



Türk Hematoloji Derneği



55. yıl

www.thd.org.tr

MYELODİSPLASTİK SENDROM/ MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.1 - Ağustos 2022

www.thd.org.tr

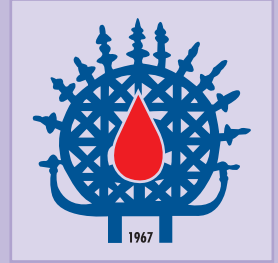
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

MYELODİSPLASTİK SENDROM/ MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.1 - Ağustos 2022

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: 978-605-73585-3-0

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ağustos 2022



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97 (pbx) **Faks:** +90 312 490 98 68

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Baskı: Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti. Yeşilce Mah. Aytekin Sok.
Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Turkey
Phone: +90 (212) 280 00 09 | **Matbaa Sertifika No:** 48150



İÇİNDEKİLER

Önsözler.....	VI-VII
Kısaltmalar.....	IX
Hazırlayanlar.....	X

I. BÖLÜM

Giriş.....	2
1. KRONİK MYELOMONOSİTER LÖSEMİ	5
1.1. Tanısal Algoritma.....	5
1.2. Alt Tipleri.....	6
1.3. Evreleri	6
1.4. Tanısal Testler.....	6
1.5. Prognostik Modeller.....	7
1.6. Tedavi Yaklaşımı.....	10
1.7. Tedavi Seçenekleri.....	11
1.7.1. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli	11
1.7.2. Hidroksiüre.....	11
1.7.3. Hipometile edici ajanlar (HMA).....	12
1.8. Nüks/Dirençli Hastalık.....	12
Kaynaklar.....	12

II. BÖLÜM

2. JÜVENİL MYELOMONOSİTER LÖSEMİ.....	16
2.1. Klinik, Laboratuvar Özellikler Ve Tanı	16
2.2. Moleküler/Genetik Çalışmalar Ve JMML Genetik Alt Tipleri.....	17
2.3. Ayırıcı Tanı.....	18
2.4. Epigenetik Değişiklikler	20
2.5. Prognostik Faktörler	20
2.6. Tedavi Yaklaşımları	20
2.6.1. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli	20
2.6.2. Splenektomi.....	21
2.6.3. Konvansiyonel kemoterapi	21
2.6.4. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları	22
Kaynaklar.....	23

III. BÖLÜM

3. ATİPİK KRONİK MYELOİD LÖSEMİ.....	26
3.1. Giriş.....	26



İÇİNDEKİLER

3.2. Klinik Bulgular	26
3.3. Patolojik Bulgular.....	26
3.4. Periferik Kan Ve Kemik İliği Bulguları	27
3.5. Sitogenetik Ve Moleküler Bulgular	27
3.6. Tanısal Yaklaşım	28
3.7. Tanı Kriterleri.....	29
3.8. Ayırıcı Tanı.....	30
3.9. Prognoz.....	30
3.10. Prognostik Faktörler	30
3.11. Tedavi	31
Kaynaklar	33

IV. BÖLÜM

4. MYELODİSPLASTİK SENDROM/MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ-RİNG SİNEROBLAST-TROMBOSİTOZ (MDS/MPN-RS-T)	36
4.1. Giriş.....	36
4.2. Klinik.....	37
4.3. Morfolojik Ve Genomik Bulgular.....	37
4.4. Tanı.....	38
4.5. Prognoz.....	39
4.6. Tedavi	40
4.6.1. Anemi	40
4.6.2. Trombositoz ve tromboz	41
Kaynaklar	41

V. BÖLÜM

5. MYELODİSPLASTİK SENDROM/MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ-SİNİFLANDIRILAMAYAN (MDS-MPN-U)	44
5.1. Giriş.....	44
5.2. Klinik.....	44
5.3. Patolojik Bulgular.....	44
5.4. Periferik Kan Ve Kemik İliği Bulguları	44
5.5. Sitogenetik Ve Moleküler Bulgular	45
5.6. Tanı.....	45
5.7. Tanı Kriterleri.....	45
5.8. Ayırıcı Tanı.....	45



İÇİNDEKİLER

5.9. Prognoz.....	46
5.10. Prognostik Faktörler	46
5.11. Tedavi Öncesi Değerlendirme	46
5.12. Tedavi	46
Kaynaklar	47

TABLolar

1. Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazilerin özellikleri	3-4
2. KMML tanısal kriterler (DSÖ 2016).....	5
3. KMML alt tipleri (DSÖ 2016 sınıflaması).....	6
4. KMML evreleri (DSÖ 2016 sınıflaması).....	6
5. KMML'de bakılması önerilen mutasyonlar.....	6
6. KMML'de Mayo klinik moleküler modeli.....	7
7. KMML'de Mayo klinik moleküler model risk grupları.....	7
8. KMML spesifik prognostik skorlama sistemi-moleküler (CPSS-Mol)	8
9. KMML spesifik prognostik skorlama sistemi-moleküler (CPSS-Mol) risk grupları.....	8
10. KMML'de GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies) skorlama sistemi	9
11. KMML'de GFM skorlama sistemi risk grupları.....	9
12. JMML tanı ölçütleri; DSÖ 2016	17
13. JMML genetik alt tiplerinde ve Noonan Sendromu ilişkili TMH'de tedavi yaklaşımları	19
14. Atipik KML tanı kriterleri.....	29
15. MDS-MPN-RS-T tanısal kriterler (DSÖ 2016).....	39
16. MDS-MPN-RS-T prognostik model risk grupları	40
17. MDS-MPN-U tanısal kriterler (DSÖ 2016).....	45

ŞEKİLLER

1. JMML tedavi algoritması	23
2. Atipik KML tanı algoritması	29
3. Atipik KML tedavi algoritması	32
4. Ring sideroblast.....	36
5. MDS-MPN-RS-T tanı algoritması	38





ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Derneğimizin en önemli basılı kaynaklarından olan ve sizlerin de yakın takip ettiğiniz kılavuzlarımız sürekli güncellenmektedir ve kılavuzlarımıza yenileri eklenmektedir.

Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplaziler Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, tanı ve ayırıcı tanı aşamasında yol gösteren temel bilgiler ve güncel tedavi yaklaşımına yer verilmiştir.

Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz ve BAK sekreterlerimize çok teşekkür ederim.

Ülkemizde eşsiz bir eser olan bu kılavuzun tüm okurlara yararlı olması dileklerle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar
Türk Hematoloji Derneği Başkanı



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplaziler (MDS/MPN) kemik iliği displazisi ve inefektif hematopoeze myeloid seride proliferasyonun eşlik ettiği, moleküler olarak karmaşık ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü bu hastalık grubunun sınıflandırılmasını kolaylaştırmak amacıyla MDS/MPN başlığı altında beş farklı kategori tanımlamıştır. Mevcut sınıflandırma, spesifik genotipik belirteçlerin eksikliğine rağmen myelodisplastik ve myeloproliferatif özelliklere ve önemli moleküler heterojenliğe sahip farklı biyolojik antiteleri tanımlar. Son yıllardaki analizlerde tekrarlayan genetik mutasyonların tanımlanması, hastalık patogenezinde yer alan birkaç yolu ortaya çıkarmıştır. Gen sekanslama çalışmaları özellikle hücre içi iletim yollarında mutasyon sıklığının arttığını göstermekte ve çok sayıda tedavi fırsatı sunmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımı riske göre uyarlanmış ve semptomlara yönelik olup büyük oranda MDS veya MPN'ye yönelik tedavilerden sağlanan deneyimlere dayanarak geliştirilmiştir.

Hastalık patogenezinin ve moleküler özelliklerinin daha iyi tanımlanmasına karşın MDS/MPN grubu hastalıkların klinik özelliklerinin birbirleriyle ve diğer MDS veya MPN alt tipleri ile örtüşme gösterebilmesi nedeniyle bu hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve tedavi aşamalarında günlük pratiğimizde yol gösterici olacak bir kılavuza ihtiyaç olduğu görülmektedir. THD Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi olarak MDS/MPN'lerin patogenezi, sınıflaması ve tedavisi konusundaki son gelişmeleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirerek "Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplaziler (MDS/MPN) Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nu hazırladık. Tanı ve ayırıcı tanı aşamasında yol gösteren temel bilgiler ile beraber, güncel tedavi yaklaşımına da yer verdik. Kılavuzumuzun tüm meslektaşlarımız için faydalı olmasını diliyoruz.

Kılavuzun hazırlanmasında çok büyük katkıları olan alt komite sekreterlerimiz Doç. Dr. Tayfur Toptaş, Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz ve Prof. Dr. Beyhan Durak Aras'a, kılavuzu hazırlayanlar bölümünde isimleri yer alan bölüm yazarı değerli arkadaşlarıma, son olarak her aşamada büyük desteğini gördüğüm Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi Başkanı



Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Muhlis Cem Ar
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Reyhan Küçükkaya
Araştırma Sekreteri	: Neslihan Andıç
Sayman	: Fatih Demirkan
Üyeler	: Leylagül Kaynar : Özgür Mehtap

Türk Hematoloji Derneği Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	: Işık Kaygusuz Atagündüz
1. Sekreter	: Beyhan Durak Aras
2. Sekreter	: Tayfur Toptaş
3. Sekreter	: Asu Fergün Yılmaz



KISALTMALAR

MDS	: Myelodisplastik sendrom
MPN	: Myeloproliferatif neoplazi
MDS/MPN	: Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi
KMML	: Kronik myelomonositik lösemi
JMML	: Jüvenil myelomonositik lösemi
aKML	: Atipik kronik myeloid lösemi
MDS/MPN-RS-T	: MDS/MPN- ring sideroblastlar ve trombositoz ile birlikte
MDS/MPN-U	: MDS/MPN- sınıflandırılmayan
PK	: Periferik kan
AHKHN	: Allojeneik hematopetik kök hücre nakli
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CRP	: C-reaktif protein
Hb	: Hemoglobin
CPSS-mol	: KMML spesifik prognostik skorlama sistemi-moleküler
GFM	: Groupe Francophone des Myélodysplasies
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
HMA	: Hipometile edici ajan
TMH	: JMML benzeri geçici myeloproliferatif hastalık
EBV	: Epstein Barr virüs
CMV	: Sitomegalovirüs
HHV-6	: İnsan Herper virüsü-6
EWOG-MDS	: European Working Groups of Myelodysplastic Syndromes
NGS	: Yeni nesil dizileme
KNL	: Kronik nötrofilik lösemi
PV	: Polisitemia vera
ET	: Esansiyel trombositoz
MF	: Myelofibroz
ESA	: Eritroid stimüle edici ajanlar
RS	: Ring sideroblast
EPO	: Eritropoetin
MDAS	: MD Anderson Modeli
LR-MDAS	: Düşük-riskli MD Anderson Risk Modeli
ATG	: Anti-timosit globulin



HAZIRLAYANLAR

Doç. Dr. Tayfur Toptaş

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Uz. Dr. Güven Yılmaz

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Özlem Tüfekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Uz. Dr. Tayfun Elibol

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul

Prof. Dr. Beyhan Durak Aras

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

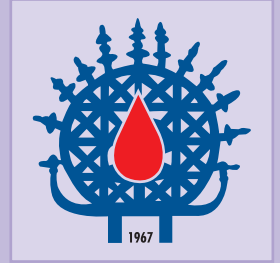


MYELODİSPLASTİK SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

KRONİK MYELOMONOSİTER LÖSEMİ

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN) sendromları MDS ve MPN'lerden özellikler taşıyan myeloid neoplazilerdir. 2001 yılından bu yana Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması içinde ayrı bir hastalık kategorisinde yer almıştır. Yıllar içinde hastalığın genetik özellikleri ve doğal gidişi ile ilgili yeni bilgilerin birikmesi neticesinde, 2016 DSÖ sınıflamasında MDS/MPN başlığı altında beş ayrı hastalık tanımlanmıştır. Bunlar:

- Kronik myelomonositik lösemi (KMML),
- Jüvenil myelomonositik lösemi (JMML),
- BCR-ABL1 negatif atipik kronik myeloid lösemi (aKML),
- MDS/MPN- ring sideroblastlar ve trombositoz ile birlikte (MDS/MPN-RS-T),
- MDS/MPN- sınıflandırılmayan (MDS/MPN-U).

Hastalıkların biyolojileri aydınlatıldıkça, özellikle MDS/MPN-U başlığı başta olmak üzere, bu hastalıklardan da önümüzdeki yıllar içinde yeni alt gruplar tanımlanması olasıdır. JMML hariç, tanı anında hastaların ileri yaşta olmaları nedeniyle, tek küratif tedavi seçeneği olan allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu, hastaların büyük bir çoğunluğu için uygulanabilir değildir. Uluslararası MDS/MPN Çalışma Grubu 2015 yılında tedavi yanıt kriterleri belirlemiştir. Ancak bu kriterlerin prospektif çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyacı vardır. Özellikle de erişkin yaş başlangıçlı MDS/MPN'de hastaların önemli bir kısmında benzer genetik bozukluklar tespit edilmesine karşın, hastalık gidişlerinin farklı olması açıklanmaya muhtaçtır. Her bir hastalık için moleküler belirteçlerin de kullanıldığı risk belirleme sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Son olarak hastalık sonlanımlarını iyileştirecek yeni tedavi seçenekleri gerekmektedir.



Tablo 1. Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazilerin özelliklikleri

DSÖ tanımlaması	Tanıda ortalama yaş	DSÖ tanı kriteri	Moleküler genetik mutasyonlar ve görülmeye sıklıkları	Tedavi
JMML	2	a. Klinik ve morfolojik kriter (zorunlu) - PK monosit $\geq 1.000/\mu\text{L}$ - PK ve Kİ blast $< \%20$ - Splenomegali - BCR-ABL1 negatif b. Genetik - Somatik mutasyonlar: PTPN11, KRAS, NRAS - CBL mutasyonları veya CBL'de heterozigosite kaybı	PTPN11: %35 KRAS/NRAS: %20-25 CBL: %15 NF1: %11	HKHN CBL mutasyonları olanlarda spontan remisyonlar bildirilmiş
KMML	71-74	1. Sürekli olarak PK monosit $\geq 1000/\mu\text{L}$, $\geq \%10$ 2. KML, ET, PV, MF dışlanması 3. Kİ ve PK blast $< \%20$ 4. ≥ 1 seride displazi 5. Eozinofili mevcut ise PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 rearanjmanı olmaması ve JAK2 mutasyonu olmaması 6. Klonal sitogenetik veya moleküler anormallik	TET2: %60 SRSF2: %50 ASXL1: %40 NRAS: %15-20 CBL: %15 RUNX1: %15 SETBP1: %15	HKHN Hipometile edici ajanlar
aKML	70	1. Lökositöz ve olgun olmayan granülositler $> \%10$ 2. Disgranülopoez 3. Bazofil $< \%2$, monosit $< \%10$ 4. BCR-ABL1, PDGFRA/B, FGFR1 ve PCM1-JAK2 negatif 5. KML, ET, PV, MF dışlanmış	ASXL1: %30 TET2: %15 SETBP1: %15 ETNK1: %15	HKHN Hipometile edici ajanlar

**Tablo 1. Devamı**

DSÖ tanımlaması	Tanıda ortalama yaş	DSÖ tanı kriteri	Moleküler genetik mutasyonlar ve görülmeye sıklıkları	Tedavi
MDS/MPN-U	70	1. Kİ ve PK blast <%20 2. MDS'nin klinik ve morfolojik özellikleri (del5q hariç) 3. MPN'nin klinik ve morfolojik özellikleri; PLT ≥450 bin/μL veya WBC ≥13.000/μL 4. BCR- ABL1, PDGFRA/B, FGFR1 ve PCM1- JAK2 negatif	ASXL1: %53 SRSF2: %37 SETBP1: %20 JAK2V617F: %15 TET2: %15	HKHN Hipometile edici ajanlar
MDS/MPN-RS-t	71-75	1. Eritroid dizide displaziye bağlı anemi, ring sideroblast ≥15%, PK blast<%1 ve Kİ blast <5% 2. Trombositoz 3. SF3B1 mutasyonu 4. Önceden MPN veya MDS/MPN olmaması	SF3B1: %85 JAK2V617F: %50 TET2: %25 ASXL1: %20 DNMT3A: %15 SETBP1: %10	Eritroid stimüle edici ilaçlar Hidroksiüre Aspirin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, JMML: Juvenil myelomonositik lösemi, PK: Periferik kan, Kİ: Kemik iliği, HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, ET: Esansiyel trombositoz, P.V: Polisitemia vera, MF: Myelofibrozis, aKML: Atipik kronik myeloid lösemi, MDS/MPN-U: Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi-sınıflandırılmayan, MDS: Myelodisplastik sendrom, MPN: Myeloproliferatif neoplazi, MDS/MPN-RS-t: Myelodisplastik sendrom /myeloproliferatif neoplazi ring sideroblastlı trombositozlu, MDS/MPN: Myelodisplastik sendrom/ myeloproliferatif neoplaziler



1. KRONİK MYELOMONOSİTER LÖSEMİ

Kronik Myelomonositer lösemi (KMML) bir hematopoetik kök hücre hastalığı olup myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif neoplazi (MPN) özelliklerini bir arada barındıran, artmış lösemi riski ile karakterize bir hastalıktır. DSÖ verilerine göre görülme insidansı yılda 1/100.000 olup, seyrek olarak değerlendirilir.

Klinik özellikler: Periferik kanda monositöz, yüksek lökosit sayısı, splenomegali ve sitopeniler ile karakterizedir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi geniş bir yelpaze içinde değişkenlik gösterebilen ciddi semptomları olabilir.

1.1. Tanısal Algoritma

Tablo 2. KMML tanısal kriterler (DSÖ 2016)

En az 3 ay devam eden ve diğer nedenler dışlandığında
Periferik kanda $\geq 1.000/\mu\text{L}$ ve $\geq 10\%$ monositöz
VEYA 3 ay sınırı olmaksızın
Periferik kanda $\geq 1.000/\mu\text{L}$ ve $\geq 10\%$ monositöz
KML, ET, PV ve PMF tanısı olmaması veya hastanın KML, ET, PV ve PMF tanı kriterlerini karşılamıyor olması
Eğer eozonefili mevcutsa PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 rearanjmanı olmaması ve JAK2 mutasyonu olmaması
Kemik iliği ve periferik kandaki blast* oranının $< 20\%$ olması
Displazi** (en az bir veya daha fazla seride)
Hematopoetik hücrelerde edinilmiş klonal sitogenetik veya moleküler anormallik (TET2, SRSF2, ASXL 1, SETBP1 vb.)

*Blast eşdeğerleri: Myeloblast, monoblast ve promonositlerdir.

**Displazi mevcut değil ise veya hafif ise tanı için diğer tüm kriterler ile birlikte kazanılmış bir sitogenetik anomali olmalı (TET2, SRSF2, ASXL1, veya SETBP1) veya diğer tüm monositöz sebeplerinin dışlandığı ≥ 3 ay süren monositozun bulunması gereklidir.



1.2. Alt Tipleri

Tablo 3. KMML alt tipleri (DSÖ 2016 sınıflaması)

Proliferatif (KMML-MPN)	WBC $\geq$ 13.000/ μ L
Displastik (KMML-MDS)	WBC <13.000/ μ L

1.3. Evreleri

Tablo 4. KMML evreleri (DSÖ 2016 sınıflaması)

	Periferik kan blast	Kemik iliği blast
KMML-0	<%2	<%5
KMML-1	%2-4	%5-9
KMML-2	%5-19	%10-19

1.4. Tanısal Testler

- Tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi,
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, LDH, CRP, sedimentasyon,
- Demir ve total demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve folat düzeyleri,
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemesi,
- Moleküler/sitogenetik analiz.

Tablo 5. KMML'de bakılması önerilen mutasyonlar

Sitogenetik mutasyon	KMML'de görülme sıklığı
SETBP1	%4-18
ASXL1	%32-44
NRAS	%4-22
RUNX1	%8-23



Allojeneik kök hücre nakli planlananlarda FLT3, NPM1, IDH1 ve IDH2 bakılmalıdır.

Akım sitometrik olarak CD14+/CD16- hücrelerin oranının >%94 olması KMML'yi diğer reaktif monositoz nedenlerinden yüksek bir duyarlılıkla ayırt eder (özgüllük %94,1, duyarlılık %91,9).

1.5. Prognostik Modeller

Tablo 6. KMML'de Mayo klinik moleküler modeli	
Değişken	Puan
Mutlak monosit sayısı >10.000/μL	1
Dolaşımda olgun olmayan hücreler (myeloblast, promyelosit, myelosit, metamyelosit)	1
Hemoglobin <10,0 g/dL	1
Trombosit sayısı <100.000/μL	1
ASXL1 çerçeve kayması (frameshift) veya anlamsız (non-sense) mutasyonu	1

Tablo 7. KMML'de Mayo klinik moleküler model risk grupları		
Risk grubu	Puan	Ortanca genel sağkalım
Düşük	0	97 ay
Orta-1	1	59 ay
Orta-2	2	31 ay
Yüksek	≥3	16 ay



Tablo 8. KMML spesifik prognostik skorlama sistemi-moleküler (CPSS-Mol)

Değişken	Puan
Klinik özellikler	
KMML-proliferatif alt tip (WBC $\geq 13.000/\mu\text{L}$)	1
KMML evresi-kemik iliği blast oranı ≥ 1	1
Eritrosit transfüzyonu bağımlılığı (4 ay içinde 8 haftada ≥ 1 ünite) VEYA Hemoglobin, erkekte $<9,0$ g/dL, kadında $<8,0$ g/dL	1
Genetik risk grup skoru*	
Düşük sitogenetik risk (normal karyotip veya izole -Y)	0
Orta sitogenetik risk (düşük ve yüksek risk grubu haricindeki bozukluklar)	1
Yüksek sitogenetik risk (+8, kompleks karyotip (≥ 3 bozukluk) veya kromozom 7 bozuklukları)	2
Mutasyon ilişkili risk*	
ASXL1	1
NRAS	1
SETBP1	1
RUNX1	2
*Genetik ve moleküler risk puan toplamı en fazla 3 olabilir. Daha yüksek skorlar 3 olarak hesaplanır.	

Tablo 9. KMML spesifik prognostik skorlama sistemi-moleküler (CPSS-Mol) risk grupları

Risk grubu	Puan	Ortanca genel sağkalım	48 ay-akut lösemi kümülatif insidansı
Düşük	0	97 ay	%0
Orta-1	1	59 ay	%8
Orta-2	2-3	31 ay	%24
Yüksek	≥ 4	16 ay	%52
Bu skorlama sistemi sağkalımı öngörmeye diğer skorlama sistemlerinden daha üstündür, ancak halen bağımsız bir doğrulama/geçerlilik çalışması bulunmamaktadır.			



Tablo 10. KMML'de GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies) skortlama sistemi

Değişken	Puan
Yaş >65	2
WBC >15.000/μL	3
Hemoglobin kadında <10,0 g/dL, erkekte <11,0 g/dL	2
Trombosit sayısı <100.000/μL	2
ASXL1	2

Tablo 11. KMML'de GFM skortlama sistemi risk grupları

Risk grubu	Puan	Ortanca genel sağkalım
Düşük	0-4	Ulaşılamadı
Orta	5-7	22-39 ay
Yüksek	8-12	14-18 ay



1.6. Tedavi Yaklaşımı

Risk grupları keskin sınırlarla belirlenmemiştir. Bu yüzden nihai karar sorumlu hekime kalmıştır.

Yüksek riskli hastalık: CPSS-Mol, orta-2 ve yüksek risk; Mayo moleküler model, orta-2 ve yüksek risk; GFM, yüksek risk ve bazı orta risk hastalar bu gruptadır.

Tıbbi açıdan dinç (fit) olan hastalarda uygun donör varsa allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanmalıdır. Bu hastalarda nakilden elde edilecek sağkalım yararı, toksisite riskinden daha üstündür. Nakil öncesinde hipometile edici ajanlar veya hidroksiüre kullanılabilir. Nakil yaşı üst sınırına dair bir uzlaşa bulunmamaktadır. Donörü olmayan, fit olmayan veya AHKHN'ye onay vermeyen hastalarda, düşük riskli hastalarda kullanılan semptomlara yönelik tedaviler uygulanır.

Düşük riskli hastalık: CPSS-Mol, düşük ve orta-1 risk; Mayo moleküler model, düşük ve orta-1 risk; GFM, düşük ve bazı orta risk hastalar bu gruptadır.

Bu hasta grubundaki hastalar asemptomatik olabilir, konstitüsyonel semptomlar, splenomegali ilişkili yakınmalar gibi proliferatif semptomlar yanı sıra, sitopenilerle ilişkili bulgular saptanabilir (anemi, enfeksiyonlar, kanamalar). Bazı hastalarda bunların karışımı görülebilir.

Asemptomatik ve ciddi sitopenileri olmayan hastalar tedavisiz izlenebilir ya da ihtiyaç duyulduğunda destekleyici tedaviler uygulanabilir. Semptomatik anemisi olan bazı hastalar eritoid stimüle edici ajanlar veya lenalidomiden fayda görebilir.

Konstitüsyonel semptomları, organ tutulumları (deri, böbrek, akciğer, semptomatik splenomegali vs.) ve sitopeni durumunda tedavi verilir. Proliferatif semptomları olan, semptomatik splenomegali ve organ tutulumu olan hastalarda hidroksiüre, sitopeni ilişkili semptomu olanlarda hipometile edici ajan tedavisi tercih edilebilir. Düşük risk grubundaki hastalarda AHKHN riskleri yararlarından daha fazladır. Bu sebeple bu gruptaki seçilmiş hastalar dışında önerilmez. Ancak bazı genç ve fit hastalar kür şansı yaratması ve uzun dönem hastalık kontrolü sağlaması açısından AHKHN'yi tercih edebilir.



1.7. Tedavi Seçenekleri

1.7.1. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

Fit tüm hastalara AHKHN hakkında bilgi verilmelidir. Çünkü kür sağlama potansiyeli olan tek tedavidir.

Çoğu çalışmada myeloablatif hazırlama rejimleri kullanılmış olmasına karşın, myeloablatif olmayan veya düşük-yoğunluklu nakillerin de myeloablatif nakillere benzer sonuçları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Öncelikle tam HLA uyumlu akraba donörler tercih edilmelidir. Donör bulunamaması durumunda 9/10 veya 10/10 uyumlu akraba dışı nakiller, kord kanı nakilleri veya haploidentik nakiller de tercih edilebilir. En iyi nakil zamanlamasına dair bir uzlaşısı yoktur. Yüksek risk tanısı alındıktan ve hastalık kontrolü sağlandıktan sonra en kısa sürede nakil yapılır. Nakil öncesi hastalık kontrolü sağlamada en uygun tedavinin ne olacağı da net değildir. Kimi merkezler hipometile edici ajanları, kimileri yoğun kemoterapi protokollerini kullanmaktadır. AHKHN ile kabaca hastaların üçte birinde kür elde edilebilmektedir. Hastaların üçte biri ise nüks etmekte veya toksisite nedeniyle kaybedilmektedir.

1.7.2. Hidroksiüre

Proliferatif semptomlar, semptomatik splenomegali ve böbrek yetersizliği gibi organ tutulumlarının tedavisinde kullanılır. Başlangıç dozu günde iki kez 500 mg veya günde bir kez 1.000 mg'dir. Doz ayarlaması yapılırken nötrofil sayısı 500-1.000/ μ L arasında tutulmaya çalışılır. Etkisi 3-5 günde ortaya çıkar. Kısa etkilidir. Trombosit sayısında dalgalanmalara yol açmamak için doz ayarlaması haftada birden sık yapılmaz. Yan etkileri genellikle hafiftir. Deri döküntüleri, oral ülserler, hiperpigmentasyon, bacak ülserleri ve tırnak değişikliklerine yol açabilir. Bazı kişilerde bulantı, kusma, saç dökülmesi, ateş, karaciğer enzim yükseklikleri görülebilir. Ortalama eritrosit hacminde (MCV) yükseklik görülebilir, bu durum doz ayarlaması gerektirmez. Bilakis ilacın etkin olduğunu gösterir. Gebede, emziren kadınlarda kullanılmaz. Kullanan doğurganlık çağındaki kadınlara teratojenite hakkında bilgi verilir ve kontrasepsiyon kullanmaları önerilir. Tedavinin ilk üç ayı boyunca



hemogram ve karaciğer testleri sık kontrol edilir. Çünkü kan sayımlarında ciddi dalgalanmalar görülebilir. Hidroksiüreyi tolere edemeyenlerde hipometile edici ajanlar kullanılabilir.

1.7.3. Hipometile edici ajanlar (HMA)

Sitopenileri belirgin olan ve sitopeni ilişkili semptomları olan hastalarda azasitidin ve desitabin etkilidir. Doz ve kullanım şemaları MDS'dekine benzerdir. HMA ile herhangi bir yanıt elde etme olasılığı %30-60'tır. Tam yanıt oranları %15'ten azdır. Bu tedaviler altında ortalama sağkalım 1-3 yıldır.

Oral desitabin-cedazuridin kombinasyonu yakın zamanda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nden KMML ve MDS hastalarının tedavisinde kullanım onayı almıştır. Bu tedavi ile hastaların %18'inde tam yanıt, yaklaşık yarısında transfüzyon bağımsızlığı elde edilmiştir. HMA yanıtını olumsuz etkileyen faktörler arasında, palpe edilebilen splenomegali, kemik iliğindeki blast oranının >%10, periferdeki blast oranının >%5, periferik kandaki mutlak monosit sayısının >10.000/μL olması sayılabilir. Tedaviyi tolere edemeyenlerde veya progresyon bulguları olan hastalarda tedavi sonlandırılır.

1.8. Nüks/Dirençli Hastalık

Yalnızca semptomatik tedavi ile takip edilen genç ve fit hastalarda donör taraması yapılır. Hidroksiüre altında progresyon gösteren hastalara HMA'lar verilebilir. HMA altında nüks eden hastalara alternatif bir HMA vermenin yararını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, et al. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. J Clin Oncol 1988;6:1417.
2. Germing U, Gattermann N, Minning H, et al. Problems in the classification of CMML--dysplastic versus proliferative type. Leuk Res 1998;22:871.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079.



4. Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2016;128:1408.
5. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:97.
6. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2012;120:3080.
7. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU, et al. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. *J Clin Oncol* 2010;28:3858.
8. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood* 2011;118:3932.
9. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428.
10. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia* 2013;27:1504.
11. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2015;171:239.
12. Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:908.
13. Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur J Haematol* 2013;90:355.
14. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:767.
15. Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:47.



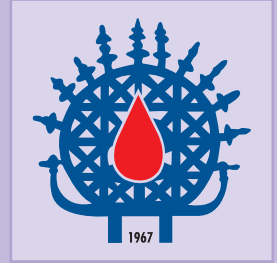
16. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des Myélodysplasies and European CMMML Group. *Blood* 1996;88:2480.
17. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph- negative MPN. *Am J Hematol* 2012;87:552.
18. Adès L, Sekeres MA, Wolffromm A, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* 2013;37:609.
19. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 2015;125:1857.
20. Patnaik MM, Wassie EA, Lasho TL, et al. Blast transformation in chronic myelomonocytic leukemia: Risk factors, genetic features, survival, and treatment outcome. *Am J Hematol* 2015;90:411.
21. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2017;130:126.

MYELODİSPLASTİK SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

JÜVENİL MYELOMONOSİTER LÖSEMI

II. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





2. JÜVENİL MYELOMONOSİTER LÖSEMİ

Jüvenil myelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk döneminin klonal hematopoetik bir bozukluğu olup tüm çocukluk çağı lösemilerinin %2-3'ünü oluşturur. Çocuklarda yıllık insidansı milyonda bir olan bu nadir lösemi türünde ortalanca başvuru yaşı 1,8 yıl olup hastaların %35'i 1 yaş altındadır. Monositik ve granülositik seriye ait hücrelerin aşırı çoğalması ile karakterize bu hastalık DSÖ sınıflamasında Myelodisplastik Sendrom/Myeloproliferatif Neoplazm başlığı altında sınıflandırılmaktadır. JMML'de lökomogenezi başlatan temel olay RAS sinyal ileti yolağının aşırı aktivasyonudur. Hastaların yaklaşık %90'ında RAS efektör yolağın aktivasyonu ile sonuçlanan germline ya da somatik mutasyonlar (*PTPN11*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL* ve *NF1*) saptanır. Ayrıca JMML hastalarında agresif seyre neden olabilen sekonder genetik değişiklikler de tanımlanmıştır.

2.1. Klinik, Laboratuvar Özellikler Ve Tanı

Ateş, solukluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, kilo alamama ve kanamalar en sık rastlanan yakınmalardır. Bunun yanında hücrelerin çeşitli organları infiltre etmesinin sonucunda hepatosplenomegali, lenfadenopati, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü ve (kanlı) ishal görülebilir. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve monositozun belirgin olduğu lökositoz vardır. Periferik kan yayma incelemesi tanı için önemlidir; belirgin monositoz, immatür monositler, myeloid öncüller ve eritroid öncüller görülür. HbF yüksekliği özellikle normal karyotipe sahip olan hastalarda sık rastlanan bir durumdur; monozomi 7 pozitif olanlarda ise HbF genellikle normaldir. Kemik iliği incelemesi periferik kana göre daha az tanısal değer taşır. Kemik iliği hipersellüler ve matürasyonun tüm evrelerinde myeloid seri hakimiyeti mevcuttur. Karyotip analizinde %65 normal karyotip gözlenirken, %25 hastada monozomi 7, %10 hastada da 3. ve 8. kromozom anormallikleri görülebilir. Periferik kan ve kemik iliği blast sayısının %20'nin üstünde olmaması ve Philadelphia kromozom negatifliği tanı için gerekli şartlar arasındadır. JMML tanı ölçütleri Tablo 12'de gösterilmiştir. Tanıda genetik



çalışmalar büyük önem taşımaktadır çünkü saptanan mutasyona göre tedavi yaklaşımı değişmektedir (Tablo 13, Şekil 1).

Tablo 12: JMML tanı ölçütleri; DSÖ 2016

I- Klinik ve hematolojik özellikler (tümü bulunmalıdır)

- Periferik kan monosit sayısı $>1 \times 10^9/L$
- Periferik kan ve kemik iliği blast oranı $<\%20$
- Splenomegali
- Philadelphia kromozom yokluğu

II- Genetik çalışmalar (1 bulgu yeterli)

- *PTPN11**, *KRAS** ya da *NRAS** somatik mutasyonu
- NF1 klinik tanısı ya da NF1 mutasyonu
- Germline CBL mutasyonu ya da heterozigosite kaybı

III- Genetik özellikler bulunmayan hastalarda Madde 1 yanında aşağıdaki kriterler

- Monosomi 7 ya da başka bir kromozomal bir anormallik ya da aşağıdakilerden en az ikisi
- Yaşa göre HbF artışı
- Periferik kanda myeloid veya eritroid öncüller
- GM-CSF hipersensitivitesi
- STAT5 hiperfosforilasyonu

*Germline mutasyonlar (Noonan Sendromu) dahil değildir.

2.2. Moleküler/Genetik Çalışmalar Ve JMML Genetik Alt Tipleri

Kanonik RAS ileti yollarında tanımlanan 5 farklı gendeki moleküler değişiklikler genetik ve klinik 5 farklı JMML alt tipine neden olur. Bu alt tiplerin üçünde; *PTPN11*-, *NRAS*- ve *KRAS*-, sendromik olmayan çocuklarda heterozigot fonksiyon kazanımı ile giden somatik mutasyonlar vardır. İki alt tipte ise *NF-1* genindeki mutasyonunun neden olduğu Nörofibromatozis Tip 1 ve *CBL* genindeki mutasyonunun neden olduğu CBL sendromu görülür. Bu iki sendrom germline RASopati olup, hematopoetik hücrelerde biallelik inaktivasyon sonucu gelişir (Tablo 13). JMML'deki 5 genetik alt tipin klinik bulguları birbiri ile örtüşür ama tedavi yaklaşımları farklılık gösterir; bu nedenle de kesin tanı için moleküler genetik çalışmalar yapılması şarttır. CBL sendromu olan JMML alt



tipinde kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo görüldüğü için bu hastalara ön planda tedavisiz izlem önerilir. Masif splenomegali ve ağır trombositopeni durumunda tedavi gerekebilir. Bazı NRAS mutasyonu olan JMML hastalarında da (normal HbF ve yüksek trombosit sayısı) spontan remisyon görülebilir. Ama diğer genetik alt tiplerde tanı konulur konulmaz AHKHN planlanmalıdır.

Başta *PTPN11* olmak üzere, *NRAS* ve *KRAS* germline mutasyonları ise Noonan ve benzeri sendromlara neden olur (Tablo 13). Bu hastalarda yenidoğan ya da bebeklik döneminde JMML benzeri geçici myeloproliferatif hastalık (TMH) gelişir. JMML aksine TMH aylar içinde spontan olarak geriler, bu yüzden de DSÖ sınıflamasında JMML kategorisine dahil edilmemiştir.

JMML'de hastalığı başlatmayan ancak hastalık progresyonundan sorumlu sekonder mutasyonlar da saptanmıştır. Bunlar *SETBP1* ve *JAK3* mutasyonları (%17) ve daha nadir olarak da sinyal iletimi (*SH2BP3*), polikomb represif kompleks 2 değişiklikleri (*EZH2*, *DNMT3A*, *ASXL1*) ve spliceosome (*ZRSR2*) gibi değişiklikleridir.

2.3. Ayırıcı Tanı

JMML küçük çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde görülebileceği için immün yetmezlikle karışabilir ve bu durum tanıda gecikmeye neden olabilir. Bazı viral enfeksiyonlar ve konjenital hastalıklar JMML benzeri bir klinik tablo yaratabilir:

- EBV, CMV, HHV-6, parvovirüs
- Wiskott-Aldrich sendromu, lökosit adhezyon defekti ve infantil malign osteopetroz

Bazı nadir görülen myeloproliferatif hastalıklarda da JMML benzeri klinik tablo görülebilir:

- Reseptör tirozin kinaz (RTK) translokasyonu saptanan myeloproliferatif hastalıklar
- *ALK* reseptör yeniden düzenlemeleri (sıklıkla Monozomi 7 eşlik eder)



- GATA2 eksikliği
- Eozinofili ile *PDGFR*- alfa ya da beta ya da fibroblast growth factor reseptör 1 pozitifliği
- İnfant akut lösemilerinde *KMT2A* (*MLL*) yeniden düzenlemeleri

Tablo 13. JMML genetik alt tiplerinde ve Noonan Sendromu ilişkili TMH'de tedavi yaklaşımları					
	PTPN11	KRAS	NRAS	NF1	CBL
GERMLINE mutasyonlar	Tanı	Noonan Sendromu (TMH)	Noonan Sendromu (TMH)	Nörofibromatozis Tip 1 (Sendromik JMML)	CBL sendromu (Sendromik JMML)
	Tedavi	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)	HKHN	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)
SOMATİK mutasyonlar	Tanı	Sendromik olmayan JMML	Sendromik olmayan JMML		
	Tedavi	HKHN	HKHN (çoğu hasta) (HbF normal ve trombosit sayısı yüksek olan hastalarda "Bekle ve gör" uygulanabilir.)		
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli; TMH: Transient myeloproliferatif hastalık					



2.4. Epigenetik Değişiklikler

Son dönemde yapılan çalışmalarda DNA metilasyon profillerinin hastalık klinik ve genetik özellikleri ile korelasyon gösterdiği ve hastalık gidişatını belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Buna göre üç farklı metilasyon profili tanımlanmıştır. Yüksek metilasyon profilinin görüldüğü somatik *PTPN11* mutasyonları kötü klinik gidiş ile ilişkilendirilmiştir. Düşük metilasyon grubunda olan *CBL* ve somatik *NRAS* mutasyonları ise daha iyi bir klinik gidişe sahiptir. Orta derecede metilasyon görülen grupta ise somatik *KRAS* mutasyonu ve monozomi 7 pozitif olan hastalar saptanmıştır. Metilasyon profilinin hastalık gidişatında önemli olduğunun gösterilmesi 5-azasitidin gibi DNA-hipometile edici ajanların kullanımını gündeme getirmiştir.

2.5. Prognostik Faktörler

Tanı yaşının 2 yıl üstünde olması, trombosit $\leq 40 \times 10^9/L$ olması ve yüksek HbF (>10) bilinen kötü prognostik faktörlerdir. Sekonder genetik değişiklikler ve hipermetilasyon ise kötü prognoza neden olan moleküler risk faktörleridir. Son dönemde yapılan çalışmalarda özellikle **hipermetilasyonun** klinik gidiş ile yakın korelasyon gösterdiği ve kötü bir prognostik faktör olduğu öne çıkmaktadır.

2.6. Tedavi Yaklaşımları

2.6.1. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

Birçok JMML hastası için AHKHN ilk tedavi yaklaşımıdır. CBL sendromunda ve normal HbF ve yüksek trombosit sayısı ile giden *NRAS* mutasyonlarında spontan remisyon görülebileceğinden bu hastalara dikkatli bir şekilde yakın bir izleme, "bekle ve gör" stratejisi uygulanabilir (Tablo 13, Şekil 1). Bazı durumlarda bu hastalara 6-MP ve düşük doz sitarabinden oluşan hafif kemoterapi verilebilir.

AHKHN'de hastalıksız yaşam oranı %52'dir. Aile içi uygun donör ya da akraba dışı uygun donör bulunamayanlarda umbilikal kord ya da haploidentik nakil de tedavi seçenekleri arasındadır. HKHN başarısızlığının en önemli nedeni relapstır; %35 oranında görülmektedir.



EWOG-MDS ve Children's Oncology Group; standart hazırlık rejiminde busulfan, siklofosamid ve melfalan içeren myeloablatif rejimler önermektedir. Akriba dışı nakillerde hazırlık rejimine antitimosit globulin (ATG) eklenmektedir. Nakil sonrası hastalık tekrarı önemli bir sorun olduğundan "graft versus lösemi" etkisinden dolayı *PTPN11*, *NF1* ve *NRAS* pozitif hastalara düşük yoğunlukta graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi önerilmektedir. Öte yandan *KRAS* mutasyonlarında nakil sonrası dönemde relaps riski daha düşük olduğundan bu hastalara daha yoğun GVHD profilaksisi önerilir.

2.6.2. Splenektomi

Masif splenomegali JMML'nin önemli bir bulgusu olduğundan bazı hastalarda transplant öncesi tümör yükünü azaltmak ve donör engraftmanını hızlandırmak amacı ile splenektomi yapılmıştır ancak mevcut veriler bu amaçla yapılan splenektomiye desteklememektedir. Öte yandan hipersplenizm ya da trombosit refrakterliği olması durumunda ya da semptomatik rahatlama sağlamak amacı ile splenektomi yapılması göz önünde bulundurulabilir.

2.6.3. Konvansiyonel kemoterapi

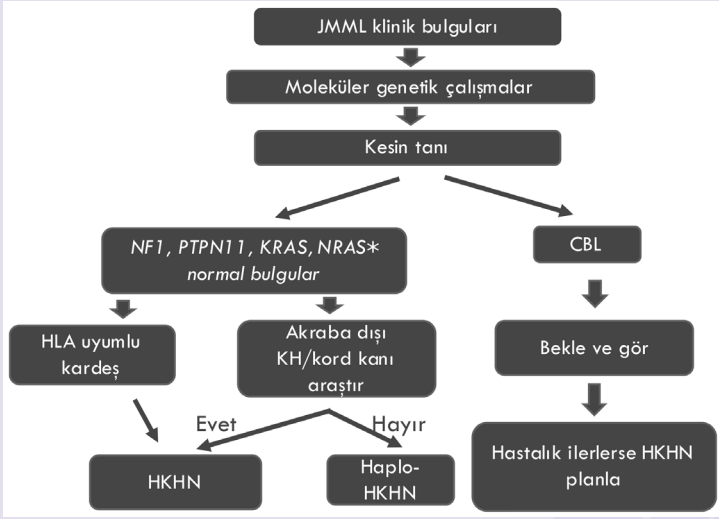
JMML tedavisinde transplant dışı tedavilerin rolü sınırlıdır. Nakil bekleyenlerde hastalığı kontrol etmek amacı ile ya da nakil sonrası relaps olanlarda palyatif tedavi amaçlı kemoterapi verilebilir. 6-merkaptopurin (50 mg/m²/gün) tek başına ya da beraberinde düşük doz sitarabin (40 mg/m²/gün, 5 gün süre ile) tedavisi ile geçici yanıt sağlanabilir. Bu hafif kemoterapi rejimi "bekle ve gör" stratejisi uygulananlarda da verilebilir. Akut myeloid lösemi benzeri yoğun kemoterapi rejimleri ile beklenen başarı sağlanamamış; morbidite ve erken ölüm riskini de beraberinde getirmiştir. Agresif hastalığı ya da masif pulmoner infiltrasyonu olanlarda fludarabin (30 mg/m²/gün, 5 gün) ve yüksek doz sitarabin (2 g/m²/gün, 5 gün) ile bazı hastalarda geçici yanıt sağlanmıştır.



2.6.4. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları

Son yıllarda yapılan çalışmalarla JMML'ye ait genomik ve epigenomik özelliklerin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve bu da hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Bu hastalarda metilasyon profillerinin hastalık seyrinde önemli olduğunun gösterilmesi ile DNA hipometile edici ajan olan **5-azasitidin** kullanımı önem kazanmıştır. EWOG-MDS grubunun transplant öncesi ve transplant sonrası relaps hastalarında yaptığı çalışmalarda 5-azasitidin ile azımsanmayacak oranda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyon ya da stabil hastalık durumu sağlanmıştır. 5-azasitidin tek başına tedavi edici olmamakla beraber transplant öncesi pencere döneminde tümör yükünü azaltmak ve nakil başarısını artırmak amacı ile kullanılmaktadır.

Bunun dışında RAS/MAPK yolaklarına ve onun da aşağısında yer alan Raf/MEK/ERK ve PI3K/AKT/mTOR yolaklarında aşırı aktivasyonu önlemeye yönelik hedefe yönelik tedavilerle ilgili *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar devam etmektedir. Son dönemde Children's Oncology Group oral MEK inhibitörü olan trametinib ile ilgili bir klinik çalışma başlatmıştır. Benzer şekilde GM-CSF reseptörü etkileyen JAK2/STAT5 yolaklarında ruxolitinib gibi JAK2 inhibitörlerin kullanılması ile ilgili çalışmalar da vardır.



Şekil 1. JMML tedavi algoritması

*Somatik NRAS mutasyonu saptanan bazı hastalarda (HbF düşük ve trombosit sayısı yüksek olan hastalar) spontan remisyon bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):598-604.
2. Chang TY, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. Blood. 2014;124(16):2487-97.
3. Locatelli F, Algeri M, Merli P, Strocchio L. Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. Expert Rev Hematol. 2018;11(2):129-143.
4. Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. Nat Genet. 2015;47(11):1326-1333.
5. Niemeyer CM. JMML genomics and decisions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):307-312.
6. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? Blood. 2019;133(10):1060-1070.



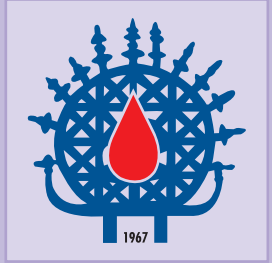
7. Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRASe JMML. Blood Rev. 2020 Jan 16;100652.
8. Lasho T, Patnaik MM. Juvenile myelomonocytic leukemia - A bona fide RASopathy syndrome. Best Pract Res Clin Haematol. 2020;33(2):101171
9. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 201;125(7):1083-90.
10. Guidelines for HSCT in Childhood MDS and JMML, Version 1.34, 15.08.2017:<https://ewog-mds.de/studies.html>.
11. Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia..Semin Cancer Biol. 2018;51:68-79.
12. Hashmi SK, Punia JN, Marcogliese AN, et al. Sustained remission with azacitidine monotherapy and an aberrant precursor B-lymphoblast population in juvenile myelomonocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(10):e27905.

MYELODİSPLASTİK SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

ATİPİK KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





3. ATİPİK KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

3.1. Giriş

Atipik kronik myeloid lösemi (aKML), BCR-ABL1 negatif malign hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Tanımlandığı ilk yıllarda lökositozun olması ancak BCR-ABL1 mutasyonunun saptanmaması nedeniyle aKML ismini almıştır ancak geçen zamanla birlikte aslında kronik myeloid lösemiden (KML) farklı bir kliniği ve seyri olduğu anlaşılmış ve DSÖ'nün 2016 yılında yaptığı sınıflama sonrasında Myelodisplastik Sendrom/ Myeloproliferatif Neoplazi Overlap Sendrom alt grubunda sınıflanmış, nadir görülen bir myeloid neoplazidir.

aKML'nin iki bileşeni bulunmaktadır; myeloproliferatif bileşeni nedeniyle lökositoz, hepatomegali ve splenomegali görülürken, myelodisplastik bileşeni nedeniyle özellikle granülositik seride olmak üzere belirgin displazi bulguları izlenmektedir. Genellikle agresif seyrlidir ve bir grup hastada lösemik transformasyon görülebilmektedir.

Çok nadir görülen bir hastalıktır, bu nedenle varlığı hatırlanıp şüphe duyulmadığı sürece tanısının konması oldukça zordur. İnsidansı hakkında net bir bilgi olmamakla birlikte 100.000'de 1'den daha az sıklıkta ve rölatif olarak her 100 BCR-ABL (+) KML olgusuna karşılık 1-2 olgu olarak bilinmektedir. Yaşlılarda (medyan yaş 69), erkeklerde (%57) ve beyaz ırkta (%81) daha sık görülür.

3.2. Klinik Bulgular

aKML semptom ve bulguları non-spesifiktir. Genellikle myeloproliferatif neoplazilere benzer şekilde lökositoz, hepatomegali ve splenomegali izlenir. Hemogloblin ve trombosit değerleri düşük, normal veya yüksek olabilir.

3.3. Patolojik Bulgular

Lökosit sayısı tanım gereği $>13 \times 10^9/L$ 'dir ve periferik kanda en az %10 oranında immatür granülositer seri elemanları (metamyelosit, myelosit, promyelosit) bulunmalıdır. Granülositer seride aşırı kromatin



kümelenmesi, anormal nükleer segmentasyon, hipolobülasyon (pseudo Pelger-Huet hücresi) veya hipersegmentasyon, sitoplazmada hipogranülasyon veya anormal ölçüde belirgin granüller gibi belirgin displazi bulguları mevcuttur.

3.4. Periferik Kan Ve Kemik İliği Bulguları

Periferik kanda monositoz ve bazofili izlenmez; mutlak monosit sayısı $<1 \times 10^9/L$, bazofil $<2\%$ 'dir.

Kemik iliği biyopsisinde granülositer seride artışın belirgin olduğu, displazinin eşlik ettiği hiperselüler bir kemik iliği gözlenir. Olguların yarısında eritroid seride de displazi bulguları mevcuttur. Bir kısım olguda megakaryositer seride de displazi gözlenebilir. Çeşitli derecelerde retikülün fibrozis izlenebilir. Blast hücre oranı $\%20$ 'nin altındadır.

3.5. Sitogenetik Ve Moleküler Bulgular

Günümüzde aKML düşünülen hastaları tetkik ederken standart karyotiplemenin yanında yeni nesil dizileme (NGS) ile de myeloid mutasyon testlerinin yapılması gerekmektedir.

Olguların yaklaşık yarısında genetik anomaliler gözlenir. En sık görülen kromozomal anomaliler trizomi 8, delesyon Y, delesyon 20q, isokrom 17, diğer çeşitli kromozomların delesyonu ve kompleks karyotiptir. Bu anomalilerin hiçbiri hastalığa özgü değildir.

aKML'de yüksek sıklıkta görülen mutasyonlar ($>20\%$) ASXL1, NRAS, SETBP1, SRSF2 ve TET2; daha düşük sıklıkta görülen mutasyonlar ise ($<10\%$) CBL, CSF3R, JAK-2, ETNK1'dir. Bu mutasyonlar diğer myeloid neoplazilerde de sıklıkla izlenmektedir. SETBP1 mutasyonu $\%25-33$ ile en sık görülen mutasyonlardandır ve yüksek lökosit sayısı, düşük hemoglobin ve trombosit sayısı ve daha belirgin displazi (granülositer seride $\%40$, megakaryositer seride $\%50$) ile ilişkilidir. Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi daha kısadır. Ancak SETBP1 mutasyonları kronik nötrofilik lösemi (KNL) ve kronik myelomonositik lösemi (KMML) gibi diğer myeloid malignitelerde de gözlenebilir, kronik nötrofilik lösemide CSF3R mutasyonuna eşlik edebilir.



ETNK1 mutasyonu aKML (%9 olguda) ve KMML (%3 olguda) için göreceli olarak daha spesifiktir. CSF3R mutasyonu aKML'de %10'dan daha az sıklıkla görülmektedir. KNL olgularında %80 pozitif olduğundan tespit edilmesi durumunda öncelikli olarak KNL akla gelmelidir [10]. JAK-2 mutasyonu aKML'de %3-7 oranında görülür ve varlığında öncelikli olarak polistemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve myelofibrozis (MF) akla gelmelidir.

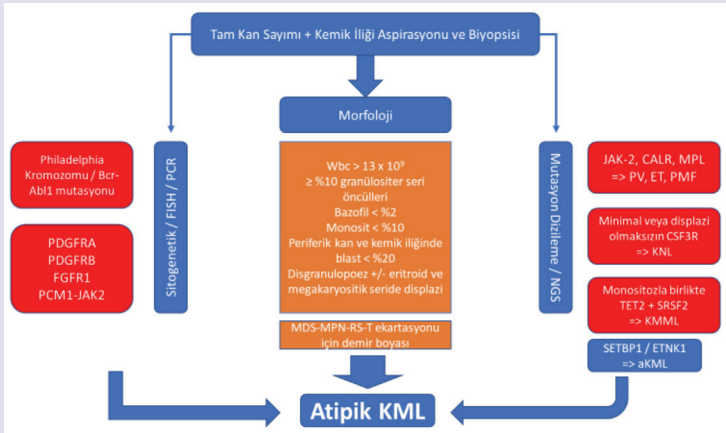
3.6. Tanısal Yaklaşım

Tam kan sayımı, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanısal amaçlı ilk olarak yapılması gereken testlerdir. Periferik kanda lökosit $>13 \times 10^9/L$ olması ve periferik yaymada %10'dan fazla granülositer seri öncü hücrelerinin görülmesi beklenir.

Bazofil oranının %2'nin altında olması (KML ayırıcı tanısı için), monosit oranının %10'un altında ve mutlak değerinin genellikle $<1 \times 10^9/L$ olması beklenir (KMML ayırıcı tanısı).

Hem kemik iliğinde hem periferik yaymada blast oranı %20'nin altındadır. Kemik iliğinde granülositer seride özellikle görülen displazi bulguları arasında anormal kromatin kümelenme sendromu, anormal nükleer segmentasyon, hiper/hipolobülasyon, sitoplazmada hipo/hipergranülasyon sayılabilir.

aKML'ye göreceli olarak en spesifik olan kombinasyon SETBP1 ve ETNK1 mutasyonları olup görülmesi durumunda diğer bulgular da eşlik ediyorsa ön planda aKML düşünülür.



Şekil 2. Atipik KML tanı algoritması

3.7. Tanı Kriterleri

DSÖ 2016 yılında kronik myeloproliferatif neoplazileri yeniden sınıflamış ve aKML için tanı kriterlerini belirlemiştir.

Tablo 14. Atipik KML tanı kriterleri

- Lökositoz (Wbc > 13x10⁹/L) ve buna eşlik eden ≥%10 granülositer seri öncüllerinin izlenmesi
- Disgranülopoez, (özellikle anormal kromatin kümelenmesinin görülmesi)
- Granülositik proliferasyon ve displazinin olduğu hiperselüler kemik iliği; eritroid seride ve megakaryositik seride displazi de eşlik edebilir.
- Periferik kanda ve kemik iliğinde blast oranının <%20 olması
- BCR-ABL, PDGFRA ve PDGFRB mutasyonlarının saptanmaması
- WHO kriterlerine göre KML, PV, ET, MF gibi tanıların sağlanamaması
- Periferik kanda monosit <%10 olması
- Periferik kanda bazofil <%2 olması



3.8. Ayırıcı Tanı

Genetik olarak ilk yapılması gereken BCR-ABL1 mutasyonu varlığı bakılarak KML tanısının ekarte edilmesidir. Diğer patognomonik genetik lezyonlar, örneğin JAK-2, CALR, MPL gen mutasyonları, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 veya PCM1-JAK-2 mutasyonları bakılarak PV, ET, PMF tanıları ve PDGFR ilişkili myeloid neoplaziler ekarte edilmelidir.

PMF ayırımında kemik iliği aspirasyonunda belirgin displazi olmaması ve sıkı kümelenmiş atipik, pleomorfik megakaryositler görülmesi aKML'den ayrılması konusunda yardımcı olabilir.

Kemik iliği aspirasyonu muhakkak demir boyası ile değerlendirilmelidir, ring sideroblast varlığı ve eşlik eden trombositoz durumunda ön planda MDS-MPN-RS-T düşünülmelidir.

CSF3R mutasyonu aKML'de de görülmekle birlikte özellikle displazinin eşlik etmediği ve minimal displazi izlenen olgularda ön planda kronik nötrofilik lösemi (KNL) düşünülmelidir.

SRSF2 ve TET2'nin birlikte görülmesi ve bunlara monositoz eşlik etmesi ön planda KMML düşündürür.

Kronik eozinofilik lösemi, eozinofili ve PDGFR mutasyon varlığı ile aKML'den ayrılır.

3.9. Prognoz

Birçok çalışmanın sonucu değerlendirildiğinde aKML'de prognoz kötüdür. Median sağkalım süresi 15 ay; 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %25'tir. Hastaların yaklaşık üçte birinde lösemik transformasyon görülür; median lösemiye transformasyon süresi 12 aydır. Lösemik transformasyon görülmeyen olgularda progresif lökositoz veya sitopenilerle ilişkili komplikasyonlar ölümlerin en sık sebebidir.

3.10. Prognostik Faktörler

Patnaik ve ark.'nın (13) 2017 yılında yaptığı çalışmaya göre ileri yaş (>67 yaş), düşük hemoglobin konsantrasyonu (Hb <10 g/dL), eritrosit transfüzyon bağımlılığı, yüksek beyaz küre sayısı (>50x10⁹/L), kadın cinsiyet, dolaşan immatür prekürsörlerin mevcudiyeti, TET2, NRAS veya PTPN11 mutasyonları varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.



3.11. Tedavi

aKML için standart bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, bir konsensus önerisi olabilecek bir tedavi yaklaşımı da yoktur. Asemptomatik hastalarda bekle ve izle yaklaşımı uygulanabilir. Ancak progresif lökositozu olan, anemi veya trombositopenisi olan, splenomegali veya hastalık ilişkili semptomları olan hastalarda tedaviye başlanması gerekmektedir.

Hastalığın kötü prognozlu olması ve ortalama sağkalım süresinin ve oranının düşük olması nedeniyle uygun olan hastalarda güncel çalışmalarda AHKHN ön plana çıkmaktadır. Donörün hemen hazır olmadığı olgularda, nakil öncesinde sitoredüksiyon yapılması planlanan hastalarda veya kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda hipometile edici ajanlar veya hedefe yönelik tedaviler denenebilir. Myeloproliferatif neoplazi komponenti belirgin olan hastalarda sitoredüktif tedaviler (PEG-IFN, hidroksiüre) verilebilir. Hidroksiüre özellikle yaşlı ve diğer tedavi seçenekleri için uygun olmayan hastalarda semptomları veya lökositozu kontrol altına almak amacıyla da kullanılabilir. Semptomatik anemisi olan hastalarda eritroid stimüle edici ajanlar (ESA) diğer tedavilerle kombine veya tek başlarına verilebilir.

Kantarjian ve ark.'nın (15) yaptığı 7 hastalık bir çalışmada desitabin tedavisiyle hastaların %43'ünde hematolojik yanıt izlenmiş olup, ortalama sağkalım 13 aydır. Onida ve Breccia'nın sırasıyla 76 ve 55 hastada yaptığı çalışmalarda ise ortalama sağkalım 24 ay olarak gözlenmiştir.

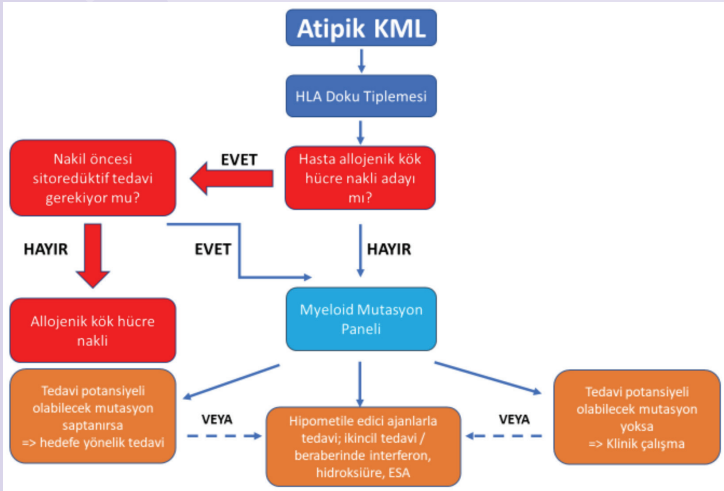
Koldehoff ve ark.'nın (5) yaptığı 21 aKML hastasının katıldığı çalışmada allojenik kök hücre nakli sonrası 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %80 olarak görülmüştür. EBMT'nin yaptığı başka bir çalışmada kök hücre nakli yapılan hastalarda nüks oranı %40 olarak izlenmiştir. Tanı kriterlerinin yakın zamanda değişmesi, nadir bir hastalık olması, çalışmalardaki hasta sayılarının az olması nedeniyle çalışmalardaki başarı oranları değişse de özellikle genç erişkinlerde, küratif tedavi alma isteği olan hastalarda, lökositoz, anemi veya blast sayılarının yüksek olduğu veya SETBP1 ve ASXL1 gibi yüksek riskli mutasyonları olan



hastalarda AHKHN ile tedavi seçeneği öncelikli olarak akla gelmelidir.

Hipometile edici ajanlar kök hücre nakli öncesi köprü tedavi olarak veya kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda semptomatik tedavi olarak kullanılabilir. Bu hastalarda transplant öncesinde lösemik transformasyon dışında yoğun kemoterapi rejimlerinden kaçınılması önerilmektedir.

Hedefe yönelik ajanlar da aKML tedavisinde denenmektedir. JAK2 veya CSF3R mutasyonu olan hastalarda ruxolutinib, SETBP1 mutasyonu olanlarda fingolimod, RAS mutasyonu olanlarda tramenitinib gibi ajanlar olgu bazında denenmiştir, çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 3. Atipik KML tedavi algoritması

[Jason Gotlib; How I treat atypical chronic myeloid leukemia. Blood 2017;129(7):838-845. alıntılanarak Türkçeye çevrilmiştir].



Kaynaklar

1. Orazi A, Bennett JM, Bain BJ, et al. Atypical chronic myeloid leukaemia, BCRABL1 negative. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2017. pp. 87-89.
2. APA Sadigh Sam, Hasserjian Robert P Hobbs, Gabriela Distinguishing atypical chronic myeloid leukemia from other Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms, Current Opinion in Hematology: March 2020 - Volume 27 - Issue 2 - p 122-127. doi: 10.1097/MOH.0000000000000565
3. Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ, et al. Atypical chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1 negative. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. (eds). IARC Press, Lyon 2008; 80-1.
4. Giri S, Pathak R, Martin MG, Bhatt VR. Characteristics and survival of BCR/ABL negative chronic myeloid leukemia: a retrospective analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Ther. Adv. Hematol. 6(6), 308-312 [2
5. Koldehoff M, Steckel NK, Hegerfeldt Y, Ditschkowski M, Beelen DW, Elmaagacli AH. Clinical course and molecular features in 21 patients with atypical chronic myeloid leukemia. Int. J. Lab. Hematol. 34(1), e3-e5 (2012).015].
6. Itonaga H, Ota S, Ikeda T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophil leukemia: a retrospective nationwide study in Japan. Leuk Res 2018; 75:50-57.
7. Zoi K, Cross NCP. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN unclassifiable. Int J Hematol. 2015;101(3): 229-242.
8. Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, et al. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2014; 99:e246.
9. Makishima H, Yoshida K, N guyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid Malignancies. Nat Genet. 2013;45(8):942-946.
10. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med 2013; 368:1781-1790.
11. Mughal TI, Cross NCP, Padron E, et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica. 2015;100(9):1117-1130.



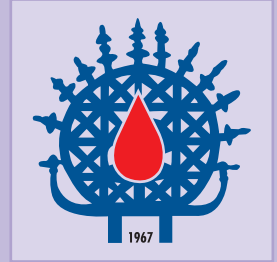
12. Dhakal P, Gundabolu K, Amador C, Rayamajhi S, Bhatt VR. Atypical chronic myeloid leukemia: a rare entity with management challenges. *Future Oncol.* 2018;14(2):177-185. doi:10.2217/fon-2017-0334.
13. Patnaik MM, Barraco D, Lasho TL, et al. Targeted next generation sequencing and identification of risk factors in World Health Organization defined atypical chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2017; 92: 542-548.
14. Jason Gotlib; How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2017; 129 (7): 838-845. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-693630>.
15. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J et al. Results of decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) therapy in 130 patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 98(3), 522-528 (2003).
16. Onida F, Ball G, Kantarjian HM et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 95(8), 1673-1684 (2002).
17. Breccia M, Biondo F, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 91(11), 1566-1568 (2006).
18. Koldehoff M, Beelen DW, Trensche R, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in patients with atypical chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(12):1047-1050.
19. Onida F, De Wreede LC, Van Biezen A et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with atypical chronic myeloid leukaemia: a retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br. J. Haematol.* 177(5), 759-765 (2017).

MYELODİSPLASTİK SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

MYELODİSPLASTİK
SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİ-RİNG
SİDEROBLAST-
TROMBOSİTOZ
(MDS/MPN-RS-T)

IV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

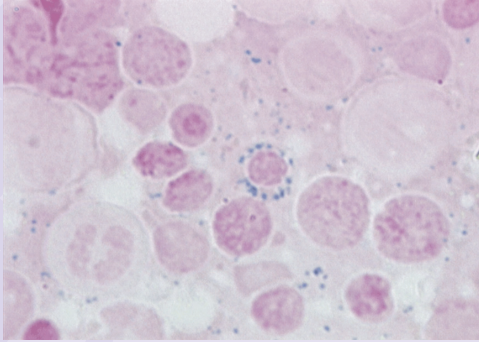




4. MYELODİSPLASTİK SENDROM/MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ-RİNG SİDEROBLAST-TROMBOSİTOZ (MDS/MPN-RS-T)

4.1. Giriş

Ring sideroblastlar (RS), nükleusun en az üçte birini çevreleyen en az 5 siderotik granülden oluşan, Prusya mavisi ile boyanan (Perls reaksiyonu) eritroid öncüsü hücrelerdir. Kemik iliğinde RS klonal hematolojik hastalıklara veya non-klonal hastalıklara bağlı olarak oluşabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak RS görülmesi inefektif eritropoezin ve mitokondrial demir birikiminin bir göstergesidir. Klonal olmayan RS oluşumunun en sık izlendiği durumlar aşırı alkol kullanımı, kurşun ve çinko toksisitesi, bakır veya pridoksin eksikliği, izoniazid, kloramfenikol, penisilamin, linezolid gibi ilaçlar ve konjenital sideroblastik anemidir.



Şekil 4. Ring sideroblast

Klonal RS oluşumu denilince de akla gelen iki hastalık myelodisplastik sendrom ring sideroblastlı (MDS-RS) ve Myelodisplastik sendrom/ Myeloprolifetif neoplazi ring sideroblastlı trombositozlu (MDS/MPN-RS-T) akla gelmektedir. MDS-MPN-RS-T hastalığında MDS-RS ve buna eşlik eden Bcr-Abl negatif MPN'lerdekine benzer şekilde [Esansiyel Trombositoz (ET) benzeri] kemik iliğinde büyük atipik megakaryositlerin eşlik ettiği devamlı trombositoz mevcuttur.



4.2. Klinik

Median görülme yaşı 71-75'tir ve kadın-erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. %80 hastada klonal sitogenetik anomali gözlenmez. Geçmişte bu hastalar ET veya MDS-RS'nin bir alt tipi olarak görülmesine rağmen günümüzde aslında klinik gidişatlarının farklı olduğu görülmüştür.

ET'li hastalar MDS-RS ve MDS-MPN-RS-T'li hastalara göre daha gençtir (medyan yaş 68,4, 73,6 ve 77,1). ET'li hastaların trombosit sayıları MDS-MPN-RS-T'ye göre daha yüksektir (medyan $837 \times 10^9/L$ 'e karşı $631 \times 10^9/L$). ET'li hastalarda JAK-2 mutasyonu daha sık görülür (%72,6'ya karşı %42,9). Tromboz riski açısından iki hastalık arasında belirgin bir farklılık bulunmaz. MDS-MPN-RS-T'li hastaların ortalama yaşam süresi ET'den kısa (medyan 76 ay'a karşı 115 ay) ancak MDS-RS'den uzundur (medyan 76 ay'a karşı 63 ay). Lösemik transformasyon hızı MDS-MPN-RS-T'de (1,8/100 hasta yılı) ve MDS-RS'de (2,4/100 hasta yılı) ET'ye göre daha yüksektir (0,7/100 hasta yılı).

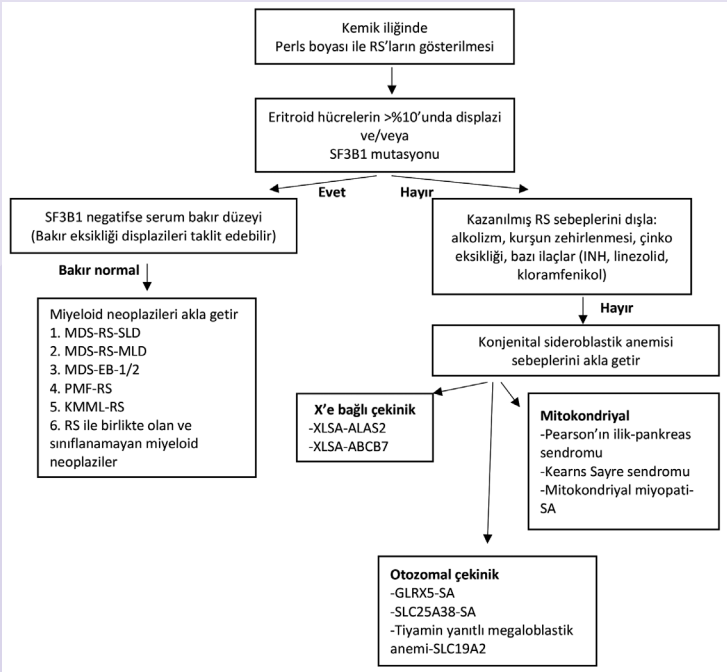
4.3. Morfolojik Ve Genomik Bulgular

JAK-2 mutasyonu MDS-MPN-RS-T'li hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur. İspanyol Hematolojik Sitoloji Grubu'nun yaptığı başka bir çalışmada belirgin trombositozu olan hastaların ($Plt > 600 \times 10^9/L$) lökosit sayılarının daha yüksek olduğu, hastalarda splenomegalinin daha fazla görüldüğü, JAK2 mutasyon sıklığının daha fazla eşlik ettiği (%61'e karşı %12,5), ve megakaryositik hiperplazi ve retikülin fibrozisin daha yoğun olduğu görülmüştür. MPL (%1-3) ve CALR (%0-3) mutasyonları MDS-MPN-RS-T'de nadiren görülür.

MDS-MPN-RS-T'li hastalarda SF3B1 (%85), TET2 (%25), ASXL1 (%20), DNMT3A (%15), SETBP1 (%10) mutasyonları görülebilir. SF3B1 ve JAK2V617F mutasyon birlikteliği hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenir.



4.4. Tanı



Şekil 5. MDS-MPN-RS-T tanı algoritması

MDS-RS-SLD: Ring sideroblastla birlikte tek seride displazili myelodisplastik sendrom, MDS-RS-MLD: Ring sideroblastla birlikte çoklu seride displazili myelodisplastik sendrom, MDS-EB-1/2: Artmış blast oranıyla birlikte myelodisplastik sendrom -1/2, PMF-RS: Ring sideroblastla birlikte primer myelofibrozis, KMML-RS: Ring sideroblastla birlikte kronik myelomonositik lösemi



MDS-RS-SLD: Ring sideroblastla birlikte tek seride displazili myelodisplastik sendrom, MDS-RS-MLD: Ring sideroblastla birlikte çoklu seride displazili myelodisplastik sendrom, MDS-EB-1/2: Artmış blast oranıyla birlikte myelodisplastik sendrom -1/2, PMF-RS: Ring sideroblastla birlikte primer myelofibrozis, KMML-RS: Ring sideroblastla birlikte kronik myelomonositik lösemi

DSÖ 2016 Sınıflaması'na göre MDS-MPN-RS-T tanı kriterleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. MDS-MPN-RS-T tanısal kriterler (DSÖ 2016)

Eritroid seride displazi ile birlikte anemi (diğer serilerde displazi eşlik edebilir veya etmeyebilir), ≥ 15 ring sideroblast*, Periferik kanda $< 1\%$, kemik iliğinde $< 5\%$ blast

Persistan trombositoz ($\geq 450.000 \times 10^9/L$)

SF3B1 mutasyonu varlığı; veya mutasyon tespit edilemeyen olgularda yakın zamanda myelodisplastik/myeloproliferatif değişiklikleri açıklayabilecek sitotoksik ilaç veya büyüme faktörü kullanımı öyküsü olmaması†

Bcr-Abl füzyon gen negatifliği, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 yeniden düzenlenmesi negatifliği, (3,3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) veya del(5q) negatifliği

Öncesinde bilinen herhangi bir MDS, MPN veya MDS/MPN olmaması (MDS-RS hariç)

*SF3B1 mutasyonu saptansa bile ring sideroblast oranı en az ≥ 15 olmalıdır.

†SF3B1 mutasyonu ile beraber JAK2V617F, CALR veya MPL genlerinde mutasyon varlığı MDS/MPN-RS-T tanısını güçlü bir şekilde destekler.

Ayrırcı tanısında esansiyel trombositoz, MDS-RS, ring sideroblastların görüldüğü diğer klonal olmayan durumlar yer alır.

4.5. Prognoz

MDS-MPN-RS-T'li hastalarda JAK2 mutasyonu varlığı veya trombosit sayısının yüksek oluşu ($> 600 \times 10^9/L$) kötü prognozla ilişkili değildir. Sağkalımla ilgili yapılan birçok değişkenli analizde anemi (Hb < 10 g/dL) ve anormal karyotip varlığı kısa sağkalımla ilişkili olan bağımsız risk faktörleridir.

SETBP1 mutasyonu ve ASXL1 mutasyonu kötü prognozla ilişkilendirilirken; her ikisinin birden olmaması iyi prognozla ilişkilidir.



Bu prognostik belirteçlere göre hastaları 3 gruba ayıran bir prognostik model geliştirilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. MDS-MPN-RS-T prognostik model risk grupları

Değişken	Puan	Risk grubu	Puan	Ortanca genel sağkalım
Anormal karyotip	2	Düşük	0	80 ay
ASXL1 ve/veya SETBP1 mutasyonu	1	Orta	1	42 ay
Hb <10 g/dL	1	Yüksek	≥2	11 ay

MDS-MPN-RS-T ve ET'de tromboz sıklığı da benzerdir (3,6'ya karşı 3,9/100 hasta yılı). Hb <10 g/dL olan, kemik iliğinde RS oranı yüksek olan, tromboz öyküsü olan, SF3B1 mutasyonu olan hastalarda trombozsuz sağkalım daha kötüdür.

4.6. Tedavi

4.6.1. Anemi

MDS-MPN-RS-T'li hastaların yaklaşık yarısında transfüzyon bağımlılığı söz konusudur. Eritroid uyarıcı ajanlar MDS'deki gibi kullanılabilir. Özellikle ayda 2'den az transfüzyon ihtiyacı olanlarda ve EPO düzeyi düşük olan hastalarda (<500 IU/mL) etkilidir. MDS'li hastalarda yapılan bir çalışmada darbopoetin alfa tedavisinin tromboembolik olay gelişim riskini ve lösemik transformasyon riskini artırmadan transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. MDS-MPN-RS-T'de kullanıma ilişkin çok fazla veri bulunmamakla birlikte MDS'deki kullanım tecrübesine istinaden tromboz riskini artırmadan kullanılabileceği düşünülmektedir.

Luspatercept MDS-RS'li hastalarda ve MPN'li hastalarda aneminin tedavisinde kullanılabilir. MDS-MPN-RS-T'li hastalarda kullanımı ile ilgili herhangi bir veri olmamakla birlikte bu hasta grubunda da etkili olabileceği düşünülmektedir ancak tromboz riski açısından daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.



Lenalidomid tedavisinin MDS-MPN-RS-T'li hastalarda transfüzyon ihtiyacını azalttığına dair olgular mevcuttur. Anemiyi düzeltmesinin yanında tromboz riskini artırmadan trombosit sayısında düzelmeye görülebilmektedir. Diğer tedavilere dirençli hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Düşük riskli MDS'de kullanılan azasitidin ve desitabin gibi hipometile edici ajanlar tedaviye refrakter anemi olgularında denenebilir.

4.6.2. Trombositoz ve tromboz

ET'de olduğu gibi MDS-MPN-RS-T'li olgularda da artmış tromboemboli riski ve vazomotor semptomlar görülmesi (eritromelalji, akral parestezi, baş ağrısı, çarpıntı, atipik göğüs ağrısı vb.) söz konusudur. Anti-trombosit (asetilsalisilik asit) tedavi için kendine özgü bir kılavuzu olmadığından hastalar genellikle ET gibi tedavi edilirler. Trombosit sayımı $1.000 \times 10^9/L$ 'den fazla olan hastalarda kazanılmış von Willebrand hastalığı gelişebileceğinden bu hastalara asetilsalisilik asit verilirken dikkatli olunmalıdır. ET'den farklı olarak sitoredüktif tedavi için hidroksiüre kullanan hastalarda mevcut aneminin daha da kötüleşmesi açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Hidroksiüreye refrakter olan veya hidroksiüreyi tolere edemeyen olgularda anagrelide, interferon gibi MPN'de kullanılan diğer tedaviler de denenebilir.

Düşük riskli MDS'de ve MPN'lerde olduğu gibi AHKHN refrakter sitopenileri olan veya progresif hastalığı olan olgularda düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Swerdlow S, Camp E, Harris NL, Jaffe ES, Stefano PA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, ed WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Levi S, Corsi B, Bosio M, et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. J Biol Chem. 2001;276(27):24437-24440.
3. Camaschella C Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Semin Hematol. 2009;46(4):371-377.
4. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis. Am J Hematol. 2015;90(6):549-559.



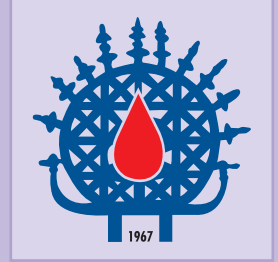
5. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing. *Am J Hematol.* 2016;91(5):492-498.
6. Jeromin S, Haferlach T, Weissmann S, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis cases harbor mutations in SF3B1 or other spliceosome genes accompanied by JAK2V617F and ASXL1 mutations. *Haematologica.* 2015;100(4):e125-127.
7. Broseus J, Florensa L, Zipperer E, Schnittger S, Malcovati L, Richebourg S, et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2012;97(7):1036-1041.
8. Ceesay MM, Lea NC, Ingram W, Westwood NB, Gaken J, Mohamedali A, et al. The JAK2 V617F mutation is rare in RARS but common in RARS-T. *Leukemia* 2006;20(11):2060-2061.
9. Inano T, Araki M, Morishita S, Imai M, Yasuda H, Nitta H, et al. JAK2 exon 12 mutation in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: not an exclusive mutation to polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2019;187(1):e27-31.
10. Raya JM, Arenillas L, Domingo A, Bellosillo B, Gutierrez G, Luno E, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with thrombocytosis: comparative analysis of marked with non-marked thrombocytosis, and relationship with JAK2 V617F mutational status. *Int J Hematol* 2008;88(4):387-395.
11. Broseus J, Lippert E, Harutyunyan AS, Jeromin S, Zipperer E, Florensa L, et al. Low rate of calreticulin mutations in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia* 2014;28(6):1374-1376.
12. Orazi A, Bennett JM, Bain BJ, et al. Atypical chronic myeloid leukaemia, BCRABL1 negative. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2017. pp. 87-89.

MYELODİSPLASTİK SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

MYELODİSPLASTİK
SENDROM/
MYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİ-
SINIFLANDIRILAMAYAN
(MDS-MPN-U)

V.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





5. MYELODİSPLASTİK SENDROM/MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ- SINIFLANDIRILAMAYAN (MDS-MPN-U)

5.1. Giriş

Myelodisplastik sendrom/Myeloproliferatif Neoplazi - Sınıflandırılmayan (MDS-MPN-U), DSÖ 2016 sınıflaması sonrasında ortaya çıkan diğer MDS/MPN sınıflanması kriterlerine uymayan myeloproliferatif neoplazileri anlatan habis hematopoetik bir kök hücre hastalığıdır.

Tüm myeloid neoplazilerin %5'inden daha azını oluşturur. Tanım olarak myeloproliferatif özellikler içermesi gerekmele birlikte tanı kriterleri arasında myeloproliferatif kriterler net olarak belirtilmemiştir. MDS-MPN-U tanısı konulabilmesi için hastanın daha önceden bilinen herhangi bir MDS veya MPN tanısı olmaması gerekmektedir; de novo gelişmelidir.

5.2. Klinik

Semptomlar hastalığa özgü değildir. Mayo Klinik'de yapılan bir çalışmada MDS-MPN-U tanılı 135 hasta değerlendirilmiş ve hastaların ortalanca yaşı 70 olup (37-93); %64'ünün erkek olduğu, hastaların %42'sinin transfüzyon bağımlı olduğu, klinik veya radyolojik splenomegalinin hastaların %36'sında mevcut olduğu saptanmıştır (2 numaralı literatür).

5.3. Patolojik Bulgular

Aynı çalışmada hastaların ortalanca lökosit sayıları 12.800 (900-69.100)/ μ L, hemoglobin 9,7 (8,8-16,2) g/dL, ortalanca trombosit sayıları 132×10^9 (8-1.371)/L' olarak saptanmıştır (2 numaralı literatür).

5.4. Periferik Kan Ve Kemik İliği Bulguları

Periferik kanda ve kemik iliğinde displazi bulguları (hiposegmentasyon, hipogranülasyon vb.) izlenir. Periferik kanda ve kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %20'nin altındadır. Kemik iliğinde fibrozis görülmez.



5.5. Sitogenetik Ve Moleküler Bulgular

Hastaların %49'unda anormal karyotip görülebilir; en sık görülenler trizomi 8 (%14), monozomi 7/delesyon 7 (%11) ve del 20'dir (%7). Kompleks karyotip sıklığı %11'dir. Sık görülen moleküler anomaliler ise ASXL1 (%56), SRSF2 (%37), SETBP1 (%21), JAK2V617F (%19), NRAS (%15) ve TET2'dir (%13).

5.6. Tanı

Tanının konulabilmesi için hastalıktan şüphelenilmesi ve diğer myeloproliferatif hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Diğer MDS/MPN'lerde olduğu gibi tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yanı sıra BCR-ABL1, PDGFR-A, PDGFR-B, JAK2, CALR, MPL mutasyonları çalışılmalı NGS ile moleküler genetik analiz de yapılmalıdır.

5.7. Tanı Kriterleri

Tablo 17. MDS-MPN-U tanısal kriterler (DSÖ 2016)

Önceden MDS veya MPN tanısı olmaması
MDS veya MPN'yi açıklayabilecek büyüme faktörü veya sitotoksik tedavi öyküsü olmaması
BCR-ABL1, PDGFRA ve PDGFRB, del 5q, t(3;3) veya inv(3) olmaması
Periferik kanda ve kemik iliğinde blast oranının <%20 olması
En az bir seride displazi bulguları olması
aKML, KMML, JMML, MDS-MPN-RS-T kriterlerinin sağlanamaması

5.8. Ayırıcı Tanı

Bütün myeloproliferatif hastalıklarla ayırıcı tanıya girmekle birlikte tanı konulması sırasında özellikle KMML, aKML, ve MDS-MPN-RS-T ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Atipik KML'de MDS-MPN-U'ya göre daha fazla organomegali, lökositöz (ortalama $40,8 \times 10^9/L$ 'ye karşı $19,4 \times 10^9/L$ l) ve periferik kanda immatür myeloid hücre gözlenir.



5.9. Prognoz

Genellikle MDS prognostik modelleri kullanılarak sınıflama yapılır. IPSS, R-IPSS, Global MD Anderson (MDA) modeli ve düşük-riskli MD Anderson Risk Modeli (LR-MDAS) kullanılan modellemeler arasındadır. Dört modelleme de hastaları ortalama sağkalım ve lösemisiz sağkalım açısından başarıyla sınıflar.

Mayo Klinik ve Moffitt Kanser Merkezi tarafından ortalama 61 ay takip edilen hastaların %36'sı sağ ve %16'sında lösemik transformasyon gözlenmiştir. Ortanca lösemisiz sağkalım süresi 24 ay, ortalama genel sağkalım süresi 26 aydır. Wang ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise ortalama genel sağkalım 21,8 ay ile Mayo Klinik çalışmasına benzer bildirilmiştir.

5.10. Prognostik Faktörler

Mangaonkar ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmaya göre yaş >65, kemik iliği blast oranı ≥ 5 , kemik iliği ring sideroblast oranının < 25 olması, TP53 mutasyonu varlığı, CBL mutasyonu varlığı anlamlı şekilde kötü prognoz göstergesidir. Akut lösemiye transforme olan hastalarda ortalama sağkalım süresi beş aydan kısadır.

5.11. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Hastalığın tanısı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği biyopsisi ve genetik tetkiklerin yapılması gerekir. Tanı sonrasında MDS risk sınıflamasına göre hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere sınıflandırılır, semptom ve sitopeni sorgulanarak tedavi seçenekleri açısından değerlendirilir.

5.12. Tedavi

Düşük riskli hastalardan asemptomatik olanlar tedavisiz takip edilebilir. Semptomu olan hastalarda ise myeloproliferatif semptomları ön planda olanlarda hidroksiüre, interferon gibi tedaviler, MDS semptomu ön planda olan hastalarda ise hipometile edici ajanlar tercih edilebilir. Lenalidomid, thalidomid, ruxolutinib tedaviye yanıtız olgularda denenebilir.



Mangaonkar ve ark.'nın yaptığı çalışmada semptomatik sitopenisi olan hastalarda hipometile edici ajanlarla tedavi edilen hastaların diğer tedavilere kıyasla (interferon, talidomid, lenalidomid, ATG) daha iyi bir ortalama sağkalıma sahip olduğu (16,4 aya karşı 11,5 ay) gösterilmiştir.

Yüksek riskli hastalığı olanlarda ise AHKHN ilk tedavi olarak önerilmektedir. Özellikle kötü prognostik faktörleri fazla olan veya lösemik dönüşüm görülen hastalarda AHKHN ortanca sağkalımı uzatabilecek tek tedavi seçeneği olabilir.

Kaynaklar

1. DiNardo CD et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014;28:958-961.
2. Mangaonkar AA, Swoboda DM, Coltro G, et al. Clinicopathologic characteristics, prognostication and treatment outcomes for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable (MDS/MPN-U): Mayo Clinic-Moffitt Cancer Center study of 135 consecutive patients. *Leukemia*. 2020;34:656-661.
3. Wang SA et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123:2645-2651.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
6. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113:1351-1361.
7. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22:538-543.



8. Wang SA et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014;123:2645-2651.
9. Alchalby H, Kroger N. Allogeneic stem cell transplant vs. Janus kinase inhibition in the treatment of primary myelofibrosis or myelofibrosis after essential thrombocythemia or polycythemia vera. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14 Suppl:S36-41.



NOTLAR

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



Türk Hematoloji Derneği



55. yıl

www.thd.org.tr

ISBN: 978-605-73585-3-0

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr