



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

骨髄増殖性腫瘍

2018年 第2版 — 2017年9月7日

NCCN.org

監訳：日本血液学会
作成：医療イノベーション推進センター

*Ruben Mesa, MD/Chair ‡
Mayo Clinic Cancer Center

*Catriona Jamieson, MD, PhD/Vice-Chair ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Ravi Bhatia, MD † ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Michael W. Deininger, MD, PhD ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Christopher D. Fletcher, MD
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Aaron T. Gerds, MD, MS ‡ †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Ivana Gojo, MD ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Jason Gotlib, MD, MS ‡
Stanford Cancer Institute

Krishna Gundabolu, MBBS ‡
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Mary Anne Bergman
Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN
Hema Sundar, PhD

Gabriela Hobbs, MD ‡
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Brandon McMahon, MD ‡
University of Colorado Cancer Center

Sanjay R. Mohan, MD ‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Stephen Oh, MD, PhD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Eric Padron, MD †
Moffitt Cancer Center

Nikolaos Papadantonakis, MD, PhD
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Philip Pancari, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Nikolai Podoltsev, MD, PhD ‡
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Raajit Rampal, MD, PhD ‡ † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Erik Ranheim, MD, PhD ≠
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Vishnu Reddy, MD ≠
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Lindsay A. M. Rein, MD ‡
Duke Cancer Institute

Bart Scott, MD, MS †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

David S. Snyder, MD ‡ ξ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Brady L. Stein, MD, MHS ‡ † †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Moshe Talpaz, MD †
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Srdan Verstovsek, MD, PhD †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Martha Wadleigh, MD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Eunice S. Wang, MD ‡
Roswell Park Cancer Institute

‡ 血液学/血液腫瘍学
† 腫瘍内科学
† 内科学
ξ 骨髄移植
≠ 病理学
* 考察執筆委員会メンバー

[NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示](#)

[NCCN 骨髄増殖性腫瘍委員会メンバー
ガイドライン更新の要約](#)**骨髄増殖性腫瘍：**

- [精査 \(MPN-1\)](#)
- [診断とリスク層別化 \(MPN-2\)](#)

骨髄線維症：

- [Low リスク骨髄線維症の治療 \(MF-1\)](#)
- [Intermediate-1 \(INT-1\) リスク骨髄線維症の治療 \(MF-2\)](#)
- [Intermediate-2 \(INT-2\) リスクまたは High リスク骨髄線維症の治療 \(MF-3\)](#)
- [MF 関連貧血の管理 \(MF-4\)](#)
- [進行期/AML への転化 \(MF-5\)](#)
- [骨髄線維症患者のリスク層別化 \(MF-A\)](#)
- [支持療法 \(MF-B\)](#)
- [IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 \(MF-C\)](#)

真性多血症：

- [低リスク真性多血症の治療 \(PV-1\)](#)
- [高リスク真性多血症の治療 \(PV-2\)](#)
- [IWG-MRT と ELN による PV の 2013 年版治療効果判定基準 \(PV-A\)](#)

本態性血小板血症：

- [超低リスクおよび低リスク ET の治療 \(ET-1\)](#)
- [中間リスク本態性血小板血症の治療 \(ET-2\)](#)
- [高リスク本態性血小板血症の治療 \(ET-3\)](#)
- [IWG-MRT と ELN による ET の 2013 年版治療効果判定基準 \(ET-A\)](#)

臨床試験： NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](#)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー： 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

[WHOによる原発性骨髄線維症の2016年版診断基準 \(MPN-A\)](#)

[WHOによるPVおよびETの2016年版診断基準 \(MPN-B\)](#)

[全身症候の評価 \(MPN-C 1 of 3\)](#)

[Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form \(MPN-SAF\) \(MPN-C 2 of 3\)](#)

[Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form : Total Symptom Score \(MPN-SAF TSS-10 Items\) \(MPN-C 3 of 3\)](#)

[MPNにおける遺伝子変異の予後的意義 \(MPN-D\)](#)

[IWG-MRTによるpost-PVおよびpost-ET MFの診断基準 \(MPN-E\)](#)

[ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項 \(MPN-F\)](#)

[PVおよびETの治療に関する特別な考慮事項 \(MPN-G\)](#)

[ヒドロキシウレアに対する耐性/不耐容の定義 \(MPN-H\)](#)

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2017

NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドライン 2018 年第 1 版から 2018 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

MS-1

- ・診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドライン 2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

- ・本版のガイドラインから、真性多血症（PV）および本態性血小板血症（ET）のアルゴリズムが新たに追加された。
- ・**全般**：MPN-SAF TSS-10 items が MPN-SAF TSS（MPN-10）に変更された。

MPN-1

精査：

- ・「骨髄染色体検査（骨髄が吸引不能の場合は末梢血）（核型分析± FISH）」（MF-4 および MF-5 も同様）
- ・「JAK2 V617F 変異に関する分子遺伝学的検査（末梢血）；陰性であれば CALR および MPL 変異（ET および MF 患者が対象）ならびに JAK2 エクソン 12 変異（PV 患者が対象）の検査」

脚注：

- ・「c」：「白血病転化の潜在的リスクがある患者を特定することを目的として、他の変異を組み込んだ予後モデルが提唱されている。高リスク変異を同定する次世代シーケンシング（NGS）の役割と Mutation-Enhanced IPSS（MIPSS）の使用については、まだほとんど確立されていない。NGS は多くの状況で依然として研究ツールでしかない。しかしながら、特定の状況（例えば、JAK2、MPL、CALR のいずれにも変異がみられない “triple negative”）では、クローン性を確認するために有用となる場合がある。」
- ・「e」：「Intermediate-2（INT-2）リスクおよび High リスクのすべての骨髄線維症患者と、血小板数が低値で複雑な細胞遺伝学的所見を認める intermediate-1（INT-1）リスクの骨髄線維症患者に対しては、同種 HCT のための評価が推奨される。原発性骨髄線維症（PMF）患者における同種 HCT に関する意思決定では、「高リスク」変異の同定が参考になる場合がある。」（MF-2 および MF-3 も同様）

MPN-2

脚注：

- ・「k」：「骨髄線維症のリスク層別化には、Dynamic IPSS-Plus（DIPSS-Plus）を使用するのが望ましい。ただし、診断時には IPSS を使用すべきである。核型分析が行えない場合にも、リスク層別化に DIPSS を使用することができる。[骨髄線維症患者のリスク層別化（MF-A）を参照のこと](#)。これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では、post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。[考察を参照のこと](#)。」（MF-1、MF-2、MF-3 も同様）
- ・「l」：「ET のリスク層別化には、ET 血栓症用国際予後スコア（IPSET-Thrombosis）改訂版を使用するのが望ましい（Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369）。」（ET-1、ET-2、ET-3 も同様）

MF-1

- ・症状ありの経路が変更された：「（インターフェロン α-2b、ペグインターフェロン α-2a またはペグインターフェロン α-2b）またはヒドロキシウレア（症状改善に細胞減少療法が有益と考えられる場合）」

MF-2

脚注：

- ・「k」：「High リスクの PMF 患者には、次世代シーケンシング（NGS）を含む追加の分子マーカーモニタリングが推奨される。」（MF-3 も同様）

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドライン 2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

MF-3

- 8 番目の列：「**進行期 MF/AML**」
- 脚注：
「I」：「参加できる臨床試験がない場合は、別の選択肢を考慮すべきである」が新たに追加された。

MF-4

- 血清 EPO 濃度 ≥ 500 からの下の経路：MF 関連貧血の管理の選択肢として、「**ポマリドミド ± prednisone (カテゴリー3)**」が追加された。

MF-A (1 of 2)

- 「これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では、post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。」が新たに追加された；これは国際予後予測スコアリングシステム (IPSS) に対応している。MF-A (2 of 2) も同様。

MF-B

- 好中球減少の患者における反復感染には、G-CSF または GM-CSF を考慮する。「ただし、G-CSF または GM-CSF の使用に伴って脾破裂が認められていることから、脾腫のある患者には慎重に使用すべきである」が「造血因子製剤による治療」のガイドラインに新たに追加された。
- 7 番目の項目が変更された：血小板増加または白血球増加に対しては、細胞減量療法（例えば、ヒドロキシウレア）を考慮する。PMF の過剰増殖による臨床像（血小板増加または白血球増加）に対しては、細胞減少療法（ヒドロキシウレア）を考慮する。

MPN-D (3 of 4)

- ASXL1/SRSF2/IDH1/2：「これらの「有害な多様体/変異」の少なくとも 1 つの存在は、これらの「有害な多様体/変異」の少なくとも 1 つを示す患者は、年齢、PV に対する IWG 予後予測モデルおよび核型と関係していなかった関係なく（他の多様体/変異または変異なしと比較して）不良な全生存期間と関連する。」

脚注：

- 「次世代シーケンシング (NGS) は、依然として多くの状況で研究ツールとしてのみ使用されている。しかし、特定の状況（例えば、JAK2、MPL、CALR のいずれにも変異がみられない “triple negative”）では、クロン性を確認するために有用となる場合がある。」が新たに追加された。MPN-D (4 of 4) も同様。

MPN-D (4 of 4)

- 「ET 患者における血栓症を予測する IPSET スコアは CALR 変異により変化しない」
- 「これらの「有害な多様体/変異」の少なくとも 1 つの存在は、年齢、PV に対する IWG 予後予測モデルおよび核型と関係なく（他の多様体/変異または変異なしと比較して）不良な全生存期間と関連する。」

MPN-F (1 of 2)

- 「治療開始前と用量が安定するまでの 2~4 週間毎に加え、その後も臨床的に適応となる時点で、血算と白血球分画および尿酸と LDH を含む包括的な生化学検査を行う必要がある。」

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドライン 2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

MPN-G (1 of 2)

- 血管事象の管理に対して「生命を脅かす急性の血栓症または重度の出血がみられる ET 患者では、血小板アフェレーシスが適応となる場合がある」が新たに追加された。

MPN-G (2 of 2)

- 「陣痛が予想される日の約 2 週間前にアスピリンの中止、代わりに LMWH の使用を考慮する。」
- 「妊娠期間中（PV 患者ではヘマトクリットを 45%未満に維持する）および分娩後 6 週間にわたり、低用量アスピリン＋予防的な LMWH 皮下投与によるが推奨されるとともに LMWH（皮下投与）の予防投与を考慮する。」
- 「分娩の 1～2 週間前に低用量アスピリンの中止を考慮する。LMWH は、陣痛が予想される時刻の 12～24 時間前に中止すべきである。LMWH を使用している患者では、分娩前の硬膜外麻酔に備えて投与を中止する最適な時期を判断するために、高リスク妊娠の専門医および産科麻酔科医へのコンサルテーションが推奨される。」
- 「出血または血栓性合併症の既往がない患者では、妊娠の最後の 2 週間で（PV 患者でヘマトクリットを 45%未満に維持する）アスピリンに代えて LMWH を使用し、分娩後 6 週間まで継続することを考慮する。高リスク妊娠の場合または帝王切開を受けた女性であれば、分娩後の LMWH の投与期間を延長できる。」
- 「細胞減量療法が必要な場合は、インターフェロン（インターフェロン α -2b、ペクインターフェロン α -2a およびペクインターフェロン α -2b）を考慮すべきである。妊娠前にヒドロキシウレアが投与されていた患者では、インターフェロンに切り替えるべきである。」

脚注：

- 参考文献が更新された：*Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Rev 2008;22:235-245.*
- 「4」が変更された：
 - ▶ 母体の重大な血栓塞栓性合併症または重大な出血性合併症の既往
 - ▶ 微小循環性障害の既往または遺伝性の血栓性素因が 2 つ以上ある場合
 - ▶ 年齢 35 歳以上
 - ▶ 妊娠中の血小板数 $>1,000 \times 10^9/L$

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査

骨髄増殖性腫瘍
(MPN) が疑わ
れる

- 病歴と診察（触診による脾臓サイズの測定、血栓/出血事象および心血管危険因子の評価を含む）
- 血算と白血球分画
- 尿酸、乳酸脱水素酵素（LDH）および肝機能検査（LFT）を含む生化学検査
- CML を除外するための FISH 法または RT-PCR 法による *BCR-ABL1* 検査；*BCR-ABL1* 陽性の場合は [NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドラインを参照](#)
- 末梢血塗抹検査
- 骨髄穿刺および骨髄生検（トリクローム染色およびレチクリン染色）^{a,b}
- 骨髄染色体検査（骨髄が吸引不能の場合は末梢血）（核型分析±FISH）^{a,b}
- *JAK2* V617F 変異に関する分子遺伝学的検査（末梢血）；陰性であれば *CALR* および *MPL* 変異（ET および MF 患者が対象）ならびに *JAK2* エクソン 12 変異（PV 患者が対象）の検査^c
- MPN Symptom Assessment Form (MPN-SAF) を用いた全身症候の評価^d
- 輸血歴/薬剤使用歴の記録
- 同種造血細胞移植（HCT）を考慮している場合は、ヒト白血球抗原（HLA）型検査^e
- 血清エリスロポエチン（EPO）値測定
- 血清鉄測定
- 一部の患者^fには後天性 von Willebrand 病（VWD）および/または他の凝固障害を評価するための凝固検査
 - ▶ プロトロンビン時間（PT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、フィブリノゲン
 - ▶ 血漿 von Willebrand 因子抗原（VWFA）の測定
 - ▶ von Willebrand リストセチン補因子（VWF:RCo）活性^g

診断
および
リスク層別化

[MPN-2 を参照](#)

^a WHO による原発性骨髄線維症（PMF）の 2016 年版診断基準を参照のこと。（[MPN-A](#) 参照。）

^b WHO による PV および ET の 2016 年版診断基準を参照のこと。（[MPN-B](#) 参照。）

^c 白血病転化の潜在的リスクがある患者を特定することを目的として、他の変異を組み込んだ後モデルが提唱されている。高リスク変異を同定する次世代シーケンシング（NGS）の役割と Mutation-Enhanced IPSS（MIPSS）の使用については、まだほとんど確立されていない。NGS は多くの状況で依然として研究ツールでしかない。しかしながら、特定の状況（例えば、*JAK2*、*MPL*、*CALR* のいずれにも変異がみられない“triple negative”）では、クローン性を確認するために有用となる場合がある。MPN 患者における予後的意義のある体細胞変異の一覧については、[MPN-D を参照のこと](#)。

^d すべての患者に対して MPN Symptom Assessment Form (MPN-SAF) を用いたベースライン時の症状評価（医療機関で行う）が推奨される。[全身症候の評価（MPN-C 1 of 3）を参照のこと](#)。

^e Intermediate-2（INT-2）リスクおよび High リスクのすべての骨髄線維症患者と、血小板数が低値で複雑な細胞遺伝学的所見を認める intermediate-1（INT-1）リスクの骨髄線維症患者に対しては、同種 HCT のための評価が推奨される。原発性骨髄線維症（PMF）患者における同種 HCT に関する意思決定では、「高リスク」変異の同定が参考になる場合がある。[MPN における遺伝子変異の予後的意義（MPN-D）を参照のこと](#)。

^f 高リスクの外科的処置を受ける患者と血小板数が多いか脾腫または原因不明の出血がみられる患者。

^g 特定の状況では、von Willebrand 因子（VWF）抗原、第 VIII 因子活性および VWF 多量体を含めた検査項目の追加が有用となる場合がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

診断^h

リスク層別化

- 原発性骨髄線維症 (PMF) ^{a,i,k}
- Post-PV または post-ET MF ^{i,j,k}

低リスク (MF-1)

Intermediate-1 (INT-1) リスク (MF-2)

Intermediate-2 (INT-2) リスクおよび High リスク (MF-3)

真性多血症 (PV) ^{b,i}

低リスク (PV-1)

高リスク (PV-2)

本態性血小板血症 (ET) ^{b,i,l}

超低リスク/低リスク (ET-1)

中間リスク (ET-2)

高リスク (ET-3)

^a WHOによる原発性骨髄線維症 (PMF) の2016年版診断基準を参照のこと。 (MPN-A) 参照。

^b WHOによるPVおよびETの2016年版診断基準を参照のこと。 (MPN-B) 参照。

^h MPNの診断は、2016年版WHO診断基準に基づき、診察所見と臨床検査、細胞遺伝学的検査および分子遺伝学的検査の結果を総合して判断する必要がある。

ⁱ MF、PVまたはETと診断されたすべての患者について、MPNの管理に長けた専門施設への紹介が強く推奨される。

^j Post-ETまたはpost-PV MFの診断基準を参照のこと。 (MPN-E) 参照。

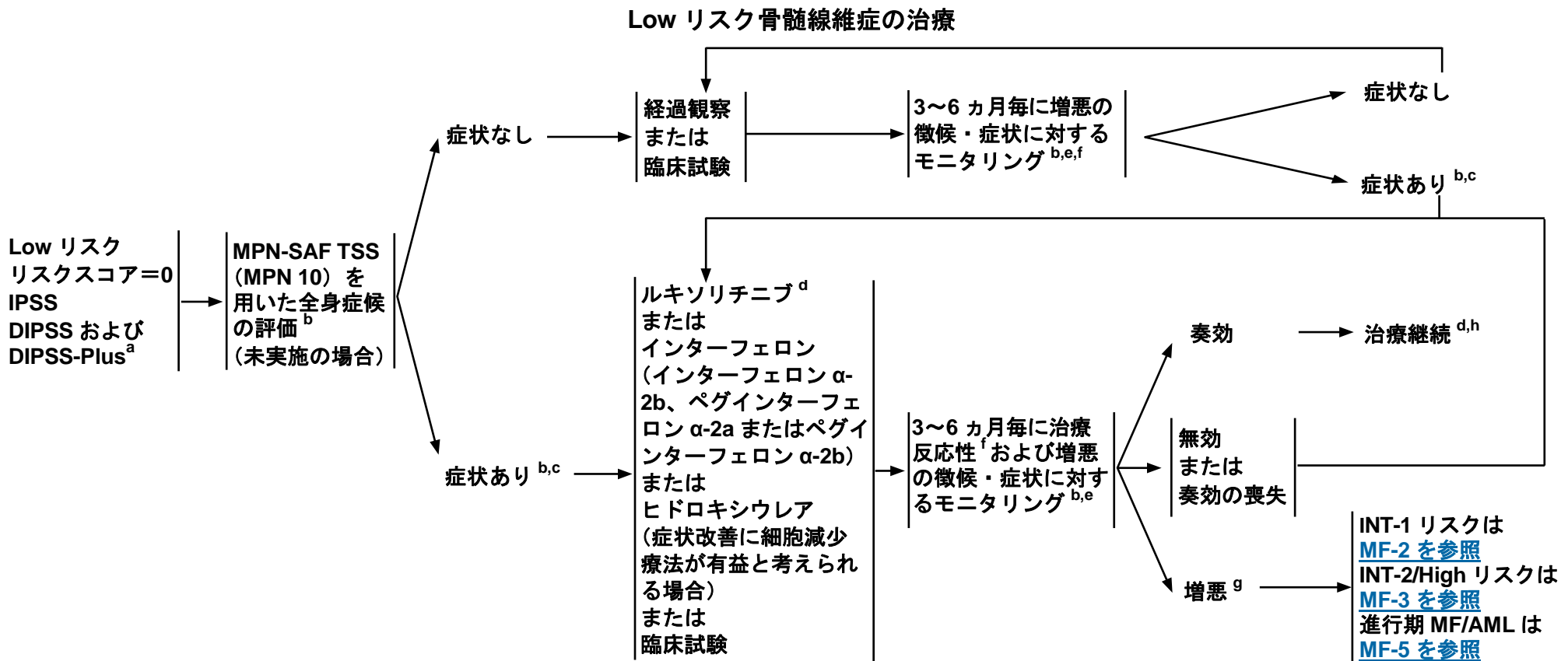
^k 骨髄線維症のリスク層別化には、Dynamic IPSS-Plus (DIPSS-Plus) を使用するのが望まし

ただし、診断時にはIPSSを使用すべきである。核型分析が行えない場合にも、リスク層別化にDIPSSを使用することができる。 骨髄線維症患者のリスク層別化 (MF-A) を参照のこと。 これらのリスク層別化システムはPMF患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床ではpost-PVまたはpost-ET MF患者のリスク層別化に使用されている。Post-PVおよびpost-ET MFのリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。 考察 を参照のこと。

^l ETのリスク層別化には、ET血栓症用国際予後スコア (IPSET-Thrombosis) 改訂版を使用するのが望ましい (Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 骨髄線維症のリスク層別化には、Dynamic IPSS-Plus (DIPSS-Plus) を使用するのが望ましい。ただし、診断時には IPSS を使用すべきである。核型分析が行えない場合にも、リスク層別化に DIPSS を使用することができる。[骨髄線維症患者のリスク層別化 \(MF-A\) を参照のこと](#)。これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。[考察](#)を参照のこと。

^b [全身症候の評価 \(MPN-C 3 of 3\) を参照のこと](#)。

^c [支持療法 \(MF-B\) を参照のこと](#)。

^d [ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項 \(MPN-F\) を参照のこと](#)。

^e 骨髄穿刺および骨髄生検を診断時に加えて臨床的に適応がある場合 (症状の増悪や進行の徴候

が考えられる場合) に施行すべきである。

^f [IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 \(MF-C\) を参照のこと](#)。これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

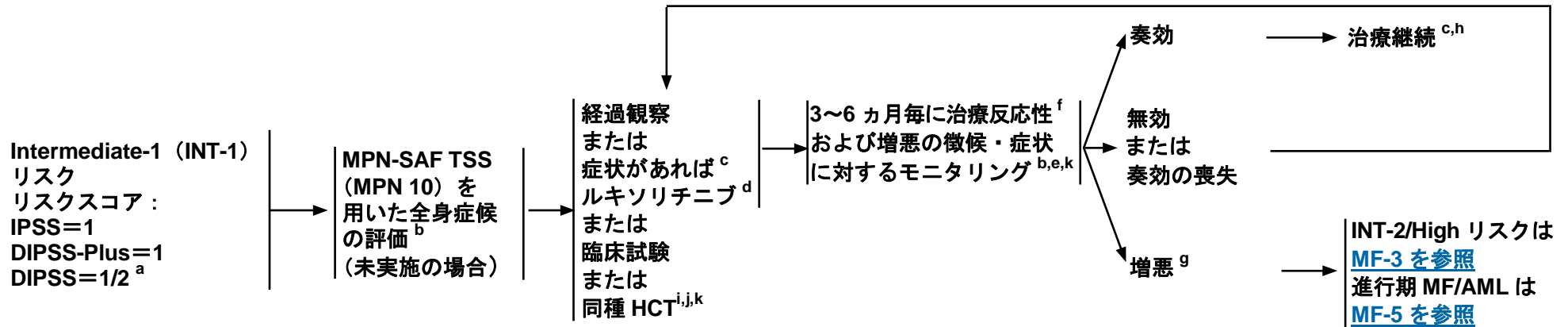
^g Intermediate-1 (INT-1) リスクまたは intermediate-2 (INT-2) リスク/High リスクへの増悪は、[MF-2](#) および [MF-3](#) に示した概要に従って管理すべきである。[移行期または急性転化期の MF または AML への転化については、MF-5 を参照のこと](#)。

^h 臨床的に有益であっても、IWG の 2013 年版治療効果判定基準の閾値に達しない場合もあるため、医師の判断に基づくルキソリチニブの継続が推奨される。[IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 \(MF-C\) を参照のこと](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Intermediate-1 (INT-1) リスク骨髄線維症の治療



^a 骨髄線維症のリスク層別化には、Dynamic IPSS-Plus (DIPSS-Plus) を使用するのが望ましい。ただし、診断時には IPSS を使用すべきである。核型分析が行えない場合にも、リスク層別化に DIPSS を使用することができる。骨髄線維症患者のリスク層別化 (MF-A) を参照のこと。これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。考察を参照のこと。

^b 全身症候の評価 (MPN-C 3 of 3) を参照のこと。

^c 支持療法 (MF-B) を参照のこと。

^d ルキシリチニブの使用に関する特別な考慮事項 (MPN-F) を参照のこと。

^e 骨髄穿刺および骨髄生検を診断時に加えて臨床的に適応がある場合 (症状の増悪や進行の徴候) に施行すべきである。

^f IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 (MF-C) を参照のこと。これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

^g Intermediate-2 (INT-2) リスク/High リスクへの増悪は、MF-3 に示した概要に従って管理すべきである。移行期または急性転化期の MF または AML への転化については、MF-5 を参照のこと。

^h 臨床的に有益であっても、IWG の治療効果判定基準の閾値に達しない場合もあるため、医師の判断に基づくルキシリチニブの継続が推奨される。IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 (MF-C) を参照のこと。

ⁱ Intermediate-2 (INT-2) リスクおよび High リスクのすべての骨髄線維症患者と血小板数が低値であるか複雑な細胞遺伝学的所見を認める intermediate-1 (INT-1) リスクの骨髄線維症患者には、同種 HCT のための評価が推奨される。PMF 患者における同種 HCT に関する意思決定では、「高リスク」変異の同定が参考になる場合がある。MPN における遺伝子変異の予後的意義 (MPN-D) を参照のこと。

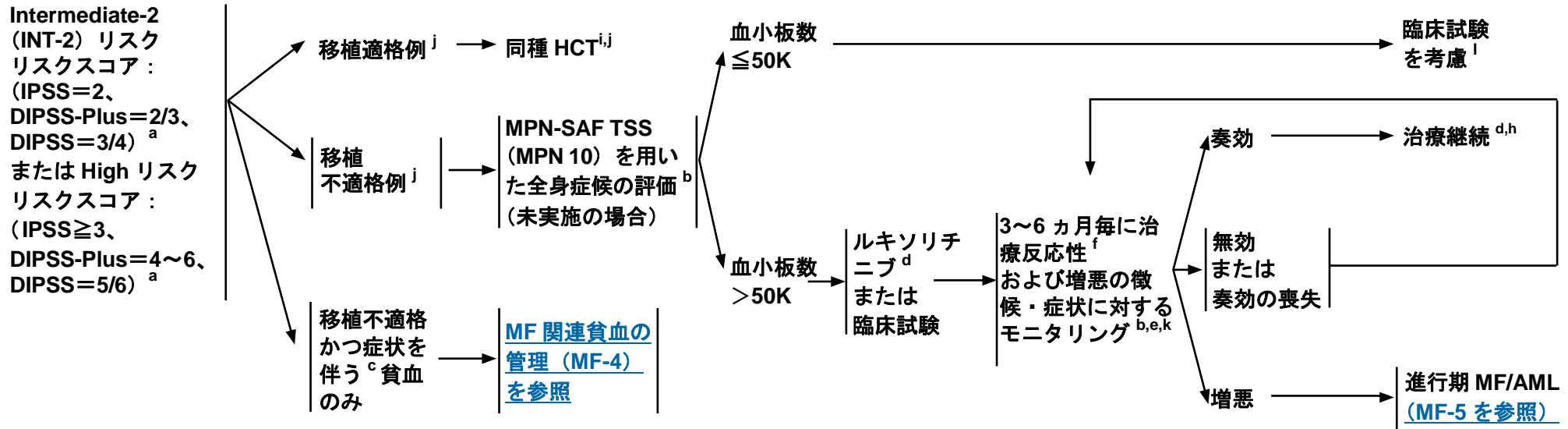
^j 同種 HCT の対象とする患者の選択は、年齢、performance status、重大な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に基づいて判断すべきである。移植は直ちに行ってもよいが、移植に先立ち骨髄中の芽球割合を許容可能な水準まで減少させるために、つなぎ治療を行うことも可能である。

^k High リスクの PMF 患者には、次世代シーケンシング (NGS) を含む追加の分子マーカーモニタリングが推奨される。MPN における遺伝子変異の予後的意義 (MPN-D) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Intermediate-2 (INT-2) リスクまたは High リスク骨髄線維症の治療



^a 骨髄線維症のリスク層別化には、Dynamic IPSS-Plus (DIPSS-Plus) を使用するのが望ましい。ただし、診断時には IPSS を使用すべきである。核型分析が行えない場合にも、リスク層別化に DIPSS を使用することができる。[骨髄線維症患者のリスク層別化 \(MF-A\) を参照のこと。](#)これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。考察を参照のこと。

^b [全身症候の評価 \(MPN-C 3 of 3\) を参照のこと。](#)

^c [支持療法 \(MF-B\) を参照のこと。](#)

^d [ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項 \(MPN-F\) を参照のこと。](#)

^e 骨髄穿刺および骨髄生検を診断時に加えて臨床的に適応がある場合 (症状の増悪や進行の徴候) に施行すべきである。

^f [IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 \(MF-C\) を参照のこと。](#)これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

^h 臨床的に有益であっても、IWG の 2013 年版治療効果判定基準の閾値に達しない場合もある

ため、医師の判断に基づくルキソリチニブの継続が推奨される。[IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 \(MF-C\) を参照のこと。](#)

ⁱ Intermediate-2 (INT-2) リスクおよび High リスクのすべての骨髄線維症患者と血小板数が低値であるか複雑な細胞遺伝学的所見を認める intermediate-1 (INT-1) リスクの骨髄線維症患者には、同種 HCT のための評価が推奨される。[MPN における遺伝子変異の予後的意義 \(MPN-D\) を参照のこと。](#)

^j 同種 HCT の対象とする患者の選択は、年齢、performance status、重大な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に基づいて判断すべきである。移植は直ちに行ってもよいが、移植に先立ち骨髄中の芽球割合を許容可能な水準まで減少させるために、つなぎ治療を行うことも可能である

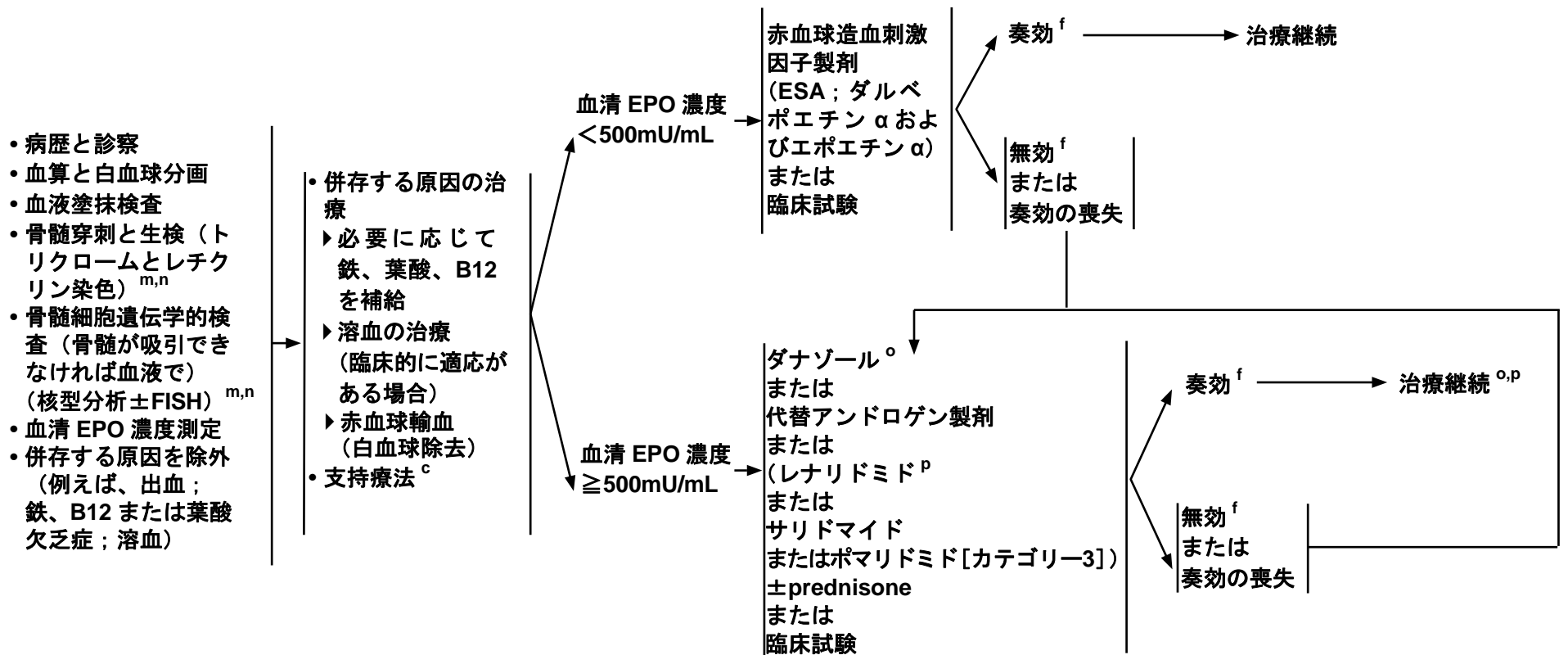
^k High リスクの PMF 患者には、次世代シーケンシング (NGS) を含む追加の分子マーカーモニタリングが推奨される。[MPN における遺伝子変異の予後的意義 \(MPN-D\) を参照のこと。](#)

^l 参加できる臨床試験がない場合は、別の選択肢を考慮すべきである。詳細は考察を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MF 関連貧血の管理



^c 支持療法 (MF-B) を参照のこと。

^f IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準 (MF-C) を参照のこと。これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

^m WHO による原発性骨髄線維症 (PMF) の 2016 年版診断基準を参照のこと。 (MPN-A) 参照。

ⁿ WHO による PV と ET の 2016 年版診断基準を参照のこと。 (MPN-B) 参照。

^o 男性に対する前立腺癌スクリーニングと、肝機能検査値のモニタリングが推奨される。

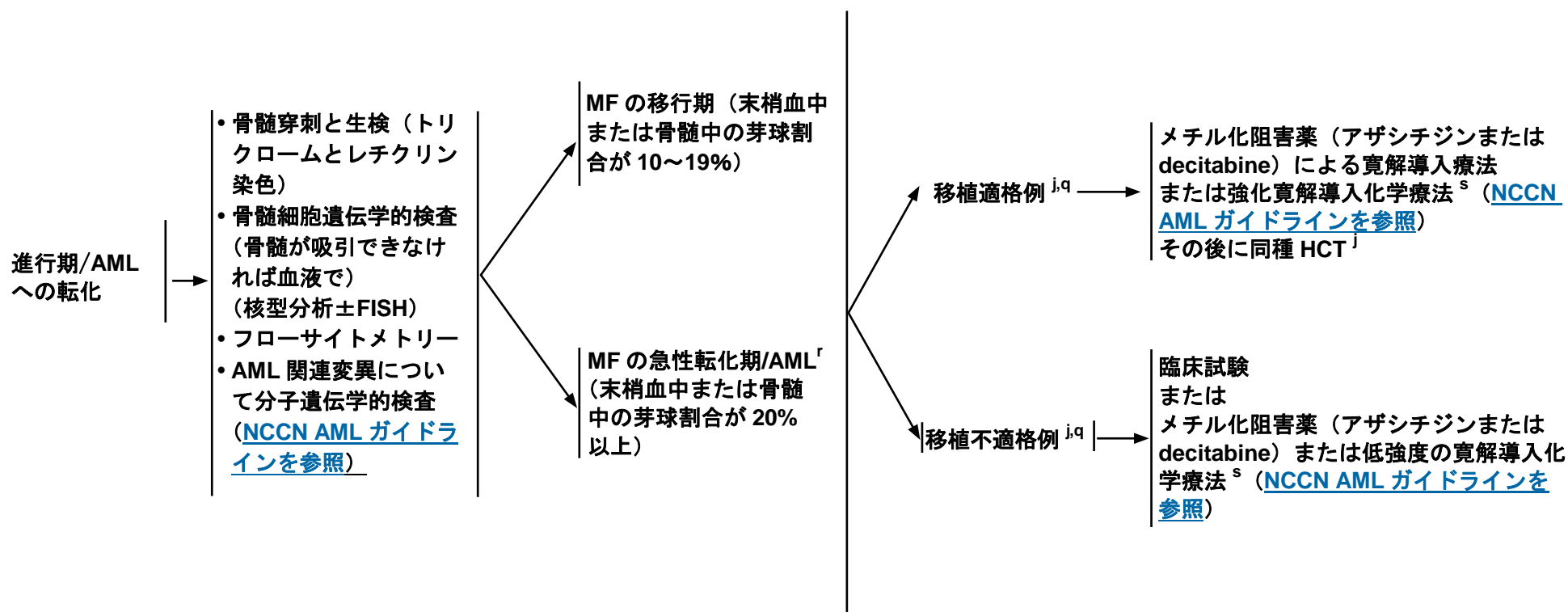
^p del(5q) を有する患者では、レナリドミドでの良好な奏効割合と関連している。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査

治療



^j 同種 HCT の対象とする患者の選択は、年齢、performance status、重大な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に基づいて判断すべきである。移植は直ちに行ってもよいが、移植に先立ち骨髄中の芽球割合を許容可能な水準まで減少させるために、つなぎ治療を行うことも可能である

^q ルキソリチニブは、脾腫や他の疾患関連症状の改善を目的として継続することができる。

[†] WHO 分類では、骨髄中または末梢血中の芽球割合が 20% 以上の場合を急性白血病と定義している。反復性の細胞遺伝学的異常（例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)）を認める患者では、20%未満でも AML の診断が可能である。

^s 腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防を考慮すること。[支持療法（MF-B）を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

骨髄線維症患者のリスク層別化

国際予後予測スコアリングシステム (IPSS) ^{1,2}

予後変数	ポイント	
	0	1
年齢 (歳)	≤65	>65
白血球数 (×10 ⁹ /L)	≤25	>25
ヘモグロビン (g/dL)	≥10	<10
末梢血芽球 (%)	<1	≥1
全身症状 (あり/なし)	なし	あり

リスク群	ポイント
Low	0
Intermediate-1 (INT-1)	1
Intermediate-2 (INT-2)	2
High	≥3

¹ これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。考察を参照のこと。

² Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-2901.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

骨髄線維症患者のリスク層別化¹

Dynamic IPSS (DIPSS)³

予後変数	ポイント		
	0	1	2
年齢 (歳)	≤65	>65	
白血球数 (×10 ⁹ /L)	≤25	>25	
ヘモグロビン (g/dL)	≥10		<10
末梢血芽球 (%)	<1	≥1	
全身症状 (あり/なし)	なし	あり	

リスク群	ポイント
Low	0
Intermediate-1 (INT-1)	1/2
Intermediate-2 (INT-2)	3/4
High	5/6

DIPSS-PLUS⁴

予後変数	ポイント
DIPSS Low リスク	0
DIPSS Intermediate-1 (INT-1) リスク	1
DIPSS Intermediate-2 (INT-2) リスク	2
DIPSS High リスク	3
血小板<100×10 ⁹ /L	1
輸血が必要	1
予後不良の核型*	1

リスク群	ポイント
Low	0
Intermediate-1 (INT-1)	1
Intermediate-2 (INT-2)	2/3
High	4~6

*予後不良の核型：複雑核型もしくは8トリソミー、7/7q-、i(17q)、5/5q-、12p-、inv(3)または11q23再構成を含む異常を1つまたは2つ認める場合

¹ これらのリスク層別化システムは PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化に使用されている。Post-PV および post-ET MF のリスク層別化用として新たな予後予測モデルが開発中である。考察を参照のこと。

³ Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010;115:1703-1708. 以下で入手可能： <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008785>.

⁴ Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29:392-397. 以下で入手可能： <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149668>. www.qxmd.com/calculate/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法

- 輸血
 - ▶ 症状を伴う貧血に対する赤血球輸血；血小板減少による出血または $10,000\text{m}^3$ 未満の血小板数低値に対する血小板輸血。移植適格例では、HLA alloimmunization の予防と、CMV の感染リスクを抑えるために、白血球除去血液製剤を使用する。
- 出血に対して輸血が無効な場合は、抗線溶薬を考慮する。
- Low/intermediate-1 リスクの患者で、20 回を超える輸血を受けたか、フェリチン値が 2500ng/mL を超えている場合は、鉄キレート療法を考慮してもよい。ただし、鉄キレート療法の役割は明確になっていない。
- 繰り返す感染症に対する抗菌薬の予防投与が推奨される。[NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照のこと。脾摘患者では、[IDSA ガイドライン](#) に従って抗菌薬の予防投与を行うべきである。
- ワクチン接種：[NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照のこと。
- 造血因子製剤による治療
 - ▶ ESA：「[MF 関連貧血の管理](#)」(MF-4) を参照のこと。輸血依存性の貧血患者には無効である。
 - ▶ 好中球減少がみられる患者の繰り返す感染症に対しては、G-CSF または GM-CSF を考慮する。ただし、G-CSF または GM-CSF の使用に伴って脾破裂が認められていることから、脾腫のある患者には慎重に使用するべきである。[NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照のこと。
- PMF の過剰増殖による臨床像（血小板増加または白血球増加）に対しては、細胞減少療法（ヒドロキシウレア）を考慮する。
- 進行期 MF または AML への転化に対して寛解導入療法を受ける患者には、腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防を考慮する。
 - ▶ 水分補給および/または利尿薬投与
 - ▶ アロプリノールまたはラスブリカーゼによる高尿酸血症の管理を考慮すべきである。
 - ▶ 芽球数が急増し、尿酸値が高く、腎機能障害の所見を認める患者では、最初の治療としてラスブリカーゼを考慮すべきである。
- 心血管危険因子（例えば、喫煙、食事、運動、血栓症および出血の危険因子）の同定と抑制のための評価を目的として、ベースライン時と疾患の経過全体を通してカウンセリングを実施する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

IWG-MRT と ELN による骨髄線維症 (MF) の 2013 年版治療効果判定基準^{1,2}

効果判定カテゴリー	必須基準 (いずれのカテゴリーでも、奏効と判定するには、改善が 12 週間以上持続しなければならない)	
CR	<p><u>骨髄^a</u> :</p> 年齢調整後の細胞密度が正常 ; 芽球 < 5% ; 骨髄の線維化が grade 1 以下 ^b <p>かつ</p> <p><u>末梢血</u> :</p> ヘモグロビン $\geq 10\text{g/dL}$ かつ < 正常上限 (UNL) ; 好中球数 $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ かつ < UNL ; 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ かつ < UNL ; 未熟な骨髄系細胞 ^c < 2%	<p><u>臨床</u> :</p> 疾患症状の消失 ; 脾臓および肝臓を触知しない ; 髄外造血の所見なし
PR	<p><u>末梢血</u> :</p> ヘモグロビン $\geq 10\text{g/dL}$ かつ < UNL ; 好中球数 $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ かつ < UNL ; 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ かつ < UNL ; 未熟な骨髄系細胞 ^c < 2% <p>または</p> <p><u>骨髄^a</u> :</p> 年齢調整後の細胞密度が正常 ; 芽球 < 5% ; 骨髄の線維化が grade 1 以下 ^b <p>かつ</p> <p><u>末梢血</u> :</p> ヘモグロビン $\geq 8.5 \sim < 10\text{g/dL}$ かつ < UNL ; 好中球数 $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ かつ < UNL ; 血小板数 $\geq 50 \sim < 100 \times 10^9/\text{L}$ かつ UNL ; 未熟な骨髄系細胞 ^c < 2%	<p><u>臨床</u> :</p> 疾患症状の消失 ; 脾臓および肝臓を触知しない ; 髄外造血の所見なし <p>脚注は MF-C 3 of 3 を参照</p>

¹ Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122(8):1395-1398.

² これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

IWG-MRT と ELN による骨髄線維症 (MF) の 2013 年版治療効果判定基準^{1,2}

効果判定カテゴリー	必須基準 (すべての効果判定カテゴリーで、奏効として判定するには、効果が 12 週間以上持続しなければならない)
進行 (progressive disease) ^j	左肋骨下縁で 5cm 以上触知可能な脾腫が新たに出現、またはベースライン時の大きさが 5~10cm の脾腫について、左肋骨下縁で 100%以上増大、またはベースライン時の大きさが 10cm を超える脾腫について、左肋骨下縁で 50%以上増大、または骨髄中の芽球割合が 20%以上となり白血病転化をきたした、または末梢血芽球割合が 20%以上、芽球数が $1 \times 10^9/L$ 以上の状態が 2 週間以上持続
安定 (stable disease)	上記の効果判定カテゴリーのいずれにも該当しない
再発 (relapse)	完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR) または臨床的改善 (CI) の達成後に、少なくとも信頼にたる期間 (CI) 基準を満たさなくなった、または anemia response が喪失した状態が 1 カ月以上持続している または spleen response の喪失の状態が 1 カ月以上持続している
臨床的改善 (clinical improvement : CI)	Anemia response、spleen response または symptoms response を達成し、かつ進行が認められておらず、貧血、血小板減少、好中球減少の重症化もみられない ^d
anemia response	輸血依存性ではない患者：ヘモグロビン値が 2.0g/dL 以上増加した ^e 輸血依存性の患者：輸血依存性が解消された ^f
spleen response ^g	ベースライン時に左肋骨下縁で 5~10cm 触知可能であった脾腫が触知不能になった ^h 、またはベースライン時に左肋骨下縁で 10cm 超触知可能であった脾腫が 50%以上縮小した ^h ベースライン時に左肋骨下縁で 5cm 未満触知可能であった脾腫の場合は、spleen response に該当しない Spleen response には、MRI または CT 画像により脾臓体積の 35%以上縮小の確認が必要である。
symptoms response	MPN-SAF TSS で 50%以上減少 ⁱ

治療による細胞遺伝学および分子遺伝学的変化の評価に関する推奨

細胞遺伝学的寛解 (cytogenetic remission)	細胞遺伝学的奏効の評価には 10 個以上の分裂中期細胞を分析する必要がある、6 カ月以内に再検査を行って確認することが求められる CR：既存の異常が完全に消失した PR：異常な分裂中期細胞が 50%以上減少した (部分奏効はベースライン時に異常な分裂中期細胞が 10 個以上認められた患者のみに適用される)
分子遺伝学的寛解 (molecular remission)	分子遺伝学的奏効の評価は末梢血顆粒球を用いて分析する必要がある、6 カ月以内に再検査を行って確認することが求められる CR：既存の異常が完全に消失した PR：allele burden が 50%以上減少した (部分奏効はベースライン時に変異の allele burden が 20%以上であった患者のみに適用される) 脚注は MF-C 3 of 3 を参照
細胞/分子遺伝学的再発 (cytogenetic/molecular relapse)	既存の細胞遺伝学的または分子遺伝学的異常が再び出現し、再検査で確認された

¹ Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122(8):1395-1398.

² これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

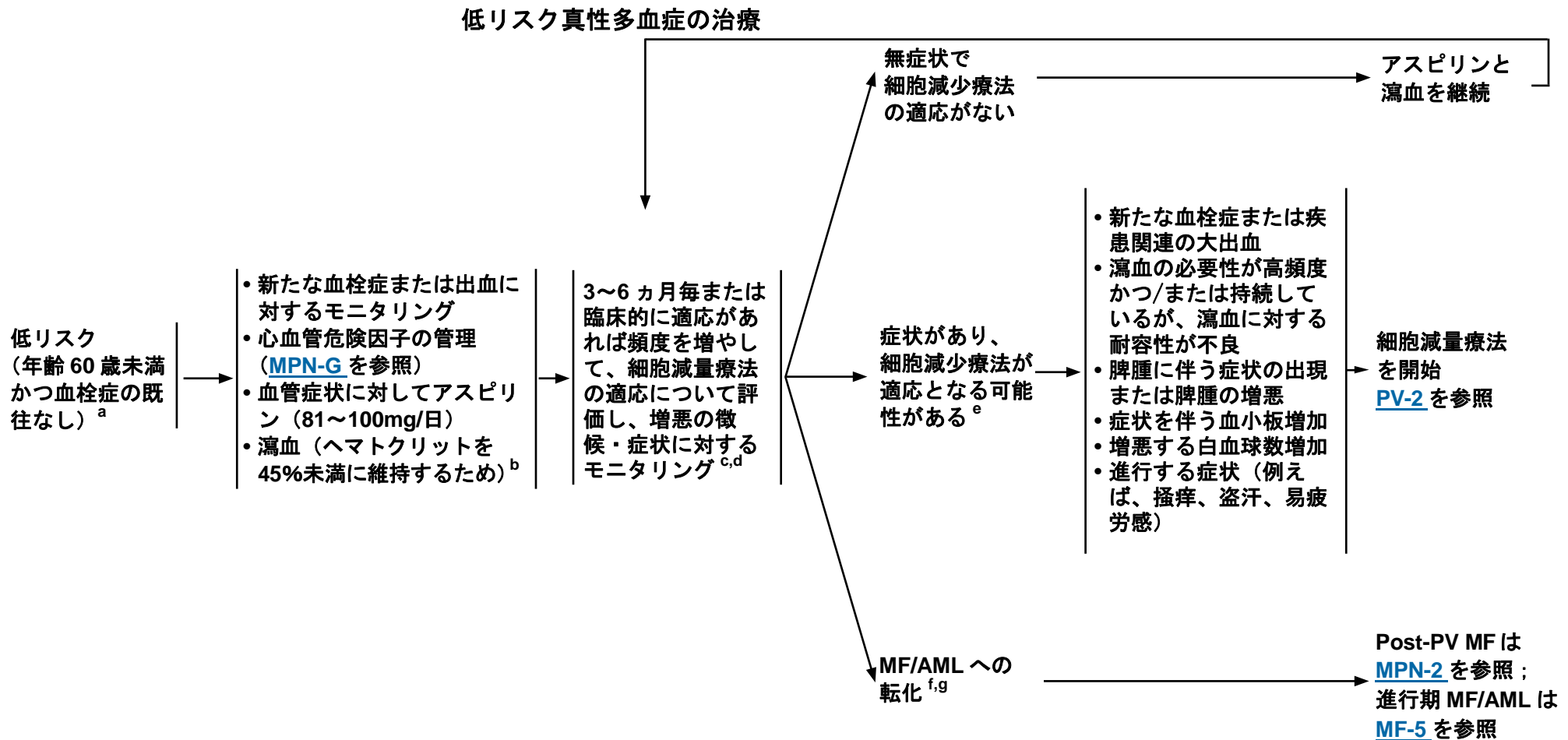
[続く](#)

脚注

- ^a ベースラインおよび治療後の骨髄標本のスライドは、中央評価プロセスにより 1 回で解釈すること。CR の判定に細胞遺伝学および分子遺伝学的奏効は必要ない。
- ^b 骨髄の線維化の grade 判定は、欧州の分類に従う (Thiele et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005;90:1128.)。CR 骨髄のコンセンサスに基づく定義は、他の基準をすべて (白赤芽球症の消失を含む) 満たす患者にのみ適用すべきことが強調されている。組織学的完全寛解を示す所見が何かについてワーキンググループがコンセンサスを得ることが特に困難であったという点にも留意すべきである。
- ^c 未熟な骨髄系細胞は、芽球+前骨髄球+骨髄球+後骨髄球+有核赤血球からなる。脾摘患者では、未熟な骨髄系細胞が 5%未満でも許容される。
- ^d Anemia response、spleen response および進行の定義を参照のこと。貧血の重症化は、輸血依存性が新たに発生した場合か、ヘモグロビン値の治療前ベースラインからの 20g/dL 以上の低下が 12 週間以上持続している場合である。血小板減少または好中球減少の重症化は、有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) 第 4.0 版に従い、血小板数および好中球数の治療前ベースライン値からの 2 grade の低下と定義される。さらに、CI の判定には、血小板数 $25,000 \times 10^9/L$ 以上かつ好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 以上が最低の要件となる。
- ^e ベースライン時のヘモグロビン値が 10g/dL 未満の患者にのみ適用可能である。試験登録時点で輸血依存性の厳格な基準 (以下を参照) を満たさないが、過去 1 ヶ月以内に輸血を受けた患者については、輸血前のヘモグロビン値をベースライン値として用いるべきである。
- ^f 試験登録前の輸血依存性は、出血と治療による貧血がみられない状況での 85g/dL 未満のヘモグロビン低値に対する濃厚赤血球 (PRBC) 6 単位以上の輸血を試験登録前 12 週間以内に行った場合と定義される。さらに、直近の輸血を試験登録前 28 日以内に受けていなければならない。輸血依存性の患者で奏効と判定するには、治療期間中に 12 週間連続 (“rolling”) で PRBC 輸血を受けていないことが条件であり、さらにヘモグロビン値 85g/dL 以上という条件も課される。
- ^g 脾摘患者では、同様の計測手法を用いて触知可能な肝腫大が代用できる。
- ^h 脾臓または肝臓の奏効は、画像検査で確認する必要がある。MRI または CT による評価で脾臓体積の 35% 以上の縮小を認める必要がある。さらに、MRI または CT による脾臓または肝臓体積の 35% 以上の縮小は、身体診察で報告される所見にかかわらず、奏効とみなされる。
- ⁱ 症状は MPN-SAF TSS により評価する。MPN-SAF TSS は患者自身により評価されるものであり、評価項目としては易疲労感、集中力、早期満腹感、不動状態、盗汗、掻痒、骨痛、腹部不快感、体重減少、発熱がある。各項目で 0 点 (なし/これ以上ないほど最高) から 10 点 (想像できる範囲で最悪/これ以上ないほど最低) までの採点を行う。個々のスコアを合計した値 (範囲: 0~100 点) が MPN-SAF TSS となる。Symptoms response と判定するには、MPN-SAF TSS が 50% 以上低下する必要がある。
- ^j 脾腫に関する進行の判定には、MRI または CT により脾臓体積のベースライン値から 25% 以上の増加を確認する必要がある。身体診察と画像検査のどちらもベースライン値は治療前ベースラインの測定値を指し、治療後の測定値ではない。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^a 細胞減量療法は、初回治療として推奨されない。

^b ヘマトクリット 45%未満という基準は、CYTOPV 試験 (Marchioli R et al. N Engl J Med 2013;368(1):22-33) のデータに基づいている。これより低いヘマトクリットのカットオフ値が適切となる状況もあるため、個別に判断すべきである。例えば、女性または症状増悪には 42% など)。

^c [全身症候の評価 \(MPN-C 3 of 3\) を参照のこと。](#)

^d 細胞減量療法の開始前に骨髄線維症への増悪を除外するために骨髄穿刺および骨髄生検を施行

すべきである。

^e Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

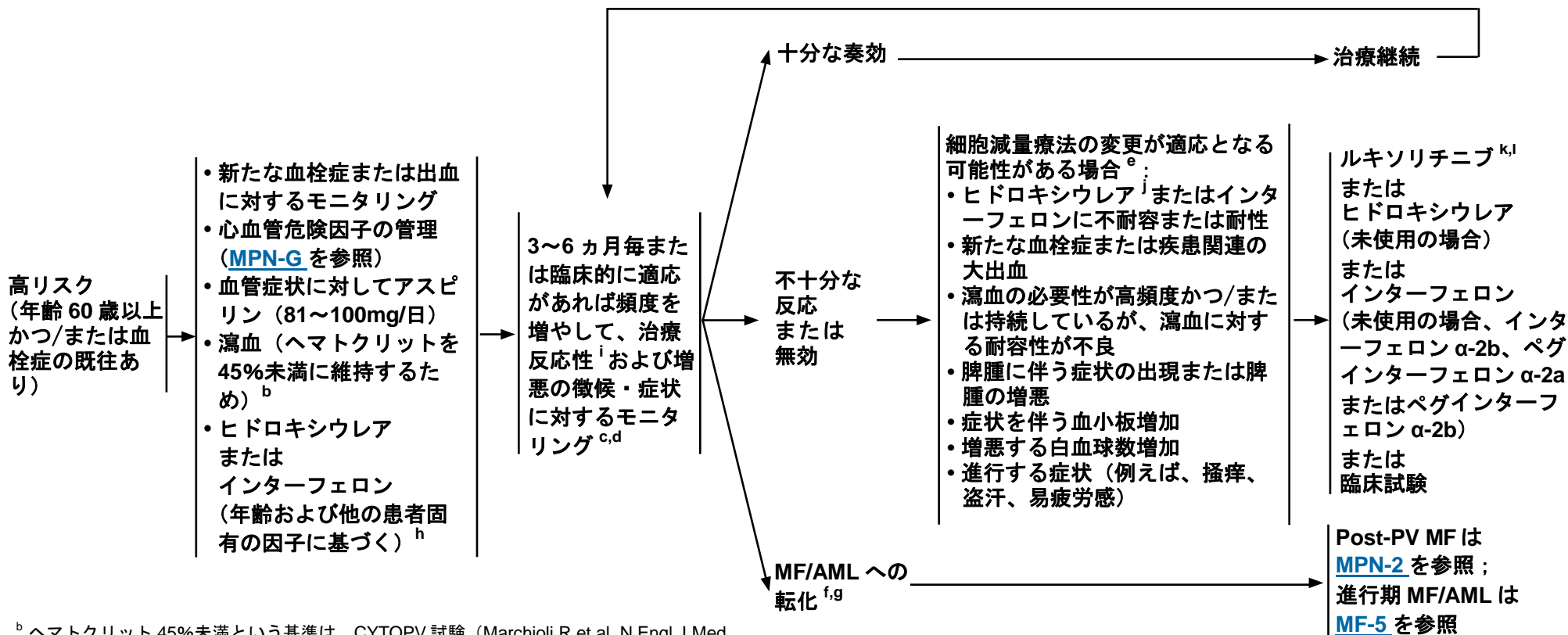
^f Post-ET または post-PV MF の診断基準を参照のこと。 [\(MPN-E\) 参照。](#)

^g WHO 分類では、骨髄中または血中の芽球割合が 20%以上の場合を急性白血病と定義している。Recurrent cytogenetic abnormalities (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を認める患者では、20%未満でも AML の診断が可能である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

高リスクの真性多血症の治療



^b ヘマトクリット 45%未満という基準は、CYTOPV 試験 (Marchioli R et al. N Engl J Med 2013;368(1):22-33) のデータに基づいている。これより低いヘマトクリットのカットオフ値が適切となる状況もあるため、個別に判断すべきである。例えば、女性または症状増悪には 42%など)。

^c 全身症候の評価 (MPN-C 3 of 3) を参照のこと。

^d 細胞減量療法の開始前に骨髄線維症への増悪を除外するために骨髄穿刺および骨髄生検を施行すべきである。

^e Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

^f Post-ET または post-PV MF の診断基準を参照のこと。 (MPN-E) 参照。

^g WHO 分類では、骨髄中または血中の芽球割合が 20%以上として急性白血病を定義している。Recurrent cytogenetic abnormalities (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を認める患者

では、20%未満でも AML の診断が可能である。)

^h 若年の患者、細胞減量療法が必要な妊娠中の患者、または細胞減少療法が必要だがヒドロキシウレアの使用を保留している患者では、インターフェロン α-2b、ペグインターフェロン α-2a またはペグインターフェロン α-2b を考慮することができる。

ⁱ IWG-MRT と ELN による PV の 2013 年版治療効果判定基準 (PV-A) を参照のこと。これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

^j ヒドロキシウレアに対する不耐容/耐性の定義 (MPN-H) を参照のこと。

^k ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項 (MPN-F) を参照のこと。

^l ルキソリチニブは、ヒドロキシウレアに対する反応が不十分または不耐容の PV 患者の治療を適応として FDA により承認された。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

IWG-MRT と ELN による真性多血症 (PV) の 2013 年版治療効果判定基準^{1,2}

完全寛解	
A	触知可能な肝脾腫を含む疾患関連症状の持続的*な消失、大幅な症状改善†、かつ
B	持続的*な末梢血球数の寛解（瀉血なしでヘマトクリットが 45%未満；血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球数 $< 10 \times 10^9/L$ の場合と定義）、かつ
C	進行がみられず、出血および血栓事象もみられない、かつ
D	骨髄の組織学的寛解（年齢調節後の細胞密度が正常で、3 血球系統の過形成が消失し、grade 1 を超えるレチクリンの線維化を認めない場合と定義）
部分寛解	
A	触知可能な肝脾腫を含む疾患関連症状の持続的*な消失、大幅な症状改善†、かつ
B	持続的*な末梢血球数の寛解（瀉血なしでヘマトクリットが 45%未満；血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球数 $< 10 \times 10^9/L$ の場合と定義）*、かつ
C	進行がみられず、出血および血栓事象もみられない、かつ
D	骨髄の組織学的寛解がみられない（3 血球系統の過形成の持続として定義）
無効	改善がみられても、部分寛解の基準を満たさない
進行	PV 後骨髄線維症、骨髄異形成症候群または急性白血病への転化

WBC：白血球数

*12 週間以上持続する場合

†MPN-SAF TSS で大幅な症状改善（10 ポイント以上の低下）

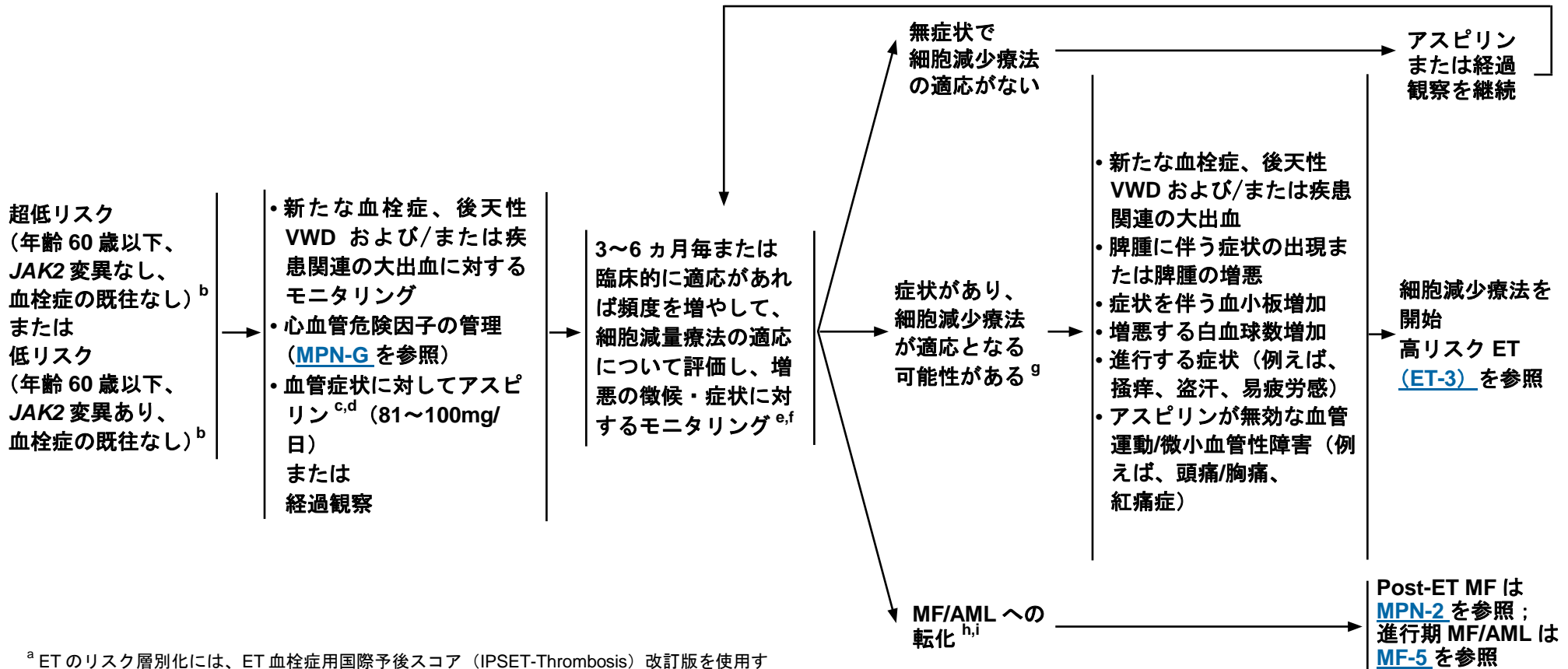
¹Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood 2013;121(23):4778-4781.

²これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

超低リスクまたは低リスク本態性血小板血症の治療^a



^a ET のリスク層別化には、ET 血栓症用国際予後スコア (IPSET-Thrombosis) 改訂版を使用するのが望ましい (Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369)。

^b 細胞減少療法は、初回治療として推奨されない。

^c 後天性 VWD 患者ではアスピリンは慎重に使用すべきである。臨床的に適応がある一部の患者には、高用量アスピリンが適切となる場合がある。高用量アスピリンのリスクとベネフィットを、血管運動症状の有無と出血リスクに基づき比較しなければならない。

^d 最近の後方視的解析 (Alvarez-Larran et al. Haematologica 2016;101(8):926-31) の報告によると、低リスクの *CALR* 変異を伴う ET 患者では、低用量アスピリンの使用は有益とならない可能性が示唆されている。しかしながら、この患者集団でアスピリンの中断を推奨するだけの十分なエビデンスは現時点で得られていない。

^e 全身症候の評価 ([MPN-C 3 of 3](#)) を参照のこと。

^f 細胞減少療法の開始前に骨髄線維症への増悪を除外するために骨髄穿刺および骨髄生検を施行すべきである。

^g Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

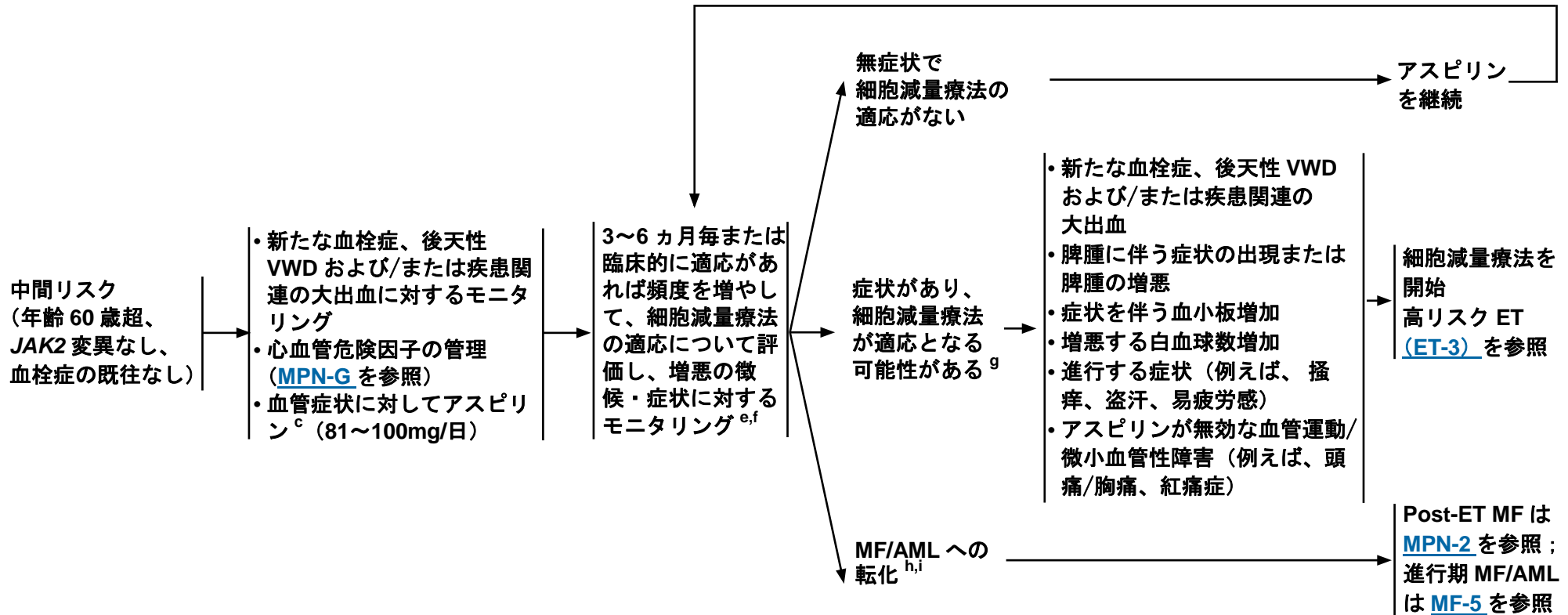
^h Post-ET または post-PV MF の診断基準を参照のこと。 ([MPN-E](#)) 参照。

ⁱ WHO 分類では、骨髄中または血中の芽球割合が 20% 以上の場合を急性白血病と定義している。Recurrent cytogenetic abnormalities (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を認める患者では、20%未満でも AML の診断が可能である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

中間リスク本態性血小板血症の治療^a



^a ET のリスク層別化には、ET 血栓症用国際予後スコア (IPSET-Thrombosis) 改訂版を使用するのが望ましい (Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369)。

^c 後天性 VWD 患者ではアスピリンは慎重に使用すべきである。臨床的に適応がある一部の患者には、高用量アスピリンが適切となる場合がある。高用量アスピリンのリスクとベネフィットを、血管運動症状の有無と出血リスクに基づき比較しなければならない。

^e 全身症候の評価 (MPN-C 3 of 3) を参照のこと。

^f 細胞減量療法の開始前に骨髄線維症への増悪を除外するために骨髄穿刺および骨髄生検を施行すべきである。

^g Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

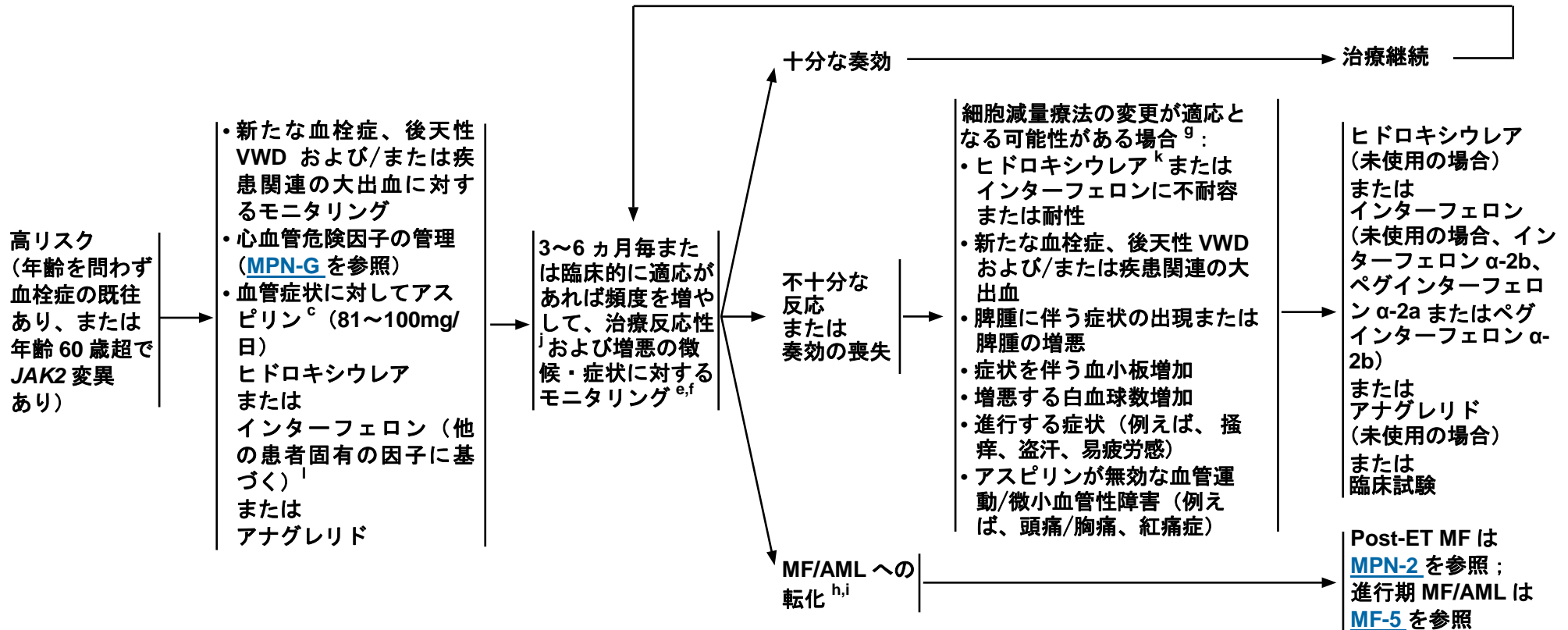
^h Post-ET または post-PV MF の診断基準を参照のこと。 (MPN-E) 参照。

ⁱ WHO 分類では、骨髄中または血中の芽球割合が 20% 以上の場合を急性白血病と定義している。Recurrent cytogenetic abnormalities (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を認める患者では、20%未満でも AML の診断が可能である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

高リスク本態性血小板血症の治療^a



^a ET のリスク層別化には、ET 血栓症用国際予後スコア (IPSET-Thrombosis) 改訂版を使用するのが望ましい (Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369)。

^c 後天性 VWD 患者ではアスピリンは慎重に使用すべきである。臨床的に適応がある一部の患者には、高用量アスピリンが適切となる場合がある。高用量アスピリンのリスクとベネフィットを、血管運動症状の有無と出血リスクに基づき比較しなければならない。

^e 全身症候の評価 (MPN-C 3 of 3) を参照のこと。

^f 細胞減量療法の開始前に骨髄線維症への増悪を除外するために骨髄穿刺および骨髄生検を施行すべきである。

^g Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

^h Post-ET または post-PV MF の診断基準を参照のこと。 (MPN-E) 参照。

ⁱ WHO 分類では、骨髄中または血中の芽球割合が 20% 以上の場合を急性白血病と定義している。Recurrent cytogenetic abnormalities (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を認める患者では、20%未満でも AML の診断が可能である。

^j IWG-MRT と ELN による ET の 2013 年版治療効果判定基準 (ET-A) を参照のこと。これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

^k ヒドロキシウレアに対する不耐容/耐性の定義 (MPN-H) を参照のこと。

^l 若年の患者、細胞減量療法が必要な妊娠中の患者、または細胞減少療法が必要だがヒドロキシウレアの使用を保留している患者では、インターフェロン α-2b、ペグインターフェロン α-2a またはペグインターフェロン α-2b を考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

IWG-MRT と ELN による本態性血小板血症 (ET) の 2013 年版治療効果判定基準^{1,2}

完全寛解	
A	触知可能な肝脾腫を含む疾患関連症状の持続的*な消失、大幅な症状改善†、かつ
B	持続的*な末梢血球数の寛解 (血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、WBC $< 10 \times 10^9/L$ 、白赤芽球症なしの場合と定義)、かつ
C	進行の徴候がみられず、出血および血栓事象もみられない、かつ
D	骨髄の組織学的寛解 (巨核球過形成が消失し、grade 1 を超えるレチクリンの線維化を認めない場合と定義)
部分寛解	
A	触知可能な肝脾腫を含む疾患関連症状の持続的*な消失、大幅な症状改善、かつ
B	末梢血球数の持続的*な回復 (血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球数 $< 10 \times 10^9/L$ 、白赤芽球症なしの場合と定義)*、かつ
C	進行の徴候がみられず、出血および血栓事象もみられない、かつ
D	骨髄の組織学的寛解がみられない (巨核球過形成の持続として定義)
無効	改善がみられても、部分寛解の基準を満たさない
進行	PV、ET 後骨髄線維症、骨髄異形成症候群または急性白血病への転化

WBC : 白血球数

*12 週間以上持続する場合

†MPN-SAF TSS で大幅な症状改善 (10 ポイント以上の低下)

¹ Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood 2013;121(23):4778-4781.

² これらの効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として開発されたものである。そのため臨床的に有益であっても、IWG-MRT の効果判定基準の閾値に達しない場合がある。治療効果の判定は、疾患関連症状の改善に基づき医師の判断で行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO 分類による原発性骨髄線維症の 2016 年版診断基準¹

WHO 分類による prePMF（前線維化期 PMF）の基準
（prePMF の診断には、以下に示す 3 つの大基準すべてと小基準の少なくとも 1 つを満たす必要がある）

- 大基準

- ▶ 年齢調整後の骨髄細胞密度の増加と顆粒球増殖のほか、しばしば赤血球造血の低下を伴って巨核球の増殖および異形成を認めるが、grade 1 を超えるレチクリンの線維化²は認めない
- ▶ BCR-ABL1 陽性 CML、PV、ET、骨髄異形成症候群、その他の骨髄系腫瘍の WHO 基準を満たさない
- ▶ JAK2、CALR、MPL のいずれかに変異がみられる、またはこれらの変異がない場合は他のクローン性マーカー³が認められる、または軽度の反応性の骨髄レチクリン線維化⁴ではない

- 小基準

- ▶ 以下のうち少なくとも 1 つが認められ、2 回連続の測定で確認された場合：
 - ◇ 併存症に起因しない貧血
 - ◇ 白血球増加 $\geq 11 \times 10^9/L$
 - ◇ 触知可能な脾腫
 - ◇ 施設基準範囲の正常上限を上回る LDH 増加

WHO 分類による overt PMF（線維化期 PMF）の基準
（overt PMF の診断には、以下に示す 3 つの大基準すべてと小基準の少なくとも 1 つを満たす必要がある）

- 大基準

- ▶ Grade 2/3 のレチクリンおよび/またはコラーゲン線維症を伴う巨核球の増殖および異形成の存在²
- ▶ ET、PV、BCR-ABL1 陽性 CML、骨髄異形成症候群、その他の骨髄系腫瘍の WHO 分類診断基準を満たさない
- ▶ JAK2、CALR、MPL のいずれかに変異がみられる、またはこれらの変異がない場合は他のクローン性マーカー³が認められる、または反応性の骨髄線維症⁵ではない

- 小基準

- ▶ 以下のうち少なくとも 1 つが認められ、2 回連続の測定で確認された場合：
 - ◇ 併存症に起因しない貧血
 - ◇ 白血球増加 $\geq 11 \times 10^9/L$
 - ◇ 触知可能な脾腫
 - ◇ 施設基準範囲の正常上限を上回る LDH 増加
 - ◇ 白赤芽球症

¹ Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

² WHO による骨髄線維症の 2016 年版 grade 分類（MPN-A 2 of 2）を参照のこと。

³ これらの 3 つの主要なクローン性変異がいずれも認められない状況では、最も頻度の高い随伴変異（例えば、ASXL1、EZH2、TET2、IDH1/IDH2、SRSF2、SF3B1）の検索が本疾患のクローン性を判定する助けとなる。

⁴ 感染症、自己免疫疾患または他の慢性炎症性疾患、有毛細胞白血病または他のリンパ系腫瘍、転移性悪性腫瘍もしくは toxic（chronic）myelopathy に起因する軽度（grade 1）のレチクリン線維化。

⁵ 感染症、自己免疫疾患または他の慢性炎症性疾患、有毛細胞白血病または他のリンパ系腫瘍、転移性悪性腫瘍もしくは toxic（chronic）myelopathy に起因する骨髄線維症。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO 分類による原発性骨髓線維症の 2016 年版診断基準¹

WHO 分類による骨髓線維症の 2016 年版 grade 分類

WHO 分類による骨髓線維症の grade 分類

- MF-0
 - ▶ 線状のレチクリン線維が散在し、交差 (crossover) を認めず、正常骨髓に相当する
- MF-1
 - ▶ 多くの交差を認める粗い網状のレチクリン線維が特に血管周囲にみられる
- MF-2
 - ▶ 交差を広範囲に認め、ときにほぼコラーゲンと一致する太い束状の線維が限局性にみられるレチクリン線維が、びまん性かつ高密度に増加しており、かつ/または、限局性の骨硬化症を伴う*
- MF-3
 - ▶ 交差を広範囲に認め、コラーゲンと一致する太い束状の線維がみられるびまん性かつ高密度のレチクリン線維が、びまん性かつ高密度に増加しており、通常は骨硬化症を伴う*

¹ Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

* MF-2 または MF-3 では、トリクローム染色の追加が推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO 分類による真性多血症および本態性血小板血症の 2016 年版診断基準¹

真性多血症 (PV)

[診断を下すには、3つの大基準をすべて満たすか、最初の2つの大基準と小基準を満たす必要がある²]

• 大基準

▶ ヘモグロビン > 16.5g/dL (男性)、> 16.0g/dL (女性)

または

▶ ヘマトクリット > 49% (男性)、> 48% (女性)

または

▶ 赤血球量 (RCM) 増加³

▶ 骨髄生検で年齢に比し細胞密度の増加を認め、赤血球、顆粒球および巨核球の著明な増殖を含む3血球系統の増殖 (汎骨髄症 [panmyelosis]) とともに、多形性の成熟した巨核球 (大きさが異なる) を認める

▶ JAK2 V617F または JAK2 エクソン 12 変異の存在

• 小基準

▶ 血清 EPO 値が正常下限未満

本態性血小板血症 (ET)

[診断を下すには、4つの大基準をすべて満たすか、最初の3つの大基準と小基準を満たす必要がある]

• 大基準

▶ 血小板数 $\geq 450 \times 10^9/L$

▶ 骨髄生検で巨核球系統主体の増殖を認め、過分葉核を有する巨大化した成熟巨核球数の増加を伴う。好中球造血または赤血球造血に著明な増加および左方移動を認めず、ごくまれにレチクリン線維の軽度 (grade 1) 増加を認める。

▶ BCR-ABL1 陽性 CML、PV、PMF、骨髄異形成症候群、その他の骨髄系腫瘍について、WHO 基準を満たさない

▶ JAK2、CALR または MPL 変異の存在

• 小基準

▶ クローン性マーカーが存在、または反応性血小板増加の所見がみられない

¹ Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

² 3番目の大基準と小基準を満たす場合、男性でヘモグロビン > 18.5g/dL (ヘマトクリット > 55.5%) または女性でヘモグロビン > 16.5g/dL (ヘマトクリット > 49.5%) の絶対的な赤血球増加が持続している症例では、2番目の基準 (骨髄生検) は必ずしも必要ではない。ただし、初期の骨髄線維症 (患者の最大 20% に存在) は骨髄生検によってのみ検出でき、この所見により、線維化期 (overt) 骨髄線維症 (post-PV MF) へのより急速な増悪を予測できることがある。

³ 予想される平均正常値を 25% 以上超える増加。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身症候の評価

- すべての患者に対してベースライン時の症状評価（医療機関で行う）と治療過程での症状経過（安定、改善、悪化）のモニタリングが推奨される。
- ベースライン時の全身症候の評価には、Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) が推奨される ([MPN-C 2 of 3 を参照](#))。
- IWG-MRT と ELN による MF の 2013 年版治療効果判定基準では、治療過程での症状経過のモニタリングに MPN-SAF Total Symptom Score (MPN-SAF TSS ; MPN 10) の使用を推奨している ([MPN-C 3 of 3 を参照](#))。
- MPN-SAF TSS は患者自身が評価する。各項目について 0 点（なし/これ以上ないほど良好）から 10 点（想像できる範囲で最悪/これ以上ないほど最悪）までの採点を行う。個々のスコアを合計した値（範囲：0～100 点）が MPN-SAF TSS となる。
- Symptoms response と判定するには、MPN-SAF TSS が 50%以上低下する必要がある。ただし、50%未満の症状改善でも、臨床的に意味があるとみなされ、ルキソリチニブの継続が妥当となる場合がある。
- 症状の程度に変化があれば、増悪の徴候である可能性がある。そのため、症状の程度に変化を認めた場合は、治療の有効性および/または疾患の状態を速やかに評価すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)¹

(ベースライン時の全身症候評価に推奨される)

以下の各症状について、過去1週間でどのくらい悩まされたか、
当てはまる数字に丸印を付けてください

食事中にすぐに満腹になる (早期満腹感)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
腹痛	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
腹部の不快感	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
活動性の低下	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
頭痛	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
集中力の低下 (MPDになる前と比べて)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
浮動性めまい/回転性めまい/ふらつき	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
しびれ/ピリピリ感 (手足)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
睡眠困難	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
抑うつや悲しい気分	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
性欲や性的機能に関する問題	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
咳	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
寝汗	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
かゆみ (掻痒)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
骨痛 (関節痛や関節炎ではなく、広範囲に 感じるもの)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
発熱 (100°F [37.8°C] を超えるもの)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (毎日)
過去6ヵ月間の意図しない体重減少	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
全体的な生活の質はいかがですか?	(これ以上ないほど最高) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (これ以上ないほど最低)

¹ Reproduced with permission from Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. Blood 2011;118:401-408.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
Total Symptom Score (MPN-SAF TSS ; MPN 10)²
(治療過程での症状のモニタリングに推奨される)

症状	1~10点 (なしであれば0点) で採点する 1点が最も良好、10点が最も不良
過去 24 時間に覚えた最もひどかった疲労感の程度を最もよく表す番号に丸印を付けて、易疲労感 (疲れやだるさ) の採点を行ってください	(疲労なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)

以下の各症状について、過去 1 週間でどのくらい悩まされたか、
当てはまる数字に丸印を付けてください

食事中にすぐに満腹になる (早期満腹感)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
腹部の不快感	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
活動性の低下	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
集中力の低下 (MPD になる前と比べて)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
しびれ/ピリピリ感 (手足)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
寝汗	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
かゆみ (掻痒)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
骨痛 (関節痛や関節炎ではなく、広範囲に感じるもの)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)
発熱 (100°F [37.8°C] を超えるもの)	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (毎日)
過去 6 カ月間の意図しない体重減少	(なし) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像できる範囲で最悪)

² Reproduced with permission from Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol 2012;30:4098-4103.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MPN における遺伝子変異の予後的意義

変異遺伝子	原発性骨髄線維症 (PMF)
JAK2V617F	予後は中程度で、CALR 変異を有する患者と比較して血栓症のリスクが高い ¹
MPLW515L/K	予後は中程度で、CALR 変異を有する患者と比較して血栓症のリスクが高い ¹
CALR	JAK2 変異および “triple negative” PMF と比較して生存期間が長い ¹⁻⁴ JAK2 変異と比較して血栓症のリスクが低い ¹
CALR Type 1/Type 1-like	CALR type 2/type 2-like および JAK2 V617F 変異と比較して全生存期間が長い ⁵⁻⁸
“triple negative” (JAK2、MPL、CALR のいずれにも変異がみられない)	JAK2 および/または CALR 変異を伴う PMF 患者と比較して無白血病生存期間が短い ¹⁻³ CALR 変異を伴う PMF 患者と比較して全生存期間が短い ²
ASXL1	独立して不良な全生存期間*および無白血病生存期間と関連する ⁹
EZH2	独立して不良な全生存期間と関連する ⁹
IDH1/2	独立して不良な無白血病生存期間と関連する ⁹
SRSF2	独立して不良な全生存期間および無白血病生存期間と関連する ⁹
CALR と ASXL1 の組合せ	生存期間は CALR(+)/ASXL1(-)患者が最長 (中央値 10.4 年) で、CALR(-)/ASXL1(+)患者が最短 (中央値 2.3 年) である ^{**10} CALR(+)/ASXL1(+)または CALR(-)/ASXL1(-)患者では、生存期間が中程度である (中央値 5.8 年) ¹⁰
TP53	白血病転化と関連する ¹¹

参考文献は [MPN-D \(2 of 4\)](#) を参照

* ASXL1 変異は、IPSS または DIPSS-Plus リスクスコアと独立して不良な全生存期間を予測する予後的意義を保持している。

** CALR/ASXL1 変異状況は DIPSS-Plus と独立しており ($P < 0.0001$)、生存期間が短い (中央値 4 年) または長い (中央値 20 年) low/intermediate-1 リスク患者の同定と、生存期間が短い (中央値 2.3 年) または長い (中央値 4.8 年) High/Intermediate-2 リスク患者の同定に有効である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

- ¹Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1062-1069.
- ²Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28:1472-1477.
- ³Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124:2507-2513.
- ⁴Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
- ⁵Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type-1 like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015;5:e360.
- ⁶Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood* 2014;124:2465-2466.
- ⁷Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia* 2014;28:1568-1570.
- ⁸Li B, Xu J, Wang J, et al. Calreticulin mutations in Chinese with primary myelofibrosis. *Haematologica* 2014;99:1697-1700.
- ⁹Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861-1869.
- ¹⁰Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28:1494-1500.
- ¹¹Rampal et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E5401-5410.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MPNにおける遺伝子変異の予後的意義

変異遺伝子	真性多血症 (PV)
ASXL1/ SRSF2/ IDH1/2 ¹	これらの「有害な多様体/変異 (adverse variant/mutation)」の少なくとも1つの存在は、年齢、PVのIWG 予後モデルおよび核型と独立して（他の多様体/変異または変異なしの場合と比較して）不良な全生存期間と関連する ² 。有害な多様体/変異は、無骨髄線維症生存期間にも影響を与える。
JAK2 エクソン 12 変異	JAK2 エクソン 12 変異を有する PV 患者は、JAK2 V617F 変異を有する PV 患者と比較して、診断時に年齢が低く、ヘモグロビン/ヘマトクリットの平均値が高いとともに、白血球数および血小板の平均値が低い。ただし、いずれの JAK2 変異も血栓症、骨髄線維症または白血病への転化および死亡の頻度は同程度である ^{3,4} 。

¹ 次世代シーケンシング (NGS) は、依然として多くの状況で研究ツールとしてのみ使用されている。しかし、特定の状況（例えば、JAK2、MPL、CALRのいずれにも変異がみられない“triple negative”）では、クローン性を確認するために有用となる場合がある。

² Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Advances 2016;1(1):21-30.

³ Passamonti F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. Blood 2011;117:2813-2816.

⁴ Scott L. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. Am J Hematol 2011;86:668-676.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MPNにおける遺伝子変異の予後的意義

変異遺伝子	本態性血小板血症 (ET)
CALR	<p>JAK2 変異を伴う ET と比較して血栓症リスクが低い¹⁻³</p> <p>JAK2 変異を伴う ET と比較して全生存期間または骨髄線維症や白血病への転化に差はない¹⁻³</p> <p>ET 患者における血栓症を予測する IPSET スコアは CALR 変異により変化しない⁴</p>
TP53	多変量解析において不良な無白血病生存期間と関連していた ⁵
SH2B3/IDH2/U2AF1/SF3B1/EZH2/TP53 ⁶	<p>これらの「有害な多様体/変異」の少なくとも1つの存在は、年齢および核型と関係なく（他の多様体/変異または変異なしの場合と比較して）不良な全生存期間と関連する⁷。</p> <p>有害な多様体/変異は、無骨髄線維症生存期間にも影響を与える⁷。</p>

¹ Klampfl T, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013 Dec 19;369(25):2379-90.

² Rumi et al. *JAK2* or *CALR* mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood 2014 Mar 6;123(10):1544-51.

³ Rotunno et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood 2014 Mar 6;123(10):1552-5.

⁴ Finazzi et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. Blood 124(16):2611-2.

⁵ Rampal et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:E5401-5410.

⁶ 次世代シーケンシング (NGS) は、依然として多くの状況で研究ツールとしてのみ使用されている。しかし、特定の状況（例えば、*JAK2*、*MPL*、*CALR*のいずれにも変異がみられない“triple negative”）では、クローン性を確認するために有用となる場合がある。

⁷ Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Advances 2016;1(1):21-30.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

IWG-MRTによる真性多血症後（post-PV）および本態性血小板血症後（post-ET）骨髄線維症の診断基準¹

Post-PV 骨髄線維症に対する基準

必須基準：

- WHO 基準により定義された PV の診断がすでに確定している²
- 骨髄線維化が grade 2/3（尺度が 0～3 の場合）³または grade 3/4（尺度が 0～4 の場合）である^{4,5}

追加基準（2 つが必須）：

- 貧血⁶を認めるか、赤血球増加に対する瀉血（細胞減量療法を行っていない場合）および細胞減量療法が不要な状態が持続している
- 白赤芽球性の末梢血液像
- 5cm 以上（左肋骨下縁から脾腫先端までの距離）の触知可能な脾腫の増加または新たな触知可能な脾腫の出現と定義される脾腫の増大
- 3 つの全身症状（6 ヶ月で 10%を超える体重減少、盗汗、37.5°C を超える原因不明の発熱）のうち 1 つ以上の出現

Post-ET 骨髄線維症に対する基準

必須基準：

- WHO 基準により定義された ET の診断がすでに確定している²
- 骨髄線維化が grade 2/3（尺度が 0～3 の場合）³または grade 3/4（尺度が 0～4 の場合）である^{4,5}

追加基準（2 つが必須）：

- 貧血⁶およびベースラインから 2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
- 白赤芽球症
- 5cm 以上（左肋骨下縁から脾腫先端までの距離）の触知可能な脾腫の増加または新たな触知可能な脾腫の出現と定義される脾腫の増大
- LDH 増加（基準範囲を超える）
- 3 つの全身症状（6 ヶ月で 10%を超える体重減少、盗汗、37.5°C を超える原因不明の発熱）のうち 1 つ以上の出現

¹ Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 2008;22:437–438.

² Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092–1097.

³ Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128–1132.

⁴ Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979;43:185–190.

⁵ 欧州の分類による Grade 2/3：びまん性のしばしば粗い網状の線維で、膠原化の所見を伴わない（トリクローム染色陰性）、またはびまん性の粗い網状の線維で、膠原化の領域を伴う（トリクローム染色陽性）。標準の分類による Grade 3/4：びまん性かつ高密度のレチクリン線維で、交差が広範囲にみられ、ときに限局的なコラーゲン束がみられるか、または局所的な骨硬化症のみを伴うか、もしくは、びまん性かつ高密度のレチクリン線維で、交差が広範囲にみられ、粗いコラーゲン束がみられ、しばしば著しい骨硬化症を伴う。

⁶ 年齢、性別および標高を考慮して基準範囲を下回る。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項¹

- 治療開始前と用量が安定するまでの2~4週間毎に加え、その後も臨床的に適応となる時点で、血算と白血球分画および尿酸とLDHを含む包括的な生化学検査を行う必要がある。
- 治療過程で症状をモニタリングするために、ベースライン時（治療開始前）にMPN-SAF TSS（MPN-10）による評価を実施しておくことが推奨される。
- ルキソリチニブを中止または中断した後は、約1週間で症状が治療前の水準に戻ることがある。血小板減少または好中球減少以外の理由でルキソリチニブ治療を中止または中断する場合は、ルキソリチニブを徐々に減量することを考慮する。
- 触診または画像検査により脾臓サイズをモニタリングする。

骨髄線維症（MF）用法・用量：

ルキソリチニブの推奨開始用量（添付文書に記載）は、患者のベースライン時の血小板数に依存する。ただし、特定の臨床状況では、ルキソリチニブを低用量で開始して、その後に用量を調節する方針が支持される場合がある。

- $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ 未満：5mg・1日2回
- $100 \times 10^9/L \sim 200 \times 10^9/L$ ：15mg・1日2回
- $> 200 \times 10^9/L$ ：20mg・1日2回

効果不十分を理由とする用量変更：

- 忍容性に応じて、4週間隔で、5mg・1日2回を限度として、最大10mg（ $100 \times 10^9/L$ 未満の場合）/25mg（ $100 \times 10^9/L$ を超える場合）・1日2回まで増量する。
- 治療開始から4週間は増量してはならず、2週間毎を超える頻度での増量も行ってはならない。
- 以下の条件をすべて満たす患者で増量を考慮する。6ヵ月後に奏効がみられず、症状も改善しない場合は、投与を中止する。
 - ▶ 触知可能な脾腫の50%の縮小または症状の改善、もしくはCTまたはMRIで測定した脾臓体積の35%以上の減少が達成されなかった。脾腫の縮小が不十分かどうかは、治療担当医が判断する。触知可能な脾腫の縮小が50%未満でも、臨床的に意味があるとみなされ、ルキソリチニブの継続が妥当となる場合がある。
 - ▶ 4週間で血小板数が $125 \times 10^9/L$ 超になり、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満まで低下することがなかった；好中球数が $0.75 \times 10^9/L$ を超えている。

¹ 完全な処方情報については、www.fda.gov で入手可能な添付文書を参照のこと。

真性多血症（PV）用法・用量：

ルキソリチニブの推奨開始用量（添付文書に記載）は、10mg・1日2回である。安全性と有効性に基いて用量を漸減してもよい。

効果不十分を理由とする用量変更：

用量変更は、ルキソリチニブの有効性（例えば、瀉血量、全身症候および脾腫の改善）と毒性を比較して判断すべきである。

忍容性に応じて、5mg・1日2回を限度として、最大25mg・1日2回まで増量してもよい。

治療開始から4週間は増量してはならず、2週間毎を超える頻度での増量も行ってはならない。

血液毒性については [MPN-F（2 of 2）を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ルキソリチニブの使用に関する特別な考慮事項¹血液毒性および非血液毒性を理由とする用量変更：**血液毒性**

血小板減少は、減量または投与中断によって管理すべきである（臨床検査値に基づいて治療担当医が判断する）。血小板輸血が必要になる場合もある。貧血の管理では、輸血および/または用量変更が必要になることがある。重度の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）は、一般にルキソリチニブの中断により回復に向かう。血液パラメータが許容可能な水準まで回復していれば、ルキソリチニブを以前の用量で、また必要であればその後用量を変更して再開することができる。用量が安定するまで2~4週間毎に、その後は臨床的な適応に応じて、血液学的なモニタリングを行うこと。血液毒性を理由とする用量変更については、添付文書を参照のこと。

非血液毒性**脂質増加**

ルキソリチニブの投与に伴い、総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、トリグリセリドを含む脂質パラメータの増加が認められている。ルキソリチニブの投与開始から約8~12週間後に脂質パラメータを評価すること。高脂血症の管理については、臨床ガイドラインに従ってモニタリングおよび治療を行う。

腎障害

中等度（CrCl 30~59mL/min）または重度（CrCl 15~29mL/min）の腎障害があり、血小板数が $50 \times 10^9/L \sim 150 \times 10^9/L$ の患者には、用量の減量が推奨される。腎障害に関連する用量調節については、添付文書を参照のこと。

肝障害

程度を問わず肝障害があり、血小板数が $50 \times 10^9/L \sim 150 \times 10^9/L$ の患者には、用量の減量が推奨される。肝障害に関連する用量調節については、添付文書を参照のこと。

感染症

ルキソリチニブは、日和見感染症のリスク増加を伴う可能性がある。細菌、抗酸菌、真菌およびウイルスによる重篤な感染症の発生リスクについて患者の評価を行うべきである。ルキソリチニブ投与を受けている患者では、感染の徴候・症状について注意深く観察すること。ルキソリチニブによる治療の開始前に活動性の重篤な感染症を消失させるために、速やかに適切な治療を開始するべきである。

結核

ルキソリチニブの投与を受けている患者において、結核感染が報告されている。結核の危険因子について患者を評価するとともに、リスクの高い患者では潜在性感染に対する検査を行うべきである。活動性または潜在性結核の所見を認める患者では、ルキソリチニブの開始前に結核治療を専門とする医師へのコンサルテーションが推奨される。

B型肝炎

ルキソリチニブの投与を受けている慢性HBV感染症患者において、アラニンアミノトランスフェラーゼ値とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の上昇を伴い、あるいは伴わずにB型肝炎ウイルス量（HBV-DNA titer）が増加することが報告されている（慢性HBV感染患者は、臨床ガイドラインに従って治療およびモニタリングを実施すること。

PML および帯状疱疹

ルキソリチニブによる治療を受けている患者において、進行性多巣性白質脳症（PML）および帯状疱疹ウイルス（HZV）感染症が報告されている。PMLが疑われる場合は、ルキソリチニブを中止すべきである。HZV感染症が疑われる患者では、臨床ガイドラインに従って治療およびモニタリングを実施すること。ルキソリチニブ投与を受けている患者に帯状疱疹ワクチンは推奨されない。

非黒色腫皮膚癌

ルキソリチニブによる治療を受けている患者において、基底細胞癌、有棘細胞癌、メルケル細胞癌を含む非黒色腫皮膚癌の発生が認められている。定期的な皮膚診察を行うこと。

¹ 完全な処方情報については、www.fda.gov で入手可能な添付文書を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

真性多血症（PV）および本態性血小板血症（ET）の治療に関する特別な考慮事項

血管事象の管理

• 血栓症

- ▶ 活動性の血栓症を有する患者には、臨床的に適切な抗凝固療法（例えば、低分子ヘパリン [LMWH]、直接経口抗凝固薬、ワルファリン）の使用が推奨される。血栓症の予防および治療で最初に抗凝固療法を使用する場合は、最新の American College of Chest Physicians (ACCP) ガイドラインに基づいて判断すべきである¹。
- ▶ 抗血小板療法併用の有無にかかわらず、PV または ET 患者における抗凝固療法の選択や適切な実施期間の指針となるデータは得られていない。抗凝固療法の実施期間は、血栓事象の重症度（例えば、腹部静脈血栓症 vs 深部静脈血栓症）、疾患制御の程度、および抗凝固療法中止後の再発の可能性に依存する。
- ▶ 細胞減量療法の必要性（未実施の場合）を評価し、必要であれば細胞減量療法を開始する（PV 患者ではヘマトクリットを 45%未満に維持するため）。反応が不十分な場合は、治療の強化または代替薬への切替えを考慮する。将来の血管事象を減少させる上での細胞減量療法の価値については、ランダム化比較試験での前方視的な検討は行われていない。
- ▶ 生命を脅かす急性の血栓症または重度の出血がみられる ET 患者では、血小板アフェレーシスが適応となる場合がある。

• 出血

- ▶ 可能性のある他の原因を除外し、必要に応じて併存する原因に対する治療を行う。
- ▶ アスピリンは出血がコントロールされるまで中断すること。血小板数を正常化させるには、適切な細胞減量療法を考慮する。
- ▶ 高リスクの外科的処置を受ける患者と、血小板数が多く脾腫または原因不明の出血がみられる患者には、後天性 VWD やその他の凝固障害を評価する凝固検査が推奨される（[MPN-1](#) を参照）。
- ▶ 予期していない消化管出血の場合は、特に脾腫、門脈圧亢進症および胃静脈瘤がみられる状況では、肝臓専門医または消化管専門医への特別なコンサルテーション（内視鏡検査のため）が推奨される。

手術

- 外科および周術期医療チームによる集学的管理（例えば、出血および血栓症の既往歴と使用薬剤の確認）が推奨される。
- 必要に応じて緊急手術を施行し、術後に動脈または静脈血栓症および出血の症状に対する綿密なサーベイランスを行うべきである。
- PV および ET 患者では、たとえ至適な管理を行っていても、出血のリスクが高い。待機的手術の前には、外科的手技（例えば、整形外科手術および循環器手術）に伴う血栓症および出血のリスクについて嚴重に考慮しておくべきである。
- 待機的手術（特に整形外科手術または長期間にわたる身体固定を伴う外科的手技）の施行前に血栓症および出血のリスクがある場合は、適切な抗凝固薬の予防投与と細胞減量療法によって十分にコントロールしておくべきである（手術ができなくなるほどの血球減少を引き起こすことなく、血算値を正常または正常に近い状態にする）。静脈血栓塞栓症のリスクが高い手術（例えば、癌手術、脾摘、整形外科手術、循環器手術）の場合、LMWH による強力な予防を考慮すべきである。血管手術の術後には、アスピリンの予防投与を考慮してもよい。

[参考文献は MPN-G 2 of 2 を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

真性多血症（PV）および本態性血小板血症（ET）の治療に関する特別な考慮事項

手術（続き）

- PV 患者では、待機的手術前に3ヵ月間ヘマトクリットをコントロールすべきである（血算値を正常または正常に近い状態にする）。待機的手術の施行前にヘマトクリットを45%未満に維持するために追加の瀉血が必要になる場合もある。
- 外科的手技の1週間前からアスピリンを中止し、術後24時間が経過してから、または出血リスクに応じて許容できると判断される時点で再開すること。
- 抗凝固療法は、手術前に（薬剤の半減期/薬剤の種類に基づく期間にわたり）中止し、手術後は出血リスクに応じて許容できると判断される時点で再開すること。
- 細胞減量療法は、手術チームから固有の禁忌が提起されないかぎり、周術期を通して継続できる。

妊娠^{2,3}

- 高リスク妊娠の専門医による妊娠前相談および評価を考慮すべきである。
- 低リスク妊娠：妊娠期間中（PV 患者ではヘマトクリットを45%未満に維持する）および分娩後6週間にわたり、低用量アスピリン（50~100mg/日）が推奨される。陣痛が予想される日の約2週間前にアスピリンの中止、LMWHの使用を考慮する。
- 高リスク妊娠^{3,4}：妊娠期間中（PV 患者ではヘマトクリットを45%未満に維持する）および分娩後6週間にわたり、低用量アスピリンとともにLMWH（皮下投与）の予防投与を考慮する。
- 分娩の1~2週間前に低用量アスピリンの中止を考慮する。LMWHは、陣痛が予想される時刻の12~24時間前に中止すべきである。LMWHを使用している患者では、分娩前の硬膜外麻酔に備えて投与を中止する最適な時期を判断するために、高リスク妊娠の専門医および産科麻酔科医へのコンサルテーションが推奨される。
- 出血または血栓症の合併症の既往がない患者では、妊娠の最後の2週間で（PV 患者ではヘマトクリットを45%未満に維持する）アスピリンに代えてLMWHを使用し、分娩後6週間まで継続することを考慮する。高リスク妊娠の場合または帝王切開を受けた女性であれば、分娩後のLMWHの投与期間を延長できる。
- 細胞減量療法が必要な場合は、インターフェロン（インターフェロンα-2b、ペクインターフェロンα-2aおよびペクインターフェロンα-2b）を考慮すべきである。妊娠前にヒドロキシウレアが投与されていた患者では、インターフェロンに切り替えるべきである。
- ヒドロキシウレアは乳汁中に移行するため、授乳中の女性では使用を避けるべきである。

¹Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease:

CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-352.

²Barbui T, Barosi G, Birgergard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

³Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Rev 2008;22:235-245.

⁴以下の因子のいずれかを認める場合は、高リスク妊娠とみなすべきである。

- 微小循環性障害の既往または遺伝性の血栓性素因が2つ以上ある場合
- 以前の妊娠で重度の合併症（妊娠初期での流産が3回以上もしくは妊娠中期または後期での流産・死産が1回以上、出生体重が妊娠期間別の5パーセントイル未満、子宮内胎児死亡または死産、37週未満の早期分娩を要する死産および子癩前症、またはindex pregnancyにおける上記合併症のいずれかの発生）。
- 年齢35歳以上
- 血小板数 $>1,000 \times 10^9/L$

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ヒドロキシウレアに対する耐性/不耐容の定義¹

骨髄増殖性腫瘍	ヒドロキシウレアに対する耐性/不耐容の定義
真性多血症	<ol style="list-style-type: none"> 1. ヒドロキシウレア 2g/日以上を3ヵ月投与した後に、ヘマトクリットを45%未満に維持するために瀉血が必要、もしくは 2. ヒドロキシウレア 2g/日以上を3ヵ月投与した後に、コントロールできない血球増加（血小板数$>400 \times 10^9/L$ かつ白血球数$>10 \times 10^9/L$）、もしくは 3. ヒドロキシウレア 2g/日以上を3ヵ月投与した後に、触診により測定して巨大脾腫*が50%を超える縮小に至らなかった、または脾腫に関連する症状が完全に消失しなかった、もしくは 4. 臨床的・血液学的な完全奏効または部分奏効†を達成するために必要な最低用量のヒドロキシウレアで、好中球数$<1.0 \times 10^9/L$、血小板数$<100 \times 10^9/L$ またはヘモグロビン$<10g/dL$、もしくは 5. ヒドロキシウレアの用量にかかわらず、下腿潰瘍またはヒドロキシウレアに関連する他の許容できない非血液毒性（粘膜皮膚症状、消化管症状、肺炎、発熱など）の存在
本態性血小板血	<ol style="list-style-type: none"> 1. ヒドロキシウレア 2g/日以上（体重が80kgを超える患者では2.5g/日）を3ヵ月投与した後に血小板数$>600 \times 10^9/L$、もしくは 2. ヒドロキシウレアの用量にかかわらず、血小板数$>400 \times 10^9/L$ かつ白血球数$<2.5 \times 10^9/L$、もしくは 3. ヒドロキシウレアの用量にかかわらず、血小板数$>400 \times 10^9/L$ かつヘモグロビン$<10g/dL$、もしくは 4. ヒドロキシウレアの用量にかかわらず、下腿潰瘍またはヒドロキシウレアに関連した他の許容できない非血液毒性の存在、もしくは 5. ヒドロキシウレアに関連した発熱

*肋骨下縁から10cmを超える位置までの臓器腫大。
†完全奏効は、瀉血なしでヘマトクリットが45%未満、血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 、かつ疾患関連症状を認めない場合と定義する。部分奏効は、瀉血なしでヘマトクリットが45%未満または他の基準を3つ以上満たす奏効として定義する。

¹Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29(6):761-770.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法	MS-2
MPN における分子遺伝学的異常	MS-3
診断分類	MS-5
MPN が疑われる場合の精査	MS-6
全身症候の評価	MS-7
骨髄線維症の管理	MS-8

リスク層別化	MS-8
治療選択肢	MS-9
症状評価およびリスク層別化に基づく治療法の推奨	MS-14
治療関連の貧血および血小板減少の管理	MS-15
治療効果判定基準	MS-15
奏効のモニタリングとフォローアップ療法	MS-16
MF 関連貧血の管理	MS-17
進行期への増悪または急性骨髄性白血病への転化	MS-19
支持療法	MS-20
真性多血症および本態性血小板血症の管理	MS-21
リスク層別化	MS-21
治療選択肢	MS-23
リスク層別化に基づく治療法の推奨	MS-25
治療効果判定基準	MS-27
奏効のモニタリングとフォローアップ療法	MS-27
PV および ET の管理における特別な考慮事項	MS-28
要約	MS-30
参考文献	MS-31

概要

骨髄線維症 (MF)、真性多血症 (PV) および本態性血小板血症 (ET) は、Philadelphia 染色体陰性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) として総称される不均一な一群の造血系疾患である。米国における MF、ET、PV の患者数は、それぞれ概算で 13,000 例、134,000 例、148,000 例と推定されている¹。米国における MPN の病型毎の発生率を評価した最近の調査 (2001~2012 年) によると、発生率が最も高かったのは PV (10.9) と ET (9.6) であった²。

MPN は、症状プロファイルが多彩であることと、治療に対する反応が不良で生存期間が短い急性骨髄性白血病 (AML) に転化するリスクがあることを特徴とする³⁻⁵。その臨床像は MPN の病型内・病型間で差がみられるが、具体的には全身症状、易疲労感、掻痒、体重減少、脾腫による症状、様々な臨床検査値異常 (赤血球増加、血小板増加、白血球増加など) がみられる場合が多い⁶。SEER Medicare データベースの解析により、MPN 患者はマッチング対照と比べて生存期間がかなり短く、MF 患者の生存期間は ET または PV 患者よりもさらに短く、マッチング対照と比べて有意に予後不良であることが示された⁷。

MPN 患者の診断と管理は「ドライバー」変異 (JAK2、CALR および MPL 変異) が同定されて以来大きく進歩しており、分子標的療法の開発によって、疾患関連症状と患者の生活の質 (QOL) は著しく改善されている^{8,9}。しかしながら、診断、全身症候の評価、症候に応じた適切な治療選択といったいくつかの側面では、依然として血液専門医と腫瘍専門医が克服すべき課題が残されている¹⁰。

この NCCN 骨髄増殖性腫瘍臨床診療ガイドライン (NCCN ガイドライン[®]) は、成人 MPN の管理に関する推奨を提示することを目的として招集された MPN の専門知識を有する集学的委員会の会議により策定された。NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドライン[®]には、MF、PV および ET の管理に関して、診断精査、リスク層別化、治療および支持療法に関する推奨が提示されている。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 骨髄増殖性腫瘍ガイドラインの本版の更新に先立ち、「myeloproliferative neoplasms、myelofibrosis、polycythemia vera、essential thrombocythemia」を検索語とし、2016 年 4 月から 2017 年 3 月までに発表された骨髄増殖性腫瘍に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した¹¹。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMed での検索により 120 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源 (例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録) から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンス

がない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の [ウェブサイト](#) に記載されている。

MPN における分子遺伝学的異常

JAK2 V617F 変異は、PV 患者の大半（90%以上）と ET または MF 患者の 60% にみられる¹²⁻¹⁴。V617F 変異はエクソン 14 にみられるが、まれな挿入と欠失がエクソン 12 で発見されている。エクソン 12 の JAK2 変異は PV 患者の 2~3% で報告されている^{15,16}。

トロンボポエチン受容体遺伝子の活性化変異（MPL W515L/K）は、MF 患者全体の約 5~8% および ET 患者全体の 1~4% と報告されている¹⁷⁻¹⁹。

カルレティキュリン遺伝子（CALR）のエクソン 9 の変異は、ET および MF 患者全体の約 20~35% で報告される（JAK2/MPL 陰性の ET および MF 患者では約 60~80% を占める）^{20,21}。Type 1 変異（52 塩基対の欠失）と type 2 変異（5 塩基対の挿入）が最も頻度の高い多様体である。CALR-type 1 変異は MF 患者で頻度が高く、CALR-type 2 変異は ET との関連が強い²²⁻²⁴。

上記以外にもシグナル伝達（CBL、LNK/SH2B3）、クロマチン修飾（TET2、EZH2、IDH1/2、ASXL1、DNM3TA）、RNA スプライシング（SF3B1、SRSF2、U2AF1）および腫瘍抑制機能（TP53）に関与するいくつかの遺伝子の変異も MPN 患者で報告されている^{25,26}。

骨髄線維症

CALR 変異陽性例は、JAK2 V617F 陽性例変異や MPL W515 変異陽性例と比べて良好な全生存期間（OS）との関連が認められ、特に type 1/type 1-like 変異を有する症例で有意である^{23,27-29}。原発性骨髄線維症（PMF）症例 617 例を対象とした研究では、OS 中央値が CALR 変異陽性例で 17.7 年であったのに対し、JAK2 V617F 変異陽性例、MPL 変異陽性例、triple negative 例ではそれぞれ 9.2 年、9.1 年、3.2 年であった²⁷。年齢で調整した多変量解析においても、CALR 変異陽性例は、JAK2 V617F 変異陽性例（ $P=0.19$ ）または triple negative（ $P<0.001$ ）と比べて OS が良好であると予測された。10 年間累積の白血病転化率も CALR 変異陽性例の方が低く（9.4%）、JAK2 V617F 変異陽性例では 19.4%、MPL 変異陽性例では 16.9%、triple negative 例では 34.4% であった。PMF 症例 396 例を対象として 2 種類の CALR 変異による予後への影響を評価した研究では、生存期間の中央値が type 1/type 1-like 変異陽性例で有意に長く（26.4 年； $P<0.0001$ ）、type 2/type 2-like 変異陽性例と JAK2 V617F 変異陽性例では、それぞれ 7.4 年と 7.2 年であった。Type 2/type 2-like 変異陽性例では、白血病転化率も type 1/type 1-like 変異陽性例や JAK2 V617F 変異陽性例より高かった²⁹。

CALR 変異は、PMF 症例と post-PV または post-ET MF 症例のどちらにおいても、同種造血幹細胞移植（HCT）施行後の高い OS 割合や低い非再発死亡率（NRM）とも関連している³⁰。PMF（ $n=97$ ）または post-ET/post-PV MF（ $n=36$ ）に対して同種造血細胞移植（HCT）を受けた患者 133 例を対象とした研究での 4 年 OS 割合は、CALR 変異陽性例では 82% であったのに対し、CALR 変異陰性例（CALR 野生型）では 56% であった。CALR 変異陽性例の NRM は CALR 野生型と比べて有意に低かった（4 年 NRM はそれぞれ 7% および 31%； $P=0.024$ ）³⁰。

MPL 変異は、PMF 患者における診断時のヘモグロビン低値や輸血依存性のリスク増加と関連している³¹。PMF 患者の約 10%は JAK2、CALR、MPL いずれにも変異がみられない“triple negative”MPN と呼ばれ、予後不良である^{32,33}。

ASXL1、EZH2、SRSF2、TP53、IDH1、IDH2 変異は“high molecular risk”変異とみなされ、OS および無白血病生存期間の有意な短縮と関連している。PMF 患者における ASXL1、EZH2 および SRSF2 変異の存在は、OS 低下の予測因子であり、ASXL1、SRSF2 および IDH1 または IDH2 変異の存在は白血病転化の予測因子である³⁴⁻³⁷。TET2 および TP53 変異についても、全体的な予後不良や白血病転化率の高値との関連が認められている^{26,38}。PMF 患者 879 例を対象として体細胞変異の予後的意義を評価した研究によると、予後的意義のある遺伝子 (ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1 または IDH2) のうち少なくとも 1 つに変異がある患者では、これらの遺伝子のいずれにも変異がない患者と比べて、生存期間の中央値が有意に短かった (81 vs 148 ヶ月; $P < 0.0001$)³⁶。しかしながら、既知の予後因子を考慮した場合にも予後的意義が維持されたのは ASXL1 変異のみであった。PMF 患者 797 例を対象として変異遺伝子の「数」の予後予測における付加的な価値を評価したその後の解析によると、high molecular risk 変異を 2 つ以上保有する患者は、変異のない患者だけでなく、high molecular risk 変異が 1 つのみの患者と比較しても、OS および無白血病生存期間が有意に短いことが確認された³⁷。OS の中央値は、high molecular risk 変異を 2 つ以上保有する患者で 2.6 年であったのに対し、high molecular risk 変異が 1 つのみの患者と変異がない患者では、それぞれ 7.0 年と 12.2 年であり、無白血病生存期間はそれぞれ 6.6 年、11.1 年、26.7 年であった。

PMF 患者 570 例を対象として OS に対する CALR 変異と ASXL1 変異両方の影響を評価した解析では、CALR(-)/ASXL1(+)が最も有意な危険因子として同定された。OS の中央値は、CALR(+)/ASXL1(-)例で最も長く (10.4 年)、CALR(-)/ASXL1(+)例で最も短く、CALR(+)/ASXL1(+)例と CALR(-)/ASXL1(-)例の OS 中央値は同程度 (5.8 年)であった³⁹。

真性多血症および本態性血小板血症

JAK2 エクソン 12 変異を伴う PV は、JAK2 変異 V617F を伴う PV と比べて、診断時点でのヘモグロビン値が有意に高く、血小板数および白血球数は有意に低いことを特徴とする⁴⁰。しかし、JAK2 V617F と JAK2 エクソン 12 変異のどちらの場合も、それに伴う血栓症、MF または白血病への転化、および死亡の頻度は同程度である。

CALR 変異を伴う ET は、JAK2 または MPL 変異を伴う ET よりも発症年齢が低く、男性に多くみられ、血小板数が高く、ヘモグロビン値が低く、白血球数が低く、血栓症リスクが低いことを特徴とする一方、MPL 変異の存在は線維化リスクの増大と関連している可能性がある⁴¹⁻⁴³。しかしながら、CALR 変異は OS や MF または白血病への転化に対して影響を及ぼさない⁴³。さらに、CALR 変異の有無は、ET の血栓症リスクを予測する国際予後スコアである International Prognostic Score for ET-thrombosis (IPSET-thrombosis) にも有意な影響を及ぼさなかった⁴⁴。

PV および ET に関与する他の遺伝子のいくつかについても、予後不良な遺伝子の多様体/変異が同定されている⁴⁵。PV (n=133) または ET (n=183) 患者 316 例のコホートにおいて、3 つの「ドライバー」変異以外の多様体/変異が PV 患者 70 例 (52.6%) と ET 患者 96 例 (52.5%) で同定された。TET2 (PV で 22%、ET で 16%) および ASXL1 (PV で 12%、ET で 11%) の変異が最も頻度の高い変異であった。PV 患者では 3 つの多様体/変異 (ASXL1、SRSF2、IDH2) が少な

くとも1つが存在すると、OSおよび無MF生存期間が不良となったが、無白血病生存期間に対する有意な影響は認められなかった。多変量解析でも、*ASXL1*と*SRSF2*にはOSに対する予後的意義が認められ、*ASXL1*は線維化への移行リスクの予測因子であった。*SH2B3*、*IDH2*、*U2AF1*、*SF3B1*、*EZH2*および*TP53*変異は、ET患者のOS、無MF生存期間および無白血病生存期間を不良にする有意な危険因子として同定された。多変量解析では、OSおよび無MF生存期間に対する*U2AF1*変異と無白血病生存期間に対する*TP53*変異の予後的意義が個別に確認された。

診断分類

骨髄系腫瘍のWHO分類は、2001年に初めて公表され、過去に記載された腫瘍の診断基準を新たな科学のおよび臨床的な情報に基づいて改良するとともに、新たに認識された疾患単位を組み込むために2008年に更新された^{46,47}。さらに、2016年にも再び改訂され、2008年版WHO分類の公表以降に明らかになった臨床的知見、予後、形態学所見、免疫表現型、遺伝学のデータが組み込まれた^{8,48}。

2016年版のWHO診断基準には現在、PMFおよびETに対する*JAK2*、*CALR*および*MPL*変異の分子遺伝学的検査、PVに対する*JAK2*V617Fまたは*JAK2*エクソン12変異の分子遺伝学的検査が含まれている⁸。*JAK2*、*CALR*および*MPL*変異がない場合は、クローン性の別のマーカーの存在がPMFの主要な診断基準の1つとなる⁸。これら以外にも*ASXL1*、*EZH2*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2*、*SRSF2*、*SF3B1*遺伝子の変異が本疾患のクローン性を判定するのに有用であることが指摘されている^{36,37}。

MFは、PMFとして知られるde novoの疾患として発生する場合と、PVおよびETからの転化により発生する場合がある(post-PV MFまたはpost-ET MF)⁴⁹。前線維化期/初期(prefibrotic/early-stage) (以

下前線維化期とする) PMFは、異型巨核球の増加、赤血球造血の低下、ならびに年齢調整後の骨髄細胞密度の増加を特徴とする。しかし、前線維化期PMFでは、明らかな骨髄線維化がみられず、ETと診断されることがある⁵⁰。2016年版のWHO診断基準でも、発症時にレチクリン線維症(reticulin fibrosis)を認めないことなど、骨髄生検の形態学的所見によって前線維化期PMFを真のETと鑑別するため、前線維化期PMFと線維化期(overt fibrotic-stage)PMFについて個別の基準が設けられている⁸。

International Working Group for MPN Research and Treatment (IWG-MRT)の研究では、ETと診断された患者1,104例が再評価され、中央評価機関での病理学的レビューにより、891例(81%)がET(WHO基準により定義)、180例(16%)が前線維化期PMFと診断された。残りの33例(3%)は評価不能であった⁵⁰。Grade 1のMFの頻度は、前線維化期PMF患者の方が高かった。さらに、白血球数、血小板数、血清乳酸脱水素酵素(LDH)濃度、および触知可能な脾腫の発生率は前線維化期PMF患者の方が高かったが、ヘモグロビン値はET患者の方が高かった。長期の臨床転帰は、前線維化期PMF患者の方が有意に不良であった。前線維化期のPMF患者における15年時点のOS割合、白血病転化率および線維化進行率は、それぞれ59%、11.7%、16.9%であった。ET患者では、それぞれ80%、2.1%、9.3%であった。多変量解析では、骨髄の病理組織学的所見に生存期間($P=0.03$)、白血病転化($P=0.007$)および線維化期への進行($P=0.019$)に関する予後的意義が認められた。したがって、前線維化期PMFをETと鑑別する上では、骨髄の形態学的所見の正確な評価が不可欠であり、特にET患者は長期の臨床予後が前線維化期MF患者より有意に良好であることから、この評価は非常に重要である。

PVの診断基準もまた、潜在性のPV(masked PV)をETと鑑別するために改良されている(ヘモグロビン値が男性で18.5g/dL未満、女性で

16.5g/dL 未満の患者における骨髄生検の有用性が知られている)⁸。
JAK2 V617F または JAK2 エクソン 12 変異を有し、WHO 基準に基づく PV の形態学的所見を認める患者 397 例を対象とした国際共同研究では、257 例が PV の 2008 年版 WHO 診断基準を完全に満たす顕性の PV (overt PV) と診断された。残りの 140 例は、診断時のヘモグロビン値が男性で 18.5g/dL 未満 (範囲 16.0~18.4g/dL)、女性で 16.5g/dL 未満 (範囲 15.0~16.4g/dL) で、正常下限未満のエリスロポエチン (EPO) 低値を高頻度で呈する masked PV に分類された⁵¹。多変量解析では、masked PV の診断は、白血球数が $10 \times 10^9/L$ を超える 65 歳以上の患者における生存予後不良の独立した予測因子であった。これらの危険因子がなければ、masked PV 患者の転帰は overt PV 患者のそれと同程度であったことから、ヘモグロビン低値を認める患者の一部は依然として overt PV とみなすべきであることが示唆される。最近の研究結果でも、OS、血栓症および大出血の発生率、ならびに転化の頻度は masked PV 患者と overt PV 患者で同程度であったことが示された⁵²。これを受けて、PV の主要な診断基準が改訂され、ヘモグロビン値 (男性で > 16.5g/dL、女性で > 16.0g/dL) またはヘマトクリット (男性で > 49%、女性で > 48%) の評価と、年齢調整後の細胞密度増加 (hypercellularity) を確認するための骨髄生検が追加された⁸。しかしながら、持続性の絶対的赤血球増加症 (男性ではヘモグロビン > 18.5g/dL [ヘマトクリットで 55.5%]、女性ではヘモグロビン > 16.5g/dL [ヘマトクリットで 49.5%]) と JAK2 V617F または JAK2 エクソン 12 変異を認め、EPO 値が正常下限を下回る患者では、骨髄生検が必要ない可能性がある。

MPN の診断は、2016 年版の WHO 診断基準に基づくべきであり、診察、臨床検査、染色体検査および分子遺伝学的検査の結果を総合して判断する必要がある。PMF と診断するには、2016 年版の WHO 診断基準に概説されているように⁸、3 つの大基準のすべてと小基準の少なくとも 1 つ

を満たす必要がある。同様に 2016 年版の WHO 診断基準に概説されているように⁸、PV の診断には、3 つの大基準のすべてか、最初の 2 つの大基準と 1 つの小基準を満たす必要がある一方、ET の診断には、4 つの大基準のすべてか、最初の 3 つの大基準と 1 つの小基準を満たす必要がある。大基準および小基準の一覧については、診療アルゴリズムの「PMF、PV および ET の 2016 年版の WHO 診断基準」を参照のこと。Post-PV MF または post-ET MF の診断については、2008 年版の IWG-MRT 診断基準に基づき、WHO 基準で定義された PV または ET の診断と grade 2~3 (または評価尺度に応じて grade 3~4) の MF の発生が確認され、かつ少なくとも 2 つの小基準を満たす必要がある⁵³。

MPN が疑われる場合の精査

MPN が疑われる患者に行う最初の評価には、病歴聴取と身体診察、脾臓の触診、血栓/出血事象の評価、心血管危険因子の確認、および輸血歴/薬剤使用歴の記録を含めるべきである。臨床検査としては、血算と血液像、血清尿酸値を含む包括的な生化学検査、血清 LDH 値、肝機能検査、血清 EPO 値、血清鉄の測定を行うべきである。

末梢血検体を用いた蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法または逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法による *BCR-ABL1* 転写産物の検出と慢性骨髄性白血病 (CML) の除外は、好塩基球増加とともに、左方移動を伴う白血球増加および/または血小板増加が認められる患者に対して特に推奨される⁸。JAK2 V617F 変異の分子遺伝学的検査は、すべての患者で行うべきである⁸。JAK2 V617F 変異検査が陰性の場合、MF および ET 患者には *MPL* および *CALR* 変異の分子遺伝学的検査を行うべきであり、PV が疑われる JAK2 V617F 変異陰性の患者には JAK2 エクソン 12 変異の分子遺伝学的検査を行うべきである^{15,16}。

病型間（前線維化期 PMF、ET、masked PV）で骨髄の形態学的特徴を正確に鑑別するには、骨髄穿刺および骨髄生検とトリクロームおよびレチクリン染色による評価、ならびに骨髄の染色体検査（核型分析 ± FISH；骨髄が吸引できない場合は末梢血で行う）が必要である^{8,50,51}。骨髄の組織学的検査では、細胞密度の増加と巨核球の増殖がみられる。MF であれば、レチクリン染色で骨髄線維化が確認でき、2016 年版の WHO 診断基準に概説されているように、MF-1 grade を MF-2 または MF-3 と鑑別するには追加のトリクローム染色が推奨される⁸。PV または ET から MF への進行は、骨髄生検でのみ診断可能である。ただし、PV 患者のうち、持続性の絶対的赤血球増加症（男性ではヘモグロビン > 18.5g/dL [ヘマトクリットで 55.5%]、女性ではヘモグロビン > 16.5g/dL [ヘマトクリットで 49.5%]）と *JAK2V617F* または *JAK2* エクソン 12 変異を認め、EPO 値が正常下限を下回る患者では、骨髄生検は必要ない可能性がある⁸。

同種 HCT を考慮する MF 患者には、ヒト白血球抗原（HLA）型検査を施行する必要がある。PMF 患者における同種 HCT に関する意思決定では、high molecular risk 変異（*ASXL1*、*EZH2*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2*、*SRSF2*、*TP53*）の同定が参考になる場合がある^{26,36,37}。Post-PV または post-ET MF 患者におけるこれらの high molecular risk 変異の予後的意義は、おそらく *SRSF2* 変異を例外として、まだ確立されていない⁵⁴。次世代シーケンシング（NGS）を用いることで、他のいくつかの遺伝子における高リスク変異や *JAK2* および *MPL* 変異の多様体も PV および ET 患者で同定されている^{33,45}。NGS については、依然として多くの状況で研究用に用いられているのみで、日常診療での NGS のルーチンな使用は確立されていない。しかしながら、特定の状況（例えば、*JAK2*、*MPL*、*CALR* のいずれにも変異がみられない “triple negative” MPN など）では、クローン性を確認するために有用となる場合がある。

MPN 患者では、一般集団と比べて大出血および血栓症/血栓塞栓症のリスクが高く、これらの事象は MPN 患者の病状悪化や死亡の大きな要因となっている^{55,56}。後天性 von Willebrand 病（VWD）は、様々な血液疾患に合併する病態であり、特に頻度が高いのはリンパ増殖性疾患（48%）と骨髄増殖性疾患（15%）である。MPN 患者における後天性 VWD は、ET 患者（11~17%）で頻度が高いが、PV 患者でもみられる可能性がある⁵⁷。高リスクの外科的処置を受ける患者と血小板数が多いか原因不明の出血がみられる患者には、凝固検査を行って、後天性 VWD（血漿 von Willebrand 因子抗原の測定、von Willebrand リストセチン補因子活性、von Willebrand 因子多量体分析および第 VIII 因子濃度）⁵⁸ やその他の凝固障害（プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノゲン活性）に対する評価を行うことが推奨される。

全身症候の評価

MPN は QOL、生活機能および日常生活動作の低下につながる多彩な症状プロファイルを特徴とする^{3,4}。MF 患者では、全身症状（発熱、寝汗および体重減少）が PV または ET 患者より高い頻度でみられる^{3,59}。MPN 患者が有する全身症候を評価した最近の調査（Landmark study）によると、診断の 1 年以上前に疾患関連症状を報告していた患者の割合は、MF 患者で 49%、PV 患者で 61%、ET 患者で 58%であった⁴。MPN 患者 1,179 例を対象としたオンライン調査では、易疲労感が最も多くみられた症状で、その頻度は MF 患者で 84%、PV 患者で 85%、ET 患者で 72%であった⁵⁹。その他の症状は、掻痒（52%）、盗汗（49%）、骨痛（44%）、発熱（14%）、体重減少（13%）などであった。

疾患関連症状の評価を目的として、様々なツールが開発され、MPN 患者の大規模コホートを対象として妥当性が確認されている⁶⁰⁻⁶⁴。Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) は、20 の項目で構成される評価ツールであり、易疲労感を含む MF 関連症状、脾腫に伴う症状（早期満腹感、腹痛または腹部不快感、不動状態、咳嗽）、全身症状（盗汗、掻痒、骨痛、発熱、体重減少）および QOL の評価に用いられている⁶⁰。MF-SAF は後に MPN Symptom Assessment Form (MPN-SAF) として 27 項目の評価ツールに拡張され、ET および PV に関連する症状（不眠症、頭痛、集中力、浮動性めまい、回転性めまい、頭部ふらふら感、しびれ感またはピリピリ感、抑うつ、性欲障害）の評価が追加された⁶²。MPN-SAF を簡略化したものとして MPN-SAF Total Symptom Score (MPN-SAF TSS ; MPN 10) が作成され、これは短縮された簡潔な評価ツールとなっており、実診療と臨床試験の両状況において、MPN 患者にみられる最も重要な 10 症状（易疲労感、集中力低下、早期満腹感、不動状態、盗汗、掻痒、骨痛、腹部不快感、体重減少、発熱）の評価に使用されている⁶³。3 つの症状評価ツールは、いずれも Brief Fatigue Inventory と併せて使用され、症状の重症度を患者自身が 1~10 の尺度で評価する。

すべての患者に対して、ベースライン時の症状の評価と治療過程での症状経過のモニタリングが推奨される。ベースライン時の全身症候の評価には MPN-SAF が推奨され、治療過程での症状経過のモニタリングには MPN-SAF TSS が推奨される^{62,63}。

骨髄線維症の管理

治療のアプローチは、現時点では PMF と post-PV または post-ET MF とで全く同じである。MF と診断されたすべての患者について、MPN の管理に長けた専門施設への紹介が強く推奨される。

リスク層別化

原発性骨髄線維症

MF 患者のリスク層別化に最も頻用されている予後予測スコアリングシステムは、国際予後予測スコアリングシステム (IPSS)、dynamic IPSS (DIPSS) および DIPSS-Plus の 3 つである⁶⁵⁻⁶⁷。また、リスク層別化をさらに改善するべく、変異状況を組み込んだ他の予後予測モデル (Mutation-Enhanced IPSS [MIPSS] および Genetics-Based Prognostic Scoring System [GPSS]) が開発されている^{68,69}。これらのモデルが MF 患者のリスク層別化に広く採用されるようになるには、更なる妥当性検証が不可欠である。

診断時のリスク層別化には IPSS を使用すべきである⁶⁵。治療過程での MF のリスク層別化には DIPSS-Plus の使用が望ましい⁶⁷。核型分析が行えない場合は、DIPSS を使用することができる⁶⁶。

IPSS

不良な生存予後を示唆する独立した予測因子として、診断時年齢 65 歳以上、全身症状の存在、ヘモグロビン値 < 10g/dL、白血球数 > $25 \times 10^9/L$ 、および末梢血芽球 $\geq 1\%$ が同定された⁶⁵。IPSS では、診断時に認められる予後不良因子の個数（それぞれ 0 個、1 個、2 個、3 個以上）に基づいて、患者を Low リスク、Intermediate-1 リスク (INT-1 リスク)、Intermediate-2 リスク (INT-2 リスク)、High リスクの 4 つのリスク群に層別化し、各リスク群における生存期間の中央値は、それぞれ 135 カ月、95 カ月、48 カ月、27 カ月であった ($P < 0.001$)。

DIPSS

治療後の観察期間中に各種の予後不良因子が生存期間に及ぼす影響を評価したその後の解析では、すべての変数で統計学的有意性が維持されていた。ただし、貧血の発生は時間とともに生存期間に有意な影響

を及ぼした (HR は他の予後不良因子のほぼ倍であった)⁶⁶。そのため、新たに改変されたリスク層別化システム (DIPSS) では、IPSS と同じ予後変数 (診断時年齢 65 歳以上、全身症状あり、ヘモグロビン値 < 10g/dL、白血球数 > 25 × 10⁹/L、および末梢血芽球 ≥ 1%) が採用されたが、ヘモグロビン値 < 10g/dL には 2 ポイントが割り当てられた。DIPSS は疾患の経過中のあらゆる時点で適用することができ、患者を Low リスク (予後不良スコア 0 点)、INT-1 リスク (予後不良スコア 1 点または 2 点)、INT-2 リスク (予後不良スコア 3 点または 4 点)、High リスク (予後不良スコア 5 点または 6 点) の 4 つのリスク群に層別化し、各リスク群における生存期間の中央値は、それぞれ未達、14.2 年、4 年、1.5 年であった⁶⁶。

DIPSS-Plus

その後の報告において、PMF 患者における OS および無白血病生存期間の不良を示す IPSS や DIPSS と独立した追加の予後因子として、赤血球輸血の必要性、血小板数および予後不良核型が同定されている⁷⁰⁻⁷³。血小板減少または予後不良核型を認める DIPSS Low リスクの患者では、生存期間の中央値が 6.5 年であるのに対し、これら 2 つの追加危険因子がない患者の生存期間は 15 年を超える⁶⁷。同様に、これらの追加の予後因子を 1 つでも有する DIPSS High リスクの患者における生存期間の中央値が 1.5 年未満であるのに対して、これらの予後因子がない患者の生存期間では約 3 年である⁶⁷。

DIPSS は DIPSS-Plus に改変され、血小板数 < 100 × 10⁹/L、赤血球輸血の必要性および予後不良核型 (複雑核型、もしくは 8 トリソミー、del 7/7q, i(17q), del5/5q, del12p, inv(3) または 11q23 再構成を 1 つまたは 2 つ認める場合) が変数として組み込まれた⁶⁷。DIPSS-Plus でも、前述の 8 つの危険因子に基づいて、Low リスク (危険因子なし)、INT-1 リスク (危険因子が 1 つ)、INT-2 リスク (危険因子が 2 または 3 つ)、High リスク (危険因子が 4 つ以上) の 4 つのリスク群に患者

を層別化し、各リスク群における生存期間の中央値は、それぞれ 15.4 年、6.5 年、2.9 年、1.3 年であった。

Post-PV MF および post-ET MF

前述の予後予測スコアリングシステムは、PMF 患者のみを対象に検討され、妥当性が確認されたものであるが、臨床では post-PV または post-ET MF 患者のリスク層別化にも使用されている。Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MYSEC-PM) は、ヘモグロビン値 (11g/dL 未満)、末梢血芽球 (3%以上)、CALR の変異状況 (CALR 変異以外の変異)、血小板数 (150 × 10⁹/L 未満) および全身症状に基づいて、post-PV および post-ET MF 患者を生存予後が明確に異なる 4 つのリスク群 (Low、INT-1、INT-2、High リスク) に層別化する新しい予後モデルである⁷⁴。生存期間の中央値は、それぞれ未達、9.3 年、4.4 年、2 年であった。これらの知見を確認するために更なる検証研究を実施する必要がある。

治療選択肢

インターフェロン

インターフェロン α、ペグインターフェロン α-2a およびペグインターフェロン α-2b が MF 患者の小規模な症例集積研究で評価されている。

32 例の患者 (PMF 患者 12 例、post-PV MF 患者 7 例、post-ET MF 患者 11 例、PV 患者 2 例) を対象とした前方視的研究において、インターフェロン α またはペグインターフェロン α による全奏効割合 (ORR) は 78%であった (9.4%が完全奏効 [CR]、37.5%が部分奏効 [PR]、9.4%が臨床的改善 [CI]、21.8%が安定 [SD])⁷⁵。Low リスク患者では、対応する奏効割合がそれぞれ 9.1%、50%、9.1%、18%であった。脾腫の縮小効果を認めた症例のうち、骨髄生検による評価が可能であった 15 例中、7 例で骨髄細胞密度の低下がみられ、3 例で巨核球形態および骨髄構造の有意な改善とレチクリンおよ

びコラーゲン線維化の軽減が観察された。観察期間中に骨髄生検を受けた患者 22 例のうち、中央値で 2 年間の治療を受けた 12 例で細胞密度の低下が観察された⁷⁵。

ペグインターフェロン α-2a による治療を受けた早期 MF 患者 62 例を対象とした別の後方視的研究では、全身症状の改善と血小板増加および白血球増加の完全な消失が、それぞれ 82%、83%、69%の患者で観察され、脾腫の縮小が 46.5%の患者でみられた⁷⁶。

ルキソリチニブ

ルキソリチニブは、Intermediate リスクまたは High リスク MF の治療を適応として承認された強力かつ選択的な JAK2 阻害薬である。INT-2 リスクまたは High リスクの MF 患者におけるルキソリチニブの安全性および有効性が 2 つの第 III 相試験（COMFORT-I および COMFORT-II 試験）で評価された^{77,78}。COMFORT 試験では、INT-1 リスクの MF 患者は対象とされなかった。INT-1 リスクの MF 患者におけるルキソリチニブの安全性および有効性は、複数の非ランダム化試験で実証されている^{79,80}。後方視的解析の結果から、症状がみられる Low リスク MF 患者にはルキソリチニブが適切な治療選択肢となる可能性が示唆されている⁸¹。しかしながら、Low リスク MF におけるルキソリチニブの有効性については、臨床試験での前方視的な評価がなされていない。

Low リスク MF

ルキソリチニブによる治療を受けた患者 108 例（Low リスク MF 患者 25 例と INT-1 リスク MF 患者 83 例）を対象とした後方視的研究では、Low リスク MF 患者において脾腫および全身症状の大幅な改善が認められた⁸¹。脾腫が中等度または重度であった患者の割合は、診断時の 64%から、ルキソリチニブによる最良効果達成時には 16%まで低下し

た。易疲労感が中等度または重度であった患者の割合は、診断時の 90%から、ルキソリチニブによる最良効果達成時には 37%まで低下した。INT-1 リスク MF 患者でも同様の結果が観察された。脾腫が中等度または重度であった患者の割合は、診断時の 53%から、ルキソリチニブによる最良効果達成時には 10%まで低下し、易疲労感が中等度または重度であった患者の割合は、診断時の 76%から、ルキソリチニブによる最良効果達成時には 42%まで低下した。

Intermediate-1 リスク MF

ROBUST 試験は、INT-1 リスクの MF 患者を対象としてルキソリチニブの有効性を評価した非盲検第 II 相試験である（計 48 例；INT-1 リスク MF 患者 14 例、INT-2 リスク MF 患者 13 例および High リスク MF 患者 21 例）⁷⁹。主要複合エンドポイントは、48 週間のルキソリチニブによる治療後に治療到達目標（触知可能な脾臓長の 50%以上の減少または MF-SAF スコアの 50%以上の低下）を達成した患者の割合とされた。48 週時点で、対象集団全体の 46.7%で触知可能な脾臓長の平均値以上の減少が認められ、この効果はすべてのリスク群でみられた（INT-1 リスク患者の 51.6%、INT-2 リスク患者の 37%、High リスク患者の 48.6%）。48 週時点での MF-SAF スコアの 50%以上の低下は、対象集団全体の 20.8%の患者で達成され、すべてのリスク群でみられた（INT-1 リスク患者の 21.4%、INT-2 リスク患者の 23.1%、High リスク患者の 19.0%）。MF-SAF スコアの改善は、INT-1 リスク、INT-2 リスク、High リスクの患者で、それぞれ 80.0%、72.7%、72.2%にみられた。

JUMP 試験は、脾腫の有無を問わない INT-2 リスクまたは High リスク MF 患者と脾臓が触知可能な（肋骨下縁から 5cm 以上）INT-1 リスク MF 患者を対象としてルキソリチニブの安全性および有効性を評価した拡大アクセス第 III 相試験である⁸⁰。評価可能となった INT-1 リスク

MF 患者 163 例のうち、24 週および 48 週時点で、それぞれ 63.8% および 60.5% の患者が触知可能な脾臓長のベースラインからの 50% 以上の減少を達成し、それぞれ 19.6% および 21.0% の患者が触知可能な脾臓長の 25% 以上 50% 未満の減少を達成した。触知可能な脾臓長の 50% 以上の減少を達成するまでの期間の中央値は 4.7 週間で、この奏効が維持される確率は、48 週時点で 91%、60 週時点で 88% と推定された。

Intermediate-2 リスク/High リスク MF

COMFORT-I^{77,82,83} および COMFORT-II^{78,84,85} 試験の結果により、ルキソリチニブによる継続治療は MF 患者において有意な臨床的ベネフィットにつながる実証され、プラセボのほか INT-2 リスクまたは High リスクの MF (PMF、post-PV MF または post-ET MF) 患者に選択可能な最善の治療法 (best available therapy : BAT) と比較しても、脾臓サイズの減少、疾患関連症状の改善、ならびに QOL および OS の改善で有意な効果が認められた。

COMFORT-I 試験では、INT-2 リスクまたは High リスク MF 患者 259 例がルキソリチニブの 1 日 2 回投与 (n=155) とプラセボ (n=154) にランダムに割り付けられた⁷⁷。ルキソリチニブの開始用量は、ベースライン時の血小板数に基づいて決定され (血小板数が $100 \times 10^9/L$ ~ $200 \times 10^9/L$ の場合は $15mg \cdot 1$ 日 2 回、 $200 \times 10^9/L$ を超える場合は $20mg \cdot 1$ 日 2 回)、プロトコルで規定された脾腫の悪化を認めた患者では、プラセボからルキソリチニブへのクロスオーバーが許可された。主要エンドポイント (24 週時点の MRI 評価での脾臓体積の 35% 以上の減少) に達した患者の割合は、プラセボ群の 0.7% に対してルキソリチニブ群では 41.9% であった ($P < 0.001$)。24 週時点での MF-SAF スコアに 50% 以上の改善がみられた患者の割合は、プラセボ群の 5.3% に対して、ルキソリチニブ群では 45.9% であった ($P < 0.001$)。長期の追跡結果により、INT-2 リスクまたは High リスク MF 患者の治

療におけるルキソリチニブの安全性と持続的な有効性が確認された^{82,83}。5 年の追跡データによると、ルキソリチニブの投与を受けた患者では、プラセボの場合と比べて OS の中央値が長かったことが示された (プラセボに割り付けられた患者での 200 週間に対して未達 ; $P = 0.025$)。Spleen response (脾臓体積のベースラインから 35% 以上の減少) は、ルキソリチニブに割り付けられた患者の 59.4% が達成し、spleen response の持続期間の中央値は 168.3 週間であった⁸³。この解析の時点で、111 例がプラセボ群からルキソリチニブ群にクロスオーバーしていた (クロスオーバーまでの期間の中央値は 39.9 週間)。サブグループ解析では、MF の病型 (PMF、post-ET または post-PV MF)、IPSS リスク群、JAK の変異状況 (陽性または陰性) を含むすべての患者サブグループでルキソリチニブの臨床効果が認められ、ルキソリチニブによる治療を受けた IPSS INT-2 リスクおよび High リスクの MF 患者において、有意ではない OS の延長傾向もみられた。しかしながら、この試験は各サブグループ内の治療群間で治療の有効性を検出するにはデザインされておらず、それだけの検出力も備えていなかった^{83,86}。

COMFORT-II 試験では、INT-2 リスクまたは High リスクの MF 患者 219 例がルキソリチニブ群 (n=146) と BAT 群 (n=73) にランダムに割り付けられた⁷⁸。主要エンドポイントは、48 週時点の MRI または CT 評価での脾臓体積の 35% 以上の減少とされた。ルキソリチニブの開始用量は、ベースライン時の血小板数に基づいて決定された (血小板数が $200 \times 10^9/L$ 以下の場合は $15mg \cdot 1$ 日 2 回、血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超える場合は $20mg \cdot 1$ 日 2 回)。48 週時点で脾臓体積の 35% 以上の減少を達成した患者の割合は、BAT 群で 0% であったのに対し、ルキソリチニブ群では計 28% であった ($P < 0.0001$)。ルキソリチニブによる治療を受けた患者では、奏効期間の中央値が未達となり、観察期間中央値 12 カ月の時点で 80% の患者が奏効を持続していた⁷⁸。ルキソリチニブによ

る治療を受けた患者では、QOL と役割機能に改善がみられたほか、BAT 群と比べて疾患関連症状の有意な減少も認められた。長期の追跡により、ルキソリチニブは INT-2 リスクまたは High リスクの MF 患者において、BAT よりも持続的な有効性および生存期間の延長の点で優れていることが確認された^{84,85}。5 年後の最終解析時点では、ルキソリチニブ群の 53.4% が治療中の任意の時点で脾臓体積の 35% 以上の減少を達成し、長期治療により脾臓体積の 35% 以上の減少が持続していた（持続期間の中央値は 3.2 年）⁸⁵。OS の中央値は、ルキソリチニブ群では未達、best available therapy 群では 4.1 年であった。

COMFORT-I 試験と COMFORT-II 試験の併合解析では、ルキソリチニブによる治療を受けた INT-2 リスクまたは High リスクの MF 患者で OS が延長し、ルキソリチニブ群の High リスク MF 患者の OS が対照群の INT-2 リスク MF 患者と同程度であったことが示された⁸⁷。ベースライン時の脾臓サイズが大きいほど、生存期間が短くなるという関係が認められたが、ある程度の脾臓体積の減少（脾臓サイズの 10% を超える減少）と触知可能な脾臓長の 25% 以上の減少に生存期間延長との相関が認められた

毒性

ルキソリチニブに関連する血液毒性で最も頻度の高いものは貧血と血小板減少であり、このことは作用機序と合致しており、grade 3/4 の貧血または血小板減少の発生率は治療開始後 8~12 週間で高かった^{77,78}。COMFORT-I 試験では、斑状出血、浮動性めまい、頭痛がルキソリチニブに関連した主な非血液毒性であり、COMFORT-II 試験では下痢がルキソリチニブに関連した血液以外の主な有害事象であった^{77,78}。概して、長期の治療では非血液毒性の発生率が低下した^{82,85}。

ルキソリチニブは、日和見感染症のリスク増加を伴う可能性がある^{88,89}。特に、結核、進行性多巣性白質脳症、ならびに B 型肝炎ウイル

スおよび単純ヘルペスウイルスの再活性化がルキソリチニブ治療を受けた患者で報告されている^{83,90-94}。感染の徴候・症状について患者のモニタリングを行うべきである。重篤な感染症があれば、ルキソリチニブの開始前に消失させるべきである。活動性または潜在性結核の所見がみられる患者では、ルキソリチニブは禁忌である。ウイルスの再活性化には、臨床ガイドラインに従って治療とモニタリングを行うべきである。

変異状況の影響とルキソリチニブに対する反応

COMFORT-II 試験では、分子遺伝学的に異なる MF 患者のすべてのサブグループにおいてルキソリチニブに臨床的有効性および生存期間延長との関連が認められた⁹⁵。分子遺伝学的にリスクが高い変異（ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1、IDH2）がそれぞれ 32.5%、7.2%、4.4%、3.0%、0.7%、0.0% の患者で同定され、これらの頻度はルキソリチニブ群と best available therapy 群と同様であった。脾腫の奏効（35% を超える脾臓体積の減少）、症状の改善、ならびにルキソリチニブに関連する貧血および血小板減少のリスクは、変異プロファイルが異なるすべてのサブグループ間で同程度の頻度で認められた。分子遺伝学的にリスクが高い変異（ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1、IDH2）を有する患者では、ルキソリチニブにより生存期間が延長するとともに、死亡リスクが低下し、ハザード比は 0.57 であった⁹⁵。

単一の施設でルキソリチニブ治療を受けた MF 患者 95 例を対象とした別の解析でも、ASXL1、EZH2 および IDH1/2 変異に予後不良との関連が認められ、ASXL1、EZH2、IDH1/2 の少なくとも 1 つに変異を有する患者では治療中止までの期間と OS が短かったことが示された⁹⁶。しかしながら、COMFORT-II 試験の結果とは対照的に、ASXL1、EZH2、IDH1/2 の少なくとも 1 つに変異を有する患者では、spleen response が得られる可能性が有意に低かった。変異を 3 つ以上有する

患者の転帰が最も不良であったことから、MF 患者における治療計画では複数の遺伝子の評価が有用である可能性が示唆される。

同種造血細胞移植

同種 HCT は、MF 患者に長期寛解をもたらす根治を望める唯一の治療法である。しかしながら、骨髄破壊的前処置に伴って治療関連の NRM が高くなる。3～5 年時点の OS 割合および NRM は、それぞれ 30～61%と 24～43%である⁹⁷。MF 患者 289 例を対象としたレジストリーの後方視的解析では、同種 HCT により約 3 分の 1 の患者で長期の OS が得られていたが、長期生存率および NRM は幹細胞ソースに依存していた⁹⁸。移植後 5 年時点の OS 割合は、HLA 適合同胞ドナー移植、他の血縁ドナー移植、非血縁ドナー (URD) 移植でそれぞれ 37%、40%、30%であった。対応する 5 年無病生存割合は、それぞれ 33%、22%、27%であった。5 年 NRM は URD 移植で高かった (HLA 適合同胞ドナー移植と他の血縁ドナー移植での 35%と 38%に対して 50%)。

骨髄非破壊的前処置 (reduced-intensity conditioning : RIC) の採用により NRM が低下しているが、骨髄破壊的前処置と比べて再発リスクが高いという関連も認められている⁹⁹⁻¹⁰⁶。MF 患者 103 例を対象として RIC による同種 HCT を評価した前方視的な多施設共同研究では、NRM の 1 年累積割合が 16%となり、再発の 3 年累積割合は 22%であった¹⁰⁰。5 年無事象生存割合および OS 割合は、それぞれ 51%および 67%と推定された。NRM は完全適合ドナーを用いた患者で有意に低かった (12% vs 38% ; $P=0.003$)。大規模レジストリーを用いた他の後方視的解析でも、同様の結果が報告されている^{103,104}。PMF に対して RIC による同種 HCT を受けた患者 233 例を対

象とした CIBMTR 解析では、5 年時点の OS および無増悪生存 (PFS) 割合がそれぞれ 47%と 27%であった¹⁰³。5 年時点の NRM および再発/進行の累積割合は、それぞれ 24%と 48%であった。Post-PV または post-ET MF に対して移植を受けた患者 193 例を対象とした EBMTR 解析では、3 年時点の OS 割合、再発頻度、NRM がそれぞれ 55%、32%、28%であった¹⁰⁴。

年齢 (55 歳以上) とドナーの種類 (HLA 一致同胞ドナー移植 vs HLA 適合 URD 移植または部分適合/不適合 URD 移植) が OS および NRM の最も重要な予後因子となっている。PMF に対して RIC による同種 HCT を受けた患者における HLA 一致同胞ドナー移植、HLA 適合 URD 移植および部分適合/不適合 URD 移植後の 5 年生存割合は、それぞれ 56%、48%、34%となり ($P=0.002$)、NRM の相対リスクも HLA 一致同胞ドナー移植 (1%) で最も低かったのに対して、HLA 適合 URD 移植と部分適合/不適合 URD 移植では、それぞれ 3.02%と 9.37%であった¹⁰³。Post-PV MF または post-ET MF に対して RIC による同種 HCT を受けた患者全体では、3 年時点での NRM の累積頻度が 55 歳以上の患者 (より若年の患者での 20%に対して 35% ; $P=0.032$) と URD 移植を受けた患者 (血縁ドナー移植を受けた患者での 18%に対して 34% ; $P=0.034$) で有意に高かった¹⁰⁴。

DIPSS リスクスコアは、移植後の予後を予測できることが示されている^{103,107}。前述の CIBMTR 解析では、Low リスク/INT-1 リスク患者で死亡率が低く、INT-2 リスク/High リスク患者で NRM が高い傾向が認められた¹⁰³。HCT を受けた MF 患者 170 例を対象とした別の後方視的解析では、DIPSS リスクスコアは死亡リスクおよび NRM と有意に相関していた (移植後死亡のハザード比は、High リスク患者で 4.11

であったのに対して、INT-2 リスク、INT-1 リスクおよび Low リスク患者ではそれぞれ 3.15、1.97、1 であり、NRM の対応するハザード比はそれぞれ 3.41、3.19、1.41、1 であった)¹⁰⁷。DIPSS リスクスコアと再発の関連性は有意でなかったが、リスクの高い患者の方がリスクの低い患者より再発が多くみられた。

HCT 施行前の DIPSS リスクスコアが同種 HCT 施行後の OS と関連することも示されている^{103,108,109}。しかしながら、ある後方視的解析では、INT-1 リスクと INT-2 リスクの間でみられた OS の差は有意でなかった。多変量解析では、JAK2 野生型、年齢 57 歳以上、および全身症状の存在のみが OS の独立した予測因子であった。認められる危険因子の数が 0、1、2 である場合の 5 年 OS 割合は、それぞれ 90%、74%、50%であった¹⁰⁸。PMF の診断時年齢が 65 歳未満であった患者 (n=438 ; 190 例が同種 HCT を受け、248 例が従来の治療を受けた) を対象として生存期間に対する同種 HCT の影響を評価した別の後方視的解析では、同種 HCT 施行後の死亡の相対リスクは、DIPSS Low リスク患者で 5.6、INT-1 リスク患者で 1.6、INT-2 リスク患者で 0.55、High リスク患者で 0.37 であった¹⁰⁹。

以上の知見から、Low リスクまたは INT-1 リスクの MF 患者では同種 HCT 施行後の予後が比較的良好であることが示唆される^{103,107}。ただし、これらの患者では移植に関連した合併症発生率および死亡率が高くなっている¹⁰⁹。INT-2 リスク/High リスクの PMF 患者では、同種 HCT に明らかな有益性が認められる。

症状評価およびリスク層別化に基づく治療法の推奨

適切な治療法の選択は、リスクスコアと症状の有無に基づいて判断すべきである。骨髄線維化の減少、血球減少および全身症候の改善、輸

血依存性の解消、ならびに AML への進行の予防/遅延を目的として、すべての患者に対して臨床試験への登録が推奨される。

Low リスクまたは INT-1 リスク MF

Low リスクまたは INT-1 リスク MF で症状がみられない患者では、経過観察とすべきである。症状がみられる患者に対する選択肢として、ルキソリチニブ⁷⁹⁻⁸¹またはインターフェロン (インターフェロン α-2b、ペグインターフェロン α-2a またはペグインターフェロン α-2b)^{75,76}がある。ヒドロキシウレアは、MF の過剰増殖と関連する臨床像 (血小板増加または白血球増加) に対する有効な治療選択肢であることが示されている。MF の症状 (全身症状、脾腫、血小板増加、白血球増加、掻痒および骨痛) がみられる患者 40 例を対象とした小規模な試験では、ヒドロキシウレア治療 (500mg/日、その後に個々の有効性および忍容性に依りて調節) により、40%の患者に臨床的改善 (CI) が認められた¹¹⁰。ヒドロキシウレアに起因する貧血は、併用療法で管理可能であった。当委員会は、血小板数が多い特定の患者で細胞減少療法の使用が症状改善に有益と考えられる場合、Low リスク MF に対する選択肢としてヒドロキシウレアを含めている。

同種 HCT は、INT-1 リスクの MF 患者に対する選択肢として含めている。血小板数が低値の患者には同種 HCT のための評価が推奨され、潜在的な high molecular risk 変異の同定が同種 HCT に関する意思決定に役立つことがある^{36,37}。同種 HCT 施行後の予後は、Low リスクまたは INT-1 リスクの MF 患者では良好であるが、移植関連の合併症発生率と死亡率が高いため、INT-1 リスクの MF 患者で同種 HCT による治療を決定する際には個別に検討すべきである^{103,107,109}。

INT-2 リスクまたは High リスク MF

INT-2 リスクおよび High リスクのすべての MF 患者に対して、同種 HCT のための評価が推奨される。同種 HCT の対象とする患者の選択は、年齢、performance status、重大な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に基づいて判断すべきである。同種 HCT は直ちに施行してもよいが、同種 HCT に先立ち骨髄中の芽球割合を許容可能な水準まで減少させるために、つなぎ治療を行うことも可能である。High-molecular-risk 変異の同定は、同種 HCT に関する意思決定で役立つ場合がある^{36,37}。

INT-2 リスクまたは High リスクの MF 患者が移植に適格な場合は、同種 HCT が推奨される¹⁰⁷。移植に不適格とされた患者に対する治療法は、血小板数に基づいて選択する。血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超える患者に対する選択肢としては、ルキソリチニブ^{77,78,82-84} と臨床試験への登録がある。血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下の患者に対しては、症状に応じた治療法が合理的な選択肢となるが、MF に対する治療選択肢を評価している臨床試験のほとんどがこの患者集団を除外しているため、現時点でこの患者集団に対して有効な治療選択肢は存在しない。ルキソリチニブの低用量（ $5mg \cdot 1$ 日 2 回）での使用は有効であることが示されており、ベースライン時の血小板数が低値（ $50 \sim 100 \times 10^9/L$ ）の患者でも脾臓体積の縮小と Total Symptom Score の改善が認められている¹¹¹。血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下で、症状がみられる患者であれば、ルキソリチニブが考慮できるが、この適応に対して FDA の承認は得られていない。Pacritinib（別の JAK2 阻害薬）は、ベースライン時に重度の血球減少がみられる患者でも、脾臓体積の 35% 以上の縮小と症状の改善において著しい効果が得られている¹¹²。血小板数が低値の患者では、pacritinib が適切な治療選択肢となるが、FDA による承認は得られていない。そのため、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下の患者では、適切な臨床試験への登録を考慮すべきである。

治療関連の貧血および血小板減少の管理

COMFORT-I 試験および COMFORT-II 試験では、貧血および血小板減少はルキソリチニブの用量変更および赤血球輸血により管理された^{77,78}。COMFORT 試験に登録された患者は、ベースライン時の血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上である必要があり、ルキソリチニブの初回開始用量はベースライン時の血小板数に依存していた^{77,78}。第 II 相試験の予備結果によると、ベースライン時の血小板数が $50 \sim 100 \times 10^9/L$ の患者では、ルキソリチニブの初回用量を低くして（ $5mg$ の 1 日 2 回投与）、 $10mg$ の 1 日 2 回投与までの漸増が適切であることが示唆される¹¹¹。

本ガイドラインでは、患者のベースライン時の血小板数に基づいてルキソリチニブの初回用量を決定することを推奨している（添付文書の記載に従う）。しかし、特定の臨床状況では、ルキソリチニブを低用量（ $5mg$ の 1 日 2 回投与）で開始し、その後は血算に基づいて用量を調節することが支持される場合がある。その場合、ルキソリチニブの開始前に血算を実施しなければならず、用量が安定するまで 2~4 週間毎にモニタリングを行い、その後は臨床的に適応がある場合に実施する^{111,113}。血液毒性の管理のための用量変更については、診療アルゴリズムの「ルキソリチニブ使用に関する特別な考慮事項」を参照のこと。

治療効果判定基準

MF を対象とする効果判定基準、2006 年に IWG-MRT によって初めて公開され、そこでは効果判定が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、臨床的改善（CI）、進行（PD）、安定（SD）、再発に分類された¹¹⁴。2013 年には、この効果判定基準が IWG-MRT と European LeukemiaNet（ELN）によって改訂され、疾患関連症状の変化を評価

する定量化ツールとして MPN-SAF TSS が導入されるとともに、赤血球輸血依存性と非依存性の定義が厳格化された¹¹⁵。この効果判定基準は、臨床試験での使用を主な用途として策定された。

IWG-MRT と ELN による 2013 年版の効果判定基準では、CR、PR および CI に加えて、治療による全身症候（特に貧血、脾腫および全身症状）の改善を定量化するべく、さらに 3 つの効果判定カテゴリー（anemia response、spleen response および symptoms response）が追加された¹¹⁵。この改訂された効果判定基準では、症状を MPN-SAF TSS によって評価し、TSS の 50%以上の減少を symptoms response の条件とすることが推奨された⁶³。IWG-MRT と ELN による 2013 年版の効果判定基準でも、脾臓体積の 35%以上の縮小は MRI または CT で確認することが求められている。さらに、MRI または CT で脾臓体積に 35%以上の縮小が認められれば、身体診察で報告される所見に関係なく、spleen response と判定される。その他の基準として、PD、SD および再発も含まれている。

CR では、骨髄における形態学的奏効が必要である。PR の基準では、末梢血における形態学的奏効が必要である（ただし、骨髄については必ずしも必要ない）。CR を達成して骨髄が形態学的に正常であるにもかかわらず、治療関連性血球減少が持続している患者を識別するために、血球数の回復が不十分な CR（CR with inadequate blood count recovery）の基準を満たす患者も PR のカテゴリーに含められる。この改訂版効果判定基準にも細胞遺伝学および分子遺伝学的な奏効分類が含まれている。ただし、これらは CR の判定には必要ない。

奏効のモニタリングとフォローアップ療法

治療の目的は、全身症候を軽減し、白血病転化のリスクを最小に抑えることである。症状の変化が疾患増悪の徴候となる可能性がある。そのため、症状に変化があれば、治療の有効性および/または疾患の状態を直ちに評価する必要がある。治療の有効性評価では、血球数の正常化を評価する血算、MPN-SAF TSS を用いた症状のモニタリング、触診または画像検査による脾臓のモニタリングを含めるべきである¹¹⁵。

本ガイドラインでは、治療過程での奏効（anemia response、spleen response、symptoms response）および疾患増悪の徴候・症状に対する 3~6 カ月毎のモニタリングを推奨している。骨髄穿刺および骨髄生検は、臨床的に適応がある場合（疾患増悪の症状や徴候の増加により裏付けられる場合）に施行すべきである。その他の分子遺伝学的モニタリングは、INT-1 リスクまたは INT-2 リスク/High リスクの患者に推奨される。これは、high molecular risk 変異の同定が同種 HCT に関する意思決定に役立つ場合があるためである^{36,37}。

前治療で奏効が得られている患者には、そのままの治療を継続することが推奨される。COMFORT-I 試験でルキソリチニブ治療を受けた患者の大多数（91%）では、個々の MF 関連症状（MF-SAF により評価した Total Symptom Score の 50%以上の改善）と QOL に有意な改善が認められ、最も重要な点として、症状改善の程度が小さかった（Total Symptom Score の改善が 50%未満）患者でも、これらの測定値および患者報告アウトカムにプラセボを上回る改善が達成された⁶⁴。当委員会は、ルキソリチニブ治療を受けた患者で臨床効果が 2013 年版 IWG-ELN 効果判定基準の閾値（すなわち、symptoms response には MPN-SAF TSS の 50%以上の減少が必要）に達していない場合があることを認識している。症状に対する反応が 50%未満でも、臨床的に意味があるとされ、ルキソリチニブの使用継続が妥当となる可能性

があるため、ルキソリチニブの継続は医師の裁量で判断することが推奨される。

6 ヶ月時点で奏効も症状の改善もみられない場合は、ルキソリチニブを中止すべきである。ただし、ルキソリチニブの中断または中止後には、約 1 週間で疾患関連症状が治療前の水準に戻る場合がある¹¹⁶。血小板減少または好中球減少以外の理由でルキソリチニブの中断または中止が必要な場合は、ルキソリチニブの漸減を考慮すべきである。アルゴリズムの「ルキソリチニブ使用に関する特別な考慮事項」を参照のこと。

JAK2V617F allele burden

長期のルキソリチニブ治療に伴い、JAK2V617F allele burden が減少する^{85,117}。COMFORT-I 試験では、50%を超える JAK2V617F allele burden の減少が 12% (28 例) で観察された。このうち 20 例は分子遺伝学的部分奏効 (PMR) の基準を満たし、6 例は JAK2V617F allele burden が定量下限を下回り、分子遺伝学的完全奏効 (CMR) の基準を満たした¹¹⁷。PMR および CMR 達成までの期間の中央値は、それぞれ 22.2 ヶ月および 27.5 ヶ月であった。JAK2V617F allele burden の減少は脾臓体積の縮小とも相関していた。同種 HCT 後に JAK2V617F 陰性または JAK2V617F allele burden の減少が達成されると、再発率が低下するという関係も認められている^{118,119}。

しかしながら、有効性の予測因子としての JAK2V617F allele burden の減少の有用性は現時点で確立されていない。IWG-MRT と ELN による 2013 年版の効果判定基準では、細胞遺伝学的奏効および分子遺伝学的奏効は CR の判定に不要である¹¹⁵。そのため、ルーチンの臨床診

療で治療決定の指針とするための JAK2V617F allele burden の測定は、現時点では推奨されない。

MF 関連貧血の管理

貧血は、MF 患者の生存に対する予後不良の危険因子とみなされている⁶⁵。症状を伴う貧血は、診断時点で 50%を超える患者に観察される¹²⁰。他の治療選択肢を考慮する前に、貧血の最も頻度の高い原因 (例えば、出血、溶血、鉄、ビタミン B12 および葉酸欠乏症) を除外し、(必要であれば) 治療することが不可欠である。MF 関連貧血を認めるすべて患者で臨床試験への登録を考慮すべきである。症状を伴う貧血に対しては、白血球除去製剤での赤血球輸血による支持療法が推奨される。MF 関連貧血の管理のためのその他の治療法は、後述するように血清 EPO 濃度に基づいて選択する。

血清 EPO 濃度 < 500mU/mL

血清 EPO 濃度が 500mU/mL 未満の患者に対する貧血の治療には、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA: エリスロポエチンまたはダルベポエチン α) が推奨される。遺伝子組換えヒトエリスロポエチンまたはダルベポエチン α の使用により、MF 患者の 45~60% で anemia response (ヘモグロビン値が正常化して輸血依存性から離脱、12 週間以内にヘモグロビン値が持続的に上昇 [$>2\text{g/dL}$]、または 12 週間以内に輸血の必要性が 50%を超えて減少) が得られる¹²¹⁻¹²³。血清 EPO 濃度の低値 (<125mU/mL)、脾臓サイズが小さいこと、および輸血の必要性が低いことは、良好な反応と関連するとされている。COMFORT-II 試験では、貧血は濃厚赤血球輸血で管理され、少数の患者 (166 例中 13 例) だけにルキソリチニブと ESA が投与された。ルキソリチニブと ESA の併用は、忍容性が良好で、ルキソリチニブの有効性に影響を及ぼさなかった¹²⁴。ルキソリチニブを投与している患者で貧血の管理に

おける ESA の有効性を評価するには、更なる研究が必要である。ESA は輸血依存性の貧血の管理には無効である¹²⁵。

Anemia response が得られた患者では、ESA による治療の継続が推奨される。奏効がみられないか、奏効の喪失がみられた患者では、後述するように、アンドロゲン製剤または免疫調節薬により管理すべきである。

血清 EPO $\geq 500\text{mU/mL}$

血清 EPO 濃度が 500mU/mL 以上の患者には、prednisone 併用の有無を問わず、ダナゾール（もしくは代替のアンドロゲン製剤）または免疫調節薬（レナリドミド、サリドマイドまたはポマリドミド）が推奨される。

貧血のある MF 患者 50 例を対象とした試験では、ダナゾール治療により、30%の患者で anemia response が認められ、輸血依存性の患者では奏効頻度が低かった（18.5%、これに対して輸血が必要ない患者では 43.5%）¹²⁶。MF 関連貧血の管理のためにダナゾールが投与されている患者には、前立腺癌スクリーニングおよび肝機能検査のモニタリングが推奨される。

サリドマイド（1 日当たりの用量を 100mg から 800mg まで漸増）では有効性が非常に低いことが示され、anemia response 割合は 0～29%で、忍容性も不良であった¹²⁷⁻¹³³。prednisone と併用した場合の低用量サリドマイド（50mg/日）は、忍容性が比較的良好で、症状を伴う MF 関連貧血（ヘモグロビン値が 10g/dL 未満または症状を伴う脾腫）の管理では、高用量サリドマイドによる単剤療法と比べて anemia response 割合が改善した（62%）¹³⁴。レナリドミドでも、単独または prednisone との併用で、MF 関連貧血の管理で中程度の有効

性が示され、19～32%の奏効割合が得られ、骨髄抑制が最も頻度の高い grade 3 以上の血液毒性であった¹³⁵⁻¹³⁸。

MF 患者 125 例を対象としてサリドマイドおよびレナリドミドの有効性を再評価した 3 つの連続した第 II 相試験では、レナリドミドと prednisone の併用療法は、サリドマイドまたはレナリドミド単剤より有効性および安全性が高かった¹³⁹。観察期間中央値 42 ヶ月の時点で、ORR はレナリドミドと prednisone の併用療法で 38%であったのに対し、レナリドミドおよびサリドマイド単剤ではそれぞれ 34%と 16%であった。レナリドミドをベースにした治療を受けた患者では有効性が高い傾向（ $P=0.06$ ）が認められ、多変量解析では、レナリドミドをベースとした治療は、高い奏効割合と関連する独立した唯一の因子であった。del(5q)の存在は、レナリドミドに対する良好な奏効割合と関連している¹⁴⁰。

MF 関連貧血に対する治療選択肢としてはポマリドミドも評価されている^{141,142}。1 つの第 II 相試験では、ポマリドミド（prednisone との併用の有無を問わない）により、貧血、血小板減少、好中球減少のいずれかを 1 つでも認める MF 患者で同程度の奏効割合（39%）が得られ、奏効期間の中央値は 13.0 ヶ月であった¹⁴¹。しかしながら、赤血球輸血依存性の MF 患者を対象としてポマリドミドを評価した別のランダム化試験では、赤血球輸血非依存性となった奏効割合はポマリドミド群とプラセボ群で同程度であった¹⁴²。当委員会は、MF 関連貧血の管理に関するカテゴリ-3 の推奨にポマリドミド（prednisone との併用の有無を問わない）を含めている。

Anemia response が得られた患者では、そのままの治療継続が推奨され、奏効がみられないか、奏効の喪失がみられた患者では、代替のア

ンドロゲン製剤およびまだ使用していない免疫調節薬の別の試験に参加すべきである。

進行期への増悪または急性骨髄性白血病への転化

移行期の MF (MF-AP) は、末梢血中または骨髄中の芽球割合 $\geq 10\%$ 、血小板数 $< 50 \times 10^9/L$ 、および 17 番染色体異常の存在を特徴とする¹⁴³。慢性期 MF 患者 293 例のコホートでは、観察期間中における移行期の特徴の出現と生存期間中央値の短縮との関連が認められた (芽球割合 $\geq 10\%$ 、血小板数 $< 50 \times 10^9/L$ 、17 番染色体異常で、それぞれ 12 カ月、15 カ月、6 カ月)¹⁴³。

急性転化期の MF または AML への転化 (MF-BP/AML) は、骨髄中または末梢血中に 20% 以上の骨髄芽球が存在することにより定義される。AML への転化率は、MF 患者で有意に高い (1.09%、これに対して PV および ET 患者ではそれぞれ 0.38% および 0.37%)¹⁴⁴。しかし、慢性期を維持している MF 患者では、転化のリスクが非常に低い (10 年でのリスクが 3%)¹⁴³。いくつかの研究で、ヒドロキシウレアによる治療は、AML への転化リスク増加と関連していた^{145,146}。このような研究結果は、その後の報告で確認されなかった¹⁴⁷⁻¹⁴⁹。大規模なコホート解析 (n=11,039; AML/MDS に転化した患者が 162 例) の結果によると、アルキル化剤の使用または 2 つ以上の細胞減少療法薬の併用 (ただし、ヒドロキシウレア単独による治療ではない) は、AML への転化リスク増加と関連していることが示された¹⁴⁷。PMF、post-PV MF または post-ET MF の患者 649 例を対象とした別の大規模解析によると、AML への転化に関する独立した予後不良の予測因子として、骨髄中の芽球割合 10% 以上と高リスク核型が同定された¹⁴⁹。しかしながら、ヒドロキシウレアは、AML への転化に関する独立した危険因子ではなかったが、より短い OS と関連していることが明らかになった。

最初のワークアップとして、骨髄穿刺および骨髄生検とそれに伴うトリクロームおよびレチクリン染色を行い、AML 関連変異について骨髄の染色体検査 (核型分析、FISH 併用の有無は問わない)、フローサイトメトリー、ならびに分子遺伝学的検査を実施することが推奨される。いくつかの遺伝子 (ASXL1、TET2、TP53、SRSF2 および IDH1 または IDH2) における変異および他の染色体異常 (例えば、染色体 1q および 9p の異常) は、AML への転化との関連が認められている^{26,36,38,150}。

治療選択肢

AML への転化は、予後不良および標準の治療選択肢に対する奏効不良と関連している¹⁵¹⁻¹⁵³。MF が AML に転化した患者 91 例を対象とした後方視的解析で、AML への転化後の OS 中央値は 2.6 カ月であった。AML と同等な寛解導入化学療法を受けた患者で、芽球比率の増加がみられない慢性期への改善が 41% の患者に認められた¹⁵¹。しかし、それに伴う治療関連死亡率 (TRM) は 33% であった。OS 中央値は 3.9 カ月で、支持療法または低強度の化学療法を受けた患者で観察された値 (それぞれ 2.0 カ月および 2.9 カ月) と同程度であった。

メチル化阻害薬 (アザシチジンまたは decitabine) は、MPN から転化した AML に対する治療選択肢として、いくつかの小規模研究で評価されている¹⁵⁴⁻¹⁵⁶。MF-BP/AML 患者 11 例を対象とした小規模な症例集積研究では、同種 HCT に不適格とされた患者において decitabine の使用で生存期間の延長が認められた¹⁵⁴。観察期間中央値 9 カ月の時点で、decitabine による治療を受けた患者の 67% が生存していた。MPN-BP/AML 患者 54 例 (ET 患者 21 例、PV 患者 21 例、PMF 患者 7 例、分類不能の MPN 患者 5 例) を対象とした別の症例集積研究では、アザシチジンによる一次治療で 52% の ORR (CR 24%、PR 11%、骨髄

CR または血球数の回復が不十分な CR 8%、血液学的改善 9%) が得られた¹⁵⁵。奏効期間および OS の中央値はそれぞれ 9 カ月と 11 カ月であった。Decitabine 治療を受けた MPN-BP/AML 患者 21 例および MPN-AP 患者 13 例を対象とした後方視的解析によると、ORR は、MPN-AP 例および MPN-BP/AML 例でそれぞれ 62% (13 例中 8 例) および 29% (21 例中 6 例) であった¹⁵⁶。OS 中央値は、decitabine が奏効した患者で有意に長かった (MPN-AP 例でそれぞれ 11.8 カ月 vs 4.7 カ月; MPN-BP/AML 例でそれぞれ 10.5 カ月 vs 4 カ月)。

同種 HCT は治癒可能な唯一の選択肢であり、寛解導入化学療法で CR に達した特定の移植適格患者で長期の疾患制御が得られる^{153,157-159}。MPN-BP/AML 患者 75 例を対象とした後方視的解析で、治癒を目的とした治療 (寛解導入化学療法単独またはその後に同種 HCT) を受けた患者では、治癒を目的としない治療 (強力でない化学療法または支持療法) を受けた患者と比べて生存期間が有意に延長した¹⁵³。2 年 OS 割合はそれぞれ 25.6% および 3.1%、生存期間の中央値はそれぞれ 9.4 カ月および 2.3 カ月であった ($P < 0.0001$)。治癒目的の治療を受けた患者群では、17 例が同種 HCT を受けており、寛解導入化学療法に対する ORR は 46% で、慢性期への改善が 31% の患者に観察された。OS 割合は、寛解導入化学療法後に同種 HCT を受けた患者で有意に高かった (2 年 OS 割合が 47%、これに対して同種 HCT を受けなかった患者では 15%; $P = 0.03$)¹⁵³。MF-BP/AML に対して同種 HCT を受けた患者 46 例を対象とした別の後方視的解析では、移植後の 3 年 PFS 割合および OS 割合がそれぞれ 26% および 33% であった。移植前の奏効状態 (CR vs 非 CR) は、OS (CR で 69% vs 非 CR で 22%; $P = 0.008$) および PFS (それぞれ 55% および 19%; $P = 0.02$) の有意な予測因子であった¹⁵⁹。TRM の累積割合は 1 年で 28%、

同種 HCT 前の非 CR は、TRM の著しい増加とも関係していた (35% vs 0%; $P = 0.053$)。

移植の適格性に基づく治療法の推奨

同種 HCT の対象とする患者の選択は、年齢、performance status、重大な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に基づいて判断すべきである。移植は直ちに行ってもよいが、移植に先立ち骨髄中の芽球割合を許容可能な水準まで減少させるために、つなぎ治療を行うことも可能である。

移植に適格な患者に対しては、疾患制御/芽球数低下を目的とするメチル化阻害薬 (アザシチジンまたは decitabine) または AML 向けの強力な寛解導入化学療法とその後の同種 HCT が推奨される^{153,154,159}。移植に不適格と判定された患者には、臨床試験への登録、メチル化阻害薬 (アザシチジンまたは decitabine) による治療、または AML 向けの低強度の寛解導入化学療法が推奨される。

最近の後方視的解析の結果から、ルキソリチニブでの治療歴は移植後の予後に悪影響を与えないことと、ルキソリチニブは前処置開始の直前まで継続すべきことが示唆された¹⁶⁰。本ガイドラインでは、脾腫およびその他の疾患関連症状の改善を目的として、すべての患者でルキソリチニブを継続することを推奨している。

支持療法

治療経過中の臨床管理において、疾患関連症状に対する支持療法は不可欠である。支持療法には、症状の評価およびモニタリング、その同定のためのカウンセリング、心血管危険因子 (例えば、喫煙、食事、

運動、血栓性および出血性危険因子) の評価および管理を含める必要がある。

輸血には、血小板減少性出血または血小板数 $10,000\text{m}^3$ 未満に対する血小板輸血および症状を伴う貧血に対する赤血球輸血を含めるべきである¹⁶¹。移植適格者に対しては、HLA alloimmunization を予防するとともに、サイトメガロウイルスの伝播リスクを低減する目的で、白血球除去血液製剤の使用が推奨される。輸血が無効の出血には抗線溶薬を考慮すべきである。Low リスクまたは INT-1 リスクで、20 回を超える輸血および/または $2,500\text{ng/mL}$ を超えるフェリチン投与を受けた患者には、鉄キレート療法を考慮すべきである¹⁶¹。しかし、鉄キレート療法の役割は依然として不明である。血小板増加または白血球増加に対しては、細胞減少療法（例えば、ヒドロキシウレア）が推奨される。

ルキソリチニブ投与を受けた患者で細菌、真菌およびウイルスによる重篤な感染症が報告されている。感染症の徴候・症状について患者のモニタリングを実施すべきである。重篤な感染症は、ルキソリチニブ開始前に完治させておく必要がある。NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections に概説されているように、繰り返す感染症には、抗菌薬の予防投与とワクチン接種が推奨される。脾臓摘出を受けた患者では、IDSA ガイドラインに従って抗菌薬の予防投与を実施する必要がある。好中球減少を伴う繰り返す感染症に対しては、造血刺激因子製剤による支持療法を考慮すべきである。PMF の過剰増殖による臨床像（血小板増加または白血球増加）の管理には、ヒドロキシウレアによる細胞減少療法を考慮することができる¹¹⁰。

進行期 MF または白血病転化に対して寛解導入化学療法を受けている患者には、腫瘍崩壊症候群の予防（水分補給および/または利尿薬使用、アロプリノールまたはラスブリカーゼによる高尿酸血症の管理）を考慮すべきである。芽球数が急増しており、尿酸値が高く、腎機能障害の所見がある患者では、初期治療としてラスブリカーゼを考慮すべきである。

真性多血症および本態性血小板血症の管理

PV または ET と診断されたすべての患者について、MPN の管理に長けた専門施設への紹介が強く推奨される。

リスク層別化

PV および ET 患者では、診断時の白血球増加に伴って、血栓症および重大な出血のリスクが高くなるのが後方視的研究により示されている¹⁶²⁻¹⁶⁶。血栓症再発リスクに対する白血球増加の予後的意義は、60 歳未満の患者のみで重要となる可能性がいくつかの研究データで示唆されているが^{167,168}、診断時の白血球増加は、その後の血栓症リスクと関係ないと報告している研究もある¹⁶⁹。ET 患者では、血小板増加（血小板数が $1,000 \times 10^9/L$ を超える）は、重大な出血の促進したリスクとの関連が認められているが、血栓症リスクとは関係ない¹⁶⁶。実際に、診断時の血小板数高値（ $1,000 \times 10^9/L$ 超）は血栓症の頻度の低下と関連しており、この関係性は JAK2 変異を有する ET 患者でも有意であったことがいくつかの研究で報告されている^{164,165}。診断時の血球数増加（白血球増加または血小板増加）に基づいて細胞減少療法を開始することが有益かどうかについては、前方視的研究で評価されていない。

真性多血症

高齢（すなわち 60 歳以上）と血栓症の既往は、血栓症リスクとの関連が最も一貫してみられる危険因子である¹⁷⁰。ECLAP 試験への参加のためにスクリーニングを受けた PV 患者 1,638 例からなるコホートにおいて、診断時年齢 65 歳以上と血栓症の既往の 2 つは、心血管事象のリスク増加と関連する最も重要な予後因子となり、これにより低リスク（年齢 60 歳未満かつ血栓症の既往なし）と高リスク（年齢 60 歳以上かつ/または血栓症の既往あり）の 2 つのリスク群が同定された。

PV 患者 1,545 例を対象とした別の後方視的研究では、無白血病生存に対する独立した危険因子として、年齢 67 歳以上、白血球数 $15 \times 10^9/L$ 以上、静脈血栓症の既往が同定された¹⁷¹。年齢に加えて診断時の白血球増加を組み込んだ予後予測モデルが開発され、このモデルでは生存予後の異なる 3 つのリスク群に患者が層別化される。ただし、このモデルは臨床試験での前方視的な妥当性検証がなされていない。

本態性血小板血症

ET 患者 867 例を対象とした解析において、年齢 60 歳以上、白血球数 $11 \times 10^9/L$ 以上および血栓症の既往が予後不良と有意に関連していた¹⁷²。これらの知見に基づき、診断時に患者を低リスク、中間リスク、高リスクの 3 つのリスクカテゴリーに層別化する IPSET が開発された。低リスク群では生存期間の中央値が未達であった一方、中間リスク群と高リスク群における生存期間の中央値は、それぞれ 24.5 年と 13.8 年であった。ET 患者 891 例を対象としたその後の多変量解析では、診断時年齢 60 歳以上、血栓症の既往、心血管危険因子および JAK2 V617F 変異に血栓症リスクに関する予後的意義が認められた¹⁷³。その

ため、心血管危険因子と JAK2 V617F 変異の存在を追加の危険因子とした改訂版の予後予測モデル（IPSET-Thrombosis）が開発され、このモデルでも上記と同じ 3 群に患者が層別化される。無血栓症生存割合に有意差がみられ、観察期間 15 年の低リスク患者で 87%、観察期間 7 年の高リスク患者で 50%であった¹⁷³。中間リスク群における無血栓症生存割合は、最初の 10 年間は低リスク群に近く、その後の 5 年間で次第に高リスク群の水準に達した。

IPSET-Thrombosis についての更なる解析では、低リスク患者における血栓症リスクは、心血管危険因子のない JAK2 陰性/野生型の ET 患者（0.44%）の方が心血管危険因子のある JAK2 陰性の ET 患者（1.05%）と比べて有意に低かったことが示された¹⁷⁴。心血管危険因子のない JAK2 変異の患者および JAK2 変異と心血管危険因子の両方を有する患者における血栓症リスクは、それぞれ 1.59%と 2.57%であった。これらの知見を受けて IPSET-thrombosis の改訂版が開発され、このモデルでは超低リスク（年齢 60 歳未満、血栓症の既往なし、JAK2 変異なし）、低リスク（年齢 60 歳未満、血栓症の既往なし、JAK2 変異あり）、中間リスク（診断時年齢 60 歳以上、血栓症の既往なし、JAK2 変異なし）、高リスク（血栓症の既往あり、または年齢 60 歳以上かつ JAK2 変異あり）の 4 つのリスク群に患者が層別化される。改訂版 IPSET-thrombosis は、患者 585 例からなる独立したコホートでも妥当性が確認されている^{174,175}。

しかしながら、CALR の変異の有無は、血栓症リスクを予測するための IPSET-thrombosis 予後スコアに有意な影響を与えなかった⁴⁴。多変量解析では、CALR 変異を有する ET 患者における血栓症発生率が JAK2 変異を有する ET 患者よりわずかに低かったものの、低リスク群と中間リスク群では CALR の変異状況に血栓症リスクとの関連が認め

られなかった。これは 1 つには、*CALR* の変異状況が他の低リスクの特徴を伴っている傾向があることで説明できる可能性がある。高リスク群における *CALR* 変異の意義と血栓症のリスクについては、高リスク群で *CALR* 変異を有する患者の割合が低いため、評価することができない。

治療選択肢

抗血小板療法

PV における血栓性合併症の予防に対する低用量アスピリンの安全性および有効性は、アスピリン療法に対する禁忌がなく、血栓事象の既往がない患者を対象とした多施設共同試験 (ECLAP 試験; 患者 518 例) で確立されている¹⁷⁶。アスピリンを使用することで、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、肺塞栓症、主要な静脈血栓症、または心血管死亡を総合したリスクが有意に ($P=0.03$) 低下し (60%)、重大な出血の発生率は、アスピリン群でほとんど増加しなかった。ヘマトクリット値を 45%未満に維持する意義は、CYTO-PV 試験¹⁷⁷ で確立された。瀉血および/またはヒドロキシウレアによる治療を受けている PV 患者 365 例を対象としたこのランダム化試験では、ヘマトクリットの目標値を 45%未満とすることで、心血管死亡および重大な血栓事象の頻度 (主要エンドポイント) が、ヘマトクリットの目標値を 45~50% とした場合よりも有意に低くなった¹⁷⁷。観察期間中央値 31 ヶ月の時点で、心血管死亡または重大な血栓事象は、ヘマトクリットを 45%未満とした患者の 2.7% (182 例中 5 例) で記録されたのに対し、ヘマトクリットを 45~50%とした患者での頻度は 9.8% (183 例中 18 例) であった ($P=0.007$)。

ET 患者の血栓症予防における低用量アスピリンの有効性は、ランダム化臨床試験で評価されていない。ET 患者におけるアスピリンの使用を

裏付けるデータは、PV 患者を対象としてアスピリンの有効性を評価した ECLAP 試験の結果と後方視的解析の結果の外挿に基づくものである^{178,179}。1 つの後方視的解析の結果から、低リスクの *JAK2* 変異を有する ET 患者と心血管危険因子を有する患者での血栓症予防にアスピリンが有効である可能性が示唆されている¹⁷⁸。他のすべての低リスク ET 患者に対しては、経過観察が適切となる可能性が示された。この後方視的解析では、低リスク ET 患者 300 例をアスピリン ($n=198$) または経過観察 ($n=102$) で管理した場合、静脈血栓症の発生率は抗血小板療法を受けなかった *JAK2* V617F 陽性 ET 患者で高く、心血管危険因子を有する患者では、経過観察中の動脈血栓症の発生率が高かった¹⁷⁸。

細胞減少療法

ヒドロキシウレア^{146,177,180}、インターフェロン $\alpha^{181-183}$ およびペグインターフェロン $\alpha^{184-186}$ は、PV 患者における血栓性合併症の予防に有効であることが示されている。

PV 患者 51 例を対象とした非ランダム化試験で、必要に応じて瀉血に加えてヒドロキシウレアを使用した場合、瀉血単独の治療を受けた患者の既存対照と比べて血栓症リスクが有意に低下した¹⁸⁰。この試験の長期追跡 (観察期間中央値 8.6 年時点) では、ヒドロキシウレアの長期使用が白血病転化 (5.9%、これに対して瀉血では 1.5%) と関連していることが示された¹⁸⁷。しかし、ECLAP 試験からの解析では、白血病転化の独立した危険因子として、高齢および他のアルキル化剤 (例えば、P32、ブスルファン、pipobroman) の使用が同定されたが、ヒドロキシウレアの単独使用とは関連を認めなかった¹⁸⁸。65 歳未満の PV 患者 285 例を対象に一次治療としてヒドロキシウレアと pipobroman を比較したランダム化試験では、pipobroman 群での白血

病転化の累積割合がヒドロキシウレア群より有意に高かった¹⁴⁶。観察期間中央値 15 年の時点で、白血病転化の発生率は、ヒドロキシウレア群および pipobroman 群でそれぞれ 16.5% および 34% であった。

JAK2 変異を有する PV 患者 136 例を含むランダム化前方視的観察研究によると、インターフェロン α-2b では、ヒドロキシウレアよりも分子遺伝学的完全奏効割合（それぞれ 54.7% および 19.4% ; $P < 0.01$ ）および 5 年 PFS 割合（それぞれ 66.3% および 46.7% ; $P < 0.01$ ）が高かった¹⁸³。PV 患者 40 例を対象とした第 II 相多施設共同試験では、ペグインターフェロン α-2a による血液学的完全奏効割合（94.6%）および分子遺伝学的完全奏効割合（24%）が高く、毒性は限定的であった¹⁸⁵。観察期間中央値 31.4 カ月の時点で、奏効が得られた患者 36 例は瀉血を必要としなかった。PV 患者が 43 例登録された最近の第 II 相試験では、観察期間中央値 42 カ月の時点で血液学的完全奏効割合が 76%、CMR 割合が 18% と報告された¹⁸⁶。TET2、ASXL1、EZH2、DNMT3A および IDH1/2 変異の存在は、CMR に達しないことに関連していた。治療開始時点で JAK2 V617F と TET2 のいずれにも変異が認められる患者では、JAK2 変異型/TET2 野生型の患者と比べて、JAK2 V617F allele burden の減少が有意に小さかった。

ヒドロキシウレア¹⁸⁹⁻¹⁹¹、インターフェロン α^{181,183,192,193}、ペグインターフェロン α^{184,186,194} のほか、場合によりアナグレリド^{190,191} は、高リスク ET 患者で静脈血栓性合併症の予防に有効であることが示されている。

高リスク（60 歳以上で血栓症のリスクが高い）ET 患者 114 例をヒドロキシウレア群（ $n=56$ ）と細胞減少治療を行わない群（ $n=58$ ）に割り付けたランダム化試験では、血栓症の発生率がヒドロキシウレア治療を受けた患者で有意に低かった（対照群の 24% に対して 3.6% ; $P = 0.003$ ）¹⁸⁹。高リスク ET 患者 809 例を対象とした別のランダム化試験では、ヒドロキシウレア+低用量アスピリンがアナグレリド+低用

量アスピリンより優れていた。観察期間中央値 39 カ月の時点で、血小板数の長期コントロールは両群で同程度であり、静脈血栓症の予防ではアナグレリド+アスピリン群の方が良好であった（ $P=0.006$ ）¹⁹⁰。しかしながら、動脈血栓症の発生（ $P=0.004$ ）、重篤な出血（ $P=0.008$ ）および MF への転化（ $P=0.01$ ）は、アナグレリド+アスピリン群の方が高かった。さらに、治療中止の頻度もアナグレリド+アスピリン群の方が有意に高かった。なお、この試験における ET の診断は、Polycythemia Vera Study Group の基準に基づいて下されていた。最近の第 III 相ランダム化試験により、WHO 基準に従って診断された高リスク ET 患者における血栓性合併症を予防するための一次治療として、アナグレリドがヒドロキシウレアに劣らないことが示された¹⁹¹。この試験では、259 例がヒドロキシウレア群（ $n=122$ ）とアナグレリド群（ $n=137$ ）に割り付けられた。全体で 730 人年の観察期間終了時点で、動脈または静脈血栓事象、重篤な出血の発生率、中止の頻度についてアナグレリド群とヒドロキシウレア群の間に有意差はみられなかった。

インターフェロン α-2b は、JAK2 変異および CALR 変異を有する ET 患者に有効であることが示されている^{183,193}。ET 患者 123 例を含むランダム化前方視的観察研究で、5 年 PFS 割合は、JAK2 変異を認める ET 患者が 75.9%、JAK2 変異のない ET 患者が 47.6%（ $P < 0.05$ ）であった¹⁸³。患者 31 例を対象とした別の研究では、インターフェロン α により、CALR 変異を認める ET で高い血液学的奏効割合および分子遺伝学的奏効割合が得られた。しかし、別の変異（TET2、ASXL1、IDH2 および TP53）があると、分子遺伝学的奏効割合が低いことに関連していた¹⁹³。ET 患者 40 例を含む第 II 相試験では、ペグインターフェロン α-2a により、観察期間中央値 42 カ月の時点で血液学的完全奏効割合が 77%、CMR 割合が 17% となった¹⁸⁶。TET2、ASXL1、EZH2、DNMT3A および IDH1/2 変異の存在は CMR に達しないことに

関連していた。治療開始時点で JAK2 V617F と TET2 の両方に変異が認められた患者では、JAK2 または TET2 が変異型であった患者と比べて、JAK2 V617F allele burden の減少幅が有意に小さかった。

実施中のランダム化臨床試験では、高リスクの PV および ET に対する初回治療として、ヒドロキシウレア、ペグインターフェロン α-2a または ropeginterferon alfa-2 が評価されている^{195,196}。

ルキソリチニブ

第 III 相ランダム化試験 (RESPONSE 試験) の結果により、ルキソリチニブは、PV 患者におけるヘマトクリットのコントロール、脾腫および症状の改善の点で、BAT (ヒドロキシウレア、インターフェロンまたはペグインターフェロン、pipobroman、アナグレリド、レナリドミド、サリドマイド、もしくはアスピリンを用いた経過観察) より優れていることが確認された¹⁹⁷。この試験では、脾腫を認め、ヒドロキシウレアに対する反応が不十分または不耐容の瀉血依存性患者 222 例がルキソリチニブ (110 例) または BAT (112 例) のいずれかにランダム化された。主要エンドポイントは、32 週時点までの瀉血なしでのヘマトクリットのコントロールおよび脾臓体積 (画像により評価) の 35% の縮小とされた。BAT 群の患者では、32 週後に主要エンドポイントを満たさない場合または疾患増悪の徴候がみられる場合にルキソリチニブへのクロスオーバーが認められた。32 週時点で、ヘマトクリットのコントロールは、ルキソリチニブ治療を受けた患者の 60% で達成されたのに対し、BAT を受けた患者での達成率は 20% であった。脾臓体積の縮小 (35% 以上)、血液学的完全奏効および 50% 以上の全身症候の減少は、ルキソリチニブ群ではそれぞれ 38%、24%、49% の患者が達成し、BAT を受けた群ではそれぞれ 1%、9%、5% の患者が達成した。Grade 3/4 の貧血および帯状疱疹の発生率は、ルキソリチニブ治療を受けた患者の方が高かった (それぞれ 2% および 6%、

これに対して BAT 群ではともに 0%)。80 週間の追跡データにより、ルキソリチニブの長期的な有効性が確認され、80 週間以上にわたり血液学的完全奏効を維持する確率は 69% であった¹⁹⁸。ルキソリチニブは、血栓塞栓事象の発生率低下とも関係していた (最初からルキソリチニブ群にランダム化された患者およびクロスオーバー後にルキソリチニブが投与された患者でそれぞれ 1.8% および 4.1%、これに対して BAT 群では 8.2%)¹⁹⁸。

ルキソリチニブは、脾腫を認めない患者でヒドロキシウレアに対する反応が不十分な PV の治療にも有効であることも示されている¹⁹⁹。別の第 III 相試験の結果では、良好にコントロールされているが、他の疾患関連症状を報告した PV 患者でもルキソリチニブが有効であることが示され、ヒドロキシウレアと比べて症状の改善が認められた (ただし、有意ではない)²⁰⁰。

リスク層別化に基づく治療法の推奨

PV 患者に対する治療選択肢は、年齢および血栓症の既往歴に基づいて個々に判断すべきであり¹⁷⁰、ET 患者のリスク層別化には、改訂版 IPSET-thrombosis が望ましい^{174,175}。

真性多血症

低リスク (年齢 60 歳未満、血栓症の既往なし)

すべての低リスク PV 患者に対して、アスピリン (81~100mg/日) および瀉血 (ヘマトクリットを 45% 未満に維持するため) が推奨される^{176,177}。細胞減少療法は初回治療として推奨されない。CYTO-PV 試験で、ヘマトクリット目標値は、男女とも同じであった。ヘマトクリットを 45% 未満とした女性 66 例では、血栓事象がみられなかったのに対して、ヘマトクリット目標値を 45~50% とした女性 72 例では 9 事象が報告された¹⁷⁷。しかし、ヘマトクリットの正常値は、男性 (42~

54%)と女性(38~46%)で異なる。ヘマトクリットの目標値を45%未満とすることは、大多数の患者で適切と考えられるが、これより低いヘマトクリットのカットオフ値が適切な状況もあるため、個別に決定すべきである(例えば、女性患者や血管症状の増悪や残存がみられる患者では42%)。

高リスク(年齢60歳以上または血栓症の既往あり)

高リスク PV 患者では、血栓性合併症のリスクを低下させることを目標に、アスピリンおよび瀉血に加えて、細胞減少療法も併用する。細胞減少療法(ヒドロキシウレア)と、血管症状に対するアスピリン(81~100mg/日)およびヘマトクリットを45%未満に維持するための瀉血を併用することが初回治療として推奨される。60歳未満の患者、細胞減少療法を必要とする妊娠中の患者、またはヒドロキシウレア以外の細胞減少療法を必要とする患者であれば、インターフェロン α -2b、ペグインターフェロン α -2a またはペグインターフェロン α -2b を考慮することができる。

本態性血小板血症

超低リスク(年齢60歳未満でJAK2変異なし、かつ血栓症の既往なし)または低リスク(年齢60歳未満でJAK2変異あり、かつ血栓症の既往なし)または中間リスク(年齢60歳以上でJAK2変異なし、かつ血栓症の既往なし)

前述のように、ET患者における低用量アスピリンの有効性および安全性は、ランダム化臨床試験で評価されていない。最近の系統的レビューの結果でも、ET患者における抗血小板療法のリスクとベネフィットは依然として極めて不明確であることが示唆される²⁰¹。超低リスクまたは低リスクのET患者には、経過観察が適切である。超低リスク、低リスクまたは中間リスクのET患者には、血栓性合併症のリスクを低下させるためにアスピリン(81~100mg/日)を考慮してもよい。出血リスクが高まっている後天性VWD患者では、アスピリンは慎重に

使用すべきである。慎重に選択した患者では、アスピリン100mgの1日2回投与がアスピリン(100mg)の1日1回投与より優れていることが明らかにされているが、これはまだランダム化比較試験で確認されていない知見である²⁰²。高用量アスピリンのリスクとベネフィットについては、血管運動症状の有無と出血リスクに基づいて比較考量する必要がある。臨床的な適応に応じて慎重に選択した患者では、高用量アスピリンが適切となる場合がある。

最近の後方視的解析の報告によると、低リスクのCALR変異を認めるET患者には低用量アスピリンの使用は有益でない可能性が示唆される¹⁷⁹。抗血小板療法または経過観察を受けている低リスクET患者433例(CALR変異を有する患者が271例、JAK2 V617F変異を有する患者が162例)を対象として低用量アスピリンのベネフィット・リスク比を評価した解析では、低用量アスピリンは血栓症リスクに影響を及ぼしていなかったが、CALR変異を有するET患者では出血の発生率上昇と関連していた¹⁷⁹。これらの知見には、臨床試験での前方視的な確認が必要である。したがって当委員会は、現時点では、CALR変異を有するET患者に対してアスピリンの中断を推奨するには十分なエビデンスがないと考えている。

高リスク(年齢にかかわらず血栓症の既往あり、または年齢60歳以上でJAK2変異あり)

アスピリン(81~100mg/日)と併用した細胞減少療法(ヒドロキシウレアまたはアナグレリド)が初回治療として推奨される。60歳未満の患者、細胞減少療法を必要とする妊娠中の患者、またはヒドロキシウレア以外の細胞減少療法が必要な患者であれば、インターフェロン α -2b、ペグインターフェロン α -2a またはペグインターフェロン α -2b を考慮することができる。

治療効果判定基準

IWG-MRT と ELN による PV および ET に対する治療効果判定基準は、2009 年に初めて公表され、2013 年に改訂された²⁰³。効果判定は CR、PR、無効および PD に分類された。改訂された効果判定基準では、MPN-SAF TSS によって症状を評価するように推奨された。CR または PR の評価には、1) 触知可能な脾腫を含む疾患関連の徴候・症状の消失と大幅な症状改善 (MPN-SAF TSS で 10 ポイント以上減少) ; 2) 末梢血球数の反応 (血小板数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、白血球数 $< 10 \times 10^9/L$ 、白赤芽球症なし、および瀉血なしでヘマトクリット $< 45\%$) ; 3) PD の徴候がなく、かつ出血性または血栓事象がない ; ならびに 4) 骨髄における組織学的奏効の 4 つのカテゴリーが含まれる。分子遺伝学的奏効は、CR または PR の判定に必要ななく、改訂された IWG-MRT と ELN による治療効果判定基準では分子遺伝学的奏効の定義が示されていない。

JAK2V617F allele burden

長期のルキソリチニブ治療では、ヒドロキシウレアが無効な PV 患者で JAK2 V617F allele burden が減少することが示されている²⁰⁴。PV および ET 患者で JAK2 V617F allele burden が多いことは、MF への転化および血栓事象の発生率が高い危険因子としても報告されている²⁰⁵⁻²⁰⁷。これらの知見から、MF への転化リスクが高い患者の特定に JAK2 V617F allele burden のモニタリングが有用となる可能性が示唆される。しかしながら、臨床予後の予測因子としての JAK2 V617F allele burden の減少の有用性は、ほとんど確立されていない。その上、JAK2 変異に加えて他の変異を認める患者では、1 つの変異クローンの消失に伴って他の変異クローンが必ずしも消失するとは限らない²⁰³。そのため、ルーチンの臨床診療で治療決定の指針とするための JAK2 V617F allele burden の測定は現時点では推奨されない。

奏効のモニタリングとフォローアップ療法

治療目的は、出血リスクを高めることなく、血栓性および出血性合併症を予防することである。すべての患者に対して血栓症または出血の新たな発生のモニタリング、心血管危険因子の管理、ならびに後天性 VWD および/または疾患関連の大出血 (ET 患者で) のモニタリングが推奨される。低用量アスピリン (および PV 患者に対する瀉血) の開始後、本ガイドラインでは、MPN-SAF TSS を用いた症状のモニタリング、疾患増悪の徴候/症状のモニタリング、および細胞減少療法が必要となる可能性についての評価を 3~6 カ月毎、また臨床的に適応がある場合はこれより高頻度で実施することを推奨している。骨髄穿刺および骨髄生検は、臨床的に適応がある場合 (疾患増悪の症状や徴候の増加により裏付けられる場合) に実施すべきである。

血栓症または疾患関連の大出血の新たな発生、瀉血の頻繁または持続的な必要性、症状を伴う脾腫または脾腫の増悪、症状を伴う血小板増加、増悪する白血球数増加、または PD に伴う症状は、細胞減少療法の必要性を示す因子と考えられる。最近のある後方視的研究によると、ヒドロキシウレア治療を受けている PV 患者で、瀉血が 1 年当たり 3 回以上必要であった場合は、血栓症の発生率が有意に高かった (3 年で 20.5%、これに対し瀉血が 1 年当たり 2 回以下の場合には 3 年で 5.3% ; $P < 0.0001$)²⁰⁸。しかし、これらの知見は、他の研究は確認できなかった^{209,210}。最低用量のヒドロキシウレアでの血球減少の発生 (ELN が定義したヒドロキシウレアに対する耐性または不耐容の基準の 1 つ) は、死亡および AML への転化のリスクが高いことに関連する予後不良因子である^{211,212}。初回治療として細胞減少療法を受ける高リスクの PV または ET 患者では、ヒドロキシウレアに対する不耐容または耐性のモニタリングも実施する必要がある²¹³。

当委員会は、IWG-MRT と ELN による治療効果判定基準が臨床試験向けに策定されていること、また臨床効果が IWG-MRT と ELN による奏効基準の閾値に達しない可能性があることを認識している。低用量アスピリン治療を受ける患者については、効果判定基準で定義されていない。細胞減少療法を受けている PV および ET 患者を対象として、これらの効果判定基準を評価した後方視的研究から得られたエビデンスによると、効果判定基準で概説されている CR の達成は、低い血栓症発生率または無血栓症生存期間の改善と相関していないことが示唆される^{211,214-216}。重篤な血栓事象が認められる選択された患者では、血算の正常化が治療の必須目標となる可能性がある。通常の臨床診療では、治療開始後に血算が正常化するが、長期の臨床的利益を伴っておらず、細胞減少療法を受けている患者に対して目標となる白血球数または血小板数を推奨できるだけのエビデンスに基づくデータは得られていない。奏効評価は、医師が判断した疾患関連症状の改善に基づいて行うべきであり、目標の白血球数または血小板数は、各患者で血栓症または出血の新たな発生を予防するために、危険因子の有無に応じて個々に判断する必要がある。

細胞減少療法が適応となる可能性のない無症状の患者（低リスクの PV と超低リスク、低リスクまたは中間リスクの ET）および初回の細胞減少療法で十分な効果が得られた高リスクの PV または ET 患者に対しては、以前の治療の継続が推奨される。症状がみられ、細胞減少療法が適応となる可能性のある患者には、細胞減少療法の開始が推奨される。

ルキソリチニブは、ヒドロキシウレアの効果が不十分またはヒドロキシウレアに不耐容であった PV 患者の治療を適応として FDA から承認されている。ヒドロキシウレアまたはインターフェロンに対して不耐容または耐性が認められた患者に対しては、ルキソリチニブへの切り

替え（PV 患者向け）または代替の細胞減少療法（使用歴がない場合）が推奨される。ヒドロキシウレアが無効であった PV および ET の治療に、ブスルファンも有効とされており、血液学的完全奏効割合が 83%、PMR 割合が 33%である²¹⁷。しかし、ブスルファンは、AML 転化率が有意に高いことにも関連しており、ブスルファンとヒドロキシウレアの連続使用は、二次がんのリスクを有意に高めることも報告されている^{217,218}。そのため、当委員会は、治療選択肢としてブスルファンの使用を推奨しない。

PV および ET の管理における特別な考慮事項

血栓症の管理

活動性の血栓症を有する患者には、臨床的に適切な抗凝固療法（例えば、低分子ヘパリン [LMWH]、直接経口抗凝固薬 [DOAC]、ワルファリン）の使用が推奨される²¹⁹⁻²²¹。血栓症の予防および治療に抗凝固療法を最初に選択する場合は、最新の American College of Chest Physicians Guideline に基づいて判断すべきである²¹⁹。PV または ET 患者で、抗血小板療法の併用の有無を問わず、抗凝固療法の選択および適切な治療期間の指針となるようなエビデンスに基づくデータは得られていない。抗凝固療法の施行期間は、血栓事象の重症度、疾病管理の程度、および抗凝固療法中止後の再発の可能性に依存する²²⁰。急性の生命を脅かす血栓症または重篤な出血を呈する ET 患者では、抗血小板療法が適応となる場合がある。

出血の管理

可能性のある他の原因を除外し、必要に応じて併存する原因に対処することが極めて重要である。出血がコントロールされるまでアスピリンを中断するとともに、血小板数を正常化するために適切な細胞減少療法の使用を考慮すべきである。高リスクの外科的処置を受ける患者で血小板数が多いか脾腫または原因不明の出血がみられる場合には、

後天性 VWD (von Willebrand 因子活性値) やその他の凝固障害について評価する凝固検査が推奨される。予期しない消化管出血の場合、特に脾腫、門脈圧亢進症および胃静脈瘤がみられる状況では、(内視鏡検査のために) 肝臓専門医または消化管専門医による特別なコンサルテーションが推奨される。

手術

PV および ET 患者では、たとえ至適な管理を行っていても、出血のリスクが高い。待機的手術の前には、外科的手技に伴う血栓症および出血リスクについて厳重に考慮しておく必要がある。PV (n=105) および ET (n=150) の患者を対象として術後の転帰を評価した後方視的解析によると、大多数の患者 (74%) が手術前に細胞減少療法および瀉血と抗血栓症予防治療を受けていたが、血管閉塞 (7.7%) または大出血 (7.3%) などの合併症を認めた。動脈血栓事象は、ET 患者で頻度が高く (5.3% vs 1.5%; $P=0.08$)、静脈血栓事象は、PV 患者で頻度が高かった (7.7% vs 1.1%; $P=0.002$)²²²。

すべての患者に対して手術前に出血および血栓症の既往歴を慎重に確認する集学的管理が推奨される。緊急手術の場合には、術後に動脈または静脈血栓症および出血の合併に対して慎重に観察を行うべきである。待機的手術 (特に整形外科手術または長期間にわたる身体固定を伴う外科的手技) の施行前に血栓症および出血がみられた場合は、適切な抗血小板療法、抗凝固薬の予防投与および細胞減少療法によって、手術の禁忌となる血球減少を引き起こすことなく、十分にコントロールすべきである。PV 患者では、待機的手術の施行前 3 ヶ月間にわたりヘマトクリットをコントロールし、必要に応じて瀉血を追加して待機的手術前にヘマトクリットを 45%未満に維持すべきである。血管手術の術後には、アスピリンによる予防を考慮してもよい。静脈血栓塞

栓症のリスクが高い手術の場合は、LMWH による強力な予防を考慮すべきである。

妊娠

PV および ET 患者では、妊娠は高リスクの臨床状況とみなされる²²³。JAK2 V617F 変異の存在は、妊娠転帰に対する予後不良因子であり、妊娠合併症は ET 患者における後の血栓事象のリスク増大と関連している²²⁴⁻²²⁷。アスピリンの使用は、妊娠合併症の低減に有効であり、特に JAK2 変異を有する ET 患者で有効であることが報告されている^{228,229}。ET 患者 78 例における 129 例の妊娠を検討した研究によると、JAK2 変異を有する ET 患者において、アスピリン投与を受けた患者に合併症が認められた割合は 36%であったのに対して、アスピリン投与を受けなかった患者では 68%であった。ET の女性 36 例における 63 例の妊娠を検討した別の研究によると、流産・死産の頻度は、妊娠初期にアスピリン投与を受けた患者で 21%であったのに対して、アスピリン投与を受けなかった患者では 75%であった ($P=0.002$)²²⁸。英国で実施された最近の前方視的コホート研究 (MPN と診断された女性が 58 例; ET と診断された女性が 47 例) の結果から、MPN を有する女性では母体合併症、早期産および胎内発育遅延の頻度が一般集団と比べて高いことが示唆されている²³⁰。大多数の女性 (88%) がアスピリン投与を受け、さらに 38%の女性が LMWH の予防投与を受けていた。子癩前症が最も頻度の高い出生前合併症で、9%の女性で報告され、22%の新生児で成長が 10 パーセントイルを下回っていた。PV 患者において、ヘマトクリットをコントロールするための積極的介入 (すなわちアスピリンおよび LMWH の使用) は有意に良好な妊娠転帰と関連していた²³¹。

妊娠前に高リスク妊娠の専門医による評価を考慮すべきである。低リスク妊娠（ET 関連の合併症の既往なし、遺伝性の血栓性素因なし、年齢 35 歳未満かつ血小板数 $<1000 \times 10^9/L$ ）では、妊娠期間中および分娩後 6 週間まで低用量アスピリン（50~100mg/日）の投与が推奨される。陣痛が予想される日の約 2 週間前であれば、アスピリンの中止と LMWH による代替が可能である。高リスク妊娠（微小循環障害の既往あり、遺伝性の血栓性素因が 2 つ以上、過去の妊娠で重度の合併症、または年齢 35 歳以上かつ血小板数 $>1000 \times 10^9/L$ ）では、妊娠期間中および分娩後 6 週間まで低用量アスピリンとともに LMWH の予防投与（皮下投与）を考慮すべきである。

低用量アスピリンは、分娩の 1~2 週間前に中止し、LMWH は、陣痛が予想される時刻の 12~24 時間前に中止すべきである²²³。LMWH を投与している患者では、分娩前の硬膜外麻酔に備えて投与を中止する至適な時期を判断するために、高リスク妊娠の専門医および産科麻酔科医へのコンサルテーションが推奨される。出血性または血栓性合併症の既往がない患者では、妊娠の最後の 2 週間で低用量アスピリンの代わりに LMWH を使用し、分娩の 6 週間後まで継続することを考慮すべきである。細胞減少療法が必要であれば、インターフェロン α -2b、ペグインターフェロン α -2a またはペグインターフェロン α -2b を考慮すべきである^{225,232,233}。ヒドロキシウレアは乳汁中に移行するため、授乳中の女性では使用を避けるべきである。妊娠前にヒドロキシウレアの投与を受けていた患者では、インターフェロンに切り替えるべきである。

要約

MPN は、その重大な全身症候と、MF を経て AML に転化する傾向を特徴とする。治療の目標は、全身症候の軽減と血栓性・出血性合併症の発生リスクを低減することである。MPN 患者の管理では、疾患関連症状の定期的なモニタリング、細胞減少療法の必要性の評価、および病型移行の可能性についての評価を適切に行うことが重要である。

参考文献

1. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma* 2014;55:595-600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768070>.
2. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol* 2016;174:382-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27061824>.
3. Anderson LA, James G, Duncombe AS, et al. Myeloproliferative neoplasm patient symptom burden and quality of life: Evidence of significant impairment compared to controls. *Am J Hematol* 2015;90:864-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113113>.
4. Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 2016;16:167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922064>.
5. Kundranda MN, Tibes R, Mesa RA. Transformation of a chronic myeloproliferative neoplasm to acute myelogenous leukemia: does anything work? *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:78-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170483>.
6. Geyer HL, Scherber RM, Dueck AC, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood* 2014;123:3803-3810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553173>.
7. Price GL, Davis KL, Karve S, et al. Survival patterns in United States (US) medicare enrollees with non-CML myeloproliferative neoplasms (MPN). *PLoS One* 2014;9:e90299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618579>.
8. 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;127:2391-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.
9. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91:50-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492355>.
10. Stein BL, Gotlib J, Arcasoy M, et al. Historical views, conventional approaches, and evolving management strategies for myeloproliferative neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:424-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870379>.
11. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
12. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781101>.
13. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15858187>.
14. Levine RL, Wadleigh M, Coombs J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837627>.
15. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267906>.
16. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders.

Blood 2008;111:1686-1689. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984312>.

17. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. Blood 2006;108:3472-3476. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868251>.

18. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med 2006;3:e270. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834459>.

19. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. Blood 2008;112:141-149. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451306>.

20. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013;369:2379-2390. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325356>.

21. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med 2013;369:2391-2405. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325359>.

22. Tefferi A, Lasho TL, Finke C, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. Leukemia 2014;28:1568-1570. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569778>.

23. Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. Blood 2014;124:2465-2466. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301336>.

24. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. Leukemia 2016;30:431-438. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449662>.

25. Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:287-296. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25696868>.

26. Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:E5401-5410. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25516983>.

27. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. Blood 2014;124:1062-1069. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986690>.

28. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood 2014;124:2507-2513; quiz 2615. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037629>.

29. Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. Blood Cancer J 2015;5:e360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473532>.

30. Panagiota V, Thol F, Markus B, et al. Prognostic effect of calreticulin mutations in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leukemia 2014;28:1552-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504025>.

31. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring MPL mutation. Br

J Haematol 2007;137:244-247. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408465>.

32. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. Leukemia 2014;28:1472-1477. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402162>.

33. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. Blood 2016;127:325-332. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423830>.

34. Guglielmelli P, Biamonte F, Score J, et al. EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. Blood 2011;118:5227-5234. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921040>.

35. Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. Leukemia 2012;26:475-480. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912393>.

36. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia 2013;27:1861-1869. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619563>.

37. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia 2014;28:1804-1810. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24549259>.

38. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood 2014;123:2220-2228. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478400>.

39. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. Leukemia 2014;28:1494-1500. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496303>.

40. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. Blood 2011;117:2813-2816. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224469>.

41. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood 2014;123:1552-1555. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24371211>.

42. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood 2014;123:1544-1551. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366362>.

43. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. Am J Hematol 2016;91:503-506. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890983>.

44. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. Blood 2014;124:2611-2612. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323688>.

45. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Advances 2016;1:21. Available at:
<http://www.bloodadvances.org/content/1/1/21.abstract>.

46. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood

2002;100:2292-2302. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239137>.

47. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>.

48. 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:e337. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832847>.

49. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. 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;31:737-740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210175>.

50. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011;29:3179-3184. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747083>.

51. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol* 2014;89:52-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996471>.

52. Alvarez-Larran A, Angona A, Ancochea A, et al. Masked polycythemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes. *Eur J Haematol* 2016;96:83-89. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810304>.

53. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-438. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728787>.

54. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol* 2016;91:681-686. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037840>.

55. McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:101-111. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264112>.

56. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 2016;9:18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944254>.

57. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-349. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959711>.

58. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, et al. Correlation between von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and factor VIII activity in plasma. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:150-153. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786534>.

59. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123268>.

60. Mesa RA, Schwager S, Radia D, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res* 2009;33:1199-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250674>.

61. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer* 2011;117:4869-4877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480207>.

62. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118:401-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536863>.

63. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30:4098-4103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071245>.

64. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. 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;31:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423753>.

65. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988864>.

66. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008785>.

67. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149668>.

68. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT project [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 405. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/405.abstract>.

69. Tefferi A, Guglielmelli P, Finke C, et al. Integration of mutations and karyotype towards a Genetics-Based Prognostic Scoring System (GPSS) for primary myelofibrosis [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 406. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/406.abstract>.

70. Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, et al. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol* 2010;84:105-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19895568>.

71. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis--prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 2010;85:14-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029953>.

72. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization

in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901264>.

73. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia* 2011;25:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944670>.

74. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561069>.

75. Silver RT, Feldman EJ, Ritchie E, et al. Recombinant interferon alpha (rIFN) may retard progression of early myelofibrosis by reducing splenomegaly and by decreasing marrow fibrosis [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract 4053. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/4053.abstract>.

76. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 2013;162:783-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848933>.

77. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375971>.

78. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375970>.

79. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol*

2015;170:29-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824940>.

80. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. 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;101:1065-1073. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247324>.

81. Davis KL, Kaye JA, Cote I, et al. Real-world assessment of clinical outcomes in lower-risk myelofibrosis patients receiving treatment with ruxolitinib [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 1857. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1857.abstract>.

82. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2015;100:479-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616577>.

83. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. 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;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228106>.

84. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047-4053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174625>.

85. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30:1701-1707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211272>.

86. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled,

Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2013;161:508-516. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480528>.

87. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100:1139-1145. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069290>.

88. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* 2013;122:3843-3844. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288410>.

89. Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1,2 inhibitor. *Chest* 2013;143:1478-1479. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648912>.

90. Shamil E, Cunningham D, Wong BL, Jani P. Ruxolitinib associated tuberculosis presenting as a neck lump. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:284168. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26788384>.

91. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2013;369:197-198. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841743>.

92. Caocci G, Murgia F, Podda L, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in a patient with myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28:225-227. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929216>.

93. Shen CH, Hwang CE, Chen YY, Chen CC. Hepatitis B virus reactivation associated with ruxolitinib. *Ann Hematol* 2014;93:1075-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24173089>.

94. Tong LX, Jackson J, Kerstetter J, Worswick SD. Reactivation of herpes simplex virus infection in a patient undergoing ruxolitinib treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e59-60. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528917>.

95. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood* 2014;123:2157-2160. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458439>.

96. Patel KP, Newberry KJ, Luthra R, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Blood* 2015;126:790-797. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124496>.

97. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1883-1887. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371371>.

98. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358-367. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879949>.

99. Snyder DS, Palmer J, Stein AS, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced intensity conditioning for treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1161-1168. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085309>.

100. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-5270. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812383>.

101. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning regimen in patients with idiopathic myelofibrosis: the g.I.T.m.o. Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2010;2:e2010010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415963>.

102. Snyder DS, Palmer J, Gaal K, et al. Improved outcomes using tacrolimus/sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis with a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplant as treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:281-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786111>.

103. Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:89-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161923>.

104. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99:916-921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389309>.

105. 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;124:1183-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963042>.

106. Robin M, Porcher R, Wolschke C, et al. Outcome after transplantation according to reduced-intensity conditioning regimen in patients undergoing transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1206-1211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970380>.

107. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:2657-2664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234678>.

108. Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012;157:75-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280409>.

109. Kroger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 2015;125:3347-3350; quiz 3364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784679>.

110. Martinez-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;89:1233-1237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567824>.

111. Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* 2013;6:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283202>.

112. 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-e236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336242>.

113. Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. *J Hematol Oncol* 2013;6:79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283870>.

114. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with

myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood 2006;108:1497-1503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675707>.

115. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122:1395-1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838352>.

116. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 2011;86:1188-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034658>.

117. Deininger M, Radich J, Burn TC, et al. The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2p.V617F allele burden in patients with myelofibrosis. Blood 2015;126:1551-1554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228487>.

118. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood 2010;116:3572-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489052>.

119. Lange T, Edelmann A, Siebolts U, et al. JAK2 p.V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms one month after allogeneic stem cell transplantation significantly predicts outcome and risk of relapse. Haematologica 2013;98:722-728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300178>.

120. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212965>.

121. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J

Haematol 2004;127:399-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521916>.

122. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2006;134:184-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740139>.

123. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Acta Haematol 2007;117:156-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159338>.

124. McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. Exp Hematol Oncol 2015;4:26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380150>.

125. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. Eur J Haematol 2009;83:154-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366369>.

126. Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larran 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;94:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122869>.

127. Barosi G, Elliott M, Canepa L, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. Leuk Lymphoma 2002;43:2301-2307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613516>.

128. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2002;117:288-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11972510>.

129. Merup M, Kutti J, Birgergard G, et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol* 2002;19:79-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180484>.
130. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752066>.
131. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004;72:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962263>.
132. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106:1974-1984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583431>.
133. Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91:1027-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885042>.
134. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517815>.
135. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609064>.
136. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4760-4766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720904>.
137. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116:4436-4438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651074>.
138. Chihara D, Masarova L, Newberry KJ, et al. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis. *Leuk Res* 2016;48:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27416326>.
139. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011;118:899-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622644>.
140. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007;21:1827-1828. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460705>.
141. Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A, et al. Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:889-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774990>.
142. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* 2017;31:896-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773929>.
143. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:5587-5593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786661>.
144. Abdulkarim K, Girodon F, Johansson P, et al. AML transformation in 56 patients with Ph-MPD in two well defined populations. *Eur J*

Haematol 2009;82:106-111. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19134023>.

145. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. Am J Hematol 2003;74:26-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949887>.

146. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol 2011;29:3907-3913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911721>.

147. Bjorkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. J Clin Oncol 2011;29:2410-2415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537037>.

148. Noor SJ, Tan W, Wilding GE, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms--a review of 112 cases. Leuk Res 2011;35:608-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727590>.

149. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Pierce S, et al. Prognostic model to identify patients with myelofibrosis at the highest risk of transformation to acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:315-318 e312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391717>.

150. Klampfl T, Harutyunyan A, Berg T, et al. Genome integrity of myeloproliferative neoplasms in chronic phase and during disease progression. Blood 2011;118:167-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531982>.

151. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience

with 91 cases. Blood 2005;105:973-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388582>.

152. Tam CS, Nussenzweig RM, Popat U, et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL- myeloproliferative neoplasms. Blood 2008;112:1628-1637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566326>.

153. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Blood 2013;121:2725-2733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361905>.

154. Mascarenhas J, Navada S, Malone A, et al. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. Leuk Res 2010;34:1246-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627294>.

155. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Blood 2010;116:3735-3742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664061>.

156. Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. Leuk Res 2015;39:950-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26183878>.

157. Ciurea SO, de Lima M, Giralt S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:555-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005966>.

158. Cherington C, Slack JL, Leis J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myeloproliferative neoplasm in blast phase. Leuk Res 2012;36:1147-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578777>.

159. Alchalby H, Zabelina T, Stubig T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201159>.

160. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:432-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493563>.

161. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2635-2642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232060>.

162. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105814>.

163. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007;21:270-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170720>.

164. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood* 2008;112:3135-3137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587010>.

165. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857-5859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490340>.

166. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia:

analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120:1409-1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709688>.

167. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268279>.

168. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2010;85:97-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052743>.

169. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009;115:5740-5745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806641>.

170. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710945>.

171. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739289>.

172. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012;120:1197-1201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740446>.

173. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World

Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood 2012;120:5128-5133; quiz 5252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033268>.

174. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J 2015;5:e369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617062>.

175. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. Am J Hematol 2016;91:390-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799697>.

176. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711910>.

177. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216616>.

178. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood 2010;116:1205-1210; quiz 1387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508163>.

179. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica 2016;101:926-931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175028>.

180. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, et al. Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: a progress report. Semin Hematol 1986;23:167-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3749925>.

181. Radin AI, Kim HT, Grant BW, et al. Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 2003;98:100-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833462>.

182. Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. Leuk Res 2013;37:1041-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827351>.

183. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, et al. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. Leuk Res 2014;38:1177-1183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069759>.

184. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. Cancer 2006;106:2397-2405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16639737>.

185. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 2008;112:3065-3072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650451>.

186. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. Blood 2013;122:893-901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782935>.

187. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. Semin Hematol 1997;34:17-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9025158>.

188. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-2670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585653>.

189. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700286>.

190. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000354>.

191. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121:1720-1728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315161>.

192. Saba R, Jabbour E, Giles F, et al. Interferon alpha therapy for patients with essential thrombocythemia: final results of a phase II study initiated in 1986. *Cancer* 2005;103:2551-2557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15861412>.

193. Verger E, Cassinat B, Chauveau A, et al. Clinical and molecular response to interferon-alpha therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood* 2015;126:2585-2591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486786>.

194. Langer C, Lengfelder E, Thiele J, et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. *Haematologica* 2005;90:1333-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219569>.

195. Mascarenhas JO, Prchal JT, Rambaldi A, et al. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a vs.

hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 479. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/479.abstract>.

196. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 475. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/475.abstract>.

197. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629741>.

198. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016;101:821-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102499>.

199. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol* 2017;18:88-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916398>.

200. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol* 2017;176:76-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858987>.

201. Chu DK, Hillis CM, Leong DP, et al. Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167:170-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632284>.

202. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595-3603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234683>.
203. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778-4781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591792>.
204. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol* 2017;96:1113-1120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456851>.
205. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010;24:1574-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631743>.
206. Alvarez-Larran A, Bellosillo B, Pereira A, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol* 2014;89:517-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458835>.
207. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2015;135:272-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559461>.
208. Alvarez-Larran A, Perez-Encinas M, Ferrer-Marin F, et al. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica* 2017;102:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686377>.
209. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, et al. No correlation of intensity of phlebotomy regimen with risk of thrombosis in polycythemia vera: evidence from ECLAP and CYTO-PV clinical trials. *Haematologica* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255021>.
210. Enblom-Larsson A, Girodon F, Bak M, et al. A retrospective analysis of the impact of treatments and blood counts on survival and the risk of vascular events during the course of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2017;177:800-805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474342>.
211. Hernandez-Boluda JC, Alvarez-Larran A, Gomez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2011;152:81-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083657>.
212. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2016;172:786-793. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898196>.
213. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205761>.
214. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood* 2010;116:1051-1055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479281>.
215. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to

hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012;119:1363-1369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160617>.

216. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F, et al. Clinical evaluation of the European LeukemiaNet response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Ann Hematol* 2013;92:771-775. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354997>.

217. Alvarez-Larran A, Martinez-Aviles L, Hernandez-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol* 2014;93:2037-2043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981691>.

218. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2000;110:577-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997967>.

219. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315257>.

220. Kreher S, Ochseneither S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 2014;93:1953-1963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307456>.

221. Hernandez-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia

vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2015;94:911-918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680896>.

222. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tassetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood* 2008;111:666-671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909074>.

223. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:235-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617299>.

224. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007;110:485-489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426257>.

225. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* 2009;84:636-640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705431>.

226. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89:306-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265194>.

227. Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC, et al. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* 2015;100:e443-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250575>.

228. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009;82:350-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243425>.

229. Passamonti F, Rumi E, Randi ML, et al. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost* 2010;8:411-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912517>.
230. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* 2016;175:31-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612319>.
231. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica* 2005;90:1477-1483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266894>.
232. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica* 2016;101:e182-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26819057>.
233. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol* 2012;33:265-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22200624>.