [12] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200–28.
- [13] Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31: 2726–31.
- [14] Vachhani P, Loghavi S, Bose P. SOHO state of the art updates and next questions | diagnosis, outcomes, and management of pre-fibrotic myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24: 413–26.
- [15] Lekovic D, Bogdanovic A, Sobas M, et al. Easily applicable predictive score for differential diagnosis of pre-fibrotic primary myelofibrosis from essential thrombocythemia. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 4180.
- [16] Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Ce. *Blood* 1999; 93: 2831–8.
- [17] Byrne JL, Beshti H, Clark D, et al. Induction of remission after donor leucocyte infusion for the treatment of relapsed chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic transplantation: evidence for a “graft vs. myelofibrosis” effect. *Br J Haematol* 2000; 108: 430–3.
- [18] Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol* 2024; 11: e62–74.
- [19] Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019; 133: 2233–42.
- [20] Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2011; 152: 331–9.
- [21] Czerw T, Iacobelli S, Malpassuti V, et al. Impact of donor-derived CD34 + infused cell dose on outcomes of patients undergoing allo-HCT following reduced intensity regimen for myelofibrosis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 2022; 57: 261–70.
- [22] Gagelmann N, Salit RB, Schroeder T, et al. High molecular and cytogenetic risk in myelofibrosis does not benefit from higher intensity conditioning before hematopoietic cell transplantation: an international collaborative analysis. *HemaSphere* 2022; 6: E784.
- [23] Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 1183–91.
- [24] Ali H, Bacigalupo A. 2024 update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: a review of current data and applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2024; 99: 938–45.
- [25] Gagelmann N, Badbaran A, Salit RB, et al. Impact of TP53 on outcome of patients with myelofibrosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2023; 141: 2901–11.
- [26] Gagelmann N, Quarder M, Badbaran A, et al. Clearance of driver mutations after transplantation for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2025; 392: 150–60.
- [27] Polverelli N, Mauff K, Kröger N, et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell

- transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation. *Am J Hematol* 2021; 96: 69-79.
- [28] Luther M, Henes FO, Zabelina T, et al. Spleen volume and length determined by computed tomography impact outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transpl* 2023; 58: 755-61.
- [29] Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia* 2021; 35: 3551-60.
- [30] Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Gagelmann N, et al. Navigating 'grey areas' and challenges during evaluation of transplant eligibility in specific myelofibrosis populations: a perspective on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 2024; 60: 10-8.
- [31] Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, et al. Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: a global collaborative analysis. *Am J Hematol* 2024; 99: 844-53.
- [32] Finazzi MC, Tefferi A, Rambaldi A. JAK inhibitor treatment-resistant splenomegaly before transplantation in myelofibrosis: splenectomy or radiotherapy? *Am J Hematol* 2024; 99: 804-5.
- [33] Ross DM, Lane SW, Harrison CN. Identifying disease-modifying potential in myelofibrosis clinical trials. *Blood* 2024; 144: 1679-88.
- [34] Vachhani P, Guglielmelli P, Repp J, et al. Early intervention with ruxolitinib improves spleen response in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2025; Jan 9: 1-4. Online ahead of print.
- [35] Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol* 2018; 97: 435-41.
- [36] Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. Life after ruxolitinib: reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* 2020; 126: 1243-52.
- [37] Passamonti F, Lou Y, Chevli M, et al. Real-world outcomes with fedratinib therapy in patients who discontinued ruxolitinib for primary myelofibrosis. *Futur Oncol* 2024; 20: 1165-74.
- [38] Ross DM, Babon JJ, Tvorogov D, et al. Persistence of myelofibrosis treated with ruxolitinib: biology and clinical implications. *Hematologica* 2021; 106: 1244-53.
- [39] Gerds AT, Yu J, Scherber RM, et al. Ruxolitinib Re-Treatment in patients with myelofibrosis: Real-World evidence on patient characteristics and outcomes. *Acta Haematol* 2022; 145: 448-53.
- [40] Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, et al. Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: frequency, therapeutic effects, and impact on outcome. *Cancer* 2021; 127: 2657-65.
- [41] Pinczés LI, Jóna Á, Mezei G, et al. Successful ruxolitinib rechallenge after fedratinib failure in a patient with overt myelofibrosis. *Ann Hematol* 2024; 103: 4817-9.
- [42] Palandri F, Branzanti F, Benevolo G, et al. Ruxolitinib after fedratinib failure in patients with myelofibrosis: a real-world case series. *Br J Haematol* 2024; 205: 1605-9.
- [43] Pardani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol* 2021; 195: 244-8.
- [44] Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: an updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 2020; 95: 594-603.
- [45] Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, et al. Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2024; 11: E729-40.
- [46] Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano J V., et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3844-50.
- [47] Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e225-36.
- [48] Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 652-9.
- [49] Zhang Y, Zhou H, Suo S, et al. Evaluation of gecacitinib vs hydroxyurea in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis: final analysis results from a randomized phase 3 study. *Blood Cancer J* 2024; 14: 216.
- [50] Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 1233-7.
- [51] Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 2635-42.
- [52] Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferon- α may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood* 2011; 117: 6669-72.
- [53] Ianotto J-C, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 2013; 162: 783-91.
- [54] Kiladjian JJ. Pegylated interferon: the who, why, and how. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2024; 2024: 535-40.
- [55] Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 25-33.
- [56] Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia* 2018; 32: 1254-8.
- [57] Tefferi A, Hudgens S, Mesa R, et al. Use of the functional assessment of cancer therapy-anemia in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and anemia. *Clin Ther* 2014; 36: 560-6.
- [58] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 402.
- [59] Bose P, Verstovsek S. JAK inhibition for the treatment of myelofibrosis: limitations and future perspectives. *HemaSphere* 2020; 4: e424.
- [60] Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol* 2023; 16: 82.
- [61] Devos T, Selleslag D, Granacher N, et al. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematol (United Kingdom)* 2022; 27: 23-31.

- [62] Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2017; 98: 407–14.
- [63] Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, et al. Anemia in myelofibrosis: current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 180: 103862.
- [64] Gerds AT, Harrison C, Kiladjian J-J, et al. Safety and efficacy of luspaterecept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2024; 8: 4511–22.
- [65] Masarova L, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. Immunotherapy based approaches in myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 903–14.
- [66] Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol* 2015; 94: 1791–6.
- [67] Hernández-Boluda JC, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 120–4.
- [68] Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J* 2023; 13: 108.
- [69] Mwirigi A, Galli S, Keohane C, et al. Combination therapy with ruxolitinib plus 5-azacytidine or continuous infusion of low dose cytarabine is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2014; 167: 714–6.
- [70] Systchenko T, Chomel JC, Gallego-Hernanz P, et al. Combination of azacitidine, venetoclax and ruxolitinib in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2023; 202: 284–8.
- [71] Palandri F, Palumbo GA, Elli EM, et al. Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2021; 11: 4.
- [72] Gangat N, Guglielmelli P, Al-Kali A, et al. Pregnancy in patients with myelofibrosis: Mayo–Florence series of 24 pregnancies in 16 women. *Br J Haematol* 2021; 195: 133–7.
- [73] Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Blood* 2024; 143: 777–85.