

# Učinkovitost i sigurnost ruksolitiniba u liječenju mijelofibroze - iskustvo Zavoda za hematologiju KBC Split

---

**Jurinčić, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:012041>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Jurinčić**

**UČINKOVITOST I SIGURNOST RUKSOLITINIBA U LIJEČENJU  
MIJELOFIBROZE — ISKUSTVO ZAVODA ZA HEMATOLOGIJU KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Dr. sc. Davor Galušić, dr. med.**

**Split, rujan 2024.**

## Sadržaj

1. UVOD.....	7
1.1. Klasifikacija kroničnih mijeloproliferativnih bolesti .....	2
1.2. Primarna i sekundarna mijelofibroza .....	2
1.2.1. Incidencija .....	2
1.2.2. Etiologija i patogeneza .....	3
1.2.3. Klinička slika.....	4
1.2.4. Dijagnoza .....	7
1.2.5. Liječenje .....	11
1.2.6. Prognoza.....	12
1.3. JAK signalni put.....	13
1.4. JAK—inhibitori.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	18
3.1. Organizacija istraživanja .....	19
3.2. Ispitanici i metode .....	19
3.3. Etičnost istraživanja .....	20
3.4. Statistički postupci .....	20
4. REZULTATI.....	21
4.1. Obilježja bolesnika i bolesti .....	22
4.2. Analiza odgovora na terapiju .....	28
4.3. Sigurnosni profil ruksolitiniba .....	34
4.4. Analiza preživljenja.....	35
5. RASPRAVA .....	44
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	49
8. SAŽETAK .....	59
9. SUMMARY .....	61

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svom mentoru na ukazanom povjerenju, pomoći i vremenu uloženom u izradu ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili da slijedim svoje snove i da postanem osoba koja sam danas.*

*Hvala Marinu na svojoj podršci i ohrabrenjima.*

*Na kraju, hvala mojoj sestri Tei, koja mi je najveći uzor.*

## **POPIS KRATICA**

**AML** — akutna mijeloična leukemija

**AP** — alkalna fosfataza

**ATP** — adenzin—tri—fosfat

**BCR—ABL** — (engl. *breakpoint cluster region — Abelson*)

**bFGF** — (engl. *basic fibroblast growth factor*)

**BIS** — Bolnički informacijski sustav

**CARL** — kalretikulin

**CD34+** — (engl. *Cluster of differentiation*)

**CMV** — Citomegalovirus

**COMFORT** — (engl. *Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment*)

**CXCR4** — (engl. *C—X—C Motif Chemokine Receptor 4*)

**CYP3A4** — (engl. *Cytochrome P450*)

**DIPPS** — (engl. *Dynamic International Prognostic Scoring System*)

**ECOG** — (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

**EPO** — eritropoetin

**ET** — esencijalna trombocitemija

**GM—CSF** — granulocitno—monocitni faktor rasta

**HBV** — Hepatitis B virus

**HDL** — (engl. *high—density lipoprotein*)

**HSCT** — (engl. *hematopoietic stem—cell transplantation*)

**IPSS** — (engl. *International Prognostic Scoring System*)

**JAK2** — Janus kinaza 2

**JAK<sup>V617F</sup>** — Janus kinaza sa zamjenom aminokiseline valin fenilalaninom na 617. mjestu

**KBC** — klinički bolnički centar

**KML** — kronična mijeloična leukemija

**KMN** — kronična mijeloproliferativna neoplazma

**LDH** — laktat dehidrogenaza

**MDS** — mijelodisplastični sindrom

**MF** — mijelofibroza

**MPL** — (engl. *Myeloproliferative—leukemiavirus—oncogene*)

**MPN** — mijeloproliferativna neoplazma

**MR** — magnetna rezonanca

**MSCT** — (engl. *Multislice Computed Tomography*)

**OS** — (engl. *Overall survival*)

**PDGF** — (engl. *platelet—derived growth factor*)

**PFS** — (engl. *Progression—free survival*)

**Ph—** — Philadelphia kromosom negativna

**PMF** — Primarna mijelofibroza

**PV** — policitemija vera

**SMF** — sekundarna mijelofibroza

**STAT** — (engl. *signal transducer and activator of transcription*)

**SZO** — Svjetska Zdravstvena Organizacija

**TGF— $\beta$**  — (engl. *transforming growth factor— $\beta$* )

**TPO** — trombopoetin

**GM—CSF** — granulocitno—monocitni faktor rasta

**VZV** — (lat. *Varicella zoster virus*)

## **1. UVOD**

## **1.1. Klasifikacija kroničnih mijeloproliferativnih bolesti**

Kronične mijeloproliferativne neoplazme (KMN) definiraju se kao klonalni poremećaji krvotvorne matične stanice koji se očituju nakupljanjem klonalnih stanica granulocitne, megakario—trombocitne i eritrocitne loze u koštanoj srži, perifernoj krvi i tkivima (1). Prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO), u skupinu kroničnih mijeloproliferativnih bolesti ubraja se 7 različitih entiteta: kronična mijeloična leukemija (KML), kronična granulocitna leukemija, kronična eozinofilna leukemija (i hipereozinofilni sindrom), policitemija vera (PV), kronična idiopatska mijelofibroza (MF), esencijalna trombocitemija (ET) i neklasificirana kronična mijeloproliferativna bolest (2).

## **1.2. Primarna i sekundarna mijelofibroza**

Primarna ili idiopatska mijelofibroza (PMF) je Philadelphia kromosom negativna (Ph) mijeloproliferativna neoplazma (MPN) karakterizirana ekstramedularnom hematopoezom u slezeni te reaktivnom fibrozom koštane srži (2). PMF nastaje iz klonalno izmijenjene hematopoezne matične stanice (3). MF može nastati *de novo*, pa se klasificira kao PMF, ili se može kao sekundarna mijelofibroza (SMF) razviti iz druge MPN (policitemije vere ili esencijalne trombocitemije (4, 5). Također je poznat tzv. predstadij MF, koji se u novoj SZO klasifikaciji naziva prefibrotička faza mijelofibroze (2). Bolest je najčešće karakterizirana anemijom, splenomegalijom, nalazom leukoeritroblasta u perifernoj krvi i pojavom fibroze koštane srži (6).

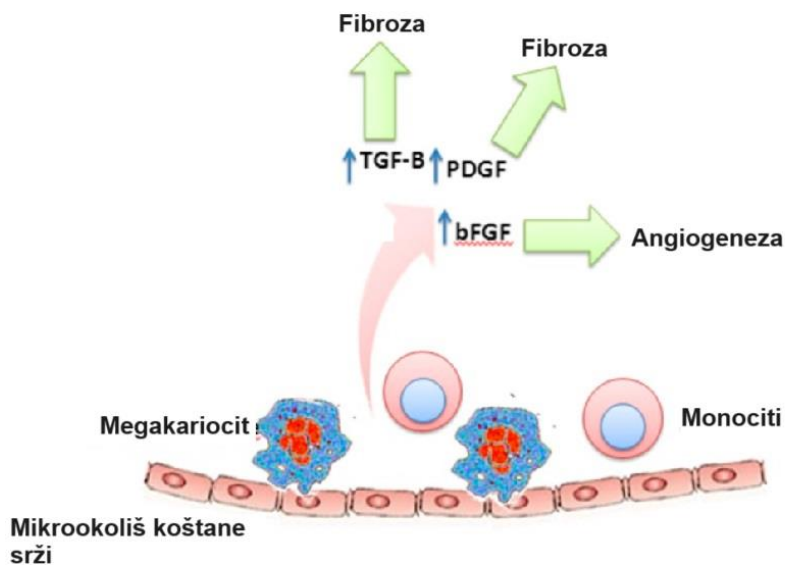
### **1.2.1. Incidencija**

MF se najčešće javlja nakon 50. godine života, s medijanom pojavnosti oko 67. godine, ali opisani su slučajevi bolesti i u dječjoj dobi (7, 8). Učestalost oboljenja podjednaka je u oba spola (8). Radi se rijetkoj bolesti s godišnjom incidencijom oko 1—2 novodijagnosticirana bolesnika na 100 000 stanovnika (9).



### 1.2.2. Etiologija i patogeneza

MF nastaje neoplastičnom transformacijom hematopoezne matične stanice (3). Od 2005. godine otkriveno je preko 20 somatskih mutacija opisanih u Ph— MPN (10). U oko 50% bolesnika s mijelofibroza nalazi se mutacija u genu za Janus kinaza 2 (JAK2) na kromosomu 9p24 (mutacija V617F) (11). Druge najčešće promjene su mutacija u genu za kalretikulin (CARL) na kromosomu 19p13,2, prisutna u oko 20—25% bolesnika i mutacija MPL (engl. *Myeloproliferative—leukemiavirus—oncogene*) gena u oko 5 do 10% bolesnika (11). Mutacija CARL gena prisutna je u oko 70% oboljelih od PMF u kojih nisu dokazane mutacije JAK2 ni MPL gena, a u oko 10% bolesnika s PMF ne dokaže se nijedna od navedene tri mutacije (*triple negativni*) što je loš prognostički pokazatelj (12, 13). Somatska točkasta mutacija JAK2 V617F prisutna je i u do 90% bolesnika s policitemijom verom te u oko 60% bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (14). Navedene mutacije uzrokuju prekomjernu ekspresiju proupalnih citokina TGF— $\beta$  (engl. *transforming growth factor— $\beta$* ), PDGF (engl. *platelet—derived growth factor*) i bFGF (engl. *basic fibroblast growth factor*), čiji je rezultat djelovanja progresivna fibroza koštane srži, što je jedna od glavnih značajki bolesti (Slika 1) (15, 16).



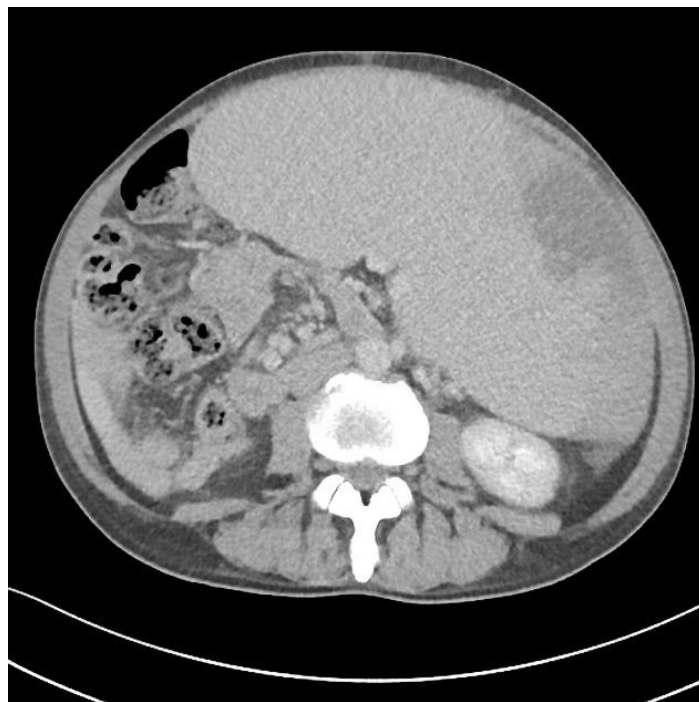
**Slika 1.** Model djelovanja proupalnih citokina na fibrozu koštane srži u MF. Preuzeto iz Nazha A, Khoury JD, Rampal RK, Daver N. *Fibrogenesis in Primary Myelofibrosis: Diagnostic, Clinical, and Therapeutic Implications. Oncologist. 2015;20(10):1154—60.*

Jedan od glavnih patofizioloških mehanizama mijelofibroze je neoplastična megakariocitopoeza koja nastaje kao rezultat epigenetske metilacije CXCR4 (engl. *C—X—C Motif Chemokine Receptor 4*) promotora i njegove smanjene ekspresije na CD34+ (engl. *Cluster of differentiation*) stanicama, rezultirajući njihovom prekomjernom migracijom u perifernu krv (17). Stvaranje neoplastičnih klonalnih stanica rezultira prekomjernim lučenjem proupalnih citokina te posljedično povećanom celularnosti koštane srži (18). Proupalni citokini induciraju fibroblaste na pojačano odlaganje kolagena što dovodi do supresije hematopoeze uz posljedičnu anemiju, trombocitopeniju i granulocitopeniju (18, 19). Anemija se dodatno pogoršava zbog redistribucije krvi u povećanoj slezeni te ubrzane apoptoze eritrocita. Neoplastične progenitorske stanice migriraju u perifernu krv i infiltriraju različite organske sustave (najčešće jetru i slezenu) uzrokujući takozvanu ekstramedularnu hematopoezu (19).

### 1.2.3. Klinička slika

Većina bolesnika s mijelofibrozom javlja se s nespecifičnim simptomima poput umora, slabosti, zaduhe, svrbeža kože i nelagode u trbuhu, a oko trećina bolesnika je asimptomatska u trenutku postavljanja dijagnoze (20—22). Umor, kao najčešći simptom, javlja se u 40 — 90% bolesnika i proporcionalan je stupnju anemije (23, 24). Dio bolesnika ima izražene konstitucijske simptome: učestale vrućice, gubitak tjelesne težine i profuzno noćno znojenje (25). Zbog splenomegalije bolesnici se često žale na bol i pritisak u gornjem lijevom abdominalnom kvadrantu (26). Slezena je palpabilna i prikazuje se uvećanom slikovnim radiološkim tehnikama u gotovo svih bolesnika (Slika 2 i 3) (27). U oko četvrtine bolesnika slezena je blago povećana, polovina ima umjereno povećanu slezenu, a četvrtina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima masivnu splenomegaliju, nerijetko i uz hepatomegaliju (28). Ekstramedularna hematopoeza (osim u slezeni i jetri) može biti prisutna u bilo kojem organskom sustavu (npr. infiltracija kože, limfnih čvorova, pluća, središnjeg živčanog sustava itd.) (Slika 4) (29). Kožne manifestacije mijelofibroze mogu se pojaviti kao neutrofilna dermatitoza u sklopu Sweet—ova sindroma ili pioderme gangrenosum (30). Bolesnici se također mogu javiti sa simptomima portalne hipertenzije (ezofagealni varikoziteti, ascites, gastrointestinalno krvarenje, portalna encefalopatija itd.) zbog tromboze portalne vene koja nastaje kao komplikacija bolesti (31). Kao posljedica infiltracije središnjeg živčanog sustava mogu se pojaviti neurološke komplikacije kao što su povećan intrakranijalni tlak, subduralno krvarenje, koma, pritisak na kralježničnu moždinu te motorički i senzorički deficiti (32—35).

Otprilike polovina bolesnika ima poremećaj humoralne imunosti zbog povećane produkcije antitijela (anti—eritrocitna, antitrombocitna, antifosfolipidna, antinuklearna), a prekomjerna produkcija proupalnih citokina uzrokuje konstitucijske simptome (36, 37). Većina bolesnika žali se na bolove u kostima, koji su posljedica osteoskleroze koja tipično zahvaća kosti koje su bile mjesto prijašnje hematopoeze (proksimalni dijelovi humerusa i femura, zdjelica, rebra i plosnate kosti kranija) (38). Bolesnici oboljeli od mijelofibroze u povećanom su riziku za razvoj tromboembolijskog incidenta, no taj je rizik manji nego u onih oboljelih od ET ili PV (39). Tromboembolijski incident tijekom prve 4 godine bolesti doživi oko 10% oboljelih, a najvažniji rizični čimbenici su dob i broj leukocita (40).



**Slika 2.** Splenomegalija, prikazana na CT snimci abdomena. Preuzeto iz <https://radiopaedia.org/articles/primary—myelofibrosis?lang=us>



**Slika 3.** Hepatosplenomegalija, prikazana na CT snimci abdomena i zdjelice. Preuzeto sa <https://radiopaedia.org/articles/primary—myelofibrosis?lang=us>

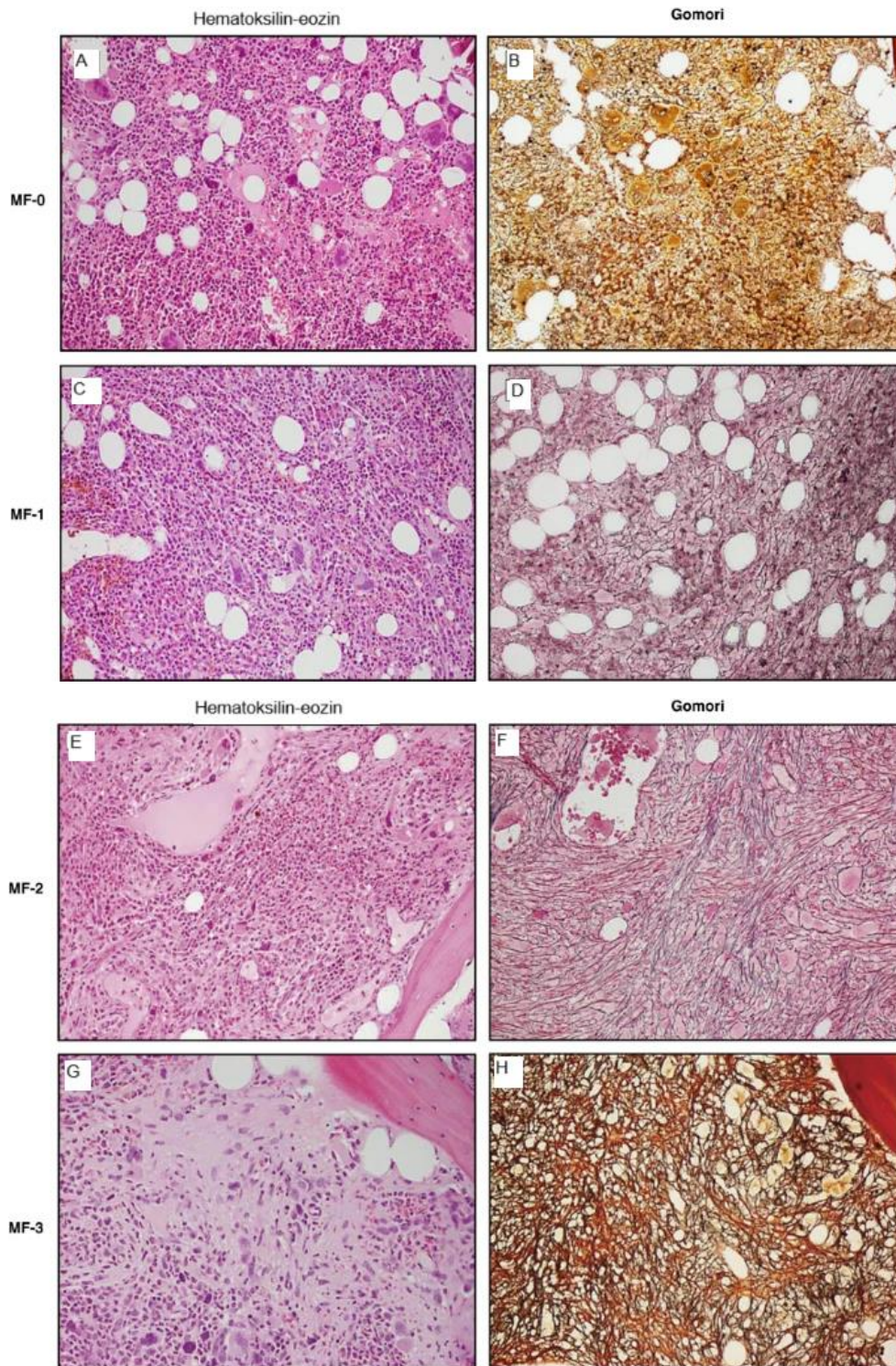


**Slika 4.** Papularne kožne lezije nastale kao rezultat ekstramedularne hematopoeze. Preuzeto iz *Konca Degertekin C, Ozkurt ZN, Akyurek N, Yagci M. A Rare Presentation of Extramedullary Hematopoiesis in Post—polycythemic Myelofibrosis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(Suppl 1):12—6.*

#### 1.2.4. Dijagnoza

Normocitna normokromna anemija redovan je nalaz u većine bolesnika s mijelofibrozmom. Na krvnom razmazu uočava se anizocitoza, poikilocitoza i dakriocitoza (eritrociti u obliku suze), što je znak neefektivne eritropoeze i oštećenja krvnih stanica zbog redistribucije u slezeni (41, 42). U perifernoj krvi uglavnom je prisutna granulocitoza, ponekad neutropenija, a često se nalaze i nezrele stanice granulopoeze (blasti). Pojava blasta u perifernoj krvi loš je prognostički pokazatelj, a ukoliko ih je više od 20% govorimo o tzv. blastičnoj transformaciji, tj progresiji u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML) (43). Oko 40% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima povišene trombocite, a oko 30% ima trombocitopeniju (44). Otprilike 10% bolesnika prezentira se pancitopenijom zbog sekvestracije u masivno povećanoj slezeni i suprimirane hematopoeze zbog visokog stupnja fibroze koštane srži (45). U serumu su povišene razine laktat dehidrogenaze (LDH), urata, bilirubina, alkalne fosfataze (AP) i lipoproteina visoke gustoće (engl. *high—density lipoprotein*, HDL), dok su serumske razine kolesterola snižene (46, 47).

Za dijagnozu bolesti neophodna je analiza koštane srži. Aspiracija je često otežana zbog izražene fibroze stoga je biopsija koštane srži pretraga izbora (48). Pri mikroskopskom pregledu bioptata vidi se hiperplazija granulocitne i megakariocitne loze, a eritrocitna loza može biti hipo—, normo— ili hipercelularna (49). Posebnim bojanjima prikazuju se retikulinska i kolagenska vlakna te se prema njihovom rasporedu određuje stupanj fibroze (49). Ovisno o prisutnosti i rasporedu kolagenskih i retikulinskih vlakana, bolest se prema Europskim kriterijima može klasificirati u četiri stadija, od 0 do 3 (Slika 5, Tablica 1) (19, 50).



**Slika 5.** Primjeri morfoloških značajki primarne mijelofibroze i stupnjevanje fibroze koštane srži. Hematoksin—eozin i Gomori bojanje, 20x. A) i B): Prefibrotička faza mijelofibroze (MF—0); prikazana su raspršena linearna retikulinska vlakna bez križanja. C) i D): Rani stadij primarne mijelofibroze (MF—1); vidi se mreža retikulinskih vlakana s križanjem u perivaskularnim područjima. E) i F): Fibrozni stadij primarne mijelofibroze (MF—2); vidi se opsežno križanje retikulinskih vlakana uz prisutne žarišne snopove kolagena. G) i H): Fibrozni

stadij primarne mijelofibroze (MF—3); difuzno povećanje retikulinskih vlakana s opsežnim križanjima i snopovima kolagena. Preuzeto iz *Gianelli U, Vener C, Bossi A, Cortinovis I, Iurlo A, Fracchiolla NS i sur. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. Mod Pathol. 2012;25(9):1193—202.*

**Tablica 1.** Europski konsenzus o stupnjevanju fibroze koštane srži, preuzeto i prilagođeno iz *Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R i sur. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. Haematologica. 2016;101(6):660—71.*

Stupanj	Izgled bioptata koštane srži
0	Raspršeni retikulini bez presjeka (normalna koštana srž)
1	Mreža retikulinskih vlakana s križanjem u perivaskularnim područjima
2	Difuzno i gusto povećanje retikulina sa žarišnim snopovima kolagena i/ili žarištima osteoskleroze
3	Difuzno i gusto povećanje retikulina sa grubim snopovima kolagena i značajnom osteosklerozom

Radiološke pretrage nisu nužne za postavljanje dijagnoze MF već se koriste kao metoda procjene učinkovitosti terapije. Ultrazvukom (UZV) ili višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (engl. *Multislice Computed Tomography*, MSCT) može se izmjeriti veličina slezene koja je jedan od glavnih parametara praćenja učinkovitosti liječenja. Magnetskom rezonancom (MR) mogu se utvrditi i promjene u skeletu, ali ne mogu se razlikovati od sekundarno nastalih promjena (51, 52).

Dijagnoza se postavlja na temelju kriterija SZO, prikazanih u tablici 2 (2).

**Tablica 2.** SZO kriteriji za postavljanje dijagnoze mijelofibroze

	<b>Prefibrotička faza MF</b>	<b>PMF</b>
<b>Veliki kriteriji</b>	<p><b>1.</b> Megakariocitna proliferacija i atipija bez retikulinske fibroze &gt; gradus 1, praćena povećanom celularnošću KŠ prilagođenom dobi, granulocitnom proliferacijom i smanjenom eritropoezom</p> <p><b>2.</b> Neispunjavanje kriterija za BCR—AML KML, ET, PV, mijelodisplastični sindrom (MDS) ili druge mijeloidne neoplazme</p> <p><b>3.</b> Prisutnost JAK2, CARL ili MPL mutacije, ili, u odsutnosti ovih mutacija, prisutnost drugog klonalnog markera, odsutnost reaktivne mijelofibroze</p>	<p><b>1.</b> Megakariocitna proliferacija i atipija praćena retikulinskom i/ili kolagenskom fibrozom gradusa 2 ili 3</p> <p><b>2.</b> Neispunjavanje kriterija za BCR—AML KML, ET, PV, MDS ili druge mijeloidne neoplazme</p> <p><b>3.</b> Prisutnost JAK2, CARL ili MPL mutacije, ili, u odsutnosti ovih mutacija, prisutnost drugog klonalnog markera, odsutnost reaktivne mijelofibroze</p>
<b>Mali kriteriji</b>	<p>Prisutnost najmanje jednog od sljedećeg, potvrđeno u dva uzastopna mjerenja:</p> <p><b>a.</b> anemija koja se ne pripisuje komorbidnom stanju</p> <p><b>b.</b> leukocitoza</p> <p><b>c.</b> palpabilna splenomegalija</p> <p><b>d.</b> LDH iznad gornje razine institucionalnog referentnog raspona</p>	<p>Prisutnost najmanje jednog od sljedećeg, potvrđeno u dva uzastopna mjerenja:</p> <p><b>a.</b> anemija koja se ne pripisuje komorbidnom stanju</p> <p><b>b.</b> leukocitoza</p> <p><b>c.</b> palpabilna splenomegalija</p> <p><b>d.</b> LDH iznad gornje razine institucionalnog referentnog raspona</p> <p><b>e.</b> leukoeritroblastoza</p>

\*Dijagnoza zahtijeva ispunjavanje sva 3 velika kriterija i najmanje 1 mali kriterij



Diferencijalno—dijagnostički potrebno je isključiti druge MPN i mijelodisplastični sindrom (MDS) te ostale uzroke sekundarne fibroze koštane srži, poput infiltracije malignom bolešću (53). Također su opisani slučajevi sekundarno nastale fibroze u infekcijama diseminirane tuberkuloze ili histiocitoze, te nakon terapije zračenjem (54, 55).

### 1.2.5. Liječenje

Dio bolesnika, koji su asimptomatski u trenutku dijagnoze, ne zahtijeva liječenje. Indikacija za početak liječenja su pojava konstitucijskih simptoma, anemija, trombocitopenija i simptomatska splenomegalija (56). Anemija u mijelofibrozi može biti uzrokovana samom bolešću, ali se javlja i kao posljedica ordinirane citoreduktivne terapije (57). U slučaju teške ili simptomatske anemije potrebno je ordinirati transfuzije koncentrata eritrocita, a u određenog broja bolesnika može se postići i terapijski odgovor na rekombinantni humani eritropoetin ili androgenu terapiju (58, 59). Jedan od korištenih lijekova je danazol, sintetski androgen koji smanjuje učestalost egzacerbacija anemije i potreba za transfuzijama, a može se koristiti i u splenektomiranih bolesnika (60). Znatni napredak u liječenju MF donijelo je otkriće JAK2 inhibitora, koji djeluju na supresiju malignih klonova, smanjenje slezene i konstitucijskih simptoma te poboljšavaju kvalitetu života (61). Prvi i najčešće korišteni JAK inhibitor u liječenju mijelofibroze je ruksolitinib, kasnije posebno opisan u tekstu (61). Citoreduktivna terapija korisna je terapijska opcija u slučaju izrazito povišenog broja trombocita ili leukocita, a također se može kombinirati uz terapiju JAK2 inhibitorima (62). Određena učinkovitost u smanjenju slezene i oporavku hematopoeze opisana je na primjenu imunomodulatora talidomida ili lenalidomida (49, 63). Tolerabilnost talidomida poboljšava se uz istovremenu primjenu glukokortikoida (63). U literaturi se pronalaze i dokazi o djelomičnoj učinkovitosti ciklosporina, etanercepta i imatiniba (64—66). Jedini modalitet liječenja kojim je moguće postiti izlječenje mijelofibroze je alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem—cell transplantation*, HSCT) (67). Prije transplantacije, bolesnike sa splenomegalijom i konstitucijskim simptomima treba neko vrijeme liječiti ruksolitinibom (68). Splenomegalija je loš prognostički pokazatelj za HSCT i povezana je sa povećanom smrtnošću i odbacivanjem transplantata, ali s druge strane, ne postoje niti jasni dokazi da smanjenje slezene zračenjem, splenektomijom ili terapijom ruksolitinibom pozitivno utječe na ishod nakon transplantacije (69, 70). Alogenična transplantacija je visokorizičan terapijski

postupak s visokom periproceduralnom smrtnošću (po nekim studijama i do 40%) te je uglavnom rezervirana za bolesnike mlađe životne dobi (ne više od 65—70 godina) dobrog općeg stanja (71, 72).

### 1.2.6. Prognoza

MF ima lošiju prognozu nego ostale MPN (8). Medijan preživljenja nakon dijagnoze MF je oko 5 — 6 godina (73). Najvažniji rizični čimbenici povezani s lošijom prognozom bolesti su starija životna dob, anemija, leukocitoza veća od  $25 \times 10^9/L$  ili leukopenija manja od  $4 \times 10^9/L$ , konstitucijski simptomi, prisutnost više od 1% blasta u perifernoj krvi, muški spol, trombocitopenija, monocitoza, prisutnost JAK2<sup>V617F</sup> mutacije ili izostanak tri najčešće mutacije (*triple* negativni) (74—76). Na temelju navedenih rizičnih čimbenika definirani su prognostički indeksi za MF: IPSS (engl. *International Prognostic Scoring System*) i DIPSS (engl. *Dynamic International Prognostic Scoring System*), prikazani u tablici 3 (77, 78).

**Tablica 3.** Prognostički indeksi za mijelofibrozu i način bodovanja

	IPSS	DIPSS
<b>Dob &gt; 65 godina</b>	1	1
<b>Konstitucijski simptomi</b>	1	2
<b>Hemoglobin &lt; 100 g/L</b>	1	1
<b>Leukociti &gt; <math>25 \times 10^9 /L</math></b>	1	1
<b>Cirkulirajući blasti <math>\geq 1\%</math></b>	1	1

\*IPSS score: 0=niski rizik, 1 = intermedijarni—1 rizik, 2 = intermedijarni—2 rizik,  $\geq 3$  = visoki rizik

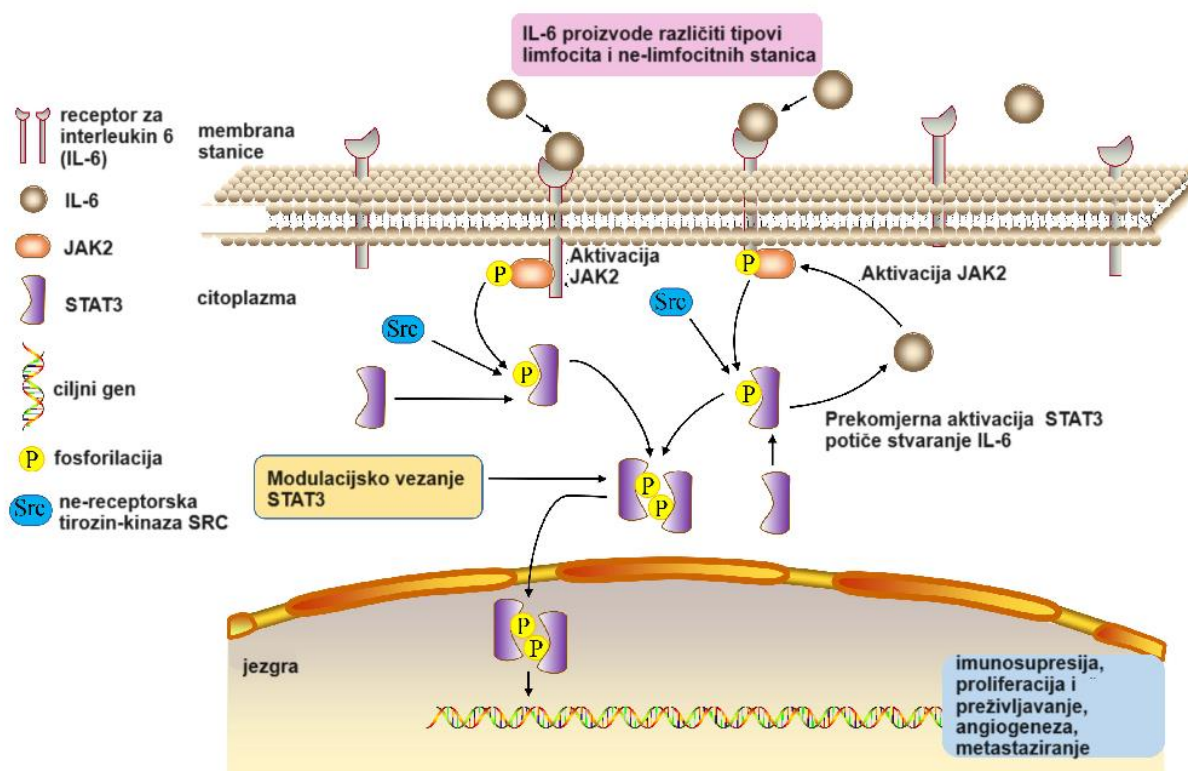
\*\*DIPSS score: 0 = niski rizik, 1 — 2 = intermedijarni—1 rizik, 3 — 4 = intermedijarni—2 rizik,  $\geq 5$  = visoki rizik

Na temelju zbroja bodova koji nosi svaki definirani rizični čimbenik, izračunava se prognostički rizik. Medijan preživljenja bolesnika s mijelofibrozom niskog rizika prema IPSS iznosi 135 mjeseci, dok za one visokog rizika svega 27 mjeseci (73). Ukupna stopa petogodišnjeg preživljenja bolesnika s MF iznosi oko 40% (79, 80). Najčešći uzroci smrti u

bolesnika s MF su infekcija, krvarenje i progresija bolesti u AML (49). Dokazani rizični čimbenici povezani s progresijom u AML su prisutnost blasta u perifernoj krvi i trombocitemija ( $<100 \times 10^9/L$ ) (43, 81). Osim progresije u AML, zabilježeni su rijetki slučajevi transformacije MF u akutnu limfoblastičnu leukemiju ili non Hodgkinov limfom, ali i slučajevi spontane remisije bolesti (81—83).

### 1.3. JAK signalni put

Janus kinaze jedinstvena su skupina nereceptorskih intracelularnih tirozin kinaza čija je uloga propagacija citokinskih signala s membranskih receptora koji nemaju tirozin—kinaznu aktivnost i aktivacija unutarstaničnih signalnih puteva STAT (engl. *signal transducer and activator of transcription*) (Slika 6) (84). Zbog dvije domene receptora, naziv Janus kinaza potječe od imena rimskog boga Janusa, poznatog po svoja dva lica. JAK su uključeni u rast, preživljavanje i diferencijaciju stanica, a osobito su važni u hematopoeznim stanicama i stanicama imunološkog sustava (85). U kontekstu MPN, bitno je spomenuti njihovu mogućnost prijenosa signala s eritropoetinskog (EPO), trombopoetinskog (TPO) receptora te receptora za granulocitno—monocitni faktor rasta (GM—CSF) (86). Većina bolesnika s Ph—MPN u podlozi imaju mutaciju JAK gena, i to najčešće JAK<sup>V617F</sup> (14). Navedena točkasta mutacija nastaje zamjenom aminokiseline valin fenilalaninom na 617. mjestu (87). Do 97% bolesnika s PV i do 60% bolesnika s ET i PMF imaju JAK mutaciju u podlozi bolesti (88). Otkriće točne mutacije koja uzrokuje bolest omogućilo je i razvoj ciljane terapije, odnosno JAK—inhibitora.



**Slika 6.** Model IL—6/JAK2/STAT3 signalnog puta. Preuzeto i prilagođeno iz Huang B, Lang X, Li X. *The role of IL—6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. Front Oncol. 2022;12:1023177.*

#### 1.4. JAK—inhibitori

2011. godine odobren je prvi selektivni JAK1 i JAK2 inhibitor Jakavi, generičkog imena ruksolitininib (89). Lijek se metabolizira preko jetrenih CYP3A4 (engl. *Cytochrome P450*) enzima, a izlučuje se urinom. Poluvrijeme eliminacije lijeka je oko 3 sata (89). Učinak ostvaruje vezanjem molekula lijeka za adenozin—tri—fosfat (ATP) vezno mjesto i sprečavanjem daljnje propagacije citokinskih signala i aktivacije STAT puta (86). Učinkovitost lijeka ispitivana je u dva klinička istraživanja. Studija COMFORT—I (engl. *Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment*), randomizirana je dvostruko slijepa studija kojom je dokazana učinkovitost ruksolitininiba u smanjenju slezene i ublažavanju konstitucijskih simptoma u bolesnika s mijelofibrozmom (90). U ispitivanje je bilo uključeno 309 bolesnika s mijelofibrozmom. U 41,9% bolesnika koji su primali ruksolitininib postignuto je smanjenja volumena slezene za >35%, u usporedbi s 0,7% bolesnika koji su primali placebo. 45,9% bolesnika primijetilo je poboljšanje konstitucijskih simptoma (90). U skupini koja je

liječena ruksolitinihom, smrtni ishod nastupio je u 13 ispitanika, dok je u placebo skupini broj smrtnih ishoda iznosio 24 (90). Studija COMFORT—II usporedila je učinkovitost ruksolitiniha u odnosu na ostale terapijske opcije u liječenju mijelofibroze prema izboru ispitivača. Istraživanje je provedeno na 209 bolesnika, a skupina liječena ruksolitinihom imala je znatno bolje ishode u smanjenju slezene, poboljšanju konstitucijskih simptoma, kvalitete života te smanjenu smrtnost i sporijoj progresiji bolesti (91). U oba istraživanja najčešće prijavljene nuspojave ruksolitiniha odnosile su se na trombocitopeniju i anemiju (90—93). Kao rezultat imunosupresije također može doći do reaktivacije virusnih infekcija kao što su VZV (lat. *Varicella zoster virus*), CMV (Citomegalovirus) i HBV (Hepatitis B virus) (1). Unatoč učinkovitosti JAK—inhibitora u kontroli bolesti, njihovim korištenjem ne može se postići izlječenje mijelofibroze (94). Više od desetljeća nakon otkrića JAK—inhibitora, ruksolitinih je i dalje prvi terapijski izbor u liječenju MF intermedijarnog i visokog rizika, a provedene su ili su u tijeku brojne kliničke studije koje ispituju druge modalitete liječenja, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s JAK—inhibitorima (95, 96).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je analizirati iskustvo Kliničkog bolničkog centra Split u liječenju mijelofibroze.

Dva glavna cilja istraživanja su:

Utvrđiti učinkovitost ruksolitiniba u liječenju mijelofibroze.

Utvrđiti sigurnosni profil ruksolitiniba u liječenju mijelofibroze.

Hipoteze:

Terapija ruksolitinibom učinkovita je u smanjenju konstitucijskih simptoma i smanjenju slezene u bolesnika s mijelofibrozom.

Sigurnosni profil ruksolitiniba je prihvatljiv.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



### 3.1. Organizacija istraživanja

U provedenom retrospektivnom istraživanju u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split korišteni su podaci bolesnika oboljelih od mijelofibroze koji su liječeni ruksolitinitinom. Podaci su prikupljeni tijekom 2024. godine. Parametri su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) te iz arhive Zavoda za hematologiju KBC Split.

### 3.2. Ispitanici i metode

Ispitanici su bila pedeset i dva hematološka bolesnika s dijagnozom mijelofibroze koji su liječeni u Zavodu za hematologiju KBC Split.

Iz medicinske dokumentacije analizirani su demografski i klinički parametri bolesnika liječenih ruksolitinitinom:

- spol
- dob u trenutku postavljanja dijagnoze
- dijagnoza i datum postavljanja dijagnoze
- datum početka liječenja
- inicijalna doza lijeka
- stupanj proširenosti bolesti i prognostički indeksi IPSS i DIPSS pri početku liječenja
- prisutnost konstitucijskih simptoma i ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group and performance status*) pri početku liječenja
- promjer slezene mjeren radiološkim tehnikama (UZV ili CT) i veličina slezene procijenjena palpacijom
- osnovni laboratorijski nalazi prije početka liječenja ruksolitinitinom
- podaci o pauziranju liječenja ili redukciji doze
- podaci o provedenoj terapiji nakon liječenja ruksolitinitinom

Veličina slezene svrstana je u tri skupine. Normalna veličina slezene na radiološkom nalazu iznosila je do 12 cm u najvećem promjeru. Umjerenom splenomegalijom smatrale su se vrijednosti od 12 do 20 cm, dok je masivna splenomegalija označavala vrijednosti veće ili jednake 20 cm. Pri palpacijskom nalazu normalan nalaz slezene bio je nepalpatorna slezena,

umjereno povećanje slezene označavalo je vrijednosti do 8 cm ispod lijevog rebrenog luka, a vrijednosti iznad 8 cm smatrale su se masivnom splenomegalijom.

Glavni analizirani ishodi su ukupno preživljenje (OS, engl. *Overall survival*) i vrijeme bez progresije bolesti (PFS, engl. *Progression-free survival*). OS se definirao kao vrijeme proteklo od početka liječenja ruksolitinibom do posljednje zabilježene kontrole u trenutku provođenja istraživanja ili smrti, a PFS kao vrijeme proteklo od početka liječenja ruksolitinibom do progresije bolesti, smrti ili zadnje kontrole. Oba parametra prikazana su u mjesecima.

### **3.3. Etičnost istraživanja**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa 520—03/24—01/182; Ur.broj 2181—147/01—06/LJ.Z.—24—02). Zaštita osobnih podataka i prava ispitanika u skladu su s odredbama Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18). Istraživanje je u potpunosti usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) kao i pravilima Helsinške deklaracije 1964.—2013. na koje upućuje kodeks.

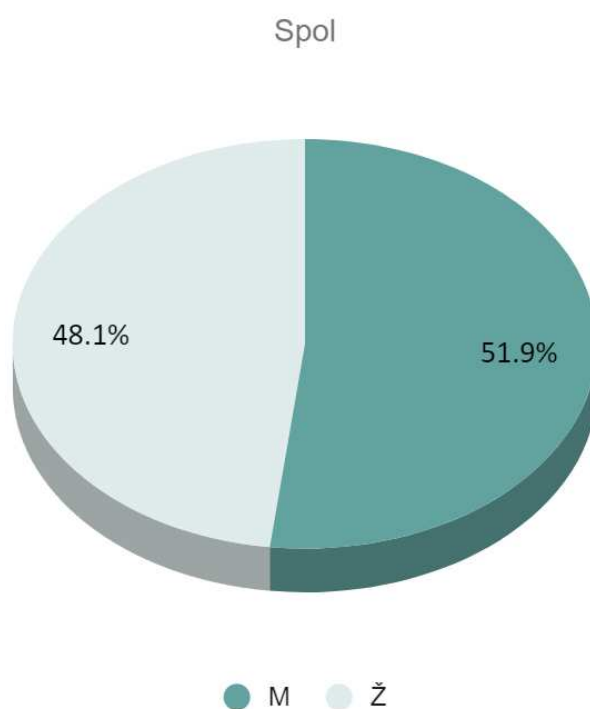
### **3.4. Statistički postupci**

Opći biografski podaci ispitanika opisani su deskriptivnom statistikom, dok se za analizu OS i PFS koristila Kaplan—Meierova metoda za procjenu. Krivulje preživljenja bez progresije bolesti između grupa uspoređene su log—rank testom. Numeričke varijable su sažete koristeći mjeru središnje tendencije, kao što je medijan, te raspon. Kategorijske varijable prikazane su kroz frekvencije i postotke. Statističkim značajnim smatrane su *P* vrijednosti manje od 0,05. Za analizu korišteni su programi MS Excel i MedCalc (verzija 22.0239).

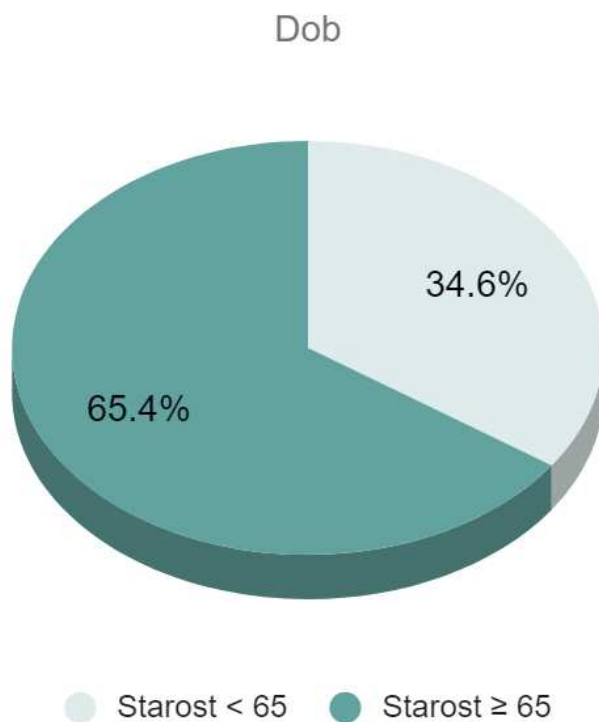
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Obilježja bolesnika i bolesti

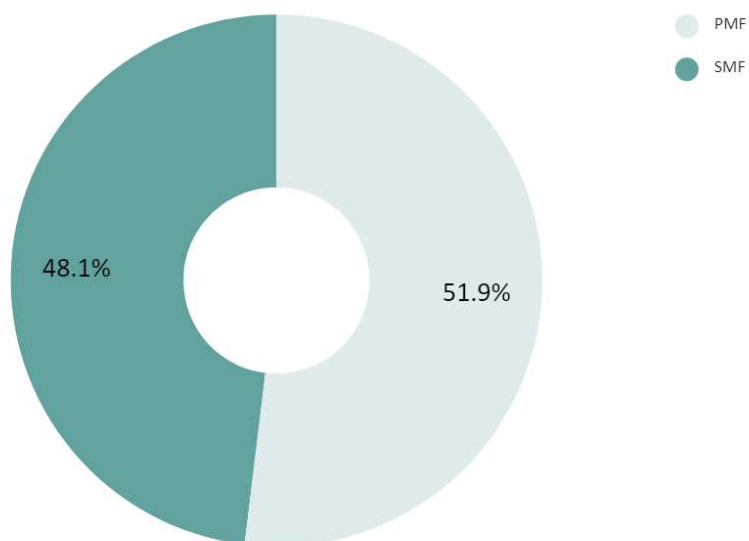
U istraživanje je uključeno 52 ispitanika, od kojih su 27 (51,9%) muškarci, a 25 (48,1%) žene. 18 bolesnika (34,6%) u trenutku dijagnoze bilo je mlađe od 65 godina, dok je 34 (65,4%) bilo starije od 65 godina. Medijan dobi u trenutku dijagnoze iznosio je 68 godina (raspon od 43 do 82 godine). U 27 (51,9%) bolesnika postavljena je dijagnoza PMF, a 25 (48,1%) imalo je dijagnozu SMF. Raspodjele bolesnika po spolu, dobi i vrsti dijagnoze prikazane su na slikama 7, 8, i 9.



**Slika 7.** Raspodjela ispitanika po spolu.

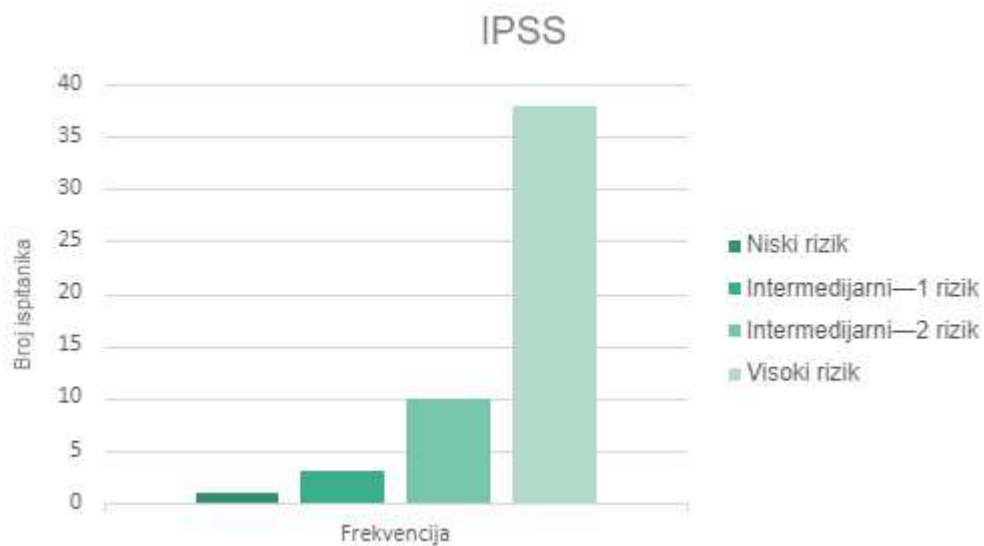


**Slika 8.** Raspodjela ispitanika po dobi.

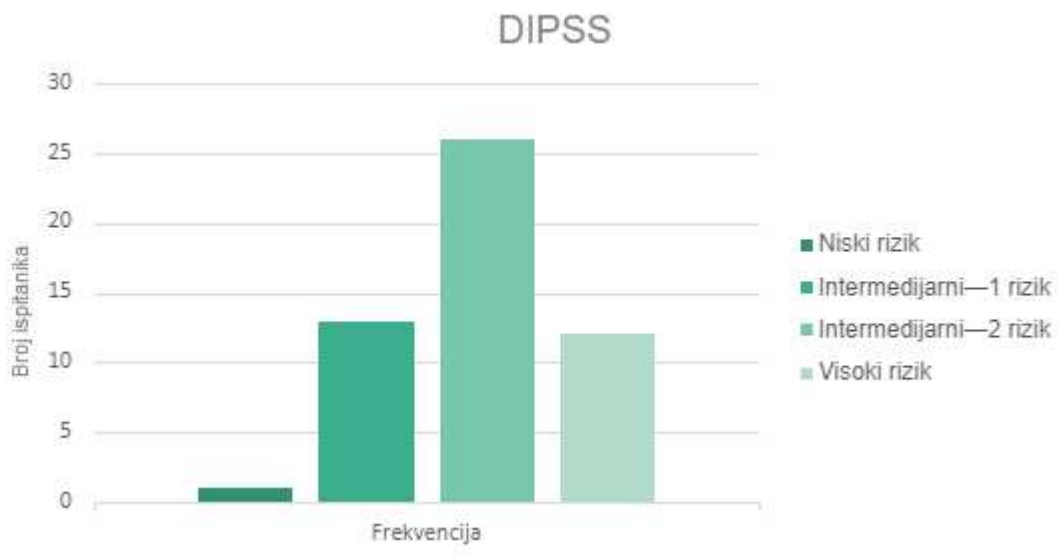


**Slika 9.** Raspodjela ispitanika po dijagnozi (PMF — primarna mijelofibroza, SMF — sekundarna mijelofibroza).

Prema IPSS prognostičkom indeksu prije početka liječenja, 38 ispitanika pripadalo je u skupinu visokog rizika, 10 u skupinu intermedijanog—2, 3 u skupinu intermedijarnog—1 i 1 bolesnik u skupinu niskog rizika (Slika 10). Prema DIPSS prognostičkom indeksu 12 ispitanika pripadalo je u skupinu visokog rizika, 26 u skupinu intermedijanog—2, 13 u skupinu intermedijarnog—1 i 1 u skupinu niskog rizika (Slika 11).

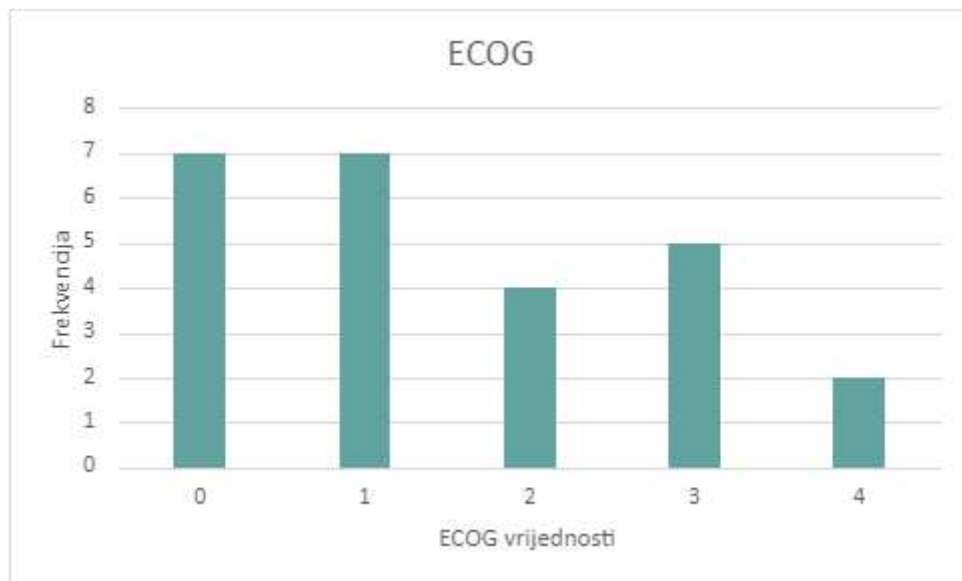


**Slika 10.** Raspodjela ispitanika prema IPSS prognostičkom indeksu.



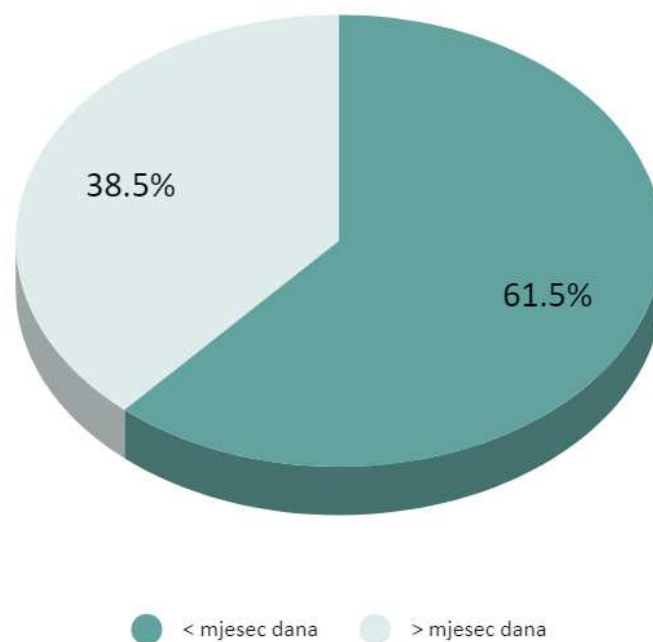
**Slika 11.** Raspodjela ispitanika prema DIPSS prognostičkom indeksu.

ECOG status u trenutku dijagnoze zabilježen je za ukupno 25 ispitanika te je prikazan na slici 12.



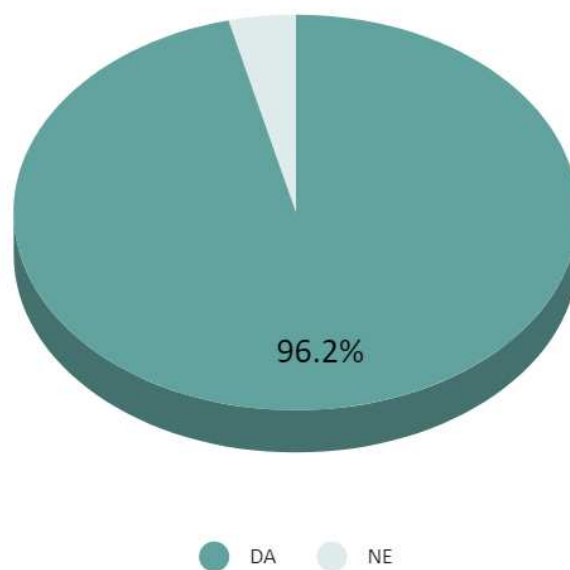
**Slika 12.** Raspodjela ispitanika prema ECOG statusu.

U 20 (38,5%) bolesnika prošlo je više od mjesec dana od postavljanja dijagnoze bolesti do početka liječenja ruxsolutinibom, dok je u 32 (61,5%) bolesnika liječenje započeto unutar mjesec dana od postavljanja dijagnoze (Slika 13). U trenutku postavljanja dijagnoze 50 (96,2%) bolesnika žalilo se na prisutnost konstitucijskih simptoma, dok u samo 2 bolesnika nije zabilježena prisutnost konstitucijskih simptoma (Slika 14). 31 (63,3%) bolesnik imao je blaste u perifernoj krvi u trenutku postavljanja dijagnoze (Slika 15). 34 od 52 bolesnika primalo je punu inicijalnu dozu lijeka od 20 mg 2 puta dnevno, dok su ostali bolesnici primali smanjenu dozu od 15, 10 i 5 mg, 2 puta dnevno.



**Slika 13.** Raspodjela ispitanika prema vremenu proteklom od dijagnoze do početka liječenja ruksolitinibom.

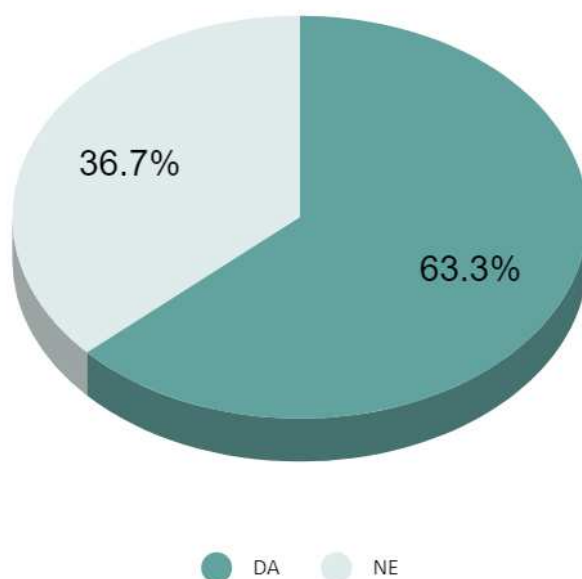
### Konstitucijski simptomi



**Slika 14.** Raspodjela ispitanika prema prisutnosti konstitucijskih simptoma u trenutku postavljanja dijagnoze.

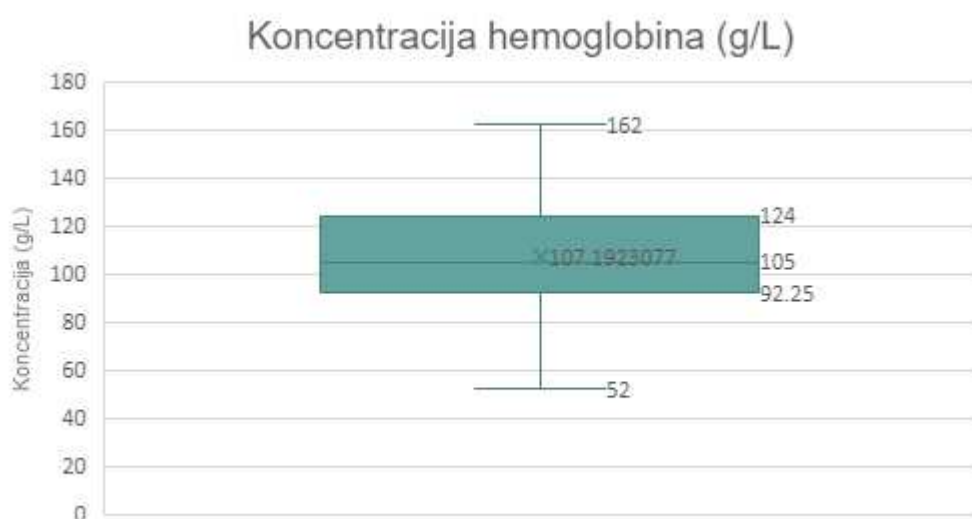


### Prisutnost perifernih blasta

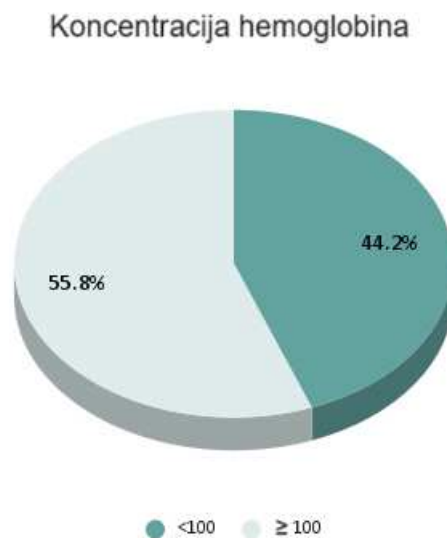


**Slika 15.** Raspodjela ispitanika prema prisutnosti perifernih blasta.

Slika 16 prikazuje raspodjelu ispitanika prema koncentraciji hemoglobina u trenutku početka liječenja ruksolitinitibom. Medijan koncentracije hemoglobina iznosio je 105 g/L (raspon od 52 do 162), a 23 (44,2%) bolesnika imalo je koncentraciju hemoglobina manju od 100 g/L (Slika 17).



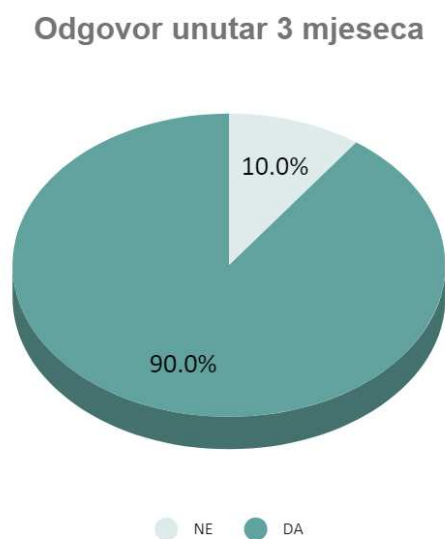
**Slika 16.** Raspodjela razine hemoglobina.



**Slika 17.** Raspodjela ispitanika prema koncentraciji hemoglobina (g/L).

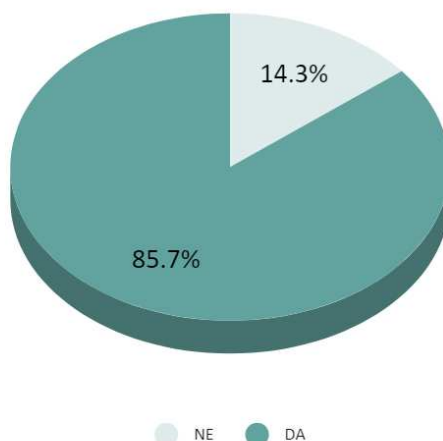
#### 4.2. Analiza odgovora na terapiju

Od 50 bolesnika za koje su dostupni podaci evaluacije terapijskog odgovora nakon 3 mjeseca, u njih 45 (90%) zabilježen je terapijski odgovor (bilo smanjenje slezene ili smanjenje konstitucijskih simptoma) (Slika 18). Podaci evaluacije terapijskog odgovora nakon 6 mjeseci bili su dostupni za 49 bolesnika, od kojih je u 42 (85,7%) zabilježen odgovor na terapiju (Slika 19).



**Slika 18.** Raspodjela ispitanika prema odgovoru na terapiju unutar 3 mjeseca.

### Odgovor unutar 6 mjeseci



**Slika 18.** Raspodjela ispitanika prema odgovoru na terapiju unutar 6 mjeseci.

Samo jedan bolesnik u trenutku početka liječenja ruksolitinitibom nije imao palpacijski uvećanu slezenu, umjerenu splenomegaliju imalo je 27, a masivnu 20 bolesnika (Slika 19). Raspodjela bolesnika prema veličini slezene izmjerenoj radiološkim pretragama prije početka liječenja ruksolitinitibom slična je palpacijskoj procjeni (Slika 19). Palpacijski nalaz slezene 3 mjeseca od početka liječenja ruksolitinitibom bio je dostupan za 37 bolesnika. Njih 9 imalo je nepalpabilnu slezenu, a 28 masivnu splenomegaliju. Radiološka procjena veličine slezene nakon 3 mjeseca bila je dostupna za 34 bolesnika, od kojih je 5 imalo normalnu veličinu slezene, 17 umjerenu i 12 masivnu splenomegaliju (Slika 20).



**Slika 19.** Raspodjela ispitanika prema radiološkom i palpacijskom nalazu slezene prije početka liječenja.



**Slika 20.** Raspodjela ispitanika prema radiološkom i palpacijskom nalazu slezene 3 mjeseca od početka terapije.

Palpacijski nalaz slezene 6 mjeseci od početka liječenja ruxsolutinibom bio je dostupan za 36 bolesnika. Njih 11 imalo je nepalpabilnu slezenu, 20 umjerenu i 5 masivnu splenomegaliju. Radiološka procjena veličine slezene nakon 6 mjeseci bila je dostupna za 26

bolesnika, od kojih je dvoje imalo normalnu veličinu slezene, 15 umjerenu i 9 masivnu splenomegaliju (Slika 21).



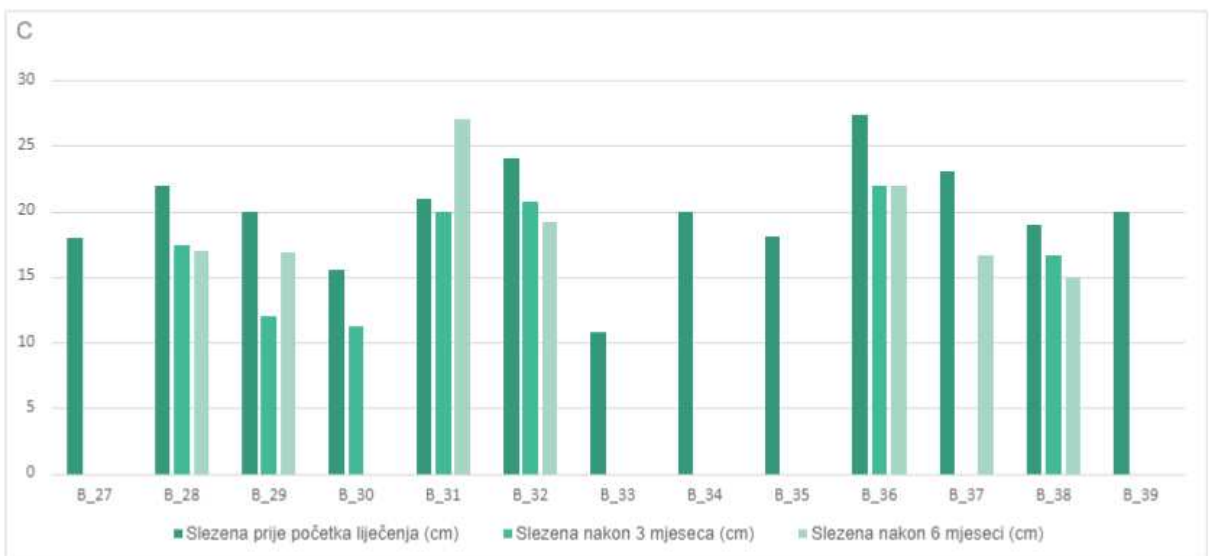
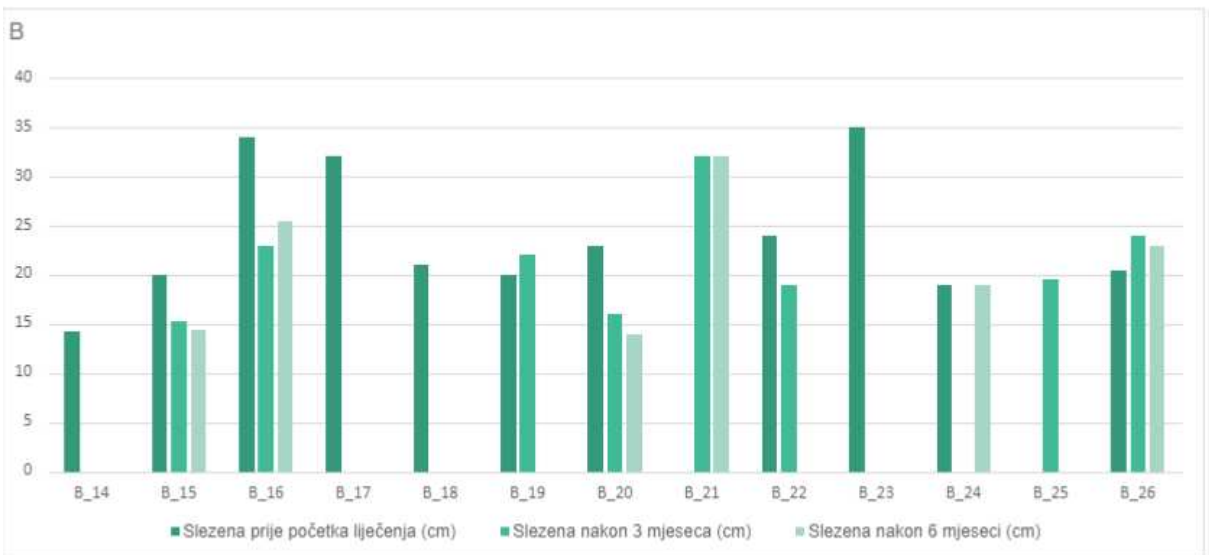
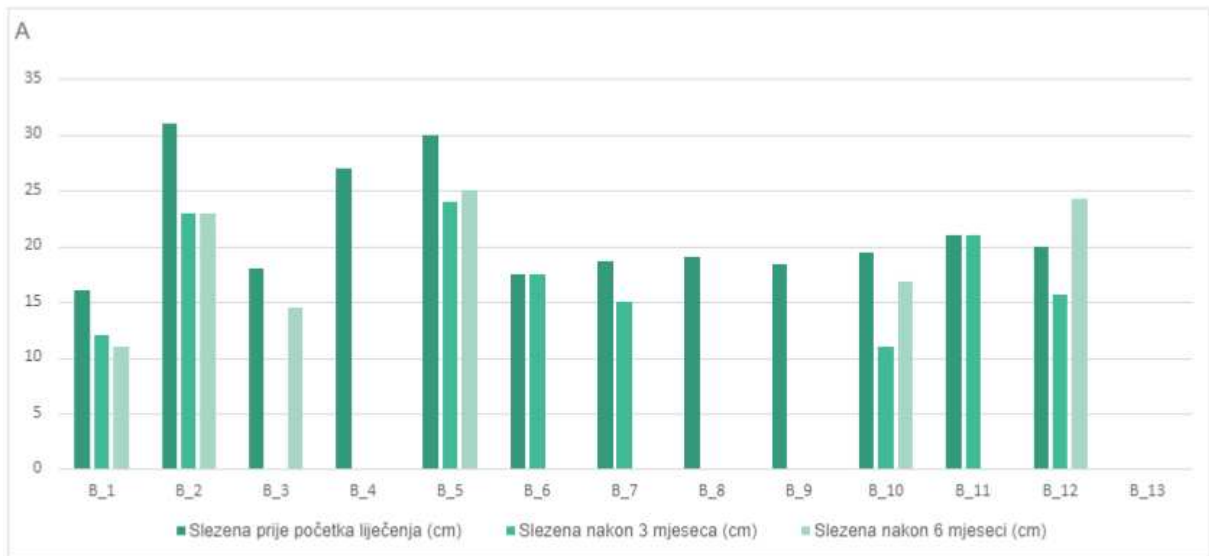
**Slika 21.** Raspodjela ispitanika prema radiološkom i palpacijskom nalazu slezene 6 mjeseci od početka liječenja ruksolitinihom.

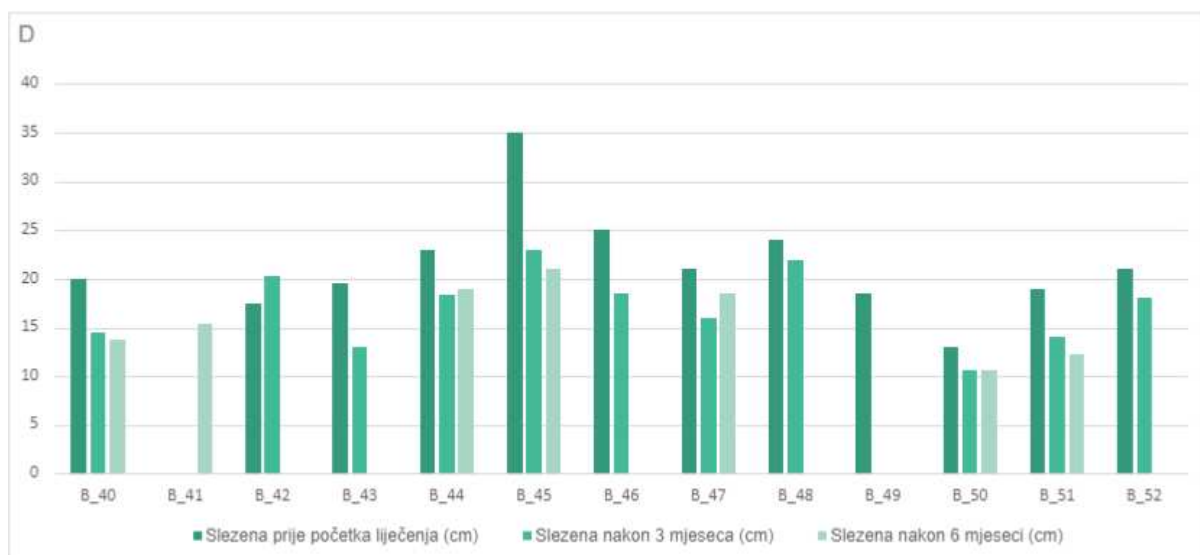
Palpacijski nalaz slezene 12 mjeseci od početka liječenja ruksolitinihom bio je dostupan za 25 bolesnika. Njih 8 imalo je nepalpabilnu slezenu, 13 umjerenu i 4 masivnu splenomegaliju. Radiološka procjena veličine slezene nakon 12 mjeseci bila je dostupna za 18 bolesnika, od kojih je 11 imalo umjerenu, a 7 masivnu splenomegaliju (Slika 22).



**Slika 22.** Raspodjela ispitanika prema radiološkom i palpacijskom nalazu slezene 12 mjeseci od početka terapije.

Na slici 23 prikazana je dostupna veličina slezene izmjerena radiološkim pretragama za sve ispitanike pri početku liječenja ruksolitinihom te 3 i 6 mjeseci nakon početka liječenja.





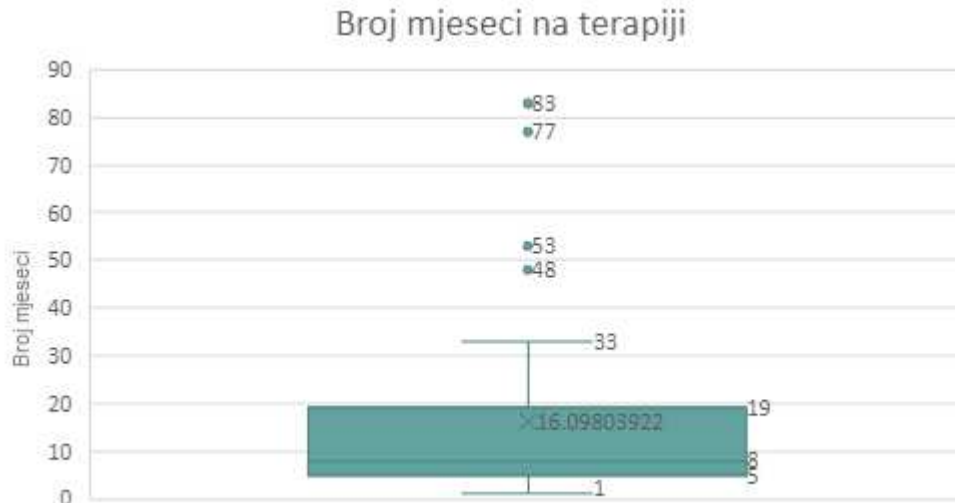
**Slika 23.** Veličina slezene izmjerena radiološkim pretragama za sve ispitanike pri početku liječenja ruksolitinihom te 3 i 6 mjeseci nakon početka liječenja. Oznake B\_1—B\_52 označavaju pojedinačnog bolesnika (A) bolesnici 1—13, B) bolesnici 14—26, C) bolesnici 27—39, D) bolesnici 40—52).

U ukupno 11 bolesnika zabilježena je progresija bolesti (smrtni ishod, rast slezene ili blastična transformacija unutar 6 mjeseci, a još dodatnih 11 bolesnika progrediralo je u razdoblju od 6 do 12 mjeseci od početka liječenja ruksolitinihom.

### 4.3. Sigurnosni profil ruksolitiniba

Unutar 6 mjeseci od početka liječenja, terapija ruksolitinihom obustavljena je u 19 ispitanika, a unutar 12 mjeseci u ukupno 27 bolesnika. U trenutku prikupljanja podataka 22 (42,3%) bolesnika su bila na terapiji ruksolitinihom. Najčešći razlog obustave liječenja bila je bila je trombocitopenija (u 13 bolesnika). Ostali navedeni razlozi bili su progresija bolesti, izostanak terapijskog odgovora, anemija i porast razina jetrenih transaminaza. U 2 bolesnika zabilježena je transformacija bolesti u AML. Medijan trajanja liječenja ruksolitinihom iznosio je 8 mjeseci (raspon od 1 do 83) (Slika 24).



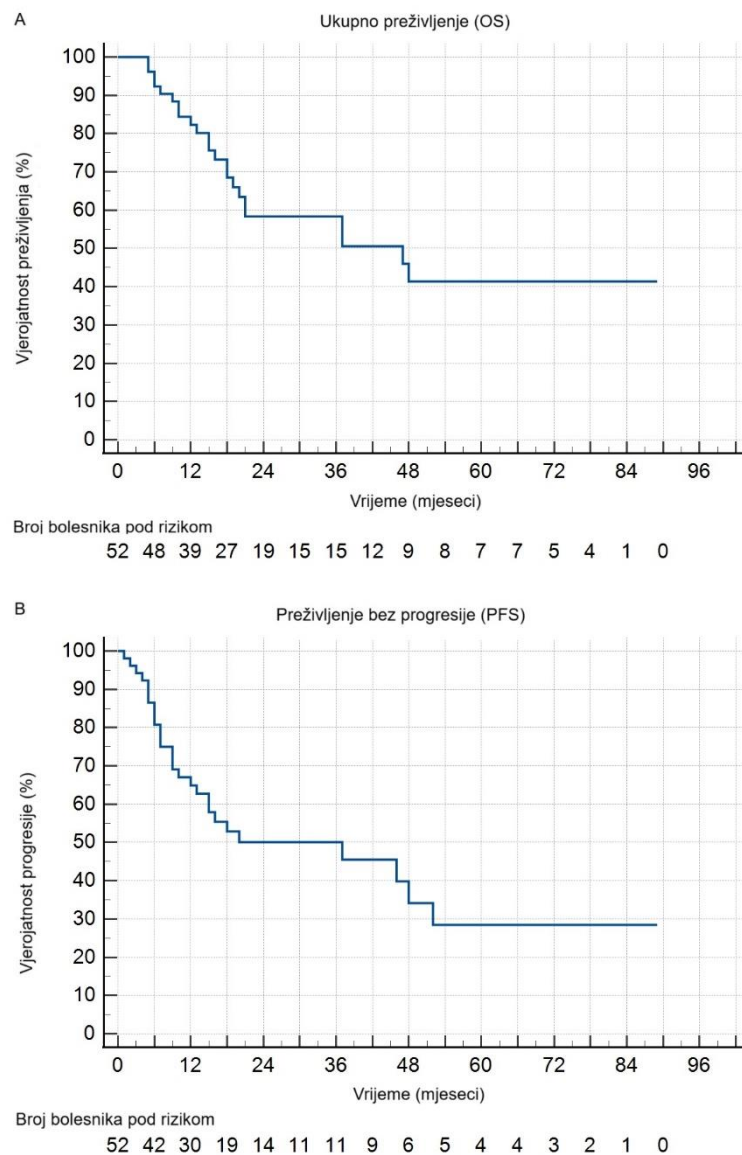


**Slika 24.** Raspodjela ispitanika prema trajanju terapije.

U 20 bolesnika doza lijeka je reducirana u prvih 6 mjeseci, a u još 3 bolesnika doza je reducirana u razdoblju od 6 do 12 mjeseci nakon početka liječenja. Liječenje ruksolitinibom pauzirano je na više od dva tjedna u 10 bolesnika u prvih 6 mjeseci liječenja i u ukupno 18 bolesnika u prvih 12 mjeseci. Najčešći navedeni razlozi redukcije doze ili pauziranja terapije bili su trombocitopenija (u 21 bolesnika) i anemija (u 6 bolesnika). 18 ispitanika nastavilo je liječenje drugim terapijskim opcijama nakon ruksolitiniba (8 hidroksiurejom, dvoje 5—azacitidinom, u dvoje bolesnika provedena je alogenična transplantacija, a 1 bolesnik podvrgnut je palijativnoj radioterapiji slezene).

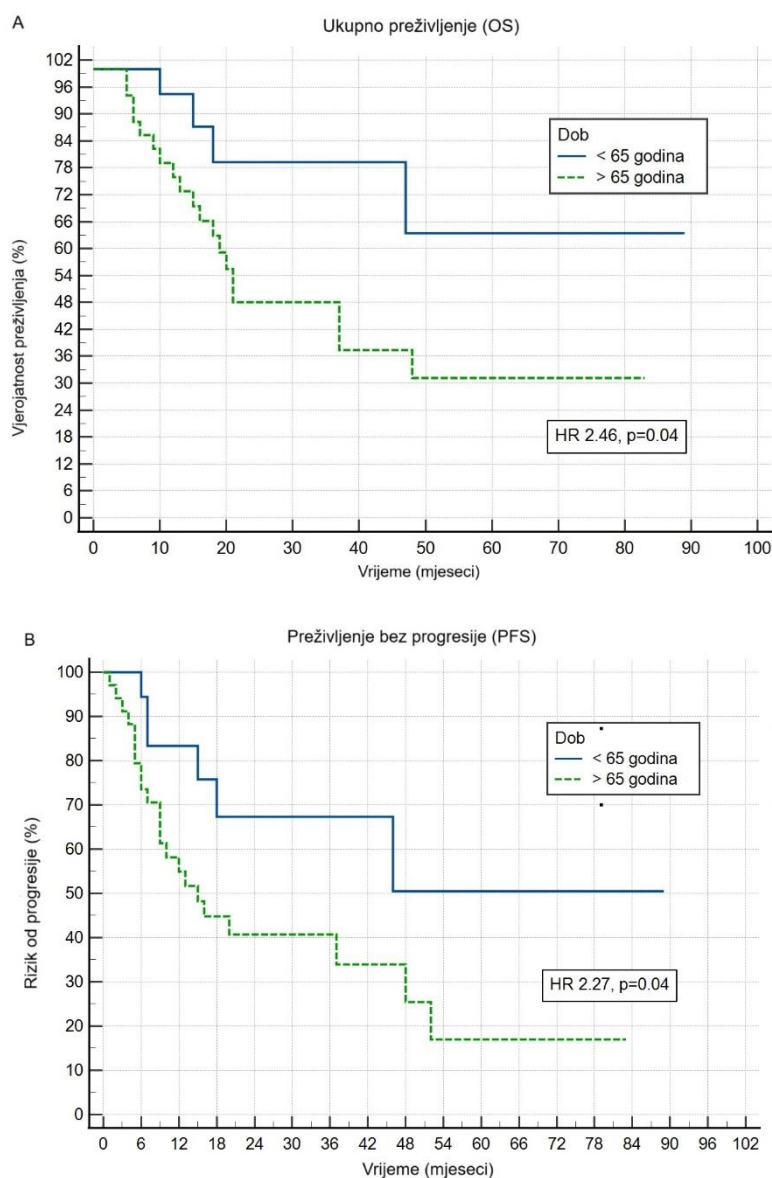
#### 4.4. Analiza preživljenja

Medijan praćenja ispitanika iznosio je 20 mjeseci. Medijan ukupnog preživljenja (OS) u bolesnika liječenih ruksolitinibom iznosio je 47 mjeseci, dok je medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio 37 mjeseci (Slika 25).



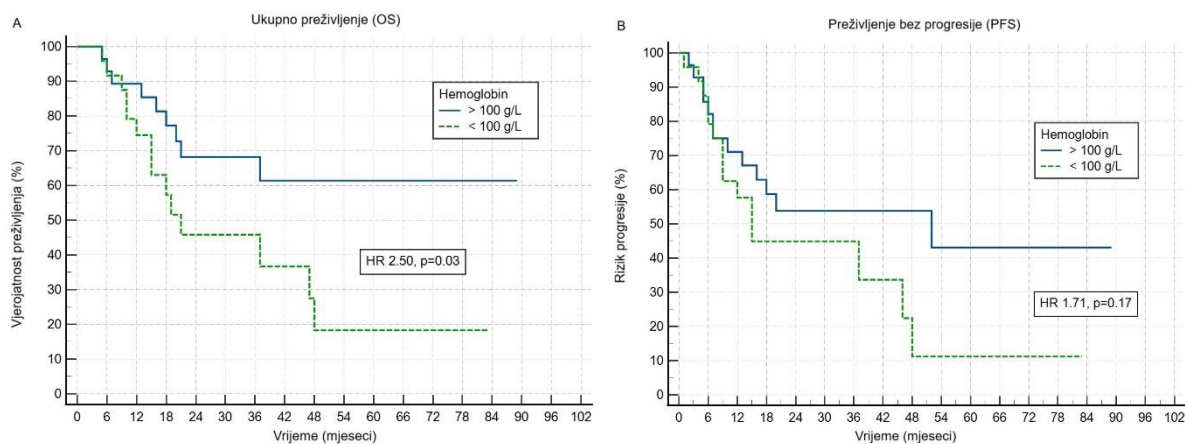
**Slika 25.** A) Ukupno preživljenje (OS), B) Preživljenje bez progresije (PFS).

Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju ( $P=0,04$ ,  $HR=2,46$ ) i preživljenju bez progresije ( $P=0,04$ ,  $HR=2,27$ ) između bolesnika mlađih i starijih od 65 godina. Medijan OS u bolesnika mlađih od 65 godina nije dosegnut, dok je u starijih bolesnika iznosio 21 mjesec. Medijan PFS u bolesnika mlađih od 65 godina nije dosegnut, a u starijih je iznosio 15 mjeseci (Slika 26).



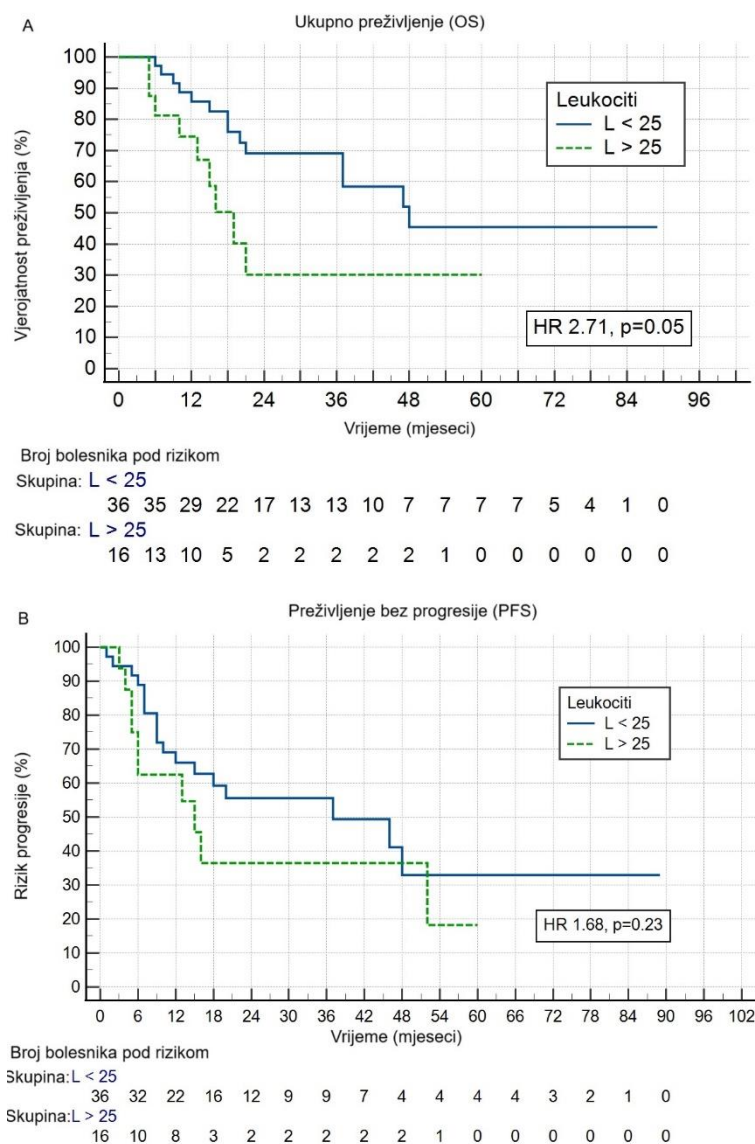
**Slika 26.** A) Ukupno preživljenje, raspodjela prema dobnim skupinama, B) Preživljenje bez progresije, raspodjela prema dobnim skupinama

Utvrđeno je statistički značajno dulje ukupno preživljenje u skupini bolesnika čija je početna koncentracija hemoglobina iznosila više od 100 g/L u odnosu na one s koncentracijom hemoglobina manjom od 100 g/L. Medijan OS nije dosegnut u prvoj skupini, a u drugoj skupini iznosio je 21 mjesec (HR=2,50,  $P=0,03$ ). Medijan PFS u skupini bolesnika čija je početna koncentracija hemoglobina iznosila više od 100 g/L iznosio je 52 mjeseca, a u skupini s nižom koncentracijom hemoglobina 15 mjeseci (HR=1,71,  $P=0,17$ ) (Slika 27).



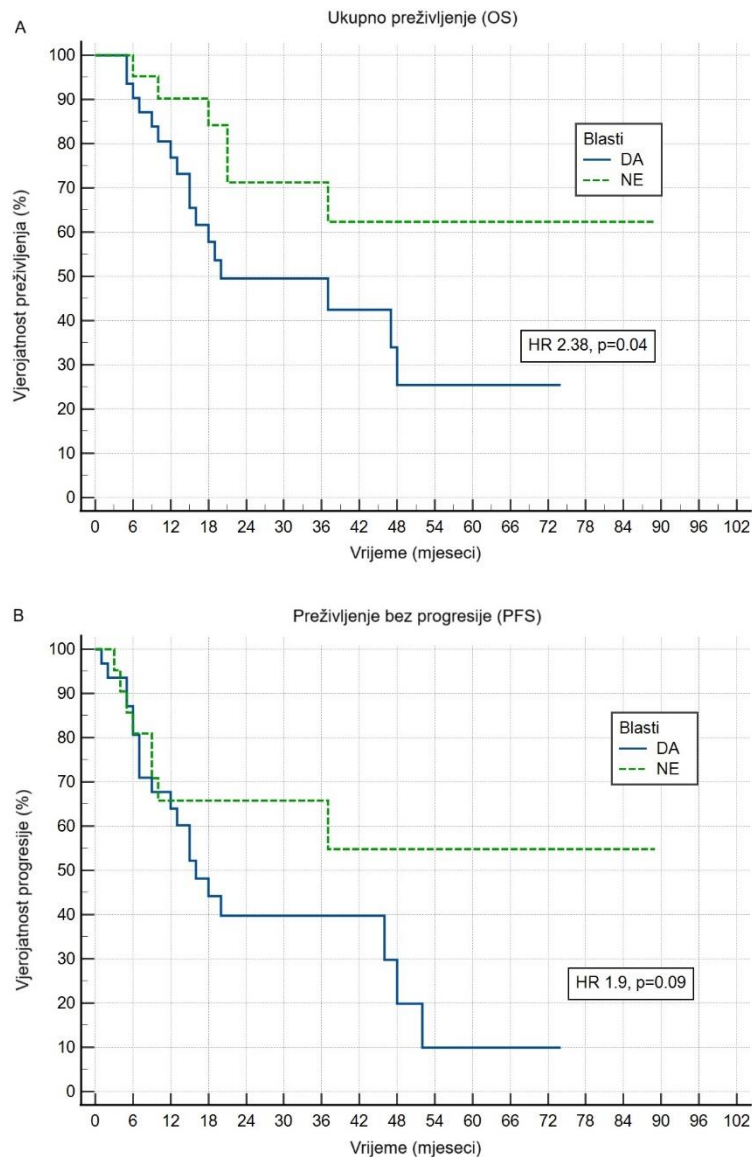
**Slika 27.** A) Ukupno preživljenje, raspodjela prema koncentraciji hemoglobina, B) Preživljenje bez progresije, raspodjela prema koncentraciji hemoglobina

Utvrđeno je statistički značajno dulje ukupno preživljenje u skupini bolesnika s inicijalnim brojem leukocita ispod  $25 \times 10^9/L$  u odnosu na one s leukocitozom preko  $25 \times 10^9/L$ . Medijan OS je dostignut u obje skupine te je za prvu skupinu iznosio 48, a za drugu 19 mjeseci ( $HR=2,71$ ,  $P=0,05$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u stopi preživljena bez progresije bolesti. Medijan PFS u prvoj skupini iznosio je 37, a u drugoj 15 mjeseci (Slika 28).



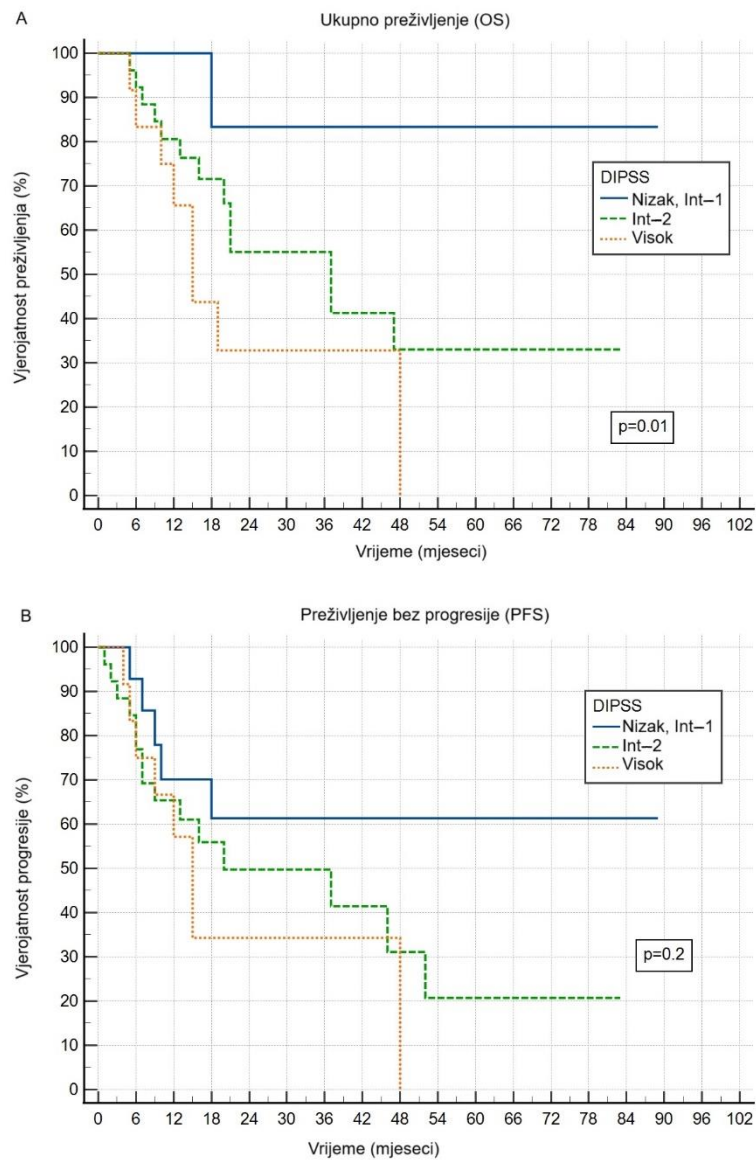
**Slika 28.** A) Ukupno preživljenje, raspodjela prema inicijalnom broju leukocita B) Preživljenje bez progresije, raspodjela prema inicijalnom broju leukocita

Utvrđeno je statistički značajno dulje ukupno preživljenje u skupini bolesnika bez prisustva perifernih blasta u odnosu na one koji su u trenutku početka liječenja imali blaste u perifernoj krvi. Medijan OS nije dosegnut u skupini bolesnika bez perifernih blasta, dok je u drugoj skupini iznosio 20 mjeseci (HR=2,38,  $P=0,04$ ). Medijan PFS u skupini bolesnika bez prisustva perifernih blasta nije dosegnut, a u skupini bolesnika s perifernim blastima iznosio je 16 mjeseci (HR=1,9,  $P=0,09$ ) (Slika 29).



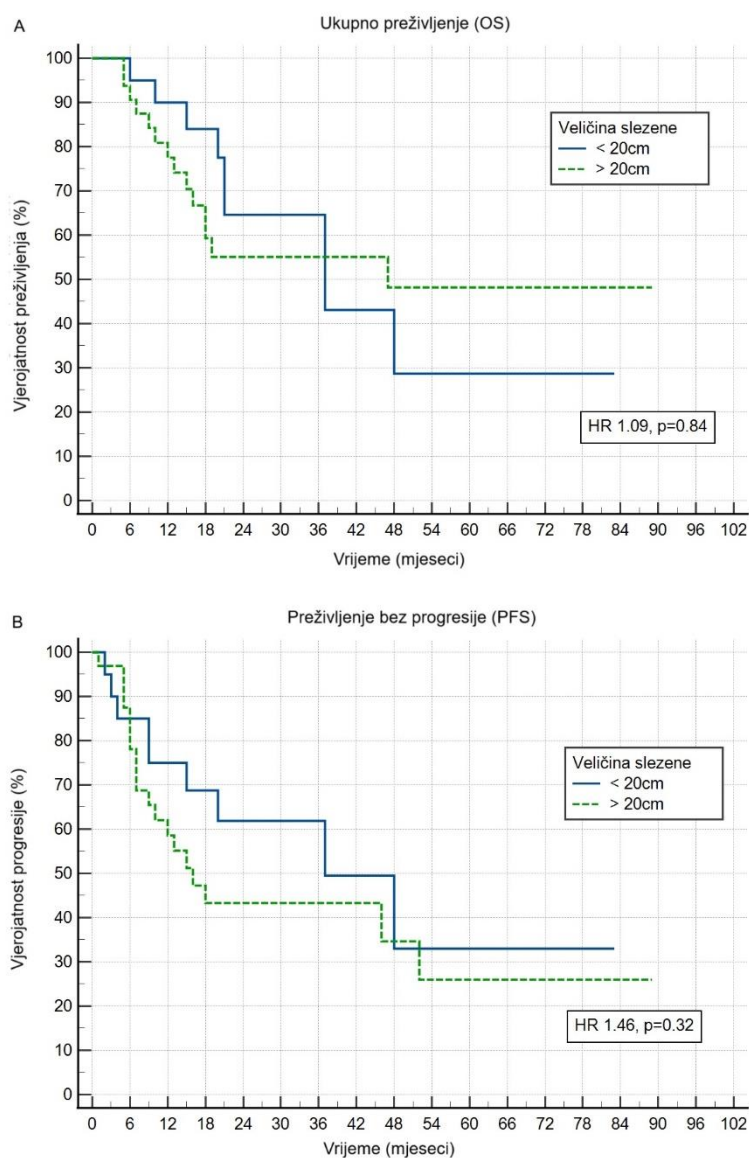
**Slika 29.** A) Ukupno preživljenje ovisno o prisustvu perifernih blasta, B) Preživljenje bez progresije ovisno o prisustvu perifernih blasta.

Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju bolesnika razvrstanih u podskupine prema prognostičkom indeksu DIPSS. Medijan OS nije dosegnut u skupini bolesnika s niskim i intermedijarnim—1 rizikom, za skupinu intermedijarnog—2 rizika iznosio je 37, a za one visokog rizika 15 mjeseci ( $P=0,01$ ). Medijan PFS nije dosegnut u skupini bolesnika s niskim i intermedijarnim—1 rizikom, za skupinu intermedijarnog—2 rizika iznosio je 20, a za one visokog rizika 15 mjeseci ( $P=0,20$ ) (Slika 30).



**Slika 30.** A) Ukupno preživljenje ovisno o DIPSS, B) Preživljenje bez progresije ovisno o DIPSS

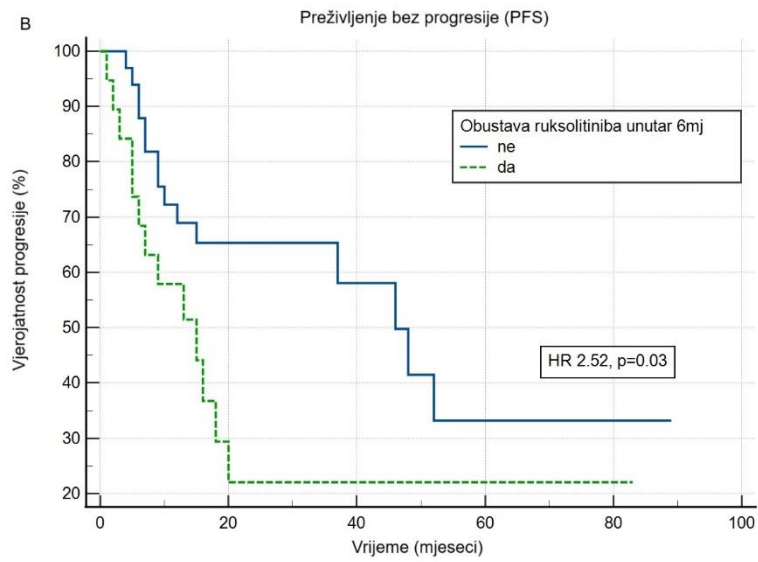
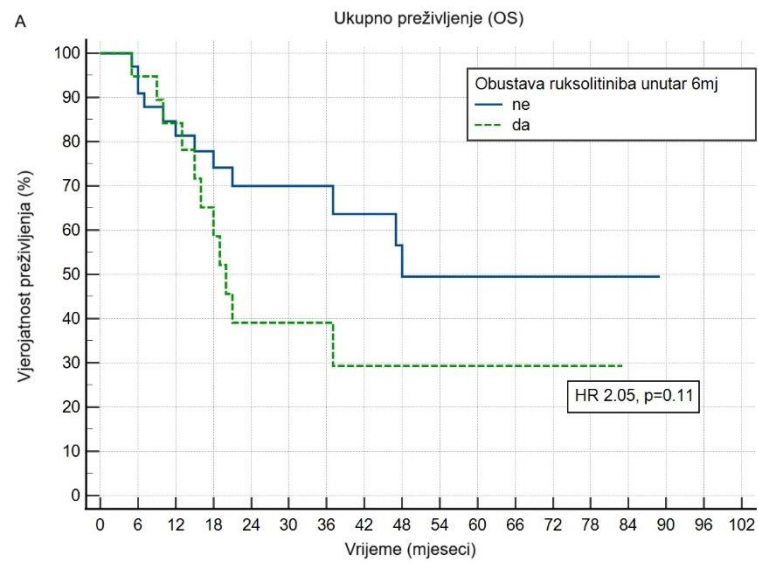
Nije dokazana statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju ( $P=0,84$ ) i preživljenju bez progresije ( $P=0,32$ ) u bolesnika s inicijalnom masivnom splenomegalijom u odnosu na one koji nisu imali masivnu splenomegaliju (Slika 31).



**Slika 31.** A) Ukupno preživljenje ovisno o inicijalnoj veličini slezene, B) Preživljenje bez progresije ovisno o inicijalnoj veličini slezene.

Medijan ukupnog preživljenja bolesnika u kojih nije obustavljeno liječenje ruksolitinihom unutar prvih 6 mjeseci iznosio je 48 mjeseci, u odnosu na 20 mjeseci u onih u kojih je terapija obustavljena ( $P=0,11$ ,  $HR=2,05$ ). Medijan preživljenja bez progresije bolesnika u kojih nije obustavljeno liječenje ruksolitinihom unutar prvih 6 mjeseci iznosio je 46 mjeseci, u odnosu na 15 mjeseci u onih u kojih je terapija obustavljena ( $P=0,03$ ,  $HR=2,52$ ) (Slika 32).





**Slika 32.** A) Ukupno preživljenje ovisno o obustavi ruksolitiniba unutar 6 mjeseci, B) Preživljenje bez progresije ovisno o obustavi ruksolitiniba unutar 6 mjeseci.

## **5. RASPRAVA**

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je s ciljem analize rezultata liječenja mijelofibroze ruksolitinitibom u stvarnoj kliničkoj praksi. S obzirom da se radi o rijetkoj bolesti, ukupan broj od 52 bolesnika koji su uključeni u ovu analizu ipak nije neočekivan uzme li se u obzir veliko zemljopisno područje koje gravitira KBC—u Split. Prosječna životna dob od 68 godina i ostali demografski podaci naše kohorte usporedivi su s ispitanicima iz znatno većih kohorti u kliničkim studijama (97, 98). U ovo ispitivanje uključeni su samo bolesnici s mijelofibrozom u kojih je provođeno liječenje ruksolitinitibom i dominantno se radilo o bolesnicima s lošijim prognostičkim indeksom DIPSS i uznapredovalom bolešću, što je i očekivano s obzirom na indikacijsku smjernicu HZZO—a koja mora biti zadovoljena prije započinjanja liječenja ruksolitinitibom (99, 100).

Ukupan terapijski odgovor na liječenje ruksolitinitibom u našoj kohorti jako je dobar te je u skoro 90% bolesnika zabilježeno smanjene slezene i/ili poboljšanje konstitucijskih simptoma u nekom trenutku unutar 6 mjeseci od početka liječenja ruksolitinitibom. Analizirajući dostupne podatke veličine slezene, vidljiv je trend brzog terapijskog odgovora čime se znatno i popravila kvaliteta života bolesnika, a kada se uzme u obzir podatak da je samo jedan bolesnik imao normalnu veličinu slezene prije početka liječenja ruksolitinitibom, terapijska vrijednost ruksolitinitiba još je dodatno naglašena. Međutim, s obzirom da se radi o ozbiljnoj, progresivnoj bolesti i činjenici da ruksolitinitib nema potencijal izlječenja, nažalost ne iznenađuje ni podatak da je oko petine bolesnika doživilo progresiju bolesti unutar prvih 6 mjeseci od početka liječenja, a dodatna petina progredirala je u periodu do 12 mjeseci. Dodatna ograničenja svakako su i učestale potrebe za redukcijom doze lijeka (uglavnom zbog trombocitopenije) te pauziranje terapije, ali s druge strane ohrabrujući je podatak da su čak 22 bolesnika i dalje bila na terapiji ruksolitinitibom u trenutku analize podataka za ovo istraživanje.

Medijan ukupnog preživljenja naše kohorte iznosio je oko 4 godine, što je nešto kraće u usporedbi s rezultatima iz velikih kliničkih studija (101). Međutim, bitno je još jednom naglasiti da su našu kohortu činili samo bolesnici s indikacijom za liječenje ruksolitinitibom s vrlo malim brojem bolesnika s niskim prognostičkim indeksom. Također, za početak praćenja uzet je datum početka liječenja ruksolitinitibom, a ne datum dijagnoze bolesti. Dosljednost u rezultatima jasno se vidi i u analizi preživljenja različitih podskupina bolesnika. Visokorizični parametri poput visoke životne dobi, niske koncentracije hemoglobina, leukocitoze i prisutnosti perifernih blasta korelirali su s lošijim ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez progresije bolesti. U većini tih analiza dokazana je statistički značajna razlika u preživljenju, a čak i u onim analizama u kojima nije dokazana statistički značajna razlika, jasno je vidljiv trend boljih stopa OS i PFS te bi vjerojatno duljim praćenjem ili s nešto većim uzorkom

ispitanika ta razlika bila i statistički značajna. Zanimljiv je i rezultat da se inicijalna masivna splenomegalija u našoj kohorti nije pokazala kao loš prediktor ukupnog preživljenja.

Sigurnosni profil ruksolitiniba u našoj kohorti je prihvatljiv. Uglavnom su zabilježene hematološke nuspojave poput trombocitopenije i anemije što je usporedivo sa znatno većim kliničkim studijama u kojima je analizirana sigurnost i učinkovitost ruksolitiniba u kliničkoj praksi, poput studije JUMP s preko 1000 uključenih bolesnika (93, 102).

Najveće ograničenje ovog istraživanja je retrospektivan dizajn i relativno mala kohorta ispitanika. Nadalje, analiza se temeljila na podacima dobivenim iz medicinske dokumentacije Zavoda koja nerijetko nije sadržavala sve podatke te detaljnija analiza nekih parametara nije bila moguća u svih ispitanika. Bitan nedostatak ovog istraživanja je i relativno kratko vrijeme praćenja. Svakako bi bilo poželjno ovu skupinu ispitanika nastaviti pratiti, pogotovo zbog toga što se znatan broj bolesnika iz ovog istraživanja i dalje liječi ruksolitinibom. Također, zanimljivo bi bilo i objediniti ove rezultate s rezultatima iz drugih hematoloških centara u Hrvatskoj.

JAK inhibitori, čiji je predstavnik ruksolitinib, prva su linija liječenja mijelofibroze. Unatoč dokazanom učinku u ublažavanju karakterističnih znakova bolesti kao što su splenomegalija i konstitucijski simptomi, JAK inhibitori nemaju kurativni potencijal. Za sada jedina terapijska opcija kojom se može postići izlječenje u određenih bolesnika s mijelofibrozom je alogenična transplantacija matičnih hematopoetskih stanica. Međutim, ona je terapijski izbor samo za mlađe visokorizične bolesnike dobrog općeg stanja. Mijelofibroza je zbog toga dosta zastupljena u brojnim kliničkim studijama gdje se ispituje učinkovitost raznih lijekova koji ciljaju različite signalne puteve (103). Više od 13 godina nakon uvođenja JAK—inhibitora u kliničku praksu, danas je sve veći fokus u prolanaženju novih ne—JAK modaliteta liječenja s ciljem poboljšanja ishoda ove mijeloproliferativne bolesti jako loše prognoze.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Ruksolitinib je učinkovit u smanjenju slezene i konstitucijskih simptoma u bolesnika s mijelofibrozmom.
2. Sigurnosni profil ruksolitiniba je prihvatljiv, a najčešće su zabilježene hematološke nuspojave u vidu trombocitopenije i anemije.
3. Životna dob >65 godina, hemoglobin <100 g/L, leukocitoza >25 x 10<sup>9</sup>/L i prisutnost blasta u perifernoj krvi povezani su sa statistički značajno lošijim ukupnim preživljenjem bolesnika s mijelofibrozmom.
4. Prisutan je trend kraćeg preživljenja bez progresije bolesti u ispitanika s hemoglobinom <100 g/L, leukocitozom >25 x 10<sup>9</sup>/L i onima s blastima u perifernoj krvi.
5. Prisutnost masivne splenomegalije nije imala značaj na ukupno preživljenje.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Thapa B, Fazal S, Parsi M, Rogers HJ. Myeloproliferative Neoplasms. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. str. 1—15.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM i sur. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391—405.
3. Buschle M, Janssen JW, Drexler H, Lyons J, Anger B, Bartram CR. Evidence for pluripotent stem cell origin of idiopathic myelofibrosis: clonal analysis of a case characterized by a N—ras gene mutation. *Leukemia*. 1988;2(10):658—60.
4. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B i sur. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post—PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post—ET MF), blast phase PMF (PMF—BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG—MRT). *Leuk Res*. 2007;31(6):737—40.
5. Genthon A, Killian M, Mertz P, Cathebras P, Gimenez De Mestral S, Guyotat D i sur. [Myelofibrosis: A review]. *Rev Med Interne*. 2021;42(2):101—9.
6. Lucijanic M, Mitrovic Z, Cicic D, Prka Z, Pejisa V, Livun A i sur. Increased mean platelet volume (MPV) is an independent predictor of inferior survival in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2018;107(2):166—72.
7. Meier B, Burton JH. Myeloproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):1029—44.
8. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population—based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976—1995. *Am J Hematol*. 1999;61(1):10—5.
9. Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49(2):164—6.
10. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24(6):1128—38.
11. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015;5(8):e337.



12. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M i sur. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006;3(7):e270.
13. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH i sur. CALR vs JAK2 vs MPL—mutated or triple—negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia.* 2014;28(7):1472—7.
14. Yoo JH, Park TS, Maeng HY, Sun YK, Kim YA, Kie JH i sur. JAK2 V617F/C618R mutation in a patient with polycythemia vera: a case study and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;189(1):43—7.
15. Chagraoui H, Komura E, Tulliez M, Giraudier S, Vainchenker W, Wendling F. Prominent role of TGF—beta 1 in thrombopoietin—induced myelofibrosis in mice. *Blood.* 2002;100(10):3495—503.
16. Wang JC, Lang HD, Lichter S, Weinstein M, Benn P. Cytogenetic studies of bone marrow fibroblasts cultured from patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1992;80(2):184—8.
17. Bogani C, Ponziani V, Guglielmelli P, Desterke C, Rosti V, Bosi A i sur. Hypermethylation of CXCR4 promoter in CD34+ cells from patients with primary myelofibrosis. *Stem Cells.* 2008;26(8):1920—30.
18. Nazha A, Khoury JD, Rampal RK, Daver N. Fibrogenesis in Primary Myelofibrosis: Diagnostic, Clinical, and Therapeutic Implications. *Oncologist.* 2015;20(10):1154—60.
19. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R i sur. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica.* 2016;101(6):660—71.
20. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(5):1211—26.
21. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(5):357—420.
22. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Cobo F, Rozman C, Montserrat E. [Idiopathic myelofibrosis: initial features, evolutive patterns and survival in a series of 106 patients]. *Med Clin (Barc).* 1997;109(17):651—5.
23. Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson—Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ i sur. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient—reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT—I study. *Leuk Res.* 2013;37(8):911—6.

24. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single—institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000;95(7):2226—33.
25. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C i sur. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224—32.
26. Ozen S, Ferhanoglu B, Senocak M, Tuzuner N. Idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia): clinicopathological analysis of 32 patients. *Leuk Res*. 1997;21(2):125—31.
27. Tremblay D, Mascarenhas J. Pharmacotherapeutic advances for splenomegaly in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):577—85.
28. Verstovsek S, Atallah E, Mascarenhas J, Sun H, Montgomery M, Gupta V i sur. Efficacy of ruxolitinib on hepatomegaly in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(6):1413—5.
29. Konca Degertekin C, Ozkurt ZN, Akyurek N, Yagci M. A Rare Presentation of Extramedullary Hematopoiesis in Post—polycythemic Myelofibrosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(Suppl 1):12—6.
30. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(5):751—8.
31. Oishi N, Swisher SN, Stormont JM, Schwartz SI. Portal hypertension in myeloid metaplasia. Report of a case without apparent portal obstruction. *Arch Surg*. 1960;81:80—6.
32. Brown JA, Gomez—Leon G. Subdural hemorrhage secondary to extramedullary hematopoiesis in postpolycythemic myeloid metaplasia. *Neurosurgery*. 1984;14(5):588—91.
33. Lundh B, Brandt L, Cronqvist S, Eyrich R. Intracranial myeloid metaplasia in myelofibrosis. *Scand J Haematol*. 1982;28(1):91—4.
34. Cameron WR, Ronnert M, Brun A. Extramedullary hematopoiesis of CNS in postpolycythemic myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 1981;305(13):765.
35. Scott IC, Poynton CH. Polycythaemia rubra vera and myelofibrosis with spinal cord compression. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):681—3.
36. Lang JM, Oberling F, Giron C, Mayer S. [Autoimmunity and deficiency of cell—mediated immunity in primary myelofibrosis]. *Ann Immunol (Paris)*. 1977;128(1—2):291—3.
37. Vellenga E, Mulder NH, The TH, Nieweg HO. A study of the cellular and humoral immune response in patients with myelofibrosis. *Clin Lab Haematol*. 1982;4(3):239—46.

38. Thiele J, Chen YS, Kvasnicka HM, Diehl V, Fischer R. Evolution of fibro—osteosclerotic bone marrow lesions in primary (idiopathic) osteomyelofibrosis—a histomorphometric study on sequential trephine biopsies. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(1—2):163—9.
39. Cervantes F, Alvarez—Larran A, Arellano—Rodrigo E, Granell M, Domingo A, Montserrat E. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*. 2006;20(1):55—60.
40. Buxhofer—Ausch V, Gisslinger H, Thiele J, Gisslinger B, Kvasnicka HM, Mullauer L i sur. Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO—defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. *Am J Hematol*. 2012;87(7):669—72.
41. Njoku OS, Lewis SM, Catovsky D, Gordon—Smith EC. Anaemia in myelofibrosis: its value in prognosis. *Br J Haematol*. 1983;54(1):79—89.
42. Barosi G, Cazzola M, Frassoni F, Orlandi E, Stefanelli M. Erythropoiesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia: recognition of different classes of patients by erythrokinetics. *Br J Haematol*. 1981;48(2):263—72.
43. Mudireddy M, Gangat N, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Tefferi A. Validation of the WHO—defined 20% circulating blasts threshold for diagnosis of leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2018;8(6):57.
44. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I i sur. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996;88(3):1013—8.
45. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ i sur. *Williams Hematology, 9e*. New York: McGraw Hill; 2015. 1326 str.
46. Spanos G, Narasimhan P, Rosner F. Hypocholesterolemia in myelofibrosis. *JAMA*. 1981;245(3):235.
47. Barosi G, Rosti V, Bonetti E, Campanelli R, Carolei A, Catarsi P i sur. Evidence that prefibrotic myelofibrosis is aligned along a clinical and biological continuum featuring primary myelofibrosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e35631.
48. Vercellino L, Ouvrier MJ, Barre E, Cassinat B, de Beco V, Dosquet C i sur. Assessing Bone Marrow Activity in Patients with Myelofibrosis: Results of a Pilot Study of (18)F—FLT PET. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1603—8.
49. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ i sur. *Williams Hematology, 9e*. New York: McGraw Hill; 2015. str. 1319—32.

50. Gianelli U, Vener C, Bossi A, Cortinovis I, Iurlo A, Fracchiolla NS i sur. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1193—202.
51. Ueda F, Takashima T, Suzuki M, Kadoya M. MR diagnosis of myelofibrosis. *Radiat Med*. 1994;12(3):135—7.
52. Liput J, Smith DA, Beck R, Ramaiya NH. Myeloproliferative Neoplasms: A Primer for Radiologists. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(4):652—63.
53. Bae E, Park CJ, Cho YU, Seo EJ, Chi HS, Jang S i sur. Differential diagnosis of myelofibrosis based on WHO 2008 criteria: acute panmyelosis with myelofibrosis, acute megakaryoblastic leukemia with myelofibrosis, primary myelofibrosis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(6):629—36.
54. Khatuni M, Ghalamkari M, Ameli F, Yekehtaz H. Disseminated tuberculosis with myelofibrosis presentation: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):550.
55. Blakley MP, Dutcher JP, Wiernik PH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, acute myeloid leukemia, and myelofibrosis in a large family and review of the literature. *Leuk Res*. 2018;67:39—44.
56. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kroger N i sur. Philadelphia chromosome—negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow—up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v85—99.
57. Verstovsek S. How I manage anemia related to myelofibrosis and its treatment regimens. *Ann Hematol*. 2023;102(4):689—98.
58. Rodriguez JN, Martino ML, Dieguez JC, Prados D. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta—analytical approach. *Haematologica*. 1998;83(7):616—21.
59. Cervantes F, Correa JG, Hernandez—Boluda JC. Alleviating anemia and thrombocytopenia in myelofibrosis patients. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(5):489—96.
60. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635—42.
61. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL i sur. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis—related symptoms and other patient—reported outcomes in COMFORT—I: a randomized, double—blind, placebo—controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1285—92.

62. Pugliese N, Giordano C, Nappi D, Luciano L, Cerchione C, Annunziata M i sur. Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis. *Cancer Med.* 2019;8(6):2802—9.
63. Luo X, Xu Z, Li B, Qin T, Zhang P, Zhang H i sur. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):9.
64. Centenara E, Guarnone R, Ippoliti G, Barosi G. Cyclosporin—A in severe refractory anemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: a preliminary report. *Haematologica.* 1998;83(7):622—6.
65. Steensma DP, Mesa RA, Li CY, Gray L, Tefferi A. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. *Blood.* 2002;99(6):2252—4.
66. Hasselbalch HC, Bjerrum OW, Jensen BA, Clausen NT, Hansen PB, Birgens H i sur. Imatinib mesylate in idiopathic and postpolycythemic myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2003;74(4):238—42.
67. McCarty JM. Transplant strategies for idiopathic myelofibrosis. *Semin Hematol.* 2004;41(2 Suppl 3):23—9.
68. Kroger N, Sbianchi G, Sirait T, Wolschke C, Beelen D, Passweg J i sur. 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(12):3551—60.
69. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz—Bongrand N, Moatti H i sur. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(6):958—64.
70. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R i sur. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):432—40.
71. Lavi N, Rowe JM, Zuckerman T. Allogeneic stem—cell transplantation for myelofibrosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(6):475—80.
72. Kroger N. Outcome Improvement After Allogeneic Stem—Cell Transplantation in Myelofibrosis. *J Oncol Pract.* 2016;12(7):629—31.

73. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E i sur. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895—901.
74. Bose P, Verstovsek S. Prognosis of Primary Myelofibrosis in the Genomic Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16 Suppl:S105—13.
75. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B i sur. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol*. 1998;102(3):684—90.
76. Tefferi A, Huang J, Schwager S, Li CY, Wu W, Pardanani A i sur. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer*. 2007;109(10):2083—8.
77. Benites BD, Lima CS, Lorand—Metze I, Delamain MT, Oliveira GB, Almeida D i sur. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(3):339—43.
78. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S i sur. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392—7.
79. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*. 1991;67(10):2658—63.
80. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L i sur. Long—term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507—13; quiz 615.
81. Huang J, Li CY, Mesa RA, Wu W, Hanson CA, Pardanani A i sur. Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. *Cancer*. 2008;112(12):2726—32.
82. Shreiner DP. Spontaneous hematologic remission in agnogenic myeloid metaplasia. *Am J Med*. 1976;60(7):1014—8.
83. Polliack A, Prokocimer M, Matzner Y. Lymphoblastic leukemic transformation (lymphoblastic crisis) in myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Am J Hematol*. 1980;9(2):211—20.
84. Harrison DA. The Jak/STAT pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(3).
85. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273—87.

86. Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:369—98.
87. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C i sur. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144—8.
88. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S i sur. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054—61.
89. European Medicines Agency. Jakavi, INN—ruxolitinib [Internet]. Amsterdam: EMA; 2012 [citirano 16. lipnja 2024.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product—information/jakavi—epar—product—information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product—information/jakavi—epar—product—information_hr.pdf).
90. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF i sur. A double—blind, placebo—controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799—807.
91. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al—Ali HK, Gisslinger H, Knoop L i sur. Long—term findings from COMFORT—II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701—7.
92. Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, Engelhardt M, Zeiser R, von Bubnoff N i sur. Ruxolitinib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:119—32.
93. Al—Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F i sur. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded—access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol*. 2020;189(5):888—903.
94. Stein BL, Cervantes F, Giles F, Harrison CN, Verstovsek S. Novel therapies for myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2768—78.
95. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, Hu W, Mascarenhas J. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):82.
96. Wang F, Qiu T, Wang H, Yang Q. State—of—the—Art Review on Myelofibrosis Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(5):e350—e62.
97. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R i sur. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25—33.

98. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV i sur. Long—term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5—year update from the randomized, double—blind, placebo—controlled, phase 3 COMFORT—I trial. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):55.
99. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011;117(13):3494—504.
100. HZZO. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje [Internet]. Zagreb: HZZO; 2024 [citirano 1. lipnja 2024.]. Dostupno na <https://hzzo.hr/poslovnij-subjekti/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>.
101. Massaro F, Molica M, Breccia M. How ruxolitinib modified the outcome in myelofibrosis: focus on overall survival, allele burden reduction and fibrosis changes. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):155—9.
102. Al—Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P i sur. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open—label, multicenter, single—arm phase 3b expanded—access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica.* 2016;101(9):1065—73.
103. Harrison CN, Kiladjian JJ, Koschmieder S, Passamonti F. Myelofibrosis: Current unmet needs, emerging treatments, and future perspectives. *Cancer.* 2024;130(12):2091—7.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Ispitati učinkovitost i sigurnost ruksolitiniba u liječenju mijelofibroze u stvarnoj kliničkoj praksi.

**Ispitanici i metode:** Provedenim retrospektivnim istraživanjem analizirana je medicinska dokumentacija 52 bolesnika liječenih u Zavodu za hematologiju KBC Split. Kohortu su činili bolesnici s mijelofibrozom u kojih je provedeno liječenje ruksolitinibom.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 27 bolesnika s dijagnozom primarne i 25 s bolesnika s dijagnozom sekundarne mijelofibroze. Medijan dobi iznosio je 68 godina. Ukupna stopa odgovora na terapiju unutar 6 mjeseci iznosila je 86%, a medijan ukupnog preživljenja kohorte iznosio je 47 mjeseci. Analizirani visokorizični parametri (životna dob >65 godina, hemoglobin <100 g/L, leukocitoza >25 x 10<sup>9</sup>/L i prisutnost blasta u perifernoj krvi) povezani su sa statistički značajno lošijim ukupnim preživljenjem bolesnika s mijelofibrozom ( $P=0,04$ ). Inicijalna masivna splenomegalija nije se pokazala kao loš prognostički prediktor ukupnog preživljenja. Sigurnosni profil ruksolitiniba je prihvatljiv te su najčešće zabilježene nuspojave bile trombocitopenija i anemija.

**Zaključak:** Ruksolitinib je učinkovita terapija u liječenju primarne i sekundarne mijelofibroze. Sigurnosni profil ruksolitiniba je prihvatljiv. Potrebno je dulje praćenje ispitanika čime bi se adekvatnije usporedili rezultati iz stvarne kliničke prakse s rezultatima velikih multicentričnih istraživanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title: Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis — experience of the Department of Hematology University Hospital of Split**

**Objectives:** To determine the efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis in “real life” clinical practice.

**Participants and methods:** The medical documentation of 52 patients treated at the Department of Hematology of KBC Split was analyzed in a retrospective study. The cohort consisted of patients with myelofibrosis who were treated with ruxolitinib.

**Results:** The study included 27 patients with a diagnosis of primary and 25 patients with a diagnosis of secondary myelofibrosis, with a median age of 68 years. The overall response rate in the first six months was 86%, and the median overall survival of the cohort was 47 months. The analyzed high—risk parameters (age >65 years, hemoglobin <100 g/L, leukocytosis >25 x 10<sup>9</sup>/L and the presence of blasts in the peripheral blood) were associated with a statistically significantly worse overall survival of patients with myelofibrosis ( $P=0.04$ ). Initial massive splenomegaly did not appear to be a poor predictor of overall survival. The safety profile of ruxolitinib was acceptable, and the most frequently recorded side effects were thrombocytopenia and anemia.

**Conclusion:** Ruxolitinib is an effective therapy for primary and secondary myelofibrosis. The safety profile of ruxolitinib is acceptable. A longer follow—up of the subjects is needed to more adequately compare the results from real clinical practice with the results of large multicenter studies.

