

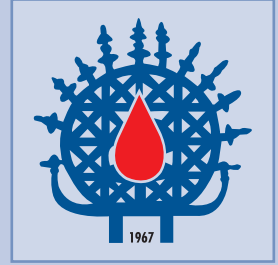
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

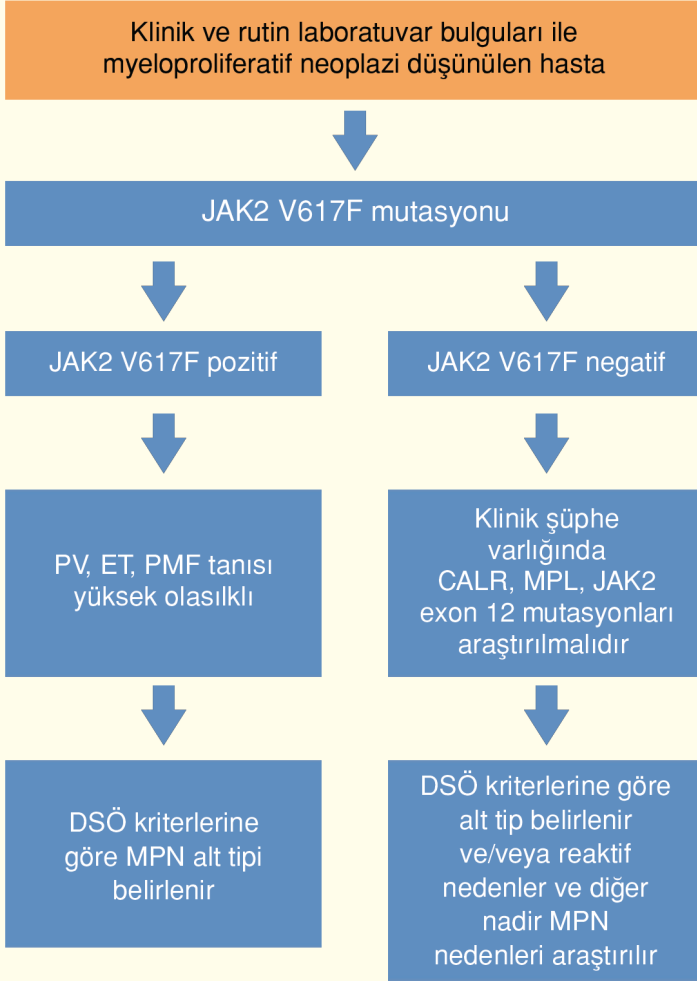
BCR-ABL
NEGATİF
KLASİK KRONİK
MYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLER

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

II.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





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



POLİSİTEMİA VERA

Polisitemia vera (PV), eritrositozun ön planda olduğu myeloproliferatif bir neoplazidir.

TANI

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

Majör ölçütler

1. Hemogloblin erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2 mutasyonu varlığı

Minör ölçüt

1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya ilk 2 majör ölçüt ile minör ölçütün varlığı gerekir.

TEDAVİ

Polisitemia vera olgularında risk grupları ve tedavi önerileri (2)

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

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

^b= Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir (2).

^c= Tromboz tipine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine anti-koagülan tedavi verilebilir (4).



Ek risk faktörleri:

1. Lökositoz; tromboz gelişimi (5) ve total sağkalım açısından risk faktörüdür (6).
2. Çok yüksek trombosit sayısı kanama açısından risk faktörüdür (7).

Ek tedavi önerileri:

1. Kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara tüketimi) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır.
2. Hastalar yüksek riskli olmasa da, aşağıdaki durumlarda sitoredüksiyon başlanabilir (4);
 - a. Trombosit sayısı $>1,500,000/\mu\text{l}$ olan hastalar,
 - b. İlerleyici lökositozu olan hastalar,
 - c. Flebotomiye kaldıramayan veya çok sık flebotomi gerektiren hastalar,
 - d. PV ile ilişkili ciddi rahatsız edici semptomları olan hastalar,
 - e. Semptomatik veya ilerleyici splenomegalisi olan hastalar,
3. Trombositoz nedeni ile tedavi gereksinimi olan ve ilk basamak tedavi seçeneklerini kaldırmayan veya bu tedavilerle trombositozu kontrol altına alınamayan hastalarda anagrelide kullanılabilir.

İlk basamak tedaviye dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalara ikinci basamak tedavi başlanır. Tablo 9'da PV'de tedaviye yanıt ölçütleri, Ek 1'de hidroksiüre tedavisine direnç ve intolerans ölçütleri verilmiştir (8,9).

Tabloda birinci ve ikinci basamak tedavi seçenekleri verilmiştir.

Polisitemia vera olgularında sitoredüktif tedavi seçenekleri

	1. basamak	2. basamak
<60 yaş	INF- α /HÜ	HÜ/INF- α
60-75 yaş	HÜ	INF- α
>75 yaş	HÜ	Busulfan/ ^{32}P

INF: İnterferon, HÜ: Hidroksiüre, ^{32}P : Radyoaktif fosfor



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

Ruksolitinin, bir faz III çalışmada, hidroksiüreye dirençli veya intoleransı olan PV hastalarında, hematokrit ve splenomegalinin kontrolünde, mevcut en iyi tedaviye göre üstün bulunmuştur (10).

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

Tedavi Yanıt Ölçütleri

Tablo 9. Polisitemia vera yanıt ölçütleri (8. referanstan faydalanılmıştır)

	Ölçütler
Tam yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* flebotomiler olmaksızın Hct'nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, ve
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu,
D	Kemik iliğinde histolojik yanıt, yaş ilişkili normoselülaritenin varlığı ve trilinear hiperplazinin kaybolması ve, >Grade 1 retikülin fibrozis yokluğu
Kısmi yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* flebotomiler olmaksızın Hct'nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, ve



Tablo 9. Devamı.

	Ölçütler
Kısmi yanıt	
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu ve
D	Kemik iliğinde histolojik remisyona bulgularının yokluğu, trilineer hiperplazinin sebat etmesi
Yanıtız	Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt
İlerleyici hastalık	Post-PV myelofibrozu, MDS veya akut lösemiye dönüşüm [‡]

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

*En az 12 hafta süreyle,

[†]Semptomların büyük oranda düzelmesi (≥ 10 puan azalma) (11).

[‡]Post-PV myelofibrozu tanısı için IWG-MRT ölçütleri (12), Myelodisplastik sendrom ve akut lösemi tanısı için DSÖ ölçütlerine bakınız.

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

Esansiyel trombositemi (ET) dolaşımda trombosit sayısının artmasına yol açan, megakaryositlerin devamlı proliferasyonu (çoğalması) ile kendini gösteren, kronik myeloproliferatif bir neoplazidir.

TANI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tarafından Önerilen ET Tanı Ölçütleri (2016) (1)

Tanı için 4 majör ölçütün olması veya 3 majör ölçütle minör ölçütün birlikteliği gerekir.

Majör Ölçütler

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450,000/\mu\text{L}$ olması,
2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu



ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minör artış (derece 1) olabilir.

3. PV, primer myelofibrozu, BCR-ABL pozitif kronik myelositik lösemi, Myelodisplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazilerin DSÖ tanı ölçütlerinin bulunmaması,

4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı.

Minör Ölçüt

1. Klonal bir marker varlığı (örneğin anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmamasıdır.

TEDAVİ

ET hastalarında risk değerlendirilmesi (PV ile aynı) ve tedavi önerileri (2)

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

^a= Aşırı yüksek trombosit sayısı (>1,000,000/μl) varlığında aspirin kullanımında dikkatli olunmalıdır (13).

^b= Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanılabilebilir (2).

^c= Tromboz tibine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine antikoagülan tedavi verilebilir (4).

Ek risk faktörleri:

ET hastalarında lökositoz ($\geq 11,000/\mu\text{l}$) tüm yaşam süresi açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir (14).

Ek tedavi önerileri:

1. Trombosit sayısı $>1,500,000/\mu\text{l}$ olan hastalara sitoredüktif tedavi başlanmalıdır (15).

2. Progresif (ilerleyici) myeloproliferasyon (splenomegali, lökositoz) ve konstitüsyonel (bedensel) semptomlar varlığında sitoredüktif



tedavi verilebilir (16,17). Ancak bu tür klinik bulgu veren hastaların PV ve erken dönem primer myelofibroz açısından hastaların yeniden değerlendirilmesi gerekir.

3. Kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır.

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

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

Tedavi Yanıt Ölçütleri

ET'de tedavi yanıt ölçütleri Tablo 10'da özetlenmiştir (8).

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

	Ölçütler
Tam yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, lökoeritroblastozisin olmaması ve
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu, ve
D	Kemik iliğinde histolojik yanıt; megakaryosit hiperplazisinin kaybolması ve > 1. derece retikülin fibrozis yokluğu
Kısmi yanıt	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve



Tablo 10. Devamı.

	Ölçütler
Kısmi yanıt	
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, lökoeritroblastozisin olmaması ve
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu ve
D	Kemik iliğinde histolojik remisyon bulgularının yokluğu, megakaryosit hiperplazisinin sebat etmesi
Yanıtız	Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt
İlerleyici hastalık	Post-PV myelofibroz, MDS veya akut lösemiye dönüşüm†

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

*En az 12 hafta süreyle,

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

‡PV tanısı için DSÖ ölçütleri, post-ET myelofibrozis tanısı için IWG-MRT ölçütleri (12), Myelodisplastik sendrom ve akut lösemi için DSÖ ölçütlerine (1) bakınız.

PRİMER MYELOFİBROZİS

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

Primer Myelofibrozis için DSÖ Tanı Ölçütleri (1)

PrePMF ^a	Bariz PMF ^a
Majör ölçütler	Majör ölçütler
Yaş göre artmış kemik iliği hücresellliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1'den fazla retikülin fibrozis ^c olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi ^b	Retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği Megakaryosit proliferasyon ve atipi ^b
BCR-ABL1 pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması	BCR-ABL1 pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması



Primer Myelofibrozis için DSÖ Tanı Ölçütleri (1). Devamı.

PrePMF ^a	Bariz PMF ^a
Majör ölçütler	Majör ölçütler
JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının ^d varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi ^e yokluğu	JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının varlığında ^d veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi ^f yokluğu
Minör ölçütler	Minör ölçütler
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a.Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b.Palpabl splenomegali c.Lökositöz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d.LDH yüksekliği	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a.Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b.Palpabl splenomegali c.Lökositöz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d.LDH yüksekliği e.Lökoeritroblastozis

a= Tanı için 3 majör ölçütün tamamı ve en az bir minör ölçüt gereklidir. b= Bozuk çekirdek/ sitoplazma oranı, hiperkromatik, düzensiz büklümlü çekirdek ve yoğun kümeleşmelerle ile kendini gösteren küçükten büyüğe doğru giden değişik çapta megakaryositler. c= Derece 1 retikülin fibrozisli olgularında, megakaryosit değişiklikleri; artmış kemik iliği hücresellliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritopoeze eşlik etmemelidir. d= Söz konusu 3 mutasyonun hiçbirisinin yokluğunda en sıklıkla MF'ye eşlik eden mutasyonların (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) araştırılması hastalığın klonal doğasını tespit etmeye yardımcı olur. e= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen minör (derece 1) fibrozis. f= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen kemik iliği fibrozisi. g= İki artışı çalışmada tespit edilmeli. h= Anormalliğin derecesi sınırdan veya belirgin olabilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi için kurumsal referans aralığı kullanılmalıdır.



Primer Myelofibrozis (PMF) Hastalarında Risk Değerlendirmesi

PMF hastalarını risk gruplarına ayırmak için; IPSS (18) (International Prognostic Scoring System), DIPSS (19) (Dynamic International Prognostic Scoring System) veya son olarak geliştirilen DIPSS-plus kullanılabilir (20).

Primer myelofibroz hastalarında risk sınıflandırması

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
>65 yaş	X	X	X
Konstitüsyonel semptomlar	X	X	X
Hb <10 gr/dL	X	X	X
Lökosit sayısı >25,000/μL	X	X	X
Çevre kanında blast oranı ≥%1,	X	X	X
Trombosit sayısı <100,000/μL,			X
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			X
Kötü karyotip			X
	Herbiri 1 puan	Herbiri 1 puan, fakat hgb 2 puan	DIPSS skoruna (orta1=1, orta2=2, yüksek=3 puan olarak kabul edilir) ek üç değişkenden herbiri için 1 puan eklenerek hesaplanır
Risk grup	Puan	Puan	Puan
Düşük	0	0	0
Orta-1	1	1-2	1
Orta-2	2	3-4	2-3
Yüksek	≥3	5-6	≥4

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

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



Ek Risk Değerlendirmesi

Moleküler risk değerlendirme: PMF'da yaşam süresi üzerine negatif etkileri olduğu gösterilmiş olan ASXL1, SRSF2, IDH1/2 ve EZH2 mutasyonlarının tanı anında bakılması önerilmektedir. CALR mutasyon tipi de prognozda önemlidir; tip 1 ve tip 1 benzeri mutasyonlar iyi, bunların dışındaki CALR mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı zamanda triple negatif olarak adlandırılan JAK 2, CALR ve MPL mutasyonlarının üçünün birden negatif olması da kötü prognoz ile ilişkilidir (21-24).

Kötü risk ile ilişkili mutasyon varlığında (beraberinde iyi riskle ilişkili mutasyon yoksa) hastalar, IPSS, DIPPS veya DIPPS-plus grubu ne olursa olsun yüksek riskli kabul edilebilir (özellikle ASXL+/CALD-) (24). Moleküler özelliklere göre risk değerlendirmesinin gelişme aşamasında olduğu ve değişime açık olduğu klinisyen tarafından akılda tutulmalıdır.

TEDAVİ

PMF hastaları yukarıdaki risk sınıflandırmalarından birine göre yüksek riskli (orta 2 ve yüksek veya kötü moleküler risk) olarak değerlendirildiğinde, ilgili indekslere göre transplant için uygun oldukları değerlendirilirse, allojenik kök hücre nakline adaydırlar. Transplant için uygun olmayan yüksek riskli hastalar için tedavi seçenekleri aşağıdadır;

1. Klinik çalışmalara yönlendirilebilirler.
2. Düşük riskli hastalar gibi palyatif ve semptoma yönelik tedavi verilebilir.
3. Hidroksiüreye dirençli, günlük aktivitelerini etkileyen konstitüsyonel semptomları (11) veya ciddi semptomatik splenomegalisi olan hastalara ruksolitinib verilebilir. Ruksolitinib tedavisi sırasında gelişebilecek trombositopeni durumunda doz değişiklikleri ve tedavi modifikasyonu yapılabilir (23). Ayrıca karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz modifikasyonu gerekli olabilir (23).

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



bulunan hastalarda ruxsolutinib bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (23).

Aşağıda semptomlara yönelik tedavi önerileri verilmiştir;

Anemi

* Öncelikle demir, folat ve vitamin B12 eksiklikleri dışlanmalıdır.

* Yaş ve ek hastalıklara göre değişse de tedaviye genellikle 10 g/dL'nin altında başlanması önerilmektedir (4).

Tedavi seçenekleri aşağıdadır;

* Danazol 400-600 mg/gün başlanmalı, yanıt alındıktan yanıtın devamı için gerekli minimal doza inilmelidir (25).

* Androjenler (nandrolone, fluoxymesterone, methandrostenolone and oxymetholone gibi) (4).

* Talidomid $\pm$ prednison (26).

* Lenalidomid $\pm$ prednison (27).

* Eritropoetin (EPO); EPO <125 mU/mL olan henüz trasfüzyon bağımlılığı gelişmemiş, belirgin splenomegalisi olmayan hastalarda etkili olabilir (28). Üç aylık uygulamadan sonra yanıt alınamazsa tedavi kesilmelidir.

* Prednison (özellikle sitopenilerin gelişiminde immün mekanizma da söz konusu ise veya anemi için verilen diğer tedavilere yanıt yoksa denenebilir) (4).

Sitoredüktif Tedavi

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

* Birinci basamakta hidroksiüre kullanılmalıdır (29).

* Genç hastalarda hidroksiürenin muhtemel lökomojenik etkisi düşünülerek alternatif ilaçlar (interferon alfa ve peg-IFN) denenebilir (30).

* Splenektomi sonrası hidroksiüreye dirençli (ekstremedüller hematopoezle beraber) semptomlar gelişen hastalarda 2-klorodeoksiadenozin denenebilir (30).



Splenektomi (31)

Kontrendikasyonu (dekompanse koagülopati, eşlik eden ciddi kronik hastalıklar gibi) olmayan hastalarda aşağıdaki durumlarda yapılabilir;

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

Radyoterapi (31)

* Dalak ışınlaması semptomatik splenomegalisi olan, konvansiyonel sitoredüktif tedaviye dirençli ve splenektomi adayı olmayan yaşlı hastalarda düşünülmelidir.

* Akciğer ışınlaması, myeloid metaplazi sonucu oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı semptomları hafifletmek için kullanılabilir.

* Diğer bölgelerdeki myeloid metaplaziye bağlı semptomlar düşük doz radyoterapi ile azaltılabilir.

PMF'de Allo-HKHN Endikasyonları

* Myeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan allo-HKHN yüksek riskli genç (<40 yaş) hastalarda uygulanabilir.

* Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi ile transplantasyon; biyolojik yaşı 40-65 arasında olan, tanı sırasında veya hastalığın seyrinde yüksek risk bulguları olan hastalarda düşünülmelidir.

* Nakil tipi ve yaş sınırları merkezin deneyimine göre değiştirilebilir.

Ek-1 (8)

Hidroksiüreye direnç/intolerans aşağıdaki ölçütlerin en az birini gerektirir.

1. En az 2 gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüreye tedavisine rağmen 600,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı,



2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2,500/ μ L'den düşük lökosit sayısı,

3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dL'den düşük hemoglobin,

4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar,

5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş.

Kaynaklar

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev 2016.
2. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. CA Cancer J Clin 2009;59:171-191.
3. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T, Group C-PC. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368:22-33.
4. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kroger N, Thiele J, Buske C, Committee EG. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:85-99.
5. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, Tognoni G, Marchioli R, European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia V. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. Blood 2007;109:2446-2452.
6. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Mullauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia 2013;27:1874-1881.
7. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. Semin Thromb Hemost 1997;23:425-431.



8. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, Gisslinger H, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Hasselbalch H, Lengfelder E, Reilly JT, Michiels JJ, Barbui T. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007;21:277-280.
9. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Vannucchi AM, Besses C, Gisslinger H, Samuelsson J, Verstovsek S, Hoffman R, Pardanani A, Cervantes F, Tefferi A, Barbui T. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778-4781.
10. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M et al. Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (RESPONSE) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. *EHA Annual Meeting* 2014; LB2436.
11. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, te Boekhorst PA, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernandez-Maraver D, Pahl HL, Griesshammer M, Stegelmann F, Doehner K, Lehmann T, Bonatz K, Reiter A, Boyer F, Etienne G, Ianotto JC, Ranta D, Roy L, Cahn JY, Harrison CN, Radia D, Muxi P, Maldonado N, Besses C, Cervantes F, Johansson PL, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Mesa RA. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30:4098-4103.
12. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A, Tefferi A, International Working Group for Myelofibrosis R, Treatment. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-438.
13. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:507-516.
14. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Ruggeri M, Randi ML, Gangat N, Vannucchi AM, Gianatti A, Gisslinger B, Mullauer L, Rodeghiero F, d'Amore ES, Bertozzi I, Hanson CA, Boveri E, Marino F, Maffioli M, Caramazza D, Antonioli E, Carrai V, Buxhofer-Ausch V, Pascutto C, Cazzola M, Barbui T, Tefferi A. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012;120:1197-1201.



15. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kroger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A, European L. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770.
16. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007;109:2310-2313.
17. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/ Erythrocytosis. British Committee for Standards in Haematology (2010). www.bcshguidelines.com/pdf/.
18. 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;113:2895-2901.
19. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708.
20. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.
21. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Finke C, Score J, Gangat N, Mannarelli C, Ketterling RP, Rotunno G, Knudson RA, Susini MC, Laborde RR, Spolverini A, Pancrazzi A, Pieri L, Manfredini R, Tagliafico E, Zini R, Jones A, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Pietra D, Rumi E, Cervantes F, Barosi G, Cazzola M, Cross NC, Tefferi A. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861-1869.
22. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, Biamonte F, Pardanani A, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Fanelli T, Pietra D, Rumi E, Finke C, Gangat N, Ketterling RP, Knudson RA, Hanson CA, Bosi A, Pereira A, Manfredini R, Cervantes F, Barosi G, Cazzola M, Cross NC, Vannucchi AM, Tefferi A. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 2014;28:1804-1810.



23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines - Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf
24. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, Belachew AA, Pancrazzi A, Wassie EA, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A, Vannucchi AM. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28:1494-1500.
25. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J* 2007;13:377-383.
26. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.
27. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, Rowe JM, Tefferi A, Tallman MS. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116:4436-4438.
28. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, Besses C, Montserrat E. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2006;134:184-186.
29. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010;89:1233-1237.
30. Nordic MPD Study Group Guideline 2009. <http://www.nordicmpd.org/guidelines.shtml>.
31. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009;113:5394-5400.