

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

(1.Versiyon/Mayıs 2010)

Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

Miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize 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 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozom q34 bandına lokalize ABL geninin füzyonu sonucu *bcr-abl* füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü p210 peptidi, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Ph pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositöze neden olur. Hastalar doktora genellikle kronik evrede başvururlar. KML'nin 3 evresi vardır:

1. Kronik evre (% 85)
2. Akselere (hızlanmış) evre (%10)
3. Blastik evre (%5)

Tanı

Kronik evre KML hastasında ilk değerlendirmede:

- Hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması-lökosit formülü, biyokimya
- Kİ aspirasyon-biyopsi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH)
- Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) periferik kandan yapılabilir.
- Moleküler yanıtının takibinde kullanılan bazı yöntemlerde *bcr/abl* başlangıç değeri ile karşılaştırdığından başlangıçta periferik kandan (*bcr/abl*) QPCR çalışılması önerilir.
- Tanı anında Hasford veya Euro risk skorlaması (modifiye Sokal) yapılmalıdır (Ek-1).¹⁻²

Evre Tanımları³

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) evre tanımları benimsenmiştir. Bu tanımlar EK-2'de sunulmuştur.

Tedaviye Yanıt Tanımları⁴⁻⁵

Tam hematolojik yanıt

- Lökosit sayısı < 10.000/μL
- Periferik kanda bazofil < %5
- Periferik kanda miyeloblast, promiyelosit, miyelosit görülmemesi
- Trombosit sayısı < 450.000/μL
- Dalağın ele gelmemesi

Sitogenetik Yanıt

- Tam sitogenetik yanıt : Ph + metafazın olmaması
- Parsiyel sitogenetik yanıt : Ph + metafaz %1- %35
- Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %36 - %65
- Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %66 - %95
- Sitogenetik yanıtsızlık: > %95 Ph + metafaz

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir.

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

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

Konvansiyonel sitogenetik inceleme ; Ph' dışındaki kromozom anomalilerini de saptar.

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

Moleküler Yanıt

- **Tam moleküler yanıt:** RT- PCR veya nested PCR yöntemi kullanıldığında ardışık iki ölçüm ile BCR-ABL kimerik mRNA'sının saptanmaması (10^{-4} duyarlılığında)
- **Majör moleküler yanıt:** BCR-ABL/ABL oranının uluslararası skalaya göre $\leq$ %0.1 olması*

* NCCN V.2 2010 KML kılavuzunda BCR-ABL kimerik mRNA'da başlangıç değerinden 3 log veya daha fazla azalma olması majör moleküler yanıt olarak tanımlanmaktadır⁵.

Tedavi Yanıtının İzlenmesi⁴

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, daha sonra 12 ayda bir (düzenli moleküler takip yapılamıyorsa)

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

RT-Q PCR ile Moleküler takip: MMY elde edilmesi ve doğrulanmasına kadar 3 ayda bir, daha sonra en az 6 ayda bir yapılmalıdır.

Moleküler mutasyon analizi: Suboptimal yanıt veya yanıtsızlık durumunda (Tablo-1) ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri veya başka tedavilere geçmeden önce daima bakılmalıdır.

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

Tablo-1. Erken Kronik Evredeki Hastalarda İmatinibe Yanıtın Değerlendirilmesi ⁴

YANIT				
Değerlendirme zamanı(ay)	Optimal	Suboptimal	Yanıtsız	Uyarı
Başlangıç	-	-	-	yüksek risk;KKA/Ph+
3	THY ve minör SY (Ph+ ≤%65)	SY yok (Ph+ > %95)	THY'dan az	-
6	en az PSY(Ph+≤%35)	PSY'dan az (Ph+>%35)	SY yok (Ph+ > %95)	-
12	TSY	PSY (Ph+%1-35)	PSY'dan az (Ph+ > %35)	MMY'dan az
18	MMY	MMY'dan az	TSY'dan az	-
Tedavi sırasında	stabil/MMY↓	MMY kaybı/mutasyonlar€	THY kaybı; TSY kaybı; mutasyonlar¥; KKA/Ph+	bcr/abl kopya sayısı ↑; KKA/Ph-

KKA: klonal kromozomal anomali

KKA/Ph⁺: Ph⁺ hücrelerde ek KKA

KKA/Ph⁻: Ph⁻ hücrelerde KKA

THY: tam hematolojik yanıt

PSgY: parsiyel sitogenetik yanıt

TSgY: Tam sitogenetik yanıt

MMY: majör moleküler yanıt

MMY: BCR/ABL 1/ABL1 ≤ %0.1

mutasyonlar€: imatinibe duyarlı BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları

mutasyonlar¥: imatinibe duyarlılığı düşük BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları

Tablo-2. KML Tedavi Önerileri ⁴

Hastalık Evresi	Öneriler
Kronik Evre	
Birinci basamak	
Bütün hastalarda	İmatinib 400 mg/gün
İkinci basamak	
İmatinibi tolere edemeyen	Dasatinib, nilotinib
İmatinibe suboptimal yanıt	Aynı doz imatinibe devam veya yüksek doz imatinib veya dasatinib/nilotinib
İmatinibe yanıtızsızlık	Nilotinib/Dasatinib*; alloHKHN* (akselere/blastik faz hastalarda ve T315I mutasyon varlığında)
Üçüncü basamak**	
Dasatinib/nilotinibe suboptimal yanıt	Dasatinib/nilotinibe devam, uyarı bulguları olan (Tablo-1) ve EBMT risk skoru ≤ 2 olan hastalarda alloHKHN
Dasatinib/nilotinib yanıtızsızlığı	AlloHKHN
Akselere/blastik evre	
Birinci basamak	
TKİ almamış hastalar	İmatinib (600-800 mg) veya imatinibe duyarlılığı düşük mutasyonu olan hastalarda dasatinib-nilotinib başlanarak AlloHKHN'ye yönlendirilir.
İkinci basamak	
Daha önce imatinib almış hastalar	Dasatinib/nilotinib ardından AlloHKHN'ye yönlendirilir.

AlloHKHN: allogeneik hematopoetik kök hücre nakli

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

*Dasatinib veya nilotinib seçimi için Tablo-3'e ,allo-HKHN endikasyonları için Tablo-5'e bakınız.

**İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt tanımları için Tablo-4'e bakınız.

Not-1: Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2x400 mg/gün'dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Akselere ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür.⁶⁻⁹

Not-2: Dasatinib ve nilotinibi tolere edemeyen hastalarda hastaya göre alloHKHN, hidroksiüre, interferon, sitozin arabinosid tercih edilebilir.(Çalışma grubunun ortak görüşü)

Tablo-3. İkinci Kuşak TKİ Seçimi ¹⁰⁻¹³

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

Hipertansiyon, akciğer hastalıkları : Nilotinib düşün

Ağır diyabetes 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 TKİ'nin kullanıldığı farklı çalışmalarda izlenen yan etkiler , mutasyon-TKİ direnci ilişkisini yansıtan yayınlar ile uzman görüşlerinin bulunduğu derlemelerden elde edilmiş öneriler niteliğindedir.

Tablo-4. İmatinibe Dirençli Kronik Evre KML Hastalarında

2. Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörlerine (Dasatinib, Nilotinib) Yanıt Tanımları ^{4*}

Değerlendirme zamanı			
Ay	Suboptimal yanıt	Yanıtız	Uyarı
Başlangıçta	-	-	İmatinibe hematolojik direnç; KKA /Ph+; Mutasyonlar*
3	minör SY (Ph+ %36-%65)	SY yok (Ph + > %95); yeni mutasyonlar*	Minimal SY (Ph + %66-%95)
6	Kısmi SY (Ph+ %1-%35)	Minimal SY (Ph+ %66-%95); yeni mutasyonlar*	Minör SY (Ph+ %36-%65)
12	MMY**'dan az	Kısmi SY'dan az (Ph+ > %35); yeni mutasyonlar*	

*ELN tarafından teklif edilmiş olan bu kriterler, geçici olup ileriye dönük değerlendirilmelerle kanıtlanması gerekecektir

ELN rehberi son zamanlarda sunulan bazı çalışmalara dikkat çekerek erken dönemde (ör: 3. Ay) elde edilen moleküler yanıt düzeyinin 2.TKİ'ne yanıtı öngörmede önemli olabileceğine de işaret etmektedir.

SY: Sitogenetik yanıt

MMY: Majör moleküler yanıt (uluslar arası ölçekte $bcr-abl/abl < \%0.1$)

KKA/Ph⁺: Ph⁺ hücrelerde ek KKA

* TKİ'lara duyarlılığı zayıf BCR-ABL1 kinaz domain mutasyonları

Tablo-5. Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları ^{4,14*}

- Genç (< 20 yaş) olgularda , akselere veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta donör aranması önerilir.
- İmatinibe yanıtız veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde donör araştırması yapılması önerilir.
- Kronik evredeki olgularda 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 :
 - 1) EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKI tedavisi sırasında; yanıtızlık, yetersiz yanıt veya 2. Kuşak TKI'lerine intolerans varsa 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 HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.
- İmatinibe yanıtız ve 2. kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan HKHN'e yönlendirilir.
- Tanı sırasında akselere/blastik evredeki veya İmatinib veya 2. kuşak TKI tedavisi sırasında akselere/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın HKHN'ye yönlendirilmelidir.
- Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken HKHN'e yönlendirilmelidir. HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra HKHN'ye yönlendirilmelidir.

HKHN: Allojenik 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 alloHKHN, EBMT risk skoru 0-2 arasındaki genç olgularda, hasta özellikle tercih ediyor ise veya TKI'elde edilmesinin zor olduğu bölgelere sınırlanarak uygulanabileceği belirtilmektedir.

Tablo-6.Kronik Miyeloid Lösemide Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli EBMT Risk Skoru ¹⁵

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

EKLER

Ek-1 KML risk skorlamaları¹⁻²

I-Sokal risk skoru

Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Düşük risk < 0.8 Orta risk 0.8-1.2 Yüksek risk > 1.2

II-Euro, Hasford risk skorlaması (modifiye Sokal)

Hesaplanması	Risk Sınıflandırması
Yaş ≥ 50 ise $0.666 + (0.042 \times \text{dalak}) + \text{trombosit sayısı}$ > $1500 \times 10^9/\text{L}$ ise $1.0956 + (0.0584 \times \text{blast}) +$ bazofil sayısı > %3 ise $0.20399 +$ ($0.0413 \times \text{eozinofiller}$) $\times 100$	Düşük risk ≤ 780 Orta risk 781-1480 Yüksek risk > 1480

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

Risk hesaplanması için <http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp> sitesine başvurulabilir.

EK-2 DSÖ KML evre tanımları³

Akselere Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

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

Blastik Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

- Periferik kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerinin ≥ 20 'sinin blast olması
- Ekstramedüller blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastların olması

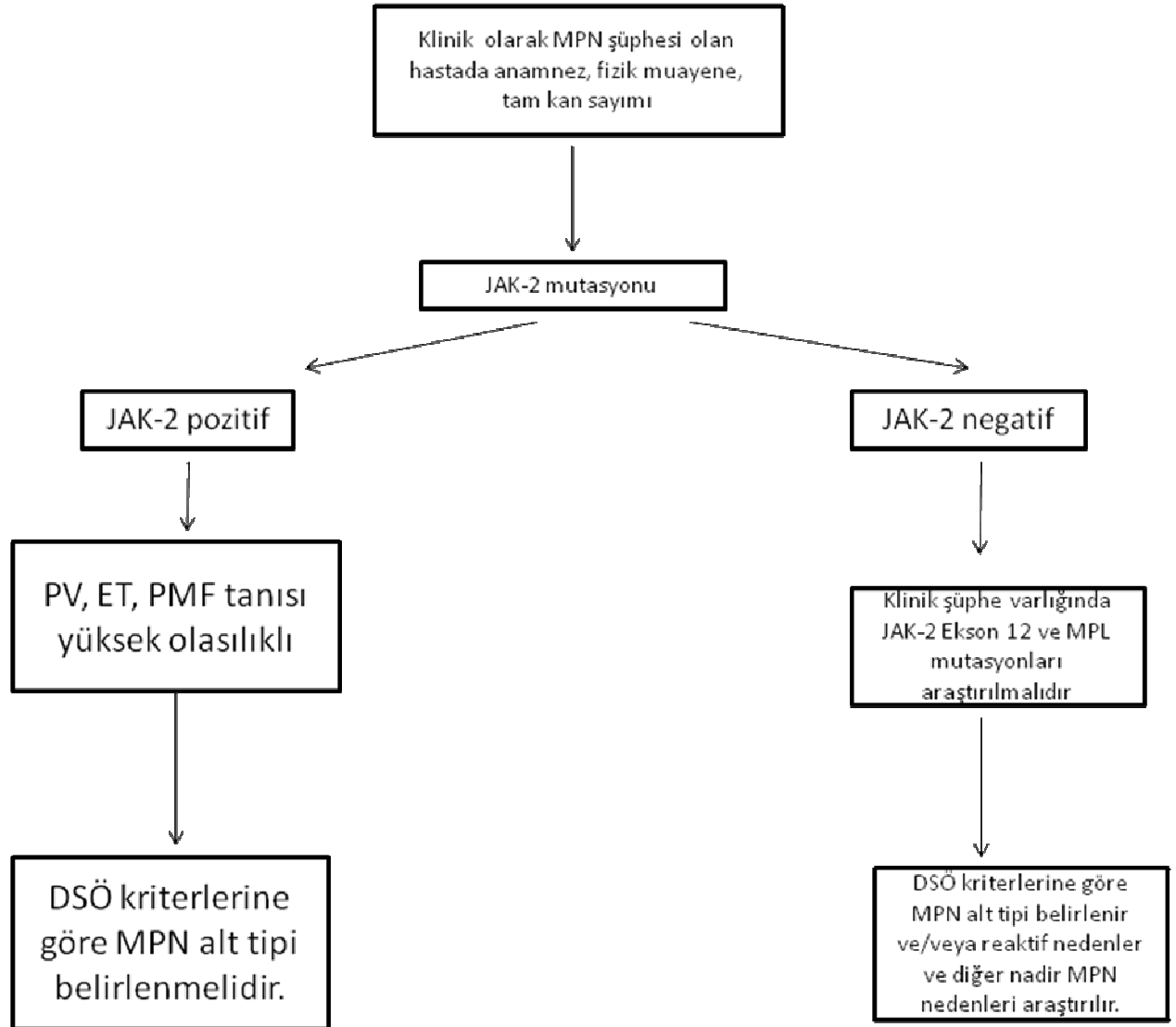
Kaynaklar

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, Pfirrmann 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. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
4. Michele Baccarani, Jorge Cortes, Fabrizio Pane, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):6041-51.
5. O'Brien S. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf . 22.05.2010.
6. Neil P. Shah, Hagop M. Kantarjian, Dong-Wook Kim, et al. Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 26:3204-3212.
7. 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.
8. J Cortes, D-W Kim, E Raffoux, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* (2008) 22, 2176–2183.
9. Jane F. Apperley, Jorge E. Cortes, Dong-Wook Kim, et al. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *J Clin Oncol* 27:3472-3479.
10. Michael J. Mauro, Michael W. Deininger. Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22 (2009) 409–429.
11. Susan Branford, Junia V. Melo, Timothy P. Hughes. 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; 114:5426-5435.
12. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Martinelli G, Baccarani M. Dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a ‘head-to-head comparison’. *Leuk Lymphoma*. 2010 Apr;51(4):583-91.

13. E Jabbour, A Hochhaus, J Cortes, P La Rose'e, HM Kantarjian. 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, 6–12 & 2010.
14. P Ljungman, M Bregni, M Brune, J Cornelissen, T de Witte, G Dini, H Einsele, H B Gaspar, A Gratwohl, J Passweg, C Peters, V Rocha, R Saccardi, H Schouten, A Sureda, A Tichelli, A Velardi and D Niederwieser, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation* (2009), 1–16.
15. 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* 91: 513-521, 2006.

BCR-ABL NEGATİF KLASİK KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

GENEL TANISAL YAKLAŞIM*



*Çalışma grubunun ortak görüşü ile hazırlanmıştır.

MPN: Miyeloproliferatif neoplaziler

PV: Polisitemia vera, ET: Esansiyel trombositemi, PMF: Primer miyelofibrozis

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

POLİSİTEMİA VERA

Tanım: Eritropoezi düzenleyen mekanizmalardan bağımsız olarak eritrosit üretiminde artış ile karakterize; sıklıkla miyeloid hücreler ve trombositlerin de yükseldiği kronik miyeloproliferatif bir neoplazidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Polisitemia Vera Tanı Kriterleri (2008)¹

Tanı için 2 major ve 1 minor kriter veya iki minor kriterle beraber birinci major kriterin varlığı gerekir.

Majör Kriterler

1. Hemoglobin erkek için >18,5 gr/dl, kadın için >16,5 gr/dl veya eritrosit kitlesi artışının diğer bulguları*
2. JAK2 V617F veya JAK2 exon 12 mutasyonu gibi diğer fonksiyonel olarak benzer mutasyonların varlığı

Minör Kriterler

1. Yaşa göre hipersellülarite gösteren kemik iliği biyopsisi; belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik çoğalma ile karakterize üç seri hiperplazisi (panmiyelozis)
2. Normal referans aralığının altında serum eritropoetin düzeyi
3. In vitro endojen eritroid koloni oluşumu

**Yaş, cinsiyet, yaşanan yerdeki rakıma göre belirlenmiş referans aralığının 99 persentil üzerindeki hemoglobin veya hematokrit değeri. Kişiye özel bazal hemoglobin değerinde, demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, en az 2 gr/dl seviyesinde, dökümente edilmiş ve devamlılık gösteren bir artışın varlığında, erkekte 17 gr/dl, kadında 15 gr/dl hemoglobin değeri. Eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerinden %25'den daha fazla artışı*

NOT: PV'yi düşündüren bulguların (suyla temasla tetiklenen –akuajenik- kaşıntı, eritromelalji, atipik tromboz, splenomegali, trombositoz veya lökositoz) varlığında DSÖ PV sınıflandırmasındaki birinci major kriter yokluğu durumunda da polisitemia vera araştırılmalıdır². Prodromal MPN'lere DSÖ 2008 kriterleri ile tanı konulamayabilir.³

RİSK GRUPLAMASI

Risk kategorisi	Yaş >60 veya tromboz hikayesi var	Genel kardiyovasküler risk (KVR) faktörleri*
Düşük	Yok	Yok
Orta	Yok	Var
Yüksek	Var	Var veya yok

**Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara içimi*

Çok yüksek trombosit sayısı (>1500 000/μL) kanama açısından potansiyel risk faktörüdür.

Lökosit sayısı ve yüksek JAK2 V617F allel yükü tromboz açısından potansiyel risk faktörleridir^{5,6}.

TEDAVİ

Tedavi planı tromboz risk grubuna göre belirlenir⁴.

Flebotomi:

- Erkeklerde ve kadınlarda hematokrit <%45 tutulmalıdır.

Aspirin

- Aspirin 75-100 mg/gün kontrendike olmadıkça bütün PV hastalarına başlanmalıdır.

Not: Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir⁴.

Genel kardiovasküler risk faktörleri varsa ciddi şekilde kontrol altına alınmalıdır.

Sitoredüksiyon

- Yüksek risk grubundaki hastalara başlanır.
 - 60 yaşın üstündeki bütün hastalar
 - Daha önce tromboz geçirmiş hastalar
- Trombosit sayısı>1500.000/μl olan bütün hastalara başlanır.
- Sitoredüksiyon aşağıdaki durumlarda da düşünülebilir²:
 - Lökosit sayısı>15.000/μl
 - 60 yaşından küçük, trombosit sayısı>600.000/μl olan hastalarda moleküler remisyon sağlamak için*
 - Flebotomiye tolere edemeyen hastalarda
 - Semptomatik veya progresif splenomegalisi olan hastalarda
 - Hastalık progresyonunun diğer bulguları (kilo kaybı, gece terlemesi gibi) olan hastalar

**Randomize olmayan çalışmalarda PV hastalarında IFN (veya peg-IFN) ile moleküler remisyon sağlanabileceği bildirilmektedir⁷.*

<u>1.basamak</u>	<u>2. basamak</u>	<u>3. basamak</u>	<u>4. basamak</u>
<60 yaş → INF-α / HU	HU	anagrelide*	
60-75 yaş→HU	INF-α	anagrelide*	
>75 →HU	Komb tdv	Busulfan	³² P
(HU+Anagrelid veya INF)			

INF: İnterferon , HU: Hidroksiüre, ³²P: Radyoaktif fosfor, Komb tdv: Kombine tedavi (HU+Anagrelid veya INF)

**Anagrelide trombositoz nedeniyle tedavi gereksinimi olan ve ilk seçenek tedavileri tolere edemeyen veya ilk seçenek tedavilerle trombositozu kontrol edilemeyen hastalarda kullanılır (EK-1)⁸.*

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

Esansiyel trombositemi (ET) dolaşımda trombosit sayısının artmasına yol açan, megakaryositlerin süreklilik gösteren proliferasyonu ile karakterize, kronik miyeloproliferatif bir neoplazidir. Diğer miyeloproliferatif neoplazilerle karşılaştırıldığında daha iyi prognozlu olup, kadınlarda daha sık gözlenir.

ET İçin DSÖ 2008 Tanı Kriterleri ¹

Tanı için 4 kriterin hepsinin karşılanması gerekir.

1. Trombosit sayısının sürekli olarak^a $\geq 450\ 000/\mu\text{L}$ olması
2. Megakaryositik serinin hakimiyetinde, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artışla karakterize, proliferasyon gösteren kemik iliği biyopsi örneği. Nötrofilik granülopoezde dikkate değer artış ve sola kayma olmalıdır. Eritropoezde dikkate değer artış yoktur.
3. Polisitemia vera^b, primer miyelofibrozis^c, BCR-ABL1 pozitif kronik miyelositik lösemi^d, miyelodisplastik sendrom^e veya diğer miyeloid neoplazmların DSÖ kriterlerinin bulunmaması
4. JAK2 V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2 V617F yokluğunda reaktif trombositoz^f bulgusunun olmaması

a. Değerlendirme süreci boyunca süreklilik.

b. Düşük serum ferritini varlığında, demir yerine koyma tedavisi hemoglobin düzeyini polisitemia vera aralığına yükseltmemelidir. Polisitemia veranın dışlanması hemoglobin ve hematokrit düzeyleri temel alınarak yapılır, eritrosit kitlesi ölçümü gerekli değildir.

c. Önemli düzeyde retiküler fibrozis, kollajen fibrozis ve çevresel kanda lökoeritroblastozis olmamalı veya primer miyelofibrozis için tipik megakaryosit morfolojisinin (bozuk sitoplazmik/çekirdek oranlı ve hiperkromatik, bülloz veya düzensiz büklümlü ve yoğun kümelenme gösteren çekirdekli, küçükten büyüğe değişen megakaryositler) eşlik ettiği belirgin hipersellüler kemik iliği olmamalı.

d. BCR-ABL1 pozitif olmamalıdır.

e. Diseritropoez ve disgranülopoez bulunmamalıdır.

f. Demir eksikliği anemisi, splenektomi, cerrahi, enfeksiyon, enflamasyon, bağ dokusu hastalıkları, metastatik kanser ve lenfoproliferatif bozukluklar reaktif trombositoz nedenleri içinde yer alır. Buna karşın, reaktif trombositoz ile ilişkili bir durumun varlığı eğer ilk üç kriter karşılanıyorsa esansiyel trombositemi ihtimalini dışlamaya yetmeyebilir.

RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ*

- **YÜKSEK RİSK:** yaş>60 veya ET ilişkili trombotik veya hemorajik olay geçirmiş veya trombosit sayısı>1500.000/ µl olan hastalar
- **DÜŞÜK RİSK:** yaş<60 ve diğer yüksek risk bulguları yok

Mikrovasküler semptomlar ciddiye ve aspirine cevap vermiyorsa bu hastalar yüksek riskli kabul edilebilir.

Tanı anında lökositozu olan olgularda tromboz riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁰

**Nordic ve BCSH kılavuzları temel alınarak çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur.^{2,9}*

TEDAVİ*

Bütün hastalar ET ile ilişkili tromboz riski açısından değerlendirilir. Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi diğer risk faktörleri belirlenir ve tedavi edilir.

Kontrendikasyon yoksa aspirin (75-100 mg/gün) başlanır.

Not:Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir⁴.

Yüksek riskli hastalarda tedavi hedefinde trombosit sayısı<400.000/µl olmalıdır⁹. HU+aspirin ilk basamak tedavi olmalıdır. INF-α genç hastalarda ve gebelerde tercih edilmelidir.

Primer tedaviye dirençli veya tolere edemeyen olgularda seçenekler:

1.Trombosit hedefi 600 000/µl olarak kabul edilebilir.

2.Tedaviye tercihen lökomojenik olmayan bir ilaç (anagrelide, IFN gibi) eklenebilir veya ikinci basamak tedaviye geçilebilir.

Düşük riskli hastalarda sigara, hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, obezite gibi diğer risk faktörleri belirlenir ve tedavi edilir. Kontrendikasyon yoksa aspirin başlanır. Progresif splenomegali, konstitüsyonel semptomlar veya tanı anında lökositoz varlığında sitoredüktif tedavi verilebilir^{9,10}.

**Nordic ve BCSH kılavuzları temel alınarak çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur.^{2,9,10}*

PRİMER MİYELOFİBROZİS (PMF)

Megakaryositik seride klonal neoplastik artış , kemik iliği fibrozisi ve ekstramedüller hematopoezle karakterize myeloproliferatif bir neoplazidir.

Primer Miyelofibrozis için DSÖ tanı kriterleri¹

Tanı için 3 major ve 2 minör kriter gereklidir .

Majör Kriterler

1. Genellikle retikülin ve/veya kollajen fibrozisle beraber megakaryositik proliferasyon ve atipi varlığı^a,

veya

Belirgin retikülin fibrozis yokluğunda, megakaryositik değişikliklere, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez ile karakterize, artmış kemik iliği sellüleritesi eşlik etmelidir.

2. Polisitemia vera^b, BCR-ABL1+kronik myelositik lösemi^c, myelodisplastik sendrom^d veya diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması

3. JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin (örn MPLW515K/L) gösterilmesi

veya

Klonal belirteç yokluğunda, kemik iliği fibrozisi veya diğer değişikliklerin enfeksiyon, otoimmün bozukluk , diğer enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi ve diğer lenfoid neoplaziler, metastazlı tümör veya toksik (kronik) miyelopatilere sekonder olduğunu gösteren bulgu olmaması^e

Minör Kriterler

1. Lökoeitroblastozis^f

2. Serum laktat dehidrogenaz düzeyinde artış

3. Anemi

4. Splenomegali

a) Bozuk çekirdek/sitoplazma oranı, hiperkromatik, büllöz veya düzensiz büklümlü çekirdek ve yoğun kümeleşme ile karakterize küçükten büyüğe değişen megakaryositler

b) Düşük serum ferritini varlığında, demir tedavisi ile hemoglobin düzeyi polisitemia vera tanısı için gerekli aralığa çıkmamalıdır.

c) BCR-ABL1 olmamalıdır.

d) Diseritropoez ve disgranülopoez olmamalıdır.

e) Reaktif miyelofibroz nedenlerinin varlığı PMF tanısını dışlamaz.

f) Lökoeitroblastozis sınırdan veya belirgin olabilir.

RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ¹¹

Kötü prognostik faktör sayısı*	Risk grubu	Ortanca yaşam süresi (ay)
0	Düşük	135
1	Orta -1	95
2	Orta-2	48
≥3	Yüksek	17

*Kötü Prognoz Faktörleri: 1) >65 yaş, 2)konstitüsyonel semptomların varlığı,3) Hb<10gr/dl, 4)lökosit sayısı >30.000/μl, 5) dolaşan blast oranı ≥%1

TEDAVİ

PMF'de Sitoredüktif Tedavi²

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

- Transplantasyon adayı olmayan PMF hastalarında ilk basamak tedavide HU önerilmektedir.
- Genç hastalarda HU'nun muhtemel lökomojenik etkisi düşünülerek alternatif ilaçlar (interferon alfa ve peg-IFN) denenebilir.
- Transplantasyon adayı olabilecek hiperproliferatif fazdaki PMF, postpolisitemik ve postesansiyel trombositomik miyelofibrozun tedavisinde de IFN önerilmektedir.
- Diğer konvansiyonel sitoredüktif ajanlara dirençli semptomatik hastalarda (özellikle splenektomi sonrasında) 2-klorodeoksiadenozin önerilmektedir.
- Konvansiyonel sitoredüktif ajanları tolere edemeyen semptomatik trombositozlu hastalarda anagrelide önerilmektedir.

PMF'de Anemi Tedavisi ²

- Öncelikle demir, folik asit ve B₁₂ eksiklikleri dışlanmalıdır.
- Özellikle orta derecede splenomegalili ve normal sitogenetiği olan hastalarda androjen tedavisine iyi cevap (%40 civarında) alınmaktadır. Bu nedenle danazol PMF'de aneminin tedavisinde ilk basamakta önerilmektedir.
- Glukokortikoidler ; Coombs pozitif hemolitik anemi tedavisinde, immün hemoliz bulgusu olmayan bazı hastalarda da faydalı olabilir.

- Danazol'a yanıt vermeyen veya danazol kullanımının uygun olmadığı hastalarda aneminin tedavisinde eritropoetin kullanılması önerilmektedir.
- Danazol veya eritropoetin tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda düşük doz talidomid (50 mg/gün) + prednizolon tedavisi önerilmektedir.
- Del 5q taşıyan nadir hastalarda lenalidomid düşünülmelidir.

Splenektomi¹²

Dekompanse koagülopatisi ve eşlik eden ciddi kronik hastalıkları olan olgular dışında splenektomi aşağıdaki durumlarda yapılabilir ancak sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir:

- Narkotik analjezik kullanımını gerektiren ağrılı splenomegali
- Hipersplenizm ile ilişkilendirilen ağır sitopenilerin varlığı
- Allojeneik kök hücre nakli öncesinde engraftmanı kolaylaştırmak amacıyla

Radyoterapi

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

PMF'de alloHKHN endikasyonları

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

EKLER

EK-1: Hidroksiüre'ye direnç/intolerans aşağıdaki kriterlerin en az birini gerektir:

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. Hidroksiureanın herhangi bir dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar
5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
2. Nordic MPD Study Group Guideline 2009. <http://www.nordicmpd.org/guidelines.shtml>
3. Hans Michael Kvasnicka and Juergen Thiele Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am. J. Hematol.* 85:62–69, 2010.
4. Vannucchi AM, Guglielmelli P and Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59;171-191.
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. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007; 21:1952–1959.
7. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5418-24.
8. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi 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. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/Erythrocytosis. British Committee for Standards in Haematology (2010). www.bcsguidelines.com/pdf/polycythaemia.pdf
10. 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.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
12. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009; 113: 5394-5400.