

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ VE KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.03 - Ekim 2016

www.thd.org.tr

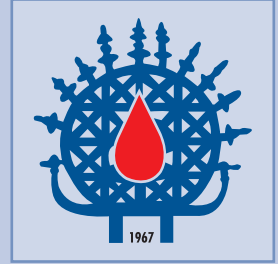


ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

**KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ VE KRONİK
MYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLER
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**

Sürüm 1.03 - Ekim 2016

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dâhil 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 değiştirdiği 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: 978-605-4334-60-5

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ekim 2016



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. 613. Sok. No: 8, 06550 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

Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent / İSTANBUL





İÇİNDEKİLER

Önsözler.....	V-VI
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu.....	VII
Kısaltmalar.....	VIII

I. BÖLÜM

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

Giriş.....	3
Tanı.....	3
Evre Tanımları.....	4
Tedaviye Yanıt Tanımları.....	4
Tam Hematolojik Yanıt (THY).....	4
Sitogenetik Yanıt (SY).....	4
Moleküler Yanıt.....	5
Tedavi Yanıtının İzlenmesi.....	5
EKLER	
Ek 1. KML Risk Skorlamaları.....	14
Sokal Risk Skoru.....	14
Euro, Hasford Risk Puanlaması.....	14
EUTOS Risk Skoru.....	14
Ek 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KML Evre Tanımları.....	15
Hızlanmış Evre (DSÖ 2016 Ölçütleri).....	15
Blastik Evre (DSÖ 2008 Ölçütleri).....	15
DSÖ 2016 KML Evre Tanımları.....	15
Hızlanmış Evre.....	15
Kaynaklar.....	16

II. BÖLÜM

BCR-ABL NEGATİF KLASİK KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Genel Tanısal Yaklaşım.....	22
Polisitemia Vera.....	23
Tanı.....	23
Tedavi.....	23
Ek Risk Faktörleri.....	24
Ek Tedavi Önerileri.....	24
Tedavi Yanıt Ölçütleri.....	25
Esansiyel Trombositemi.....	26
Tanı.....	26
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tarafından Önerilen	
ET Tanı Ölçütleri (2016).....	26
Majör Ölçütler.....	26





İÇİNDEKİLER

Minör Ölçüt	27
Tedavi	27
Ek Risk Faktörleri	27
Ek Tedavi Önerileri	27
Tedavi Yanıt Ölçütleri	28
Primer Myelofibrozis	29
Primer Myelofibrozis (PMF) Hastalarında Risk Değerlendirmesi	31
Ek Risk Değerlendirmesi	32
Tedavi	32
Anemi	33
Sitoredüktif Tedavi	33
Splenektomi	34
Radyoterapi	34
PMF'de Allo-HKHN Endikasyonları	34
EK-1	34
Kaynaklar	35

TABLolar

1. Birinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü) tedavisine yanıt tanımları	7
2. İmatinibe yanıtız durumda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları	8-9
3. Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır)	10
4. Hızlanmış evre ve Blastik evre KML hastalarında tedavi önerileri (ELN 2013 kılavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır)	11
5. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri seçimi	12
6. Kronik myeloid lösemide allojenik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları	13
7. Kronik myeloid lösemide allojeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru	14
8. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen PV tanı ölçütleri (2016)	23
9. Polisitemia vera olgularında risk grupları ve tedavi önerileri	23
10. Polisitemia vera olgularında sitoredüktif tedavi seçenekleri	24
11. Polisitemia vera yanıt ölçütleri	25-26
12. ET hastalarında risk değerlendirilmesi (PV ile aynı) ve tedavi önerileri	27
13. ET yanıt ölçütleri	28-29
14. Primer myelofibrozis için DSÖ tanı ölçütleri	29-30
15. Primer myelofibroze hastalarında risk sınıflandırması	31



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Kronik Myeloid Lösemi ve Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ilk sürümü 2010 yılında yayımlanmış ve 2013 yılında güncellenmişti. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılındaki güncellemeleri ile Hematolojik Habis Hastalıklar sınıflaması değişiklikleri doğrultusunda kılavuzumuz tekrar gözden geçirilmiştir. Klinik çalışmalar sonrası ilaçların etkililik ve güvenliliği ilişkili verilere dayanarak, SUT uygulamalarında güncellenme ihtiyacı gün ve gün artmaktadır. Bu kılavuz ile bu konu ile ilişkili sağlık otoritemize de yardımcı olmak en büyük görevlerimizin başında gelmektedir. Kılavuzlarımızın kolay ulaşılabilir olması için büyük çaba harcamakta ve hem elektronik hemde basılı olarak yayınlamaktayız. Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Kronik Myelositer Lösemi Myeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Burhan Turgut ve BAK sekreterlerine, kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim. Bu ve benzeri eğitim kitapçıklarının camiamız ve ilgili kurumlarımıza yararlı olması dilekleriyle yönetim kurulumuz adına saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı





ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Son yıllarda bütün hematolojik neoplazmlarda olduğu gibi, kronik myeloproliferatif neoplazmların tanı ve tedavisinde, özellikle yeni moleküler bozuklukların ortaya çıkarılmasıyla beraber, önemli gelişmeler olmuştur. Tirozin kinaz inhibitörlerin kronik myeloid lösemide kullanımı ile ilgili klinik tecrübeler artmış ve uzun dönem çalışmaların sonuçları tedavi planlamasında daha yol gösterici olmuştur. KML dışı klasik myeloproliferatif neoplazmlarda tanı algoritmasına giren yeni moleküler bozukluklar bulunmuş ve bu neoplazmlarda moleküler alt tipler oluşturulmaya başlanmıştır. Bütün bu yeni gelişmeler bu rehberde yansıtılmaya çalışılmıştır.

Kronik myeloid lösemi ve diğer kronik myeloid neoplazmlar ile ilgili tanı ve tedavi rehberinin bu yeni güncellemesinin bütün hematoloji çalışanlarına faydalı olmasını ümit ediyoruz.

Prof. Dr. Burhan Turgut

Kronik Myeloid Lösemi ve Kronik Myeloid Neoplazmlar Alt Komite Başkanı



Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Ahmet Muzaffer Demir
İkinci Başkan	: Tülin Tiraje Celkan
Genel Sekreter	: Güner Hayri Özsan
Araştırma Sekreteri	: Muhlis Cem Ar
Sayman	: Eyüp Naci Tiftik
Üyeler	: Meltem Kurt Yüksel
	: İlknur Kozanoğlu

Kronik Myelositer Lösemi Myeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel Alt Komitesi (2014-2016)

Başkan	: Burhan Turgut
Sekreterler	: Düzgün Özatlı
	Ahmet Emre Eşkazan
	Birol Baytan



KISALTMALAR

Allo-HHT	: Allogeneik Hematopoietik Hücre Transplantasyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ET	: Esansiyel Trombositemi
FISH	: Fluorescence in Situ Hybridization
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HU	: Hidroksiüre
INF	: İnterferon
Kİ	: Kemik İliği
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KSY	: Kısmi Sitogenetik Yanıt
MPN	: Myeloproliferatif Neoplaziler
MY 3.0	: Moleküler Yanıt 3.0
MY 4.0	: Moleküler Yanıt 4.0
MY 4.5	: Moleküler Yanıt 4.5
Ph	: Philadelphia Kromozomu
PMF	: Primer Myelofibrozis
PV	: Polisitemia Vera
QPCR	: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SY	: Sitogenetik Yanıt
THY	: Tam Hematolojik Yanıt
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TMY	: Tam Moleküler Yanıt
TSY	: Tam Sitogenetik Yanıt

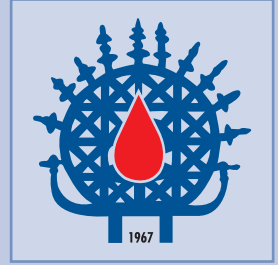
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML)

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

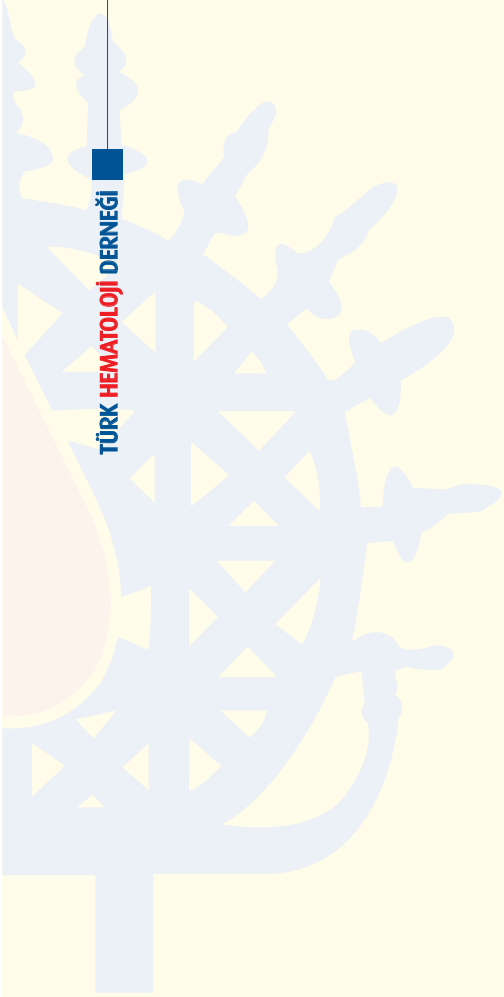
■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

GİRİŞ

Myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde daha sık (Erkek/Kadın: 1,3/1) görülür ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar. Kronik myeloid lösemide (KML) t(9:22) sonucu 22. kromozomun 11q bandındaki *BCR* geni ile 9. kromozomun q34 bandına yerleşik *ABL* geninin 22. kromozom (Ph kromozomu) üzerinde birleşmesi ile *BCR-ABL1* füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Ph pozitif hücre klonunun çoğalmasına ve lökositöze neden olur. Hastalar hekime genellikle kronik evrede başvururlar. KML'nin 3 evresi vardır:

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

TANI

Kronik evre KML hastasında ilk değerlendirmede:

- Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, çevresel kan yayması-lökosit formülü, biyokimya,
- Kİ aspirasyon-biyopsisi (blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH),
- Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) çevresel kandan yapılabilir.

Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde *BCR-ABL1*, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta çevresel kandan (*BCR-ABL1*) QPCR çalışılması önerilir.

- Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS risk puanlaması yapılmalıdır (Ek 1) (1-3).



Evre Tanımları

En son 2016 tarihinde yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) evre tanımları (4), 2016 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (5). Bu tanımlar Ek 2'de sunulmuştur.

Tedaviye Yanıt Tanımları

Tam Hematolojik Yanıt (THY)

- Lökosit sayısı $<10,000/\mu\text{L}$,
- Çevresel kanda bazofil $<\%5$,
- Çevresel kanda myeloblast, promyelosit, myelosit görülmemesi,
- Trombosit sayısı $<450,000/\mu\text{L}$,
- Dalağın ele gelmemesi,

Sitogenetik Yanıt (SY)

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

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmelidir.

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

Majör SY tam KSY içerir (Ph + metafaz $\%0-35$).

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

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



Moleküler Yanıt

- Majör moleküler yanıt (MMY, MY 3.0 veya daha derin yanıt): BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası ölçeğe göre $\leq 0,1$ olması,
- MY 4.0 aşağıdakilerden biridir;
 - (i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre $< 0,01$,
 - (ii) Saptanamayan moleküler hastalık, cDNA $> 10,000$ ABL1 kopya,
 - MY 4.5 aşağıdakilerden biridir;
 - (i) Saptanabilen moleküler hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre $< 0,0032$,
 - (ii) Saptanamayn moleküler, cDNA $> 32,000$ ABL1 kopya,
 - Tam moleküler yanıt (TMY) kavramı “moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi” ile değiştirilmiştir ve RT-PCR veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmamasıdır.

Tedavi Yanıtının İzlenmesi

2009 yılında yayınlanan ELN kılavuzunda yanıt değerlendirmesi, optimal yanıt, suboptimal yanıt, yanıtız ve uyarı olarak sınıflandırılmışken (6), 2013 yılındaki kılavuzda optimal yanıt, uyarı ve yanıtız olarak üçe ayrılmıştır (Tablo 1) (7).

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

Sitogenetik değerlendirme: Tanıda, 3. ve 6. ayda, TSY elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir yapılmalıdır (düzenli moleküler izlem yapılmıyorsa).

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



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

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

Moleküler mutasyon analizi: Yanıtsızlık durumunda ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) veya başka tedavilere geçmeden önce daima bakılmalıdır.

Hızlanmış ve blastik evrede başvuran hastalarda mutasyon analizi çalışılması önerilir.



Tablo 1. Birinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü) tedavisine yanıt tanımları (7)

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

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

MMY, BCR-ABL1 $\leq$ 0,1=MY 3.0 veya daha derin yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph-, Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.

*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin $\geq$ %1 olması.



Yeni tanı kronik evre KML hastalarında herhangi bir TKİ tedavisi başlanması sonrasında, 3. ayda BCR-ABL1 $\leq$ %10 olan hastalar ile BCR-ABL1 $>$ %10 olanlar karşılaştırıldığında, BCR-ABL1 $>$ %10 olmanın kötü prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (8-10). Ancak tek bir BCR-ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru olmayabilir ve yanıtızlık kararı vermeden önce iki kez BCR-ABL1 ölçümü (3. ay ve 6. ay) ve gerekirse ek incelemeler (konvansiyonel sitogenetik, mutasyon analizi) yapılmalı, ondan sonra tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Takipte çeşitli noktalarda (örneğin 3. ay, 6. ay veya 12. ay) yanıt durumu 2013 ELN önerilerine göre uyarı olan hastalarda 2. kuşak TKİ'lere geçmenin daha hızlı ve daha derin yanıt oluşturabildiği gösterilmiş olmakla beraber, bu yanıt durumunun uzun dönemde genel sağkalım avantajı sağladığına dair henüz veri bulunmamaktadır (Tablo 2) (11-15).

Tablo 2. İmatinibe yanıtız durumda ikinci kuşak tedaviye yanıt tanımları (7)

	Optimal	Uyarı	Yanıtız
Başlangıç	-	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKİ'ye SY olmaması veya Yüksek risk	-
3 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $<$ %65	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ %65-95	THY yok veya Ph+ $>$ %95 veya yeni mutasyonlar
6 ay	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $<$ %35	Ph+ %35-65	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ %65 ve/veya yeni mutasyonlar
12 ay	BCR-ABL1 $<$ %1 ve/veya Ph+ 0	BCR-ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ %35 ve/veya yeni mutasyonlar



Tablo 2. Devamı.

	Optimal	Uyarı	Yanıtız
Tedavinin herhangi bir döneminde	BCR-ABL1 $\leq$ % 0,1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 > %0,1	THY kaybı veya TSY kaybı veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+

Bu tanımlar dasatinib ve nilotinib ile ilgili verilere dayanmaktadır (6,16-28).

MMY, BCR-ABL1 $\leq$ %0,1=MY 3,0 veya daha derin yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozom anomali; KKA/Ph-, Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali.

*Ardışık iki testten birinde BCR-ABL1 düzeyinin $\geq$ %1 olması.

Günümüzde herhangi bir TKİ tedavisine yanıtı bulunan bir KML hastasında, yanıt devam ettiği sürece mevcut tedavinin uygun dozda sürdürülmesi önerilmektedir. MY 4.5 veya daha derin yanıt elde edilmiş olan hastalarda imatinib tedavisi kesildiğinde, takipte (1-4 yıl) hastaların yaklaşık %40'ının mevcut yanıtlarını korudukları gösterilmiştir (29-32). Ayrıca ikinci kuşak TKİ tedavisi sırasında derin yanıt elde eden hastaların, bu yanıt durumlarını belirli bir süre (en az 2 yıl) sürdürmeleri durumunda da, TKİ tedavinin güvenle kesilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak unutulmaması gereken TKİ tedavisine ara verme ve/veya kesmenin günümüzde günlük pratik uygulamada henüz yeri yoktur. Bu tedavi yaklaşımı sadece çalışma olarak önerilmektedir (7). TKİ tedavisinin sürdürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda (örneğin gebelik), eğer hasta en az 2 yıl süre ile optimal yanıtla ise, TKİ tedavisine ara vermek mümkün olabilir ancak ara verme süresince yakın ve etkin moleküler takip (örneğin aylık) önerilmektedir (Tablo 3, 4, 5, 6, 7) (7).



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

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

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

[¶]Bosutinib ve [§]ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır.

Not 1: Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2x400 mg/gün'dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün'dür (35,36).

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



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

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

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

[§]Ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamıştır.



Tablo 5. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri seçimi (37-39)

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

Not: Nilotinib ve dasatinibi 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 6. Kronik myeloid lösemide allojenik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları (5,34)

- Genç (<20 yaş) olgularda, hızlanmış veya blastik evrede tanı konan hastalar ile imatinib tedavisi için uyarı faktörleri olan hastalarda başlangıçta verici aranması önerilir.
- İmatinibe yanıtız veya suboptimal yanıtı olan hastalarda erken dönemde verici araştırması yapılması önerilir.
- Kronik evredeki olgularda allo-HKHN, EBMT risk skoruna ve 2. kuşak TKİ tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.
- İmatinibe yanıtız ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. kuşak TKİ başlanmalı,
- Bu olgular arasında:
 - 1) EBMT skoru 0-5 ve 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında; yanıtızlık, yetersiz yanıt veya 2. kuşak TKİ'lerine intolerans varsa allo-HKHN en uygun seçenektir.
 - 2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKİ yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde allo-HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.
- İmatinibe yanıtız ve 2. kuşak TKİ tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan allo-HKHN'ye yönlendirilir.
- Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2. kuşak TKİ tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir.
- Tanıda ileri evrede olan hastalar mümkün olduğunca erken allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir. Allo-HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi ± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra allo-HKHN'ye yönlendirilir.

HKHN : Hematopoetik kök hücre nakli.

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

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



Tablo 7. Kronik myeloid lösemide allojeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru (35)

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

EKLER

Ek 1. KML risk skorlamaları (1-3)

Sokal risk skoru

Hesaplanması

$Skor = 0,0116 \times [yaş (yıl) - 43,4] + 0,0345 \times (dalak - 7,51) + 0,188 \times [(trombosit sayısı / 700)2 - 0,563] + 0,0887 \times (blast - 2,10)$

Risk sınıflandırması

Düşük risk <0,8

Orta risk 0,8-1,2

Yüksek risk >1,2

Euro, Hasford risk puanlaması

Hesaplanması

$Skor = (0,6666 \times yaş > 50 \text{ yaş ise } 0; \text{ bunun dışında } 1) + 0,0420 \times \text{dalak boyutu} + 0,0584 \times \text{blast } [\%] + 0,0413 \times \text{eozinofil } [\%] + 0,2039 \times \text{bazofil } [\text{bazofiller } < 3\% \text{ ise } 0; \text{ bunun dışında } 1] + 1,0956 \times \text{trombosit sayısı } [\text{trombositler } < 1,500 \text{ } 109/L \text{ ise } 0, \text{ bunun dışında}] \times 1,000$

Risk sınıflandırması

Düşük risk ≤ 780

Orta risk 781-1480

Yüksek risk >1480

EUTOS risk skoru

Hesaplanması

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

Risk sınıflandırması

Düşük risk ≤ 87

Yüksek risk >87

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

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

**EK 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 KML evre tanımları (4)****Hızlanmış Evre (DSÖ 2008 ölçütleri)**

- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması
- Çevresel kandaki bazofillerin $\geq$ %20 olması
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni $<100,000/\text{mm}^3$ veya tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz $>1 \times 10^6/\text{mm}^3$
- Tedaviye yanıtızsız ve giderek artan dalak büyüklüğü ve lökosit sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

Blastik Evre (DSÖ 2008 ölçütleri)

- Periferik (çevre) kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin $\geq$ %2'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması

DSÖ 2016 KML evre tanımları (5)**Hızlanmış Evre (DSÖ 2016 ölçütleri)**

- Tedaviye yanıtızsız ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı ($>10,000/\text{mm}^3$)
- Tedaviye yanıtızsız ve ısrarcı veya giderek artan dalak büyüklüğü
- Tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz ($>1,000,000/\text{mm}^3$)
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ($<100,000/\text{mm}^3$)
- Çevresel kandaki bazofillerin $\geq$ %20 olması
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması (çevresel kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı $<$ %10 dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilir)
- Tanı sırasında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması



Kaynaklar

1. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799.
2. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-858.
3. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pfirrmann M, Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-692.
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC, 2008.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R, European L. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-6051.
7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Muller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saussele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
8. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS, Mone M, Wehrle E, Modur V, Goldman JM, Radich JP, investigators I. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765.
9. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, Clark RE, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Pavlu J, Paliompeis C, Reid A, Rezvani K, Goldman JM,



- Foroni L. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232-238.
10. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, Paliompeis C, Bua M, Reid A, Rezvani K, O'Brien S, Clark R, Goldman J, Marin D. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 2013;121:2739-2742.
 11. Garcia-Gutierrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, Perez-Encinas M, Moreno Romero MV, Sunol PB, Sola Garcia R, De Paz R, Ramirez Sanchez MJ, Osorio S, Mata Vazquez MI, Martinez Lopez J, Sastre JL, Portero Mde L, Bautista G, Duran Nieto MS, Giraldo P, Jimenez Jambrina M, Burgaleta C, Ruiz Aredondo J, Penarrubia MJ, Requena MJ, Fernandez Valle Mdel C, Calle C, Paz Coll A, Hernandez-Rivas JA, Franco Osorio R, Cano P, Tallon Perez D, Fernandez de la Mata M, Garrido PL, Steegmann JL. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol* 2014;89:E206-211.
 12. Etienne G, Dulucq S, Lascaux A, Schmitt A, Bidet A, Fort MP, Lippert E, Bureau C, Adiko D, Hayette S, Reiffers J, Nicolini FE, Mahon FX. ELN 2013 response status criteria: relevance for de novo imatinib chronic phase chronic myeloid leukemia patients? *Am J Hematol* 2015;90:37-41.
 13. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, Jabbour E, Dasarathula J, Noguera Gonzalez G, Verstovsek S, Borthakur G, Wierda W, Kadia T, Dellasala S, Pierce S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. *Br J Haematol* 2016;173:114-126.
 14. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. Long-Term Outcome to First-Line Imatinib according to 2013 European LeukemiaNet Response Criteria: a GIMEMA CML WP Analysis. *Blood* 2015;126:2792.
 15. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Inoue M, Takei M. The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European LeukemiaNet 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2014;100:379-385.
 16. O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2013, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <http://www.nccn.org>.
 17. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Shou Y, Gallagher NJ, Blakesley R, Baccarani M, Cortes J, le Coutre PD. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase



- after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141-1145.
18. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27:107-112.
 19. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Muller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95:232-240.
 20. Rea D, Vellenga E, Junghanss C, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib. *Haematologica* 2012.
 21. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, Burger JA, Borthakur G, Wierda WG, Cortes J. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood* 2009;114:2037-2043.
 22. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, Reid A, Rezvani K, Foroni L, Goldman J, Marin D. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 2012;119:1838-1843.
 23. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Borthakur G, O'Brien S, Ravandi F, Shan J, Cortes J. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112:516-518.
 24. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, O'Brien S, Jain N, Rios MB, Garcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, Shan J, Cortes J. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood* 2009;113:5058-5063.
 25. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, Szydlo R, Bua M, Foroni L, Reid A, Khorashad JS, de Lavallade H, Rezvani K, Paliompeis C, Goldman JM, Marin D. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:224-231.



26. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, Ravandi F, Borthakur G, Rios MB, Cortes J. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood* 2011;117:1822-1827.
27. Jabbour E, le Coutre PD, Cortes J, Giles F, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, Radich JP, Kim DW, Martinelli G, Reynolds J, Woodman RC, Baccarani M, Kantarjian HM. Prediction of outcomes in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia* 2013;27:907-913.
28. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, Cardenas M, Cortes J. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:302-306.
29. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, Blanchet O, Marit G, Gluckman E, Reiffers J, Gardembas M, Mahon FX. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58-60.
30. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Bartley PA, Slader C, Field C, Dang P, Filshie RJ, Mills AK, Grigg AP, Melo JV, Hughes TP. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia* 2010;24:1719-1724.
31. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot P, Intergroupe Francais des Leucemies Myeloides C. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-1035.
32. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, Usui N, Okamoto S, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, Yamamoto M, Teshima H, Motoji T, Tamaki T, Sawada K, Ohyashiki K. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012;97:903-906.
33. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boque C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270.
34. Saglio G, Kim DW, Issaragrisit S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A,



- Larson RA, Kantarjian HM, Investigators EN. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-2259.
35. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhatta K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-3546.
36. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, Coutre S, Corm S, Hamerschlak N, Tang JL, Hochhaus A, Khoury HJ, Brummendorf TH, Michallet M, Rege-Cambrin G, Gambacorti-Passerini C, Radich JP, Ernst T, Zhu C, Van Tornout JM, Talpaz M. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 2008;22:2176-2183.
37. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009;114:5426-5435.
38. 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;51:583-591.
39. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosee P, Kantarjian HM. 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.
40. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D, European Group for B, Marrow T. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234.
41. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb HJ, Niederwieser D, Chronic Leukemia Working Party of the European Group for B, Marrow T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-521.

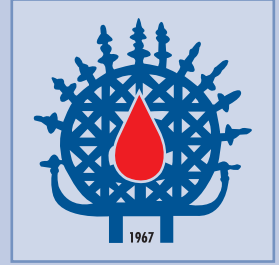
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2016

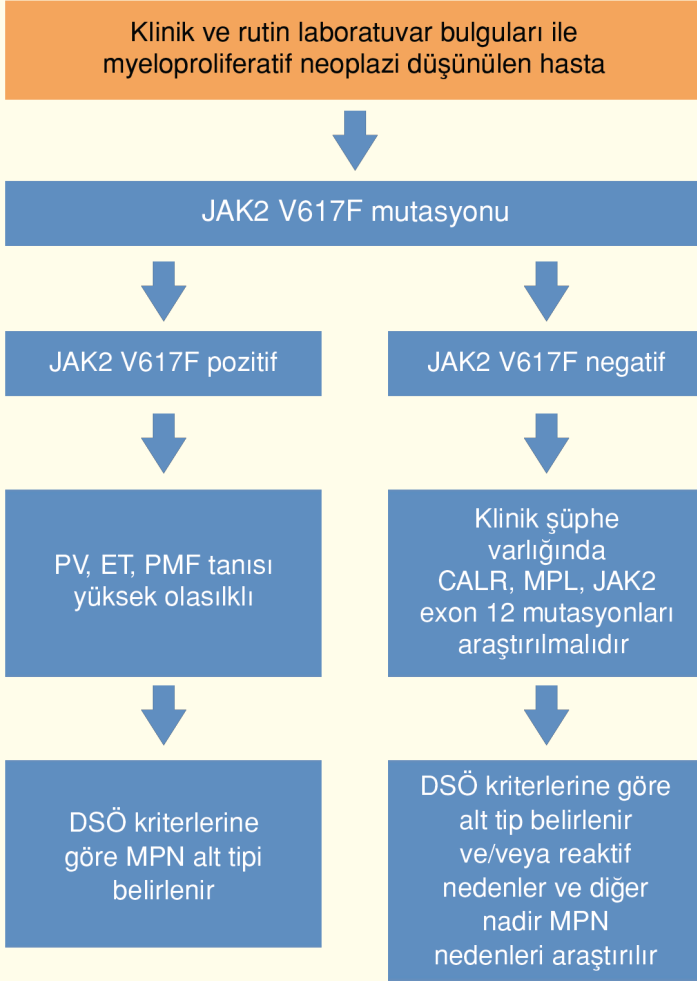
BCR-ABL
NEGATİF
KLASİK KRONİK
MYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLER

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-koagulan 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 retikülün 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 granülositlerinde yapılır. Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır. Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastalar için geçerlidir. Allel yükünde $\geq 50\%$ azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır.

*En az 12 hafta süreyle,

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

‡PV tanısı için 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 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 değerlendirmesi: PMF'da yaşam süresi üzerine negatif etkileri olduğu gösterilmiş olan ASXL1, SRSF2, IDH1/2 ve EZH2 mutasyonlarının tanı anında bakılması önerilmektedir. CALR mutasyon tipi de prognozda önemlidir; tip 1 ve tip 1 benzeri mutasyonlar iyi, bunların dışındaki CALR mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı zamanda triple negatif olarak adlandırılan JAK 2, CALR ve MPL mutasyonlarının 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 ruksolitinin verilebilir. Ruksolitinin 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 hidroksiüre tedavisine rağmen 600,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı,



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

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

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

5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş.

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.



NOTLAR

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

www.thd.org.tr

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. 613. Sok. No: 8, 06550
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