

KRONİK MİYELOİD

LÖSEMİ (KML)

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (KML)

GİRİŞ

Miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde daha sık (E/K:1.3/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar. KML'de t(9:22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik ABL geninin 22. kromozom (Ph kromozomu) üzerinde birleşmesi ile BCR-ABL1 füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Ph pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositoya neden olur. Hastalar hekime genellikle kronik evrede başvururlar. KML'nin 3 evresi vardır:

1. Kronik evre (% 85)
2. Hızlanmış (akselere) evre (% 10)
3. Blastik evre (% 5)

Tanı

Kronik evre KML hastasında ilk değerlendirmede:

- Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, çevresel kan yayması- lökosit formülü, biyokimya
- Kİ aspirasyon-biyopsisi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH)
- Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) çevresel kandan yapılabilir Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde BCR-ABL1, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta çevresel kandan (BCR-ABL1) QPCR çalışması önerilir.
- Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır (Ek-1).¹⁻³

Evre Tanımları^{4,5}

En son 2008 tarihinde yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) evre tanımları⁴, 2016 yılında tekrardan gözden geçirilmiştir⁵. Bu tanımlar EK-2'de sunulmuştur.

Tedaviye Yanıt Tanımları⁶

Tam Hematolojik Yanıt (THY)

- Lökosit sayısı $< 10.000/\mu\text{L}$
- Çevresel kanda bazofil $< \% 5$
- Çevresel kanda miyeloblast, promiyelosit, miyelosit görülmemesi
- Trombosit sayısı $< 450.000/\mu\text{L}$
- Dalağın ele gelmemesi

Sitogenetik Yanıt (SY)

- Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph + metafazın olmaması
- Parsiyel (kısmi) sitogenetik yanıt (KSY) : Ph + metafaz % 1- % 35
- Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz % 36 - % 65
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz % 66 - % 95
- Sitogenetik yanıtızsızlık: $> \% 95$ Ph + metafaz

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir.

Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt tanımı en az 200 çekirdek puanlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir.

Majör sitogenetik yanıt tam ve kısmi sitogenetik yanıtı içerir (Ph+ metafaz % 0 - % 35).

Konvansiyonel sitogenetik inceleme; Ph' dışındaki sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini de saptayabilir.

Sitogenetik yanıt FISH ile değerlendirildiğinde laboratuvarın raporunda belirtilen yanlış pozitiflik oranı dikkate alınmalıdır.

Moleküler Yanıt

- Majör moleküler yanıt (MMY, MY^{3.0} veya daha derin yanıt): BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası ölçüğe göre $\leq \% 0,1$ olması
 - MY^{4.0} aşağıdakilerden biridir;

- (i) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <0.01
- (ii) Tespit edilemeyen hastalık, cDNA >10.000 ABL1 kopya
- MY^{4.5} aşağıdakilerden biridir;
 - (i) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre <0.0032
 - (ii) Tespit edilemeyen hastalık, cDNA >32.000 ABL1 kopya
- Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı “moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi” ile değiştirilmiştir ve RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmamasıdır.

Tedavi Yanıtının İzlenmesi⁷

2009 yılında yayınlanan ELN kılavuzunda yanıt değerlendirilmesi optimal yanıt, suboptimal yanıt, yanıtız ve uyarı olarak sınıflandırılmışken⁶, 2013 yılındaki kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo-1)⁷.

Hematolojik değerlendirme: Tanı sonrasında tam hematolojik yanıt sağlanana kadar 15 günde bir, daha sonra en az 3 ayda bir veya gerek olduğunda yapılmalıdır.

Sitogenetik değerlendirme: Tanıda, 3. ve 6. ayda, tam sitogenetik yanıt elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir (düzenli moleküler izlem yapılamıyorsa)

- Tedaviye yanıtızlık (primer veya sekonder direnç) durumunda her zaman
- Açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni gelişiminde her zaman yapılmalıdır.

RT-QPCR ile moleküler izlem: MMY (MY^{3.0} veya daha derin yanıt) elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra 3-6 ayda bir yapılmalıdır.

Uyarı durumunda, hasta daha yakından izlenmeli ve eğer gerekirse moleküler ve sitogenetik testler daha sık (<3 ay) yapılmalıdır.

Moleküler mutasyon analizi: Yanıtızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedavilere geçmeden önce

daima bakılmalıdır.

Hızlanmış ve blastik evrede başvuran hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir (Çalışma grubunun ortak görüşü).

Tablo 1. Birinci kuşak TKI (herhangi bir TKI) tedavisine yanıt tanımları⁷

	Optimal	Uyarı	Yanıtsız
Başlangıç	-	Yüksek risk veya KKA/Ph+	-
3 ay	BCR-ABL1≤%10 ve/veya Ph+≤%35	BCR-ABL1>%10 ve/veya Ph+ %36-95	THY yok ve-veya Ph+ >%95
6 ay	BCR-ABL1≤%1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 >%10 ve/veya Ph+ > %35
12 ay	BCR-ABL1≤%0.1	BCR-ABL1>%0.1-1	BCR-ABL1>%1 ve/veya Ph+ >0
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1≤%0.1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-)	THY kaybı TSY kaybı Teyit edilmiş MMY* kaybı Mutasyonlar KKA/Ph+

Tanımlamalar KE, HE ve BE hastaları için aynı şekilde geçerlidir ve birinci kuşak tedaviye intolerans gelişmesi nedeniyle ikinci kuşak tedaviye geçilen durumlarda da uygulanabilir. Hem moleküler yöntemler hem de sitogenetik incelemeler ile yanıt değerlendirilebilir, eğer mümkünse ikisinin birlikte yapılması önerilir. *Cut-off* değerleri optimal ile uyarı bölümünü ayırmada ve uyarı ile yanıtsız bölümünü ayırmada kullanılabilir. Moleküler ve sitogenetik sonuçların sınır değerlere yakın olduğu durumlarda sonuçlarda dalgalanmalar olabileceği için böyle durumlarda testlerin tekrarlanması önerilir. 12. aydan sonra MMY sağlanabildiyse her 3-6 ayda bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile yanıt değerlendirilmesi yapılır. Sitogenetik inceleme ise standardize moleküler yöntemlerinin yapılamadığı durumlarda veya yanıtsızlık durumunda yapılmalıdır. MMY (MY^{3.0} veya daha derin yanıt) tedavi başarısı ve sağkalım sağlayabilmekteyken, ancak daha derin yanıt olması durumlarında tedaviye devam edilmemesi (TKI tedavisinin kesilmesi) düşünülebilir.

MMY, BCR-ABL1 ≤ %0.1 = MY^{3.0} veya daha derin yanıt; KKA/Ph+ , Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph- , Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.

*ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥ %1 olması

Yeni tanı kronik evre KML hastalarında herhangi bir TKI tedavisi başlanması sonrasında, 3. ayda BCR-ABL1≤%10 olan hastalar ile BCR-ABL1>%10 olanlar karşılaştırıldığında, BCR-ABL1>%10 olmanın kötü prognostik önemi olduğu gösterilmiştir⁸⁻¹⁰. Ancak tek bir BCR-ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru olmayabilir ve yanıtsızlık kararı vermeden önce iki kez BCR-ABL1 ölçümü (3. ay ve 6. ay) ve gerekirse ek incelemeler (konvansiyonel sitogenetik, mutasyon analizi) yapılmalı, ondan sonra tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Takipte çeşitli noktalarda (örneğin 3. ay, 6. ay veya 12. ay) yanıt durumu 2013 ELN önerilerine göre

uyarı olan hastalarda 2. kuşak TKI'lere geçmenin daha hızlı ve daha derin yanıt oluşturabildiği gösterilmiş olmakla beraber, bu yanıt durumunun uzun dönemde genel sağkalım avantajı sağladığına dair henüz veri bulunmamaktadır¹¹⁻¹⁵.

Tablo 2. İmatinibe yanıtız durumda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları⁷

	Optimal	Uyarı	Yanıtız
Başlangıç	-	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKI'ya SY olmaması veya Yüksek risk	-
3 ay	BCR-ABL1 ≤ %10 ve/veya Ph+ < %65	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok veya Ph+ > %95 veya yeni mutasyonlar
6 ay	BCR-ABL1 ≤ %10 ve/veya Ph+ < %35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ > %65 ve/veya yeni mutasyonlar
12 ay	BCR-ABL1 < %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 > %10 ve/veya Ph+ > %35 ve/veya yeni mutasyonlar
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 ≤ %0.1	KKA/Ph- (-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 > %0.1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+

Bu tanımlar dasatinib ve nilotinib ile ilgili verilere dayanmaktadır^{6, 16-28}.

MMY, BCR-ABL1 ≤ %0.1 = MY^{3.0} veya daha derin yanıt; KKA/Ph+ , Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph- , Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.

*ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin ≥ %1 olması

Günümüzde herhangi bir TKI tedavisine yanıtı bulunan bir KML hastasında, yanıt devam ettiği sürece mevcut tedavinin uygun dozda sürdürülmesi önerilmektedir. MY^{4.5} veya daha derin yanıt elde edilmiş olan hastalarda imatinib tedavisi kesildiğinde, takipte (1-4 yıl) hastaların yaklaşık %40'ının mevcut yanıtılarını korudukları gösterilmiştir²⁹⁻³². Ayrıca ikinci kuşak TKI tedavisi sırasında derin yanıt elde eden hastaların, bu yanıt durumlarını belirli bir süre (en az 2 yıl) sürdürmeleri durumunda da, TKI tedavisinin güvenle kesilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak unutulmaması gereken TKI tedavisine ara verme ve/veya kesmenin günümüzde günlük rutin pratik

uygulamada henüz yeri yoktur, bu tedavi yaklaşımı sadece çalışma olarak önerilmektedir⁷. TKI tedavisinin sürdürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda (örn. gebelik), eğer hasta en az 2 yıl süre ile optimal yanıtla ise, TKI tedavisine ara vermek mümkün olabilir ancak ara verme süresince yakın ve etkin moleküler takip (örn. aylık) önerilmektedir⁷.

Tablo 3. Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır).

Birinci basamak
İmatinib (400 mg/gün) veya nilotinib** veya dasatinib**
Başlangıçta uyarı (yüksek risk, KKA/Ph+) olan hastalara ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci basamak, ilk TKI'ye intolerans
İlk kuşakta denenmemiş TKI'dan herhangi biri (nilotinib veya dasatinib)
İkinci basamak, imatinibe yanıtız
Dasatinib veya nilotinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak
İkinci kuşak, nilotinibe yanıtız**
Dasatinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
İkinci kuşak, dasatinibe yanıtız**
Nilotinib veya bosutinib¶ veya ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün
Üçüncü kuşak, 2 TKI'ye yanıtız ve/veya intolerans
Kalan TKI lerden herhangi biri; uygun hastalarda allo-HKHN önerilir
Herhangi bir basamak tedavide T315I mutasyonu saptanması
Ponatinib§
Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi ara ve allo-HKHN düşün

**Randomize karşılaştırmalı çalışmalarda nilotinib (ENESTnd) ve dasatinib (DASISION)'in kronik evrede ilk seçenek tedavide imatinib'e göre daha erken ve daha yüksek oranda sitogenetik ve moleküler yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir (33,34). Bu verilerin ardından kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib ise 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlk seçenek tedavide ülkemizde de ruhsatlanmış olmalarına rağmen henüz geri ödeme almamışlardır.

¶Bosutinib ve §ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır.

Not-1 : Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2 x 400 mg/gün'dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür (35,36).

Not-2 : Dasatinib ve nilotinibi tolere edemeyen hastalarda hastanın durumuna göre diğer TKI'ler (örneğin bosutinib ve ponatinib), allo-HKHN, hidroksiüre, interferon, sitozin arabinozid tercih edilebilir. (Çalışma grubunun ortak görüşü)

Tablo 4. Hızlanmış Evre ve Blastik Evre KML hastalarında tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır).

TKI almamış yeni tanı Hızlanmış evre ve Blastik evre hastalar	İmatinib 600-800 mg/gün veya dasatinib 70 mg günde iki defa veya 140 mg günde bir defa Allo-HKHN için verici taraması Blastik evredeki tüm hastalara ve hızlanmış evrede olup uygun yanıt sağlanamayan tüm hastalara allo-HKHN önerilir. Hastalığı kontrol altına almak için allo-HKHN öncesi kemoterapi gerekebilir.
Kronik evreden Hızlanmış evre ve Blastik evreye ilerleyen daha önce TKI alan hastalar	Progresyondan önce kullanılmamış herhangi bir TKI (ponatinib [§] ; T315I mutasyonu varsa) ardından tüm hastalarda allo-HKHN Hastaları allo-HKHN'ye hazırlamak için sıklıkla kemoterapi gereklidir*.

*Genellikle bu hastalarda tek başına TKI kullanılması allo-HKHN öncesinde remisyon sağlamaya yetmeyeceği için sitotoksik kemoterapi uygulanması gereklidir. Kontrolsüz, dirençli blastik evre varlığında allo-HKHN önerilmemektedir.

§Ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamıştır.

Tablo 5. İkinci kuşak TKI seçimi³⁷⁻³⁹

Mutasyon Durumuna Göre	
Nilotinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar	Y253H, E255K/V, F359V/C
Dasatinibe duyarlılığı az olan mutasyonlar	F317L, F317I/V/C, T315A, V299L
Nilotinib ve dasatinibe dirençli mutasyon	T315I
Eşlik Eden Hastalıklara Göre	
Akciğer hastalıkları	Nilotinib düşün
Ağır diabetes mellitus, pankreatit öyküsü	Dasatinib düşün
QT uzaması olan hastalarda hem nilotinib, hem de dasatinib kullanımı özel dikkat gerektirir.	

Not: Nilotinib ve dasatinib'i doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Veriler bu iki TKI'nin kullanıldığı farklı çalışmalarda izlenen yan etkiler, mutasyon-TKI direnci ilişkisini yansıtan yayınlar ile uzman görüşlerinin bulunduğu derlemelerden elde edilmiş öneriler niteliğindedir.

Tablo 6. Kronik miyeloid lösemide allogeneik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları^{5,34}

<ul style="list-style-type: none">○ Genç (< 20 yaş) olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta verici aranması önerilir.○ İmatinibe yanıtız veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde verici araştırması yapılması önerilir.○ Kronik evredeki olgularda allo-HKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKI tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.○ İmatinibe yanıtız ve 2. kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKI başlanmalı,○ Bu olgular arasında :<ol style="list-style-type: none">1) EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKI tedavisi sırasında; yanıtızlık, yetersiz yanıt veya 2. kuşak TKI'lerine intolerans varsa allo-HKHN en uygun seçenektir.2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKI yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde allo-HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.○ İmatinibe yanıtız ve 2. kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan allo-HKHN'e yönlendirilir.○ Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2. kuşak TKI tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir.○ Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken allo-HKHN'e yönlendirilmelidir. Allo-HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra allo-HKHN'ye yönlendirilir.
--

HKHN : Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Not : Bu öneriler ELN ve EBMT'nin KML- HKHN endikasyon kılavuzları dikkate alınarak çalışma grubu ortak görüşü ile hazırlanmıştır.

EBMT rehberine göre kronik evrede ilk seçenek tedavi olarak allo-HKHN, EBMT risk skoru 0-2 arasındaki genç olgularda, hasta özellikle tercih ediyor ise veya TKI sağlanmasının zor olduğu ülkelere sınırlanarak uygulanabileceği belirtilmektedir.

Tablo 7. Kronik miyeloid lösemide allogeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru³⁵

Risk faktörü	Skor ve tanım
Hastalık evresi	Kronik: 0, Hızlanmış: 1, Blastik: 2
Yaş	<20 yaş: 0, 20-40 yaş: 1, >40 yaş: 2
Tanıdan sonraki süre	1 yıl ve altı: 0, 1 yıl üstü: 1
Verici tipi	HLA uygun verici: 0, diğerleri: 1
Alıcı-verici cinsiyet uyumu	alıcı Erkek, verici Kadın: 1; diğer durumlarda: 0

EKLER

Ek 1. KML risk skorlamaları¹⁻³

Sokal Risk Skoru

Hesaplanması

Skor= $0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$

Risk Sınıflandırması

Düşük risk < 0.8
Orta risk 0.8-1.2
Yüksek risk > 1.2

Euro, Hasford risk puanlaması

Hesaplanması

Skor= $(0.6666 \times \text{yaş } [>50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 0.0420 \times \text{dalak boyutu} + 0.0584 \times \text{blast } [\%] + 0.0413 \times \text{eozinofil } [\%] + 0.2039 \times \text{bazofil } [\text{bazofiller} < 3\% \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1.0956 \times \text{trombosit sayısı } [\text{trombositler} < 1.50010^9/\text{L ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1.000$

Risk Sınıflandırması

Düşük risk ≤ 780
Orta risk 781-1480
Yüksek risk > 1480

EUTOS risk skoru

Hesaplanması

Dalak $\times 4 + \text{bazofiller} \times 7$

Risk Sınıflandırması

Düşük risk ≤ 87
Yüksek risk > 87

Not: Dalak büyüklüğü kaburga yayından en uzak nokta (cm) olarak alınır, blast, bazofil ve eozinofiller periferik (çevre) kandaki yüzdelerdir. Tüm bu faktörler herhangi bir tedavi başlanmasından önceki değerlerdir.

Sokal ve Hasford Risk hesaplamaları için http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html sitesine, EUTOS risk skoru hesaplaması için http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html sitesine başvurulabilir.

EK 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 KML evre tanımları⁴

Hızlanmış Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin % 10-19'unun blast olması
- Çevresel kandaki bazofillerin $\geq 20\%$ olması
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni $< 100.000/\text{mm}^3$ veya tedaviye yanıtı kalıcı trombositoz $> 1 \times 10^6/\text{mm}^3$
- Tedaviye yanıtı ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

Blastik Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

- Periferik (çevre) kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin $\geq 20\%$ 'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (Ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması

DSÖ 2016 KML evre tanımları⁵

- Tedaviye yanıtı ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı ($> 10000/\text{mm}^3$)
- Tedaviye yanıtı ve ısrarcı veya giderek artan dalak büyüklüğü
- Tedaviye yanıtı kalıcı trombositoz ($> 1000000/\text{mm}^3$)

- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ($< 100.000/mm^3$)
- Çevresel kandaki bazofillerin $\geq\% 20$ olması
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin $\% 10-19$ 'unun blast olması
- Tanı sırasında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

YARARLANILAN KAYNAKLAR

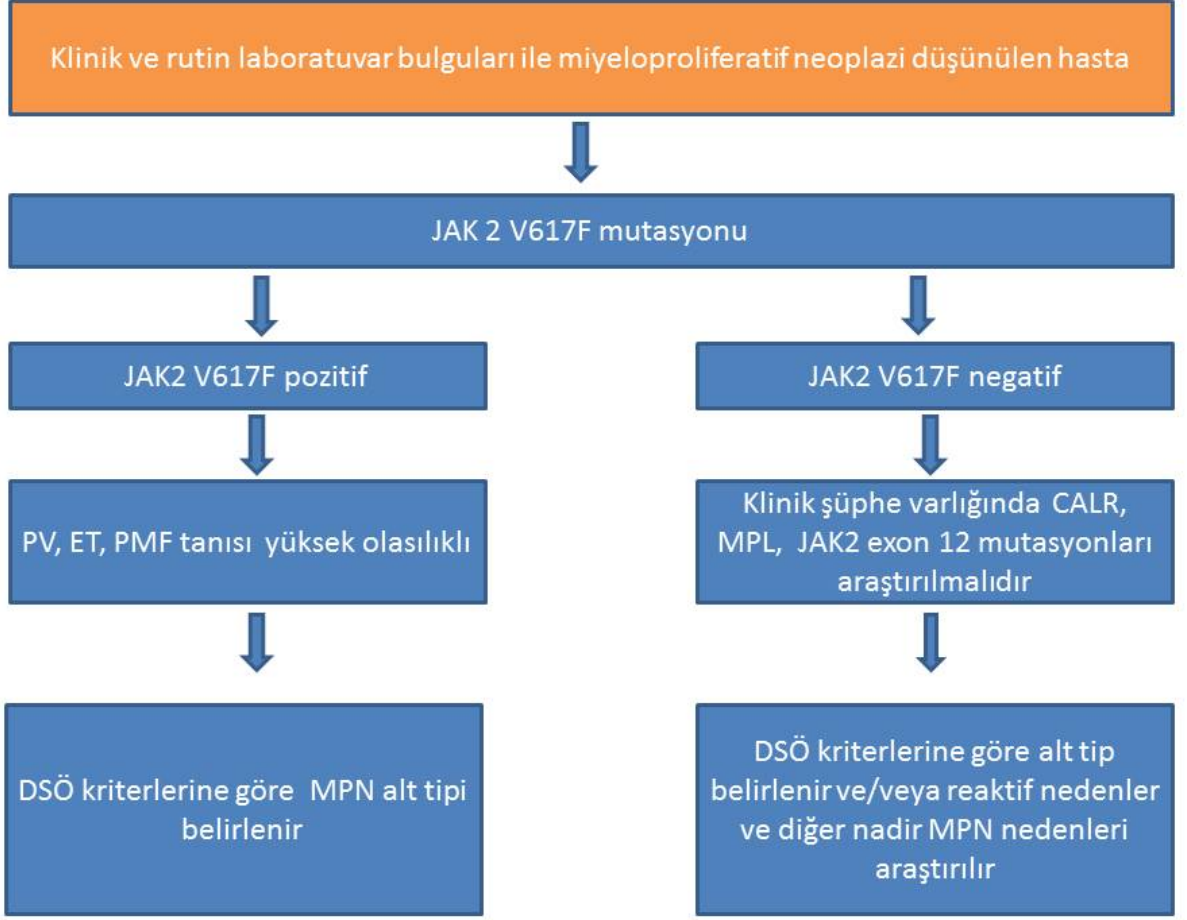
- 1) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789-799.
- 2) Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850-858.
- 3) Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-692.
- 4) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France:IARC; 2008.
- 5) 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(20):2391-405.
- 6) Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041-51.
- 7) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
- 8) Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al; IRIS investigators. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010; 116(19):3758-3765.
- 9) Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232-238.
- 10) Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-2742.
- 11) García-Gutiérrez V, Puerta JM, Maestro B, et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol*. 2014;89(11):E206-11.
- 12) Etienne G, Dulucq S, Lascaux A, et al. ELN 2013 response status criteria:

- relevance for de novo imatinib chronic phase chronic myeloid leukemia patients? *Am J Hematol.* 2015;90(1):37-41.
- 13) Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, et al. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016;173(1):114-26.
 - 14) Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. Long-Term Outcome to First-Line Imatinib according to 2013 European LeukemiaNet Response Criteria: a GIMEMA CML WP Analysis. *Blood.* 2015;126(23): 2792. [abstract]
 - 15) Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, et al. The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European LeukemiaNet 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2014;100(4):379-85.
 - 16) O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <http://www.nccn.org>.
 - 17) Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood.* 2011;117(4):1141-1145.
 - 18) Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia.* 2013;27(1):107-112.
 - 19) Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica.* 2010;95(2):232-240.
 - 20) Rea D, Vellenga E, Junghanss C, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib. [abstract] *Haematologica.* 2012;97(s1). [Abstract 1430]
 - 21) Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood.* 2009;114(10):2037-2043.
 - 22) Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood.* 2012;119(8):1838-1843.
 - 23) Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2008;112(3):516-518.
 - 24) Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood.* 2009;113(21):5058-5063.
 - 25) Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or

- failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224-231.
- 26) Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*. 2011;117(6):1822-1827.
 - 27) Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, et al. Prediction of outcomes in patients with Ph1 chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia*. 2013;27(4):907-913.
 - 28) Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, et al. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(3):302-306.
 - 29) Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.
 - 30) Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010;24(10):1719-1724.
 - 31) Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11): 1029-1035.
 - 32) Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(6):903-906.
 - 33) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-2270.
 - 34) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251-2259.
 - 35) Hagop M, Kantarjian, Francis Giles, Norbert Gattermann, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110: 3540-3546.
 - 36) Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176-83.
 - 37) Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426-35.
 - 38) Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head comparison'. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(4):583-91.

- 39) Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia*. 2010;24(1):6-12.
- 40) Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.
- 41) Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.

**BCR-ABL NEGATİF
KLASİK KRONİK
MİYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLER**



DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
PV:Polisitemia vera, ET:Esansiyel trombositemi, PMF:Primer myelofibroz
MPN:Miyeloproliferatif neoplazi

POLİSİTEMİA VERA

Polisitemia vera (PV), eritrositözün ön planda olduğu miyeloproliferatif bir neoplazidir.

TANI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen PV tanı kriterleri (2016)¹

Major kriterler
1. Hemoglobün erkek için >16,5 gr/dl, kadın için >16 gr/dl veya hematocrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2 mutasyonu varlığı
Minor Kriter
1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.

TEDAVİ

Polisitemia vera olgularında risk grupları ve tedavi önerileri²

Risk kategorisi	Yaş <60 veya tromboz öyküsü	Tedavi önerisi
Düşük	Yok	Flebotomi ^a Düşük doz aspirin ^b
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin ^{b,c} Gerekirse flebotomi

a=Erkeklerde ve kadınlarda hematokrit <% 45 tutulmalıdır.³

b=Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir².

c= Tromboz tıbine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine anti-koagulan tedavi verilebilir.⁴

Ek risk faktörleri:

1. Lökositöz; tromboz gelişimi⁵ ve total sağkalım açısından risk faktörüdür.⁶
2. Çok yüksek trombosit sayısı kanama açısından risk faktörüdür.⁷

Ek tedavi önerileri:

1. Kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara içimi) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır.
2. Hastalar yüksek riskli olmasa da, aşağıdaki durumlarda sitoredüksiyon başlanabilir.⁴
 - a. Trombosit sayısı > 1.500.000/µl olan hastalar
 - b. İlerleyici lökositozu olan hastalar
 - c. Flebotomiye kaldıramayan veya çok sık flebotomi gerektiren hastalar

- d. P. vera ile ilişkili ciddi rahatsız edici semptomları olan hastalar
 - e. Semptomatik veya ilerleyici splenomegalisi olan hastalar
3. Trombositoz nedeni ile tedavi gereksinimi olan ve ilk basamak tedavi seçeneklerini kaldırmayan veya bu tedavilerle trombositozu kontrol altına alınamayan hastalarda anagrelide kullanılabilir.

İlk basamak tedaviye dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalara ikinci basamak tedavi başlanır. Tablo 9'da PV'de tedaviye yanıt kriterleri, Ek-1'de hidroksiüre tedavisine direnç ve intolerans kriterleri verilmiştir.^{8,9}

Tablo de birinci ve ikinci basamak tedavi seçenekleri verilmiştir.

Tablo Polisitemia vera olgularında sitoredüktif tedavi seçenekleri.

	1.basamak	2. basamak
<60 yaş	INF- α / HU	HU/INF- α
60-75 yaş	HU	INF- α
>75 yaş	HU	Busulfan/ ³² P

INF: İnterferon, HU: Hidroksiüre, ³²P: Radyoaktif fosfor

Birinci ve ikinci seçenek tedavilere dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalar, öncelikle klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

Ruxolitinib, faz 3 bir çalışmada, HU'ye dirençli veya intoleransı olan PV hastalarında, hematocrit ve splenomegalinin kontrolünde, mevcut en iyi tedaviye göre üstün bulunmuştur.¹⁰

Ruxolitinib, birinci ve ikinci basamak tedavilere dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak, ruxolitinib başlanması düşünülen bu hastalarda hematokritin kontrol altına alınamaması ve/veya semptomatik splenomegali olmalıdır.

Tedavi Yanıt Kriterleri

Tablo 9. PV yanıt kriterleri (8'uncu referanstan faydalanılmıştır)⁸

Kriterler	
Tam yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği*(palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† VE
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* filebotomiler olmaksızın Hct'nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı ≤ 400x10 ⁹ /L, lökosit sayısı <10x10 ⁹ /L, VE
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu,
D	Kemik iliğinde histolojik yanıt, yaş ilişkili normoselularitenin varlığı ve trilinear hiperplazinin kaybolması ve, > Grade 1 retikülin fibrozis yokluğu
Kısmi yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği*(palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† VE
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* filebotomiler olmaksızın Hct nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı ≤ 400x10 ⁹ /L, lökosit sayısı <10x10 ⁹ /L, VE
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu VE
D	Kemik iliğinde histolojik remisyon bulgularının yokluğu, trilinear hiperplazinin sebat etmesi
Yanıtsız	Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt
İlerleyici hastalık	Post-PV miyelofibrozu, MDS veya akut lösemiye dönüşüm‡

Moleküler yanıt, tam yanıt veya kısmi yanıtın belirlenmesinde gerekli değildir. Moleküler yanıt değerlendirilmesi için periferik kanda granülositlerinde yapılır. Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır. Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastalar için geçerlidir. Allel yükünde ≥50% azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır.

*en az 12 hafta süreyle

†semptomların büyük oranda düzelmesi (≥10 puan azalma)¹¹.

‡Post-PV myelofibrozis tanısı için IWG-MRT kriterleri¹², miyelodisplastik sendrom ve akut lösemi tanısı için DSÖ kriterlerine bakınız.

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

Esansiyel trombositemi (ET) dolaşımında trombosit sayısının artmasına yol açan, megakaryositlerin süreklilik gösteren proliferasyonu (çoğalması) ile kendini gösteren, kronik miyeloproliferatif bir neoplazidir.

TANI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen Esansiyel Trombositemi tanı kriterleri (2016)¹

Tanı için 4 major kriterin olması veya 3 major kriterle minor kriterin birlikteliği gerekir

Major Kriterler

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması
2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minor artış (derece 1) olabilir.
3. Polisitemia vera, primer miyelofibroz, BCR-ABL pozitif kronik miyelositik lösemi, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı

Minor Kriter

1. Klonal bir marker varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması

TEDAVİ

ET hastalarında risk değerlendirilmesi (PV ile aynı) ve tedavi önerileri²

Risk kategorisi	Yaş <60 veya tromboz öyküsü	
Düşük	Yok	Düşük doz aspirin ^{a,b} veya gözlem
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin ^{a,b,c}

a=Aşırı yüksek trombosit sayısı ($>1.000.000/\mu\text{l}$) varlığında aspirin kullanımında dikkatli olunmalıdır¹³.

b=Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımigerekebilir².

c= Tromboz tibine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine antikoagulan tedaviverilebilir⁴.

Ek risk faktörleri

ET hastalarında lökositoz ($\geq 11.000/\mu\text{l}$) total yaşam süresi açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir¹⁴

Ek tedavi önerileri:

1. Trombosit sayısı $> 1.500.000/\mu\text{l}$ olan hastalara sitoredüktif tedavi başlanmalıdır.¹⁵
2. Progresif (ilerleyici) miyeloproliferasyon (splenomegaly, lökositoz) ve konstitüsyonel (bedensel) semptomlar varlığında sitoredüktif tedavi verilebilir^{16,17}. Ancak bu tür klinik bulgu veren hastaların PV ve erken dönem primer myelofibroz açısından hastaların yeniden değerlendirilmesi gerekir.
3. Kardiyovasküler risk faktörleri (Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır.

Sitoredüktif tedavide birinci tercih “hidroksiüre”dir. Ancak, genç hastalarda (<40 yaş) kullanımında dikkatli olunmalıdır. 40 yaşın altındaki hastalarda anebralid veya INF tercih edilebilir. Hamilelikte interferon kullanılmalıdır.

İlk basamak tedaviye (genellikle hidroksiüre) dirençli veya bu tedaviyi kaldıramayan olgularda ikinci basamak tedavide anebralid veya interferon alfa tercih edilebilir. ET tedavi yanıt kriterleri Tablo de verilmiştir.

Tedavi Yanıt Kriterleri

Esansiyel trombositemide tedavi yanıt kriterleri Tablo 10'da özetlenmiştir⁸

Tablo 10. ET yanıt kriterleri (8. kaynaktan yararlanılmıştır).

Kriterler	
Tam yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği*(palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† VE
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, lökoeritroblastozisin olmaması VE
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu, VE
D	Kemik iliğinde histolojik yanıt; megakaryosit hiperplazisinin kaybolması ve > 1. derece retikülin fibrozis yokluğu
Kısmi yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği*(palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† VE
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, lökoeritroblastozisin olmaması VE
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu VE
D	Kemik iliğinde histolojik remiyon bulgularının yokluğu, megakaryosit hiperplazisinin sebat etmesi
Yanıtız	Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt
İlerleyici hastalık	Post-PV miyelofibroz, MDS veya akut lösemiye dönüşüm‡

Moleküler yanıt, tam yanıt veya kısmi yanıtın belirlenmesinde gerekli değildir. Moleküler yanıt değerlendirilmesi için periferik kanda granülositlerinde yapılır. Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır. Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastalar için geçerlidir. Allel yükünde $\geq 50\%$ azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır.

*en az 12 hafta süreyle

†semptomların büyük oranda düzelmesi (≥ 10 puan azalma)¹¹.

‡PV tanısı için DSÖ¹ kriterleri, post-ET myelofibrozis tanısı için IWG-MRT kriterleri¹², miyelodisplastik sendrom ve akut lösemi için DSÖ kriterlerine¹ bakınız.

PRİMER MİYELOFİBROZİS (PMF)

Megakaryositik dizide klonal neoplastik artış, kemik iliğinde fibroz ve ilik dışı hematopoezle kendini gösteren miyeloproliferatif bir neoplazidir.

Primer Miyelofibrozis için DSÖ Tanı Kriterleri¹

<i>PrePMF^a</i>	<i>Açık PMF^a</i>
Major kriterler	Major Kriterler
Yaş göre artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1'den fazla retikülin fibrosis ^c olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi ^b	Retikülin ve/veya kollojen fibrosis (derece 2-3) eşlik ettiği Megakaryosit proliferasyon ve atipisi ^b
BCR-ABL pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması	BCR-ABL pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması
JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının ^d varlığı veya minor reaktif kemik iliği retikülin fibrosis ^c yokluğu	JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının varlığı ^d veya reaktif kemik iliği retikülin fibrosis ^f yokluğu
Minör kriterler	Minör kriterler
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Palpabil splenomegali c. Lökositoz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d. LDH yüksekliği	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Palpabil splenomegali c. Lökositoz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d. LDH yüksekliği e. Lökoeitroblastozis

a= Tanı için 3 major kriterin tamamı ve en az bir minor kriter gereklidir

b= Bozuk çekirdek/sitoplazma oranı, hiperkromatik, düzensiz büklümlü çekirdek ve yoğun kümeleşmelerle kendini gösteren küçükten büyüğe doğru giden değişik çapta megakaryositler

c= Derece 1 retiklin fibrosisli olgularında, megakaryosit değişiklikleri; artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoeze eşlik etmelidir.

d= Söz konusu 3 mutasyonun hiçbirisinin yokluğunda en sıklıkla MF'a eşlik eden mutasyonların (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) araştırılması hastalığın klonal doğasını tespit etmeye yardımcı olur.

e= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik inflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen minör (derece 1) fibrozis

f= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik inflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen kemik iliği fibrosis

g= iki artışı çalışmada tespit edilmeli

h= Anormalliğin derecesi sınırdan veya belirgin olabilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi için kurumsal referans aralığı kullanılmalıdır.

PMF hastalarında risk değerlendirmesi:

Primer miyelofibroz hastalarını risk gruplarına ayırmak için; IPSS¹⁸ (*International Prognostic Scoring System*), DIPSS¹⁹ (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) veya son olarak geliştirilen DIPSS-plus²⁰ kullanılabilir.

Primer miyelofibroz hastalarında risk sınıflandırması

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
>65 yaş	X	X	X
Konstitüsyonel semptomlar	X	X	X
Hb<10gr/dl	X	X	X
Lökosit sayısı >25.000/μl,	X	X	X
Çevre kanında blast oranı ≥% 1,	X	X	X
Trombosit sayısı <100.000/μl,			X
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			X
Kötü karyotip			X
	Herbiri 1 puan	Herbiri 1 puan, fakat hgb 2 puan	DIPSS skoruna (orta1=1, orta2=2, yüksek=3 puan olarak kabul edilir) ek üç değişkenden herbiri için 1 puan eklenerek hesaplanır
Risk grup	Puan	Puan	Puan
Düşük	0	0	0
Orta-1	1	1-2	1
Orta-2	2	3-4	2-3
Yüksek	≥3	5-6	≥4

Konstitüsyonel semptomlar: PMF tanısından önceki bir yılda, bazal değer in %10'dan fazla kilo kaybı ve/veya bir aydan fazla süren açıklanamayan ateş veya aşırı terleme

Kötü karyotip: Kompleks karyotip veya +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23'ü içeren bir veya iki anormallik

Ek risk değerlendirmesi:

Moleküler risk değerlendirmesi: PMF'da yaşam süresi üzerine negatif etkileri olduğu gösterilmiş olan ASXL1, SRSF2, IDH1/2 ve EZH2 mutasyonlarının tanı anında bakılması önerilmektedir. CALR mutasyon tipi de prognozda önemlidir; tip 1 ve tip 1 benzeri mutasyonlar iyi, bunların dışındaki CALR mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı zamanda triple negatif olarak adlandırılan JAK 2, CALR ve MPL mutasyonlarının 3'ünün birden negatif olması da kötü prognoz ile ilişkilidir.²¹⁻²³

Kötü risk ile ilişkili mutasyon varlığında (beraberinde iyi riskle ilişkili mutasyon yoksa) hastalar, IPSS, DIPPS veya DIPPS-plus grubu ne olursa olsun yüksek riskli kabul edilebilir. (özellikle ASXL+/CALD-).²³ Moleküler özellikler göre risk değerlendirmesinin gelişme aşamasında olduğu ve değişime açık olduğu klinisyen tarafından akılda tutulmalıdır.

Tedavi

PMF hastaları yukardaki risk sınıflandırmalarından birine göre yüksek riskli (orta 2 ve yüksek veya kötü moleküler risk) olarak değerlendirildiğinde, ilgili

indekslere göre transplant için uygun oldukları değerlendirilirse, allojenik kök hücre nakline adaydırlar. Transplant için uygun olmayan yüksek riskli hastalar için tedavi opsiyonları aşağıdadır.

- 1.Klinik çalışmalara yönlendirilebilirler.
- 2.Düşük riskli hastalar gibi palyatif ve semptomaya yönelik tedavi verilebilir.
- 3.Hidroksiüreye dirençli, günlük aktivitelerini etkileyen konstitüsyonel semptomları veya ciddi semptomatik splenomegalisi olan hastalara ruxolitinib verilebilir.

Düşük riskli hastalara (düşük ve orta-1, kötü moleküler risk faktörleri yok) semptomlara yönelik tedavi verilmelidir. Gereksiz tedavi vererek toksisite yaratmaktan kaçınılmalıdır.

Aşağıda semptomlara yönelik tedavi önerileri verilmiştir.

Anemi

- o Öncelikle demir, folik asit ve vitamin B₁₂ eksiklikleri dışlanmalıdır.
- o Yaş ve ek hastalıklara göre değişse de tedaviye genellikle 10 gr/dl'nin altında başlanması önerilmektedir.⁴
- o Tedavi seçenekleri aşağıdadır.
 - o Danazol 400-600 mg/gün başlanmalı, yanıt alındıktan yanıtın devami için gerekli minimal doza inilmelidir.²⁴
 - o Androjenler (nandrolone, fluoxymesterone, methandrostenolone and oxymetholone gibi)⁴
 - o Talidomid±prednison²⁵
 - o Lenalidomid±prednison²⁶
 - o Eritropoetin(EPO); EPO<125 mU/ml olan henüz trasfüzyon bağımlılığı gelişmemiş, belirgin splenomegalisi olmayan hastalarda etkili olabilir.²⁷ 3 aylık uygulamadan sonra yanıt alınmazsa tedavi kesilmelidir.
 - o Prednison (özellikle sitopenilerin gelişiminde immune mekanizma da söz konusu ise veya anemi için verilen diğer tedavilere yanıt yoksa denenebilir)⁴

Sitoredüktif tedavi

Klonal miyeloproliferasyon ve miyeloid metaplazi ile ilişkili hipermetabolik semptomların (halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi) varlığında sitoredüktif tedaviye başlanır.

- o Birinci basamakta hidroksiürea kullanılmalıdır.²⁸
- o Genç hastalarda HU'nun muhtemel lökomojenik etkisi düşünülerek alternatif ilaçlar (İnterferon alfa ve peg-IFN) denenebilir.²⁹
- o Splenektomi sonrası hidroksiüreye dirençli (ekstremeduller hematopoezle beraber) semptomlar gelişen hastalarda 2-klorodeoksiadenozin denenebilir.²⁹

Splenektomi³⁰

- o Kontrendikasyonu (dekompanse koagülopati, eşlik eden ciddi kronik hastalıklar gibi) olmayan hastalarda aşağıdaki durumlarda yapılabilir.
 - o Narkotik analjezik kullanımını gerektiren ağrılı splenomegali
 - o Hipersplenizm ile ilişkilendirilen ağır sitopenilerin varlığı
 - o Allojenik kök hücre nakli öncesinde engraftmanı kolaylaştırmak amacıyla

Radyoterapi³⁰

- Dalak ışınlanması semptomatik splenomegalisi olan, konvansiyonel sitoredüktif tedaviye dirençli ve splenektomi adayı olmayan yaşlı hastalarda düşünülmelidir.
- Akciğer ışınlanması, miyeloid metaplazi sonucu oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı semptomları hafifletmek için kullanılabilir.
- Diğer bölgelerdeki miyeloid metaplaziye bağlı semptomlar düşük doz radyoterapi ile azaltılabilir.

PMF'de allo-HKHN Endikasyonları

- Miyeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan allo-HKHN yüksek riskli genç (<40 yaş) hastalarda uygulanabilir.
- Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi ile transplantasyon; biyolojik yaşı 40-65 arasında olan, tanı sırasında veya hastalığın seyri esnasında yüksek risk bulguları olan hastalarda düşünülmelidir.
- Nakil tipi ve yaş sınırları merkezin deneyimine göre değiştirilebilir.

EK-1⁸

Hidroksiüre'ye direnç/intolerans aşağıdaki kriterlerin en az birini gerektirir.

1. En az 2gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüre tedavisine rağmen 600.000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı
2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400.000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2.500/ μ L'den düşük lökosit sayısı
3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400.000/ μ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dl'den düşük hemoglobin
4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar
5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. T. Barbui a, J. Thiele, H. Gisslinger, G. Finazzi, A.M. Vannucchi, A. Tefferi. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Reviews* xxx (2016) xxx–xxx
2. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59;171-191.
3. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera.; CYTO-PV Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22-33
4. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v85-99.
5. 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.
6. 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.
7. Budde U, van Genderen PJ: Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 23:425-431, 1997
8. Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al (2007) A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 21:277-280.
9. 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):4778-81.
10. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M et al. Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (RESPONSE) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. *EHA Annual Meeting* 2014; LB2436.
11. 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 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4590]. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-4103.
12. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al; International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-438.
13. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88: 507–516.
14. 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.
15. 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.
 16. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007;109: 2310-2313.
 17. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/Erythrocytosis. British Committee for Standards in Haematology (2010). www.beshguidelines.com/pdf/
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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(4):392-7.
 21. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013; 27:1861.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J* 2007;13:377–383.
 25. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A et al. A phase 2 trial of combination lowdose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003; 101: 2534–2541.
 26. 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.
 27. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2006; 134:184–186.
 28. 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.
 29. Nordic MPD Study Group Guideline 2009. <http://www.nordicmpd.org/guidelines.shtml>
 30. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009; 113: 5394-5400.