

**T. C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK NEOPLAZİLERDE PEGİLE-İTERFERON KULLANIMI**

**Dr. Adile Begüm BAHÇECİOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

2017



**T. C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK NEOPLAZİLERDE PEGİLE-İNERFERON KULLANIMI**

**Dr. Adile Begüm BAHÇECİOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**

**ANKARA**

2017

## TEŞEKKÜR

Tüm alıőma boyunca bilgi ve deneyimini benden eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a tüm içtenliğimle teőekkürlerimi sunarım.

Tüm baőarılarımın kaynağı olan annem, babam ve abime, çalışma boyunca değerli desteğini esirgemeyen, en yoğun zamanlarımda sevgisi, sabrı ve bilgisiyle yanımda olan sevgili niőanlım Emre Mutlu'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Adile Begüm BAHçECİOğLU

## ÖZET

### **Dr. Adile Begüm Bahçecioğlu, Hematolojik Neoplazilerde Pegile İnterferon Kullanımı**

İnterferon (IFN- $\alpha$ ) neoplastik hastalıklarda anlamlı aktivite göstermekle birlikte, yan etki profili ve uygulaması zor dozlam şeması nedeniyle tedavi bırakma oranlarının yüksek oluşu tedavinin dezavantajlarıdır. Pegile (PEG) IFN- $\alpha$ 'nın yarı ömrü daha uzun olup, kabul edilebilir toksisite, tolerabilite ve aktivite profiline sahiptir.

Bu çalışmada farklı hematolojik neoplazilerde PEG-IFN- $\alpha$  kullanımı, tedavide kalma süreleri yanıt durumları ve toksisite durumları araştırılmıştır. PEG-IFN- $\alpha$  kullanılmış olan 12 polisitemia vera, 6 esansiyel trombositoz, 2 KML, 1 primer miyelofibrozis, 3 sistemik mastositoz, 1 hipereozinofilik sendrom, 4 Erdheim-Chester hastalığı (ECH), 1 lenfomatoid granülomatozis hastasının bilgilerine hasta dosyaları ve hastane elektronik kayıt sisteminden ulaşılmıştır.

30 hastanın 12'sinde (%40) PEG-IFN- $\alpha$ 'ya geçiş nedeni önceki tedavilere direnç, 10'unda (%33,3) önceki tedavilerle toksisite görülmesiydi. Hastaların 8'inde (%26,7) ise, ilk basamak tedavi olarak PEG-IFN- $\alpha$  verildiği görüldü. PV hastalarında %41,6'sında tam yanıt elde edilirken, hastaların %50'sinde kısmi yanıt elde edildiği, ET hastalarında hastalarının %83,3'ünde tam yanıt gözlenirken, %16,7'sinde yanıtızsızlık olduğu gözlemlendi. Sistemik mastositoz tanılı 3 hastaya da birinci basamak tedavi olarak PEG-IFN- $\alpha$  başlandığı ve hesinde klinik iyileşme olduğu, ECH tanılı 4 hastada da PET ile yapılan kontrol görüntülemelerinde 2 hastada stabil hastalık, 1'inde kısmi yanıt, 1'inde de yanıtızsızlık olduğu görüldü. Hipereozinofilik sendrom hastasında ve lenfomatoid granülomatozis hastasında kısmi yanıt elde edildiği görüldü. Toplamda 30 hastadan 8'inde (%26,6) toksisite çıktığı ve 6'sının (%20) toksisite nedeniyle tedavisinin kesilmek zorunda kaldığı tespit edildi.

Sonuç olarak PEG-IFN- $\alpha$  etkin bir ilaç olmasına ve yarı ömrü uzatılmış olması nedeniyle haftada tek doz enjeksiyon imkanı sağlamasına rağmen, toksisite nedeniyle tedavinin kesilme oranları literatürde standart IFN- $\alpha$  ile belirtilen oranlara benzerdir.

Anahtar sözcükler: Pegile interferon, miyeloproliferatif hastalıklar, Erdheim-Chester Hastalığı, lenfomatoid granülomatozis

## ABSTRACT

### **Dr. Adile Begüm Bahçecioğlu, Use of Pegylated Interferon in Hematologic Neoplasms**

Interferon (IFN- $\alpha$ ) is frequently used in various hematologic neoplastic and IFN- $\alpha$  has shown significant activity in treatment, but the therapy is handicapped by high dropout rates due to side effects and cumbersome dosing schedules. Pegylated (peg) IFN- $\alpha$  has longer serum half-life and acceptable toxicity, tolerability and activity profiles.

In this study, the use of PEG-IFN- $\alpha$  in different hematologic neoplasms, duration of response to treatment and toxicity were investigated. The data of 12 patients with polycythemia vera, 6 essential thrombocytosis, 2 CML, 1 primer myelofibrosis, 3 systemic mastocytosis, 1 hypereosinophilic syndrome, 4 Erdheim-Chester disease (ECD), 1 lymphomatoid granulomatosis patient were obtained from patient files and hospital electronic registration system using PEG-IFN- $\alpha$ .

The reason for the transition to PEG-IFN- $\alpha$  in 12 of 30 (40%) patients was resistance to previous treatments, and 10 (33.3%) had toxicity with previous treatments. In 8 patients (26.7%), PEG-IFN- $\alpha$  was given as the first-line treatment. Complete response was obtained in 41.6% of PV patients, partial response was obtained in 50% of patients, complete response was observed in 83.3% of ET patients, and 16.7% of patients were unresponsive. In 4 patients with systemic mastocytosis, PEG-IFN- $\alpha$  was initiated and clinical improvement was seen as the first-line treatment. In 4 patients with ECD, control images of PET showed stable disease in two patients, one patient had partial response and one patient had no response. Partial response was seen in patients with hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid granulomatosis. In total, 8 out of 30 patients (26.6%) were found to have toxicity and 6 (20%) had to be discontinued due to toxicity.

As a result, despite the fact that PEG-IFN- $\alpha$  is an effective drug and its half-life has been prolonged, discontinuation rates due to toxicity are similar to the rates reported by the standard IFN- $\alpha$  in the literature.

Key words: Pegylated Interferon, myeloproliferative neoplasms, Erdheim- Chester Disease, lymphomatoid granulomatosis

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLO DİZİNİ.....	XIII
GRAFİK DİZİNİ.....	XV
ŞEMA DİZİNİ.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER.....	2
2.1.1. KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (BCR-ABL1 POZİTİF, KML).....	5
2.1.2. BCR-ABL1 NEGATİF MPN.....	19
2.1.2.1. POLİSİTEMİA VERA (PV).....	20
2.1.2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ (ET).....	37
2.1.2.3. PRİMER MİYELOFİBROZİS (PMF).....	46
2.1.3. DİĞER MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR.....	55
2.1.3.1. MASTOSİTOZ.....	55
2.1.3.2. HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM.....	68
2.2. PEG-IFN- $\alpha$ KULLANILDIĞI BELİRLENEN DİĞER HEMATOLOJİK NEOPLAZİLER.....	78

2.2.1. ERDHEİM - CHESTER HASTALIĞI .....	78
2.2.2. LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS .....	84
İNTERFERON ve PEG-İNTERFERON HAKKINDA GENEL BİLGİLER .....	87
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	90
4. BULGULAR .....	91
5. TARTIŞMA .....	98
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	106
7. KAYNAKLAR .....	107



## SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
MPN	:	Miyeloproliferatif neoplaziler
KML	:	Kronik myoleid lösemi
PV	:	Polisitemia Vera
PMF	:	Primer miyelofibrozis
ET	:	Esansiyel Trombositemi
KNL	:	Kronik nötrofilik lösemi
KEL	:	Kronik eozinofilik lösemi
MPN	:	Miyeloproliferatif neoplazi, sınıflandırılmayan
MDS	:	Miyelodisplastik Sendromlar
RCUD	:	Tek seride displazi olan refrakter sitopeni
RARS	:	Yüzük sideroplastlı refrakter anemi
RCMD	:	Birçok seride displazi olan refrakter sitopeni
RAEB	:	Artmış blast sayısı olan refrakter anemi
KMML	:	Kronik miyelomonositik lösemi
JMML	:	Jüvenil miyelomonositik lösemi
RARS-T	:	Belirgin trombositozla ilişkili yüzük sideroplastlı refrakter anemi
PDGFR	:	Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörleri
FGFR1	:	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1
Ph	:	Philedelphia kromozomu
ALL	:	Akut lenfoblastik lösemi
FISH	:	Floresan in situ hibridizasyon
QPCR	:	Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
EUTOS	:	European Treatment and Outcome Study
THY	:	Tam hematolojik yanıt
SY	:	Sitogenetik yanıt
TSY	:	Tam sitogenetik yanıt
KSY	:	Kısmi sitogenetik yanıt

MMY	:	Majör moleküler yanıt
TMY	:	Tam moleküler yanıt
RT-PCR	:	Revers - transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
TKI	:	Tirozin kinaz inhibitörü
allo-HKHN	:	Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli
ELN	:	European Leukemia Network
KKA	:	Klonal kromozomal anomali
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
ENESTnd	:	Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials
DASISION	:	Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients
EBMT	:	European Group for Blood and Marrow Transplantation
IFN	:	İnterferon
PEG-IFN	:	pegile interferon
SPIRIT	:	STI571 randomize kontrollü çalışması
GIMEMA	:	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell' Adulto
CALR	:	Kalretikülin
EPO	:	Eritropoetin
BFU-E	:	burst forming unit-eritroid
CFU-E	:	colony forming unit-eritroid
TPO	:	Trombopoetin
PRV-1	:	Polisitemia rubra vera 1 geni
Hb	:	Hemoglobin
Hct	:	Hematokrit
EPOR	:	Eritropoetin reseptör
PRTE	:	Böbrek transplantasyonu sonrası eritrositozda
ECLAP	:	European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera
BCSH	:	The British Committee for Standards in Haematology
CYTO-PV	:	Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera

MPN-SAF TSS :	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score - Miyeloproliferatif Neoplazilerde Belirti Değerlendirme Formu Topam Belirti Puanı
PVSG :	Polisitemia Vera çalışma grubu
FPSG :	Fransız polisitemi çalışma grubu
AML :	Akut miyeloid lösemi
PROUD-PV :	Ropeginterferon $\alpha$ -2b (AOP2014) versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera: Polisitemia Veralı hastalarda Ropeginterferon $\alpha$ -2b (AOP2014) ve Hidroksiüre karşılaştırması
<sup>32</sup> P :	Radyoaktif fosfor
FDA :	US Food and drug administration
EMA :	European Medicines Agency
RESPONSE :	Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera: Polisitemia Vera tedavisinde Ruksolitinib ve standart tedavi karşılaştırması
PPV-MF :	Post-Polistemia Vera - miyelofibrosis
RELIEF :	Randomized Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study: Polisitemia vera belirtilerinin hafiflemesi için randomize Hidroksiüreden Ruksolitinibe geçiş çalışması
MAJIC :	A RandoMised study of best Available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia who are resistant or intolerant to HydroxyCarbamide: Hidroksikarbamid dirençli yada intoleran yüksek riskli polisitemia vera hastalarında JAK inhibisyonu ile mevcut en iyi tedavinin randomize karşılaştırması
HDACi :	Histon deasetilaz inhibitörleri
IPSET :	Uluslararası prognostik skor
PT-1 :	Primary Thrombocythaemia-1 Trial: Primer Trombostemi -1 çalışması
ANAHDRET:	A single blind, multi-centre, randomised multinational Phase III Study to compare the Efficacy and Tolerability of Anagrelide vs Hydroxyurea in Patients with Essential Thrombocythaemia: Tek kör çok merkezli randomize çokuluslu faz 3 çalışma, Esansiyel Trombositemili hastalarda Anagrelid ve Hidroksiürenin etki ve tolerabilitesinin karşılaştırması
DMAH :	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DVT :	Derin ven trombozunu
LDH :	Laktat dehidrogenaz

IWG-MRT	:	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu
IPSS	:	International Prognostic Scoring System: Uluslararası prognostik puanlama sistemi
DIPSS	:	Dynamic prognostic model: Dinamik prognostik model
SCF	:	Kök hücre faktörü: stem cell factor
CM	:	Kutanöz mastositoz
SM	:	Sistemik mastositoz
SM-AHNMD	:	Mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalıkla birlikte olan sistemik mastositoz
ASM	:	Agresif sistemik mastositoz
HES	:	Hipereozinofilik sendrom
ISM	:	İndolent sistemik mastositoz
UP	:	Ürtikeria Pigmentosa
MPCM	:	Makulopapüler CM
SSM	:	“Smoldering” sistemik mastositoz
BMM	:	İzole kemik iliği mastositozu
NHL	:	Non-Hodgkin Lenfoma
MCL	:	Mast hücreli lösemi
MCS	:	Mast hücreli sarkom
IL	:	İnterlökin
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
NSAID	:	Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
LOR	:	Cevap kaybı (loss of response)
MU	:	Mili-ünite
mcg	:	Mikrogram
VEGFR	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

HIV	:	İnsan immün yetmelik virüsü
HTLV	:	İnsan T lenfotropik virüsü
ACE	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALPS	:	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
IgE	:	İmmunglobulin E
EGPA	:	Eozinofilik granülomatozis and polianjitis
IgG4-RD	:	İmmunglobulin G4 ilişkili hastalık
ABPA	:	Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
M-HES	:	Miyeloproliferatif Hiper Eozinofilik Sendrom
L-HES	:	Lenfositik Hiper Eozinofilik Sendrom
GM-CSF	:	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
CMV	:	Sitomegalovirüs
ECH	:	Erdheim-Chester Hastalığı
CD	:	Cluster of Disease
SSS	:	Santral sinir sistemi
MRI	:	Manyetik rezonans görüntülemelerde
UIP	:	Usual intertisyel pnömoni
PET/CT	:	Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
LYG	:	Lenfomatoid granülomatozis
EBV	:	Epstein-Barr virüs
US-NCI	:	Birleşik Devletler Ulusal Kanser Enstitüsü
HU	:	Hidroksiüre

## TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Ana MPN alt tiplerinin moleküler özellikleri.....	4
Tablo 2. KML risk skorlamaları.....	7
Tablo 3. Birinci kuşak TKI tedavisine yanıt tanımları.....	11
Tablo 4. İkinci kuşak TKI tedavisine yanıt tanımları.....	12
Tablo 5. Hızlanmış Evre ve Blastik Evre KML’de tedavi.....	15
Tablo 6. Kronik miyeloid lösemide allogeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru.....	16
Tablo 7. Polisitemi nedenleri.....	24
Tablo 8. Risk gruplarına göre ET hastalarının tedavisi.....	42
Tablo 9. ET’de sitoredüktif ajan kullanımı.....	43
Tablo 10. Primer Miyelofibrozis IPSS risk skorlaması.....	51
Tablo 11. Primer Miyelofibrozis DIPSS risk skorlaması.....	51
Tablo 12. Riske göre uyarlanmış tedavi.....	53
Tablo 13. Sistemik mastositozda görülen mutasyonlar ve translokasyonlar.....	56
Tablo 14. Mastositozda Degranülasyona Yol Açabilecek Faktörler.....	57
Tablo 15. Mastositoz Tanı ve Sınıflaması.....	58
Tablo 16. Sistemik mastositoz tanı kriterleri.....	59
Tablo 17. B bulguları.....	59
Tablo 18. C bulgular.....	60
Tablo 19. Sistemik mastositoz, DSÖ sınıflandırması.....	61
Tablo 20. ASM, MCL ve SM-AHD için yanıt kriterleri.....	65
Tablo 21. Eozinofili nedenleri.....	68
Tablo 22. Organ spesifik eozinofilik disfonksiyonyapan ilaçlar.....	70
Tablo 23. İlaç ilişkili hipersensitivite sendromuna yol açan ilaçlar.....	70
Tablo 24. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 anormalliklerinin eşlik ettiği miyeloid ve lenfoid neoplaziler.....	71
Tablo 25. HES tanı kriterleri.....	72
Tablo 26. ECH tanı kriterleri.....	79
Tablo 27. ECH’nin özellikleri.....	82
Tablo 28. Genel özellikler.....	91

Tablo 29. PV, ET, KML, PMF hastalarının genel özellikleri.....	92
Tablo 30. PV, ET, KML, PMF hastalarının PEG-IFN- $\alpha$ tedavi özellikleri.....	94
Tablo 31. SM, HES, ECH, LYG hastalarının genel özellikleri.....	96
Tablo 32. SM, HES, ECH, LYG hastalarının PEG-IFN- $\alpha$ tedavi özellikleri.....	97

## GRAFİK DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik-1. PV ve ET PEG-IFN- $\alpha$ yanıt oranları.....	95
Grafik-2. ET’de PEG-IFN- $\alpha$ tedavisi ile trombosit sayıları.....	96



## ŞEMA DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şema 1. KML’de primer tedavi yaklaşımı algoritması.....	9
Şema 2. Sekonder polisitemi tanı algoritması.....	26
Şema 3. Polisitemia Vera’da Tedavi Algoritması.....	29
Şema 4. Trombositoz ayırıcı tanısı.....	38
Şema 5. Mastositoz klinik bulguları.....	63

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) hematolojik neoplazilerde sıklıkla kullanılan immunomodülatör ve antitümör etkinliği olan bir moleküldür. Anormal hematopoetik klonu hedef alan etkin bir tedavi olmakla birlikte yan etki profili ve uygulaması zor dozlam şeması nedeniyle tedavi bırakma oranlarının yüksek oluşu dezavantajlarıdır. Etilenglikol polimerinin(PEG) IFN- $\alpha$ 'ya kovalan bağlanması ile yapılan modifikasyon sonucu oluşan PEG-IFN- $\alpha$  molekülü, yarı ömrü daha uzun, renal ekskresyonunu daha az bir moleküldür. Toksisitesinin daha az olduğu, haftada 1 enjeksiyon şemasıyla daha kolay uygulanabilir olduğu, tedavide kalım oranlarının daha iyi olduğu düşünülmektedir. İnterferon endikasyonu olan tüm hematolojik neoplazilerde PEG-IFN- $\alpha$ 'nın endikasyonu yoktur.

IFN- $\alpha$  tedavisi kronik miyeloid lösemi, polisitemia vera, esansiyel trombositoz, primer miyelofibrozis, sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom, Erdheim-Chester hastalığı (ECH) ve lenfomatoid granülo-matozis tanılarında endikedir. Sistemik mastositoz ve ECH'da IFN- $\alpha$ /PEG-IFN- $\alpha$  birinci basamak tedavi olarak bilinmektedir. PEG-IFN- $\alpha$  için KML'de faz 3 çalışma olmakla birlikte, diğer hematolojik neoplazilerde literatürdeki veriler sınırlıdır.

Bu yüzden, Ocak 2014 ve ağustos 2016 tarihleri arasında hematoloji kliniğimizde hematolojik neoplazi nedeniyle PEG-IFN- $\alpha$  başlanan ve izlenen hastaların tedavi yanıtları, toksisite durumlarının incelenmesi ve etkinlik ve güvenilirlik açısından literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Hematopoetik pluripotent kök hücre hem kendini yenileme hem de basamaklı farklılaşma süreci sonrası lenfoid ve myeloid serilere dönüşme yeteneğine sahiptir[3]. Normal hematopoez sürecinde pluripotent hücre popülasyonu ile başlayan, daha sonra seri spesifik progenitör hücreler ve onların farklılaştığı matür kan hücrelerinden oluşan bir hücresel hiyerarşi mevcuttur. Etkili hematopoez hematopoetik büyüme faktörleri, reseptörler ve kemik iliği mikroçevre arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkar [4].

Hematolojik maliniteler işlevsel sınıflamada lenfoid ve miyeloid süreçler olarak ayrılır. Her biri akut veya kronik olarak ve kemik iliğindeki blastların morfolojik ve immunofenotipik özelliğine göre sınıflanır. Miyeloid hematolojik maligniteler, akut miyeloid lösemi (kemik iliğinde blast oranının yüzde 20 ve üzeri olduğu) ve kronik miyeloid hastalıklar (kemik iliğindeki blast oranının yüzde 20'den az olduğu) olarak ayrılır.[5]

Miyeloproliferatif neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hematopoetik sınıflandırma sistemine göre 5 gruptan oluşan miyeloid malinitelerden biridir (Tablo1) [6]

#### **Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) miyeloid malinitemalinite sınıflaması**

1. Akut miyeloid lösemi ve ilişkili prekürsör neoplaziler<sup>a</sup>
2. Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN)
  - 2.1. Kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL1 pozitif (KML)
  - 2.2. BCR-ABL1 negatif MPN
    - 2.2.1. Polisitemia vera (PV)
    - 2.2.2. Primer miyelofibrozis (PMF)
    - 2.2.3. Prefibrotik PMF
    - 2.2.4. Esansiyel trombositemi (ET)
  - 2.3. Diğer MPN
    - 2.3.1. Kronik nötrofilik lösemi (KNL)
    - 2.3.2. Kronik eozinofilik lösemi (KEL)
    - 2.3.3. Mastositoz
    - 2.3.4. Miyeloproliferatif neoplazi, sınıflandırılmayan (MPN-U)
3. Miyelodisplastik sendromlar (MDS)
  - 3.1. Tek seride displazi olan refrakter sitopeni<sup>b</sup> (RCUD)

- 3.1.1. Refrakter anemi (eritroid prekürsörlerde yüzük sideroblastlar $\leq$ %15)
    - 3.1.2. Refrakter nötropeni
    - 3.1.3. Refrakter trombositopeni
  - 3.2. Yüzük sideroblastlı refrakter anemi (RARS) , displazi eritroid kökünde limitli, kemik iliğinde eritroid prekürsörlerde yüzük sideroblast $\geq$ %15
  - 3.3. Birçok seride displazi olan refrakter sitopeni (RCMD) Yüzük sideroblast sayısı önemsiz)
  - 3.4. Artmış blast sayısı olan refrakter anemi (RAEB)
    - 3.4.1. RAEB-1 ( periferik kanda %2-4 veya kemik iliğinde %5-9 blast)
    - 3.4.2. RAEB-2 (periferik kanda %5-19 veya kemik iliğinde %10-19 veya Auer rod varlığı)
  - 3.5. İzole 5q delesyonu ile ilişkili MDS
  - 3.6. MDS, sınıflandırılmayan
  - 4. MDS/MPN**
    - 4.1. Kronik miyelomonositik lösemi (KMML)
    - 4.2. Atipik kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL1 negatif
    - 4.3. Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)
    - 4.4. MDS/MPN, sınıflandırılmayan
      - 4.4.1. Belirgin trombositozla ilişkili yüzük sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T)
  - 5. Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörleri (PDGFRA<sup>c</sup>, PDGFRB<sup>c</sup>) veya Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1<sup>c</sup>) anormallikleri ile ilişkili eozinofili ile olan miyeloid ve lenfoid neoplaziler**
    - 5.1. PDGFRA rearanjmanı olan miyeloid ve lenfoid neoplaziler
    - 5.2. PDGFRB rearanjmanı olan miyeloid neoplaziler
    - 5.3. FGFR1 anormallikleri ile ilişkili miyeloid ve lenfoid neoplaziler
- <sup>a</sup> Akut miyeloid lösemi ilişkili prekürsör neoplaziler, tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom ve miyeloid sarkomu içerir.
- <sup>b</sup> Mono- veya bisitopeni: hemoglobin $<$ 10 gr/dl, nötrofil $<$ 1.8x10<sup>9</sup>/L veya trombosit trombosit sayısı $<$  100x10<sup>9</sup>/L. Ancak yüksek kan sayımı değerleri, miyelodisplastik sendromun histolojik/sitogenetik kesin kanıtları olması halinde tanıyı ekarte ettirmez.

<sup>c</sup> Genetik rearanjmanlar trombosittrombosit kaynaklı büyüme faktör reseptörü  $\alpha/\beta$  (PDGFRA/PDGFRB) veya fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR1) 'nü içerir.

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) bir veya daha fazla miyeloid serinin proliferasyonu ile karakterize klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Miyeloproliferatif neoplaziler ortalama insidansı 6-10/100000'dir. Miyeloproliferatif neoplaziler etkili hematopoezle kemik iliği hiperselülaritesi ve periferal kanda artmış eritrosit, granülosit ve/veya trombosittrombosit ile karakterizedir. Sıklıkla hepatosplenomegali mevcuttur[5].

Kronik miyeloid lösemi miyeloproliferatif neoplazilerin prototipidir, BCR-ABL1 gen rearanjmanı ile karakterizedir ve tirozin kinazı hedefleyen yeni ajanlarla kontrol altına alınabilmektedir. BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif neoplaziler ise görece daha az bilinen miyeloproliferatif neoplazi alt grubudur, bunlar polisitemia vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF), esansiyel trombositoz (ET), kronik nötrofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, mastositoz ve sınıflandırılmayan MPN'den oluşur[7] PV, PMF ve ET ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır, çünü ET hastaları PV ve PMF hastalarına göre daha iyi prognozludur, PMF aralarında en kötü prognozlu olandır [8]. Ayrıca, 2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanması BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif neoplazilerin anlaşılmasında devrim yaşanmıştır. Yeni jenerasyon sekanslama teknikleriyle daha önce bilinmeyen, MPN'ların tanısı ve prognozunda kullanılan birkaç önemli mutasyon tanımlanmıştır (Tablo1)[5].

**Tablo 1. Ana MPN alt tiplerinin moleküler özellikleri**

MPN alt tipi	JAK2 V617F	JAK2 Ekzon 12	MPL ekzon 10	CALR ekzon 9	Üçlü negatif	CSF3R
PV	%95	%5	nadir	nadir	nadir	yok
ET	%60-65	Yok/nadir	%5	%20-25	%5-10	yok
PMF	%60-65	Yok/nadir	%5	%20-25	%5-10	yok
KNL	Yok/nadir	Yok/nadir	Yok/nadir	Yok/nadir	kullanılmaz	%90-100

**PV,polisitemia vera; ET,esansiyel trombositoz; PMF,primer miyelofibrozis; KNL, kronik nötrofilik lösemi; üçlü negatif (PV;ET ve PMF için) JAK2,MPL VEYA CALR mutasyonu olmaması.**

## 2.1.1. KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (BCR-ABL1 POZİTİF, KML)

### EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

KML, miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalmasıyla ortaya çıkan bir kök hücre hastalığıdır. Erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100.000'dir. Erkeklerde daha sıktır (E/K:1.3/1) ve 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar. Median başlangıç yaşı 67 olmakla birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. [9].

KML, kromozom 9 ve 22 arasında resiprokal translokasyon sonucu oluşan Philedelphia kromozomu (Ph) varlığı ile karakterizedir. Bu translokasyon t(9;22) bant q11'deki kromozom 22 üzerinde BCR(breakpoint cluster region) geni ile bant q34' deki kromozom 9 üzerinde ABL1 (Abelson murine leukemia) geninin baş-kuyruk füzyonu sonucu oluşur[10]. BCR-ABL1 füzyon geninin ürünü (p210), tirozin kinaz aktivitesinin kontrolü kalkmış bir füzyon proteindir ve KML patogenezinde ana rol oynar. Bu füzyon proteini BCR'nin NH<sub>2</sub> terminal kısmı ve ABL1'in COOH- terminal kısmını içerir. Diğer bir füzyon proteini olan P190 ise genelde Ph-pozitif akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) görülür, KML hastalarının sadece %1'inde görülür[11].

BCR-ABL1 füzyon proteinin onkojenik potansiyeli hematopoetik progenitör hücreler üzerinde in vitro ve in vivo gösterilmiştir. P210'un benign durumdan malign duruma geçiş mekanizması tam olarak anlaşılammıştır[12]. Ancak BCR serilerinin ABL1'e bağlanması 3 kritik fonksiyonel değişikliğe neden olur: 1) ABL1 proteini tirozin kinaz enzimi olarak aktive olur; 2) ABL1'in DNA protein bağlayan aktivitesi azalır ve 3) ABL1'in hücre iskeleti aktin flamanlara bağlanması artar. Bu etkiler proliferasyon artışı, diferansiasyonun etkilenmesi ve apoptozun engellenmesi ile sonuçlanır[13].

KML'nin 3 evresi mevcuttur.

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

Hastaların çoğu kronik fazda başvurur. Tedavi edilmeyen kronik faz KML ileri evreye 3-5 yılda ilerler[14]. Gen ekspresyon profili ile akselere faz KML ile blastik faz KML gen

ekspresyonları arasında yakın korelasyon gösterilmiştir. Genetik değişikliğin çoğu kronik fazdan akselere faza geçiş sırasında olur[15]. KML'de granülosit-makrofaj progenitörlerde Beta-catenin sinyal yolağının aktivasyonu blastik faz KML gelişiminde anahtar patobiyolojik olaydır[16].

## **TANI**

Kronik evre KML hastalarının değerlendirilmesinde;

-Anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya

- Kemik iliği aspirasyon biyopsi (konvansiyonel sitogenetik, gereklilik halinde FISH)

-Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamazsa konvansiyonel sitogenetik inceleme ve gerektiğinde floresan in situ hibridizasyon(FISH) periferik kandan bakılabilir. Moleküler yanıtın izleminde BCRABL1 başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından, başlangıçta periferik kandan (BCR-ABL1) kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu(QPCR) çalışılması ve tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS (European Treatment and Outcome Study) risk puanlaması yapılması Türk Hematoloji derneği rehberlerinde önerilmektedir.

## **Evreleme[17]**

Hızlanmış (akselere) Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

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

Blastik Evre (DSÖ 2008 kriterleri)

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

**Tablo 2. KML risk skorlamaları**

<b>Çalışma</b>	<b>Hesaplama</b>	<b>Risk belirleme</b>
<b>Sokal ve arkadaşları, 1984[9]</b>	$0.0116 \times [\text{yaş (yıl)} - 43.4] + 0.0345 \times (\text{dalak} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast} - 2.10)$	Düşük risk <0.8 Orta risk 0.8-1.2
<b>Hasford ve arkadaşları, 1998[10]</b>	Skor=(0.6666 x yaş [>50 yaş ise 0; bunun dışında 1] + 0.0420 X dalak boyutu + 0.0584 x blast [% ] +0.0413 x eozinofil [%] +0.2039 X bazofil [bazofiller <3% ise 0; bunun dışında 1] +1.0956 x trombosit sayısı [trombositler<1.500109/L ise 0, bunun dışında]) x1.000	Düşük risk ≤780 Orta risk 781-1480 Yüksek risk >1480

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.

### **Tedaviye Yanıt Kriterleri[18]**

#### **Tam Hematolojik Yanıt (THY) [18]**

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



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

### **Sitogenetik Yanıt (SY) [18]**

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

Konvansiyonel sitogenetik incelemede en az 20 metafaz değerlendirilmesi gereklidir. Kemik iliğinde metafaz elde edilemediğinde tam sitogenetik yanıt tanımı en az 200 çekirdek puanlaması ile yapılmış interfaz FISH çalışmasına dayanabilir. Majör sitogenetik yanıt tam ve kısmi sitogenetik yanıtı da kapsamaktadır. (Ph+metafaz % 0 - % 35).

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

Tanıda, 3. Ve 6. Ayda, tam sitogenetik yanıt elde edilmesine kadar 6 ayda bir, TSY elde edilmesini takiben 12 ayda bir (düzenli moleküler izlem yapılamıyorsa), tedaviye yanıtızsızlık, primer veya sekonder direnç durumunda, açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni olması halinde her zaman yapılmalıdır.

### **Moleküler Yanıt[18]**

- Majör moleküler yanıt (MMY, MY<sup>3.0</sup> veya daha derin yanıt):

BCR-ABL1/ABL1 oranının uluslararası ölçeğe (international scale,IS) göre  $\leq$  % 0,1 olması

- MY<sup>4.0</sup> aşağıdakilerden biridir;

(8) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre  $<$ %0.01

(ii) Tespit edilemeyen hastalık, Cdna>10.000 ABL1 kopya

- MY<sup>4.5</sup> aşağıdakilerden biridir;

(8) Tespit edilebilen hastalık, BCR-ABL1 uluslararası ölçeğe göre  $<$ %0.0032

(ii) Tespit edilemeyen hastalık, Cdna>32.000 ABL1 kopya

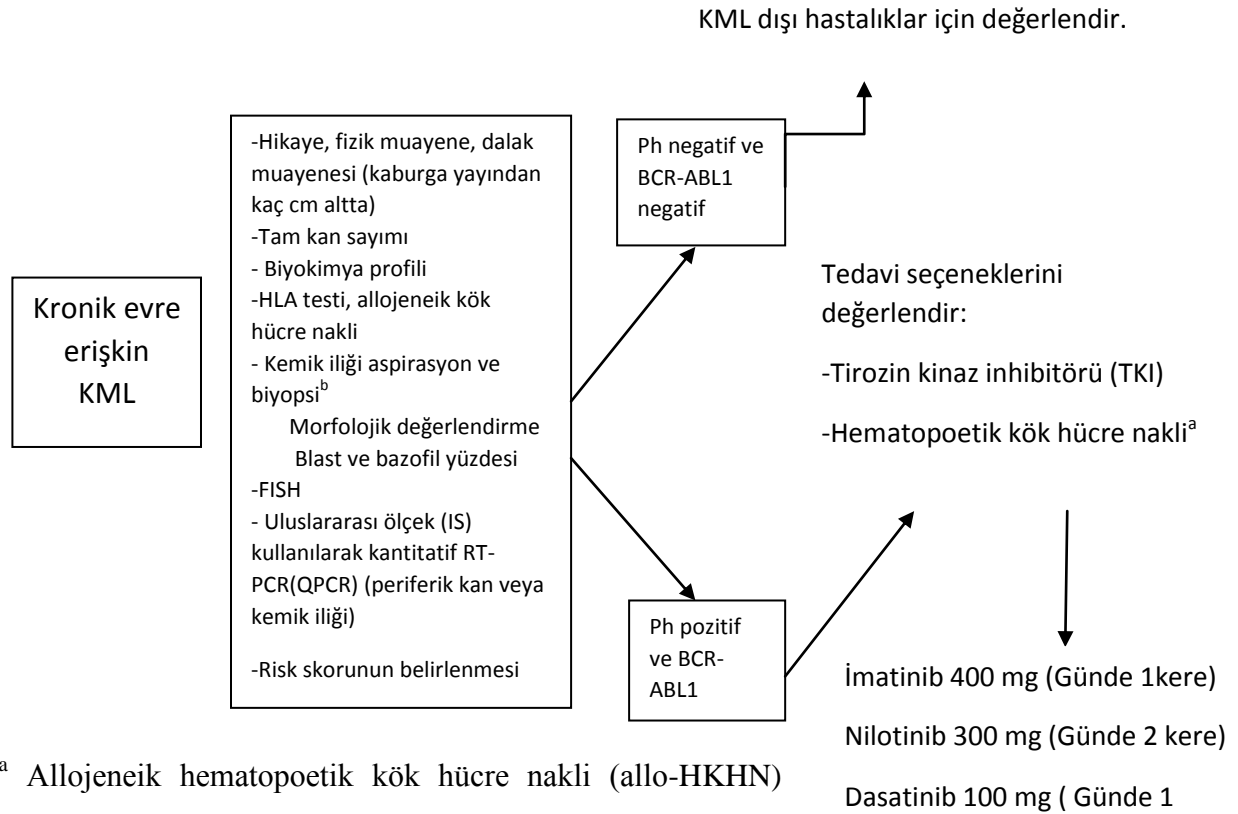
- Tam moleküler yanıt (TMY) (moleküler olarak tespit edilemeyen lösemi) revers-transkriptaz PCR(RT-PCR) veya “nested” PCR yöntemi kullanıldığında BCR-ABL1 saptanmaması durumudur.

RT-QPCR ile moleküler izlem: MMY (MY3.0 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.

## TEDAVİ

### Şema 1. KML’de primer tedavi yaklaşımı algoritması

(National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberi)



<sup>a</sup> Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) endikasyonu ve sonuçları yaş, donör tipi ve nakil merkezine göre değişebilmektedir.

<sup>b</sup> Başlangıçta kemik iliği biyopsisi sadece morfolojik inceleme için değil, periferik kan FISH’de tespit edilemeyen kromozomal anomalilerin tespiti için de gereklidir.

## **Kronik Evre KML'de Tedavi**

Kronik faz kronik miyeloid lösemide hem ELN (European Leukemia Network) hem de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rehberleri tedavi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile başlanmasını önermektedir. ELN rehberleri yeni tanı tüm kronik faz KML hastalarına imatinib 400/gün önermektedir. Başlangıç imatinib tedavisi ile suboptimal yanıt edilen ya da intolerans görülen hastalara dasatinib veya nilotinib tavsiye edilmektedir. İmatinib ile suboptimal yanıt elde edilen hastalarda, klinisyen imatinibi aynı ya da yüksek dozdan devam edebilir ya da yeni bir TKI'ye geçebilir. Başlangıç imatinib tedavisi başarısız olması halinde rehber dasatinib ya da nilotinibe geçmeyi önermektedir. Akselere veya akut faza ilerlemiş olan KML hastaları veya T315I mutasyonu taşıyan hastalar allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) adaydır[19].

Mutasyon analizi için öneriler zaman içerisinde değişmektedir. NCCN rehberi ;

- KML akselere veya akut faza ilerlerse,
- Yetersiz başlangıç yanıt; tam hematolojik yanıt 3 ayda, minimal sitogenetik yanıt 6. Ayda veya 12. Ayda olarak tanımlanır
- Yanıt kaybı olması (örneğin hematolojik veya sitogenetik relaps veya BCR-ABL1 transkript seviyesinde 1-log artış ve majör moleküler yanıt kaybı)[20]

ELN rehberleri mutasyon analizinin suboptimal yanıt veya tedavi başarısızlığı olan hastalarda bir TKI'den diğerine geçmeden önce yapılmasını önermektedir [18]. Bu rehberler imatinib alan kronik faz KML hastalarında suboptimal yanıt veya ELN kriterlerine göre tedavi başarısızlığı olan hastalarda genetik mutasyon analizi yapılmasını önermektedir. İmatinib dirençli ikinci kuşak TKI alan hastalarda ELN kriterlerine göre hematolojik veya sitogenetik başarısızlık olması halinde mutasyon analizi yapılmalıdır[21].

Erişkin Hematolojik Hastalıklar İtalyan Grubu [Italian Group for Adult Hematologic Diseases (GIMEMA)] KML'de ELN ve NCCN önerilerinin geçerliliğini değerlendirdiğinde, genetik mutasyonların sitogenetik suboptimal yanıt olanlarda, moleküler suboptimal yanıt olanlara göre daha sıklıkla bakıldığı görülmüştür. Ayrıca majör moleküler yanıt kaybına neden olmayan BCR-ABL1 transkript artışı, mutasyon analizi

yapmak için yeteri kadar kaygılandırıcı olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ikinci kuşak tedavi olarak dasatinib veya nilotinibe yanıt tanımı hala kesinleşmemiş olmakla birlikte tedaviye suboptimal yanıt verenler veya yanıtı olmayanlarda sıklıkla mutasyonlar mevcuttur[21].

NCCN rehberleri imatinib, dasatinib veya nilotinibi yeni tanı kronik faz KML hastalarında başlangıç tedavi olarak önermektedir[20]. Kontrol basamaklarında optimal yanıt sağlanamayan hastalarda tedavi seçenekleri; imatinib dozunu arttırmak, alternatif TKI'ye geçmek, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) yapmak veya hastayı klinik çalışmalara dahil etmektir. T315I mutasyonu ve diğer dirençli gen mutasyonlarına sahip hastalarda klinik çalışmalara dahil etmek ya da allojeneik kök hücre nakli yapmak (TKI tedavisine yanıtı göre) uygun seçeneklerdir. T325I mutasyonu şu anda onaylı tüm TKI'lere dirençlidir. NCCN rehberleri ayrıca bu üç ajanla ortaya çıkan toksisitelerin yönetimi ve destek tedaviler ile ilgilide ayrıntılı olarak öneriler vermektedir.[20] Dikkatli tedavi yönetimi yan etkileri azaltılmasını ve tedavinin yarıda kesilmesinin engellenmesini sağlar.

**Tablo 3. Birinci kuşak TKI tedavisine yanıt tanımları[18]**

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

THY, tam hematolojik yanıt ;TSY, tam sitogenetik yanıt; KKA/Ph+, Ph+ hücrelerde klonal kromozomal anomali; Ph- hücrelerde klonal kromozomal anomali; THY, tam hematolojik yanıt, TSY, tam sitogenetik yanıt; MMY, major moleküler yanıt

Yeni tanı kronik evre KML hastalarında herhangi bir TKI tedavisi başlanması sonrasında, 3. Ayda BCR-ABL1 $\leq$ %10 olan hastalar ile BCR-ABL1 $>$ %10 olanlar kıyaslandığında, BCR-ABL1 $>$ %10 olmanın kötü prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Ancak tek bir BCR-ABL1 ölçümüne göre karar vermek doğru değildir 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 planlanmalıdır [22].

**Tablo 4. İkinci kuşak TKI tedavisine yanıt tanımları[23]**

	<b>Optimal</b>	<b>Uyarı</b>	<b>Yanıtız</b>
<b>Başlangıç</b>	-	THY yok veya imatinib altında THY kaybı veya Birinci kuşak TKI'ya SY olmaması veya Yüksek risk	-
<b>3. Ay</b>	BCR-ABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $<$ 65	BCR-ABL1 $\geq$ %10 ve/veya Ph+ 65-95	THY yok veya Ph+ $>$ %95 veya yeni mutasyonlar
<b>6. Ay</b>	BCRABL1 $\leq$ %10 ve/veya Ph+ $<$ %35	Ph+ 35-65	BCR-ABL1 $>$ %10 ve/veya Ph+ $>$ %65 ve/veya yeni mutasyonlar
<b>12. Ay</b>	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
<b>Tedavinin herhangi bir döneminde</b>	BCR-ABL1 $\leq$ %0.1	KKA/Ph-(-7 veya 7q-) veya BCR-ABL1 $>$ %0.1	THY veya TSY veya KSY kaybı veya yeni mutasyonlar Teyit edilmiş MMY* kaybı KKA/Ph+

Bu tanımlar dasatinib ve nilotinib ile ilgili verilere dayanmaktadır[20, 24].

MMY, BCR-ABL1  $\leq$  %0.1 = MY3.0 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

## **Kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve daha sonraki basamaklardaki tedaviler [23]**

### **Birinci basamak**

İmatinib (400 mg/gün) veya nilotinib\*\* veya dasatinib\*\*

Başlangıçta uyarı (yüksek risk, KKA/Ph+) olan hastalara ve kardeşlerine insan lökosit antijeni

(HLA) doku grubu bakılması

### **İkinci basamak, ilk TKI'ye intolerans**

İlk kuşakta denenmemiş TKI'dan herhangi biri (nilotinib veya dasatinib)

### **İkinci basamak, imatinibe yanıtız**

Dasatinib veya nilotinib veya bosutinib veya ponatinib

Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması

### **İkinci kuşak, nilotinibe yanıtız\*\***

Dasatinib veya bosutinib veya ponatinib

Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bakılması; akraba dışı kök hücre vericisi

ara ve allo-HKHN düşünülmesi

### **İkinci kuşak, dasatinibe yanıtız\*\***

Nilotinib veya bosutinib veya ponatinib

Hasta ve kardeşlerine HLA doku grubu bak; akraba dışı kök hücre vericisi

aranması ve allo-HKHN düşünülmesi

### **Üçüncü kuşak, 2 TKI'ye yanıtız ve/veya intolerans**

Kalan TKI lardan 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 düşünülmesi

**\*\*Randomize karşılaştırmalı çalışmalarda nilotinib (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials - ENESTnd) ve dasatinib (Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients - DASISION)’in kronik evrede ilk seçenek tedavide imatinib’e göre daha erken ve daha yüksek oranda sitogenetik ve moleküler yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir[25, 26]. Bu verilerin ardından kronik evrede ilk seçenek tedavi için ruhsatlandırıldıkları ülkelerde nilotinib 2x300 mg/gün, dasatinib ise 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlk seçenek tedavide ülkemizde de ruhsatlanmış olmalarına rağmen henüz geri ödeme almamışlardır.**

Bosutinib ve ponatinib henüz ülkemizde ruhsatlanmamışlardır.

Not-1: Kronik evrede (ikinci basamak) dasatinib dozu 100 mg/gün, nilotinib dozu 2 x 400 mg/gün’dür. Blastik evrede nilotinib kullanım endikasyonu yoktur. Hızlanmış ve blastik evrede dasatinib dozu 140 mg/gün’dür[27, 28]

Not-2: Dasatinib ve nilotinibi kaldıramayan hastalarda hastaya göre allo-HKHN, hidroksiüre, interferon, sitozin arabinozid tercih edilebilir.(Türk Hematoloji Derneği önerisi)

Günümüzde herhangi bir TKI tedavisine yanıtı olan bir KML hastasında, yanıt devam ettiği sürece mevcut tedavinin uygun dozda sürdürülmesi önerilmektedir. MY<sup>4.5</sup> veya daha derin yanıt elde edilmiş olan hastalarda imatinib tedavisi kesildiğinde, takipte (1-4 yıl) hastaların yaklaşık %40’ının mevcut yanıtlarını korudukları gösterilmiştir[29, 30]. TKI tedavisinin sürdürülmesinin mümkün olmadığı

durumlarda (örn. Gebelik), eğer hasta en az 2 yıl süre ile optimal yanıtla ise, TKI tedavisine ara vermek mümkündür, ancak ara verme süresince yakın ve etkin moleküler takip önerilmektedir[23].

**Tablo 5. Hızlanmış Evre ve Blastik Evre KML’de tedavi [23]**

<b>TKI kullanmamış yeni tanı hızlanmış evre veya blastik evre hastalar</b>	-İmatinib 600-800 mg/günveya -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.
<b>Kronik evreden hızlanmış evre ve blastik evreye ilerleyen daha önce TKI kullanmış hastalar</b>	-Progresyondan önce kullanılmamış herhangi bir TKI (ponatinib; T315I mutasyonu varsa) ardından tüm hastalarda allo-HKHN -Hastaları allo-HKHN’ye hazırlamak için sıklıkla kemoterapi gereklidir*.

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

**Kronik miyeloid lösemide allogeneik hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları (allo-HKHN) [18, 31]**

- 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 (European Group for Blood and Marrow Transplantation) risk skoruna ve 2. Kuşak TKI tedavisine yanıt durumuna göre planlanır.
- İmatinibe yanıtız ve 2. Kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olmayan hastalarda; 2. Kuşak TKI başlanmalı,



- Bu olgular arasında :

1) EBMT skoru 0-5 ve 2. Kuşak TKI tedavisi sırasında; yanıtızlık, yetersiz yanıt veya 2. Kuşak TKI'lerine intolerans varsa allo-HKHN en uygun seçenektir.

2) Ek kromozom anomalisi, imatinib ile en azından minör SY elde edilememiş olması, tanıda Sokal risk skoru yüksekliği, imatinibe hematolojik yanıt kaybı varlığında ikinci kuşak TKI yanıt olasılığı düşük olacağından bu olguların ilk 3 ve 6. Aydaki sitogenetik yanıtları açısından yakından izlenmesi ve gereğinde allo-HKHN'ye yönlendirilmeleri önerilir.

- İmatinibe yanıtız ve 2. Kuşak TKI tedavisine dirençli ABL mutasyonu olan hastalar doğrudan allo-HKHN'e yönlendirilir.
- Tanı sırasında hızlanmış/blastik evredeki veya imatinib veya 2. Kuşak TKI tedavisi sırasında hızlanmış/blastik evreye ilerleyen olgular EBMT skoruna bakılmaksızın allo-HKHN'ye yönlendirilmelidir.
- Tanıda ileri evrede olan hastalar en erken dönemde allo-HKHN'e yönlendirilmelidir. Allo-HKHN hazırlığı sırasında imatinib veya yoğun tedavi± imatinib verilebilir ve en iyi yanıt elde edilmesinden hemen sonra allo-HKHN'ye yönlendirilebilirler.

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 6. Kronik miyeloid lösemide allogeneik hematopoetik kök hücre nakli EBMT risk skoru[32]**

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

## **KML’de interferon kullanımı**

İnterferon(IFN) bazlı tedaviler tirozin kinaz inhibitörlerinin bulunmasından önce kronik evre KML’de altın standart olarak kabul edilmekteydi[33]. Yapılan uluslararası bir randomize kontrollü çalışmada günde 400 mg imatinible interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) ve düşük doz sitarabin kombinasyonunu kıyaslayarak, imatinibin daha iyi tolere edildiğini göstermiştir[34, 35]. Ayrıca imatinible IFN’ye göre tam hematolojik yanıt ve tam sitogenetik yanıt elde edilme oranları daha yüksek, dolayısıyla progresyonsuz sağkalım daha uzun bulunmuştur[35]. Ayrıca geçmişte IFN endikasyonu olup kullanan hastalarla imatinib kullananlar kıyaslandığında imatinible belirgin sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bundan dolayı imatinib kronik evre KML hastalarında ilk basamak tedavi olarak kabul edilmiştir[36]. İkinci kuşak TKI’lerinin gelişi, bunların moleküler yanıtta belirgin iyileşme sağladığı ve hastalık progresyonun oranlarını azalttığı gösterilmesine rağmen, imatinib hala kronik evre KML hastalarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

İmatinible sonuçları iyileştirmek amacıyla farklı gruplar imatinible pegile interferon  $\alpha$ -2a (PEG-IFN- $\alpha$ -2a) veya pegile interferon  $\alpha$ -2b (PEG-IFN- $\alpha$ -2b) kombinasyonlarını araştırmıştır[37-39]. Bu çalışmalar sitogenetik yanıtı sonlanım noktası olarak kabul etmiştir. 400 mg/gün imatinibin sitogenetik yanıtı oldukça yüksek oranda olması nedeniyle kombinasyon tedavilerinin imatinibe üstünlüğünü göstermek oldukça zordur. PEG-IFN, KML’de Philadelphia kromozom pozitivitesinde belirgin azalma sağlayan ilk biyolojik ajandır.40-Kd dallı polietilen glikol molekülünün interferonla konjugasyonu sonucu oluşan PEG-IFN molekülünün daha kolay tolere edilmesi, daha uzun süreli emilim ve daha uzun yarı ömür, bundan dolayı haftada tek doz uygulama şeması gibi avantajları mevcuttur[40]. Henüz sonlanmamış olan Faz 3 STI571 randomize kontrollü çalışması (SPIRIT) 400 mg/gün imatinible, yüksek doz imatinib, imatinib PEG-IFN- $\alpha$ -2a ve sitarabin kombinasyonunu kıyaslamaktadır.

PEG-IFN- $\alpha$  ile kombinasyonstratejilerindeki en uygun doz henüz net değildir. Fransız SPIRIT çalışmasında 90 $\mu$ g/hafta doz ile toksisite nedeniyle ciddi oranda tedavinin yarıda kesilmesi söz konusu olmuştur. Faz 2 italyan çalışması GIMEMA tek kollu çalışma, PEG-IFN- $\alpha$ -2b’nin 50  $\mu$ g/hafta, 100  $\mu$ g/hafta ve 150  $\mu$ g/hafta dozlarının imatinible

kombinasyonunu incelemeyi hedeflemiştir, ancak çalışmadan yer alan 76 hastanın 12 ayda yaklaşık %60'ı yarıda bırakmıştır, bu çalışmada ortalama doz 33 µg/hafta olarak tespit edilmiştir[38]. Bundan dolayı bir diğer çalışma 400 mg/gün imatinibe başlangıç dozu 45 µg/hafta olmak üzere PEG-IFN-α eklenmesinin hem daha az toksik hem de yüksek PEG-IFN ile başlanması kadar etkili olduğunu göstermiştir. [41]

Bir İskandinav çalışmasında 400 mg/gün imatinible komplet hematolojik yanıt sağlandıktan sonra hastalar imatinib+PEG-IFN-α-2b (n:556 hasta) ile sadece imatinib alan (n:556 hasta) gruplara randomize edilmiş[39]. Çalışmada hastalarda 3-4 dercesinde nötropeni gelişmesi nedeniyle planlanan doz 50µg/hafta'dan 30µg/haftaya düşülmüştür. Hastaların tolere edip edememesine göre doz tekar 50µg/hafta'ya çıkılmış ya da 15 µg/hafta'ya düşülmüştür. PEG-IFN-α-2b tedavisi hastaların %61'inde 38 haftadan önce kalıcı olarak sonlandırılmıştır. Tedavisi kesilmeyen 22 hastanın median dozu 42µg/hafta'dır.

SPIRIT çalışmasında PEG-IFN-α kullanma süresinin MMY elde edilme oranını etkilediği belirtilmiştir. 4 haftadan daha kısa süreyle PEG-IFN-α-2a ile tedavi edilen hastalarda MMY oranı %48'ken, 12 aydan uzun tedavi edilenlerde ise %82'dir. İskandinav çalışmasında da aynı şekilde PEG-IFN-α-2b'nin 12 haftadan kısa uygulanmasıyla %67, 12 haftadan uzun kullanılmasıyla %91 MMY oranları elde edilmiştir[39]. 45 µg/hafta PEG-IFN-α-2a uygulamasının 90µg/hafta dozuna göre hem daha uzun kullanılabilirdiği hem de aynı oranda MMY sağladığı gösterilmiştir[41].

Yapılan çalışmalarda imatinibin PEG-IFN-α ile kombinasyonun moleküler yanıtı tek başına imatinibe göre arttırdığı, ancak bu kombinasyonun en sık yarıda kesilme nedeninin toksisite olduğu gösterilmiştir. 45 µg/hafta gibi düşük doz PEG-IFN-α ile kombinasyonların ise tedaviye uyum süresini uzattığı ve antitümör etkinliği de muhafaza ettiği gösterilmiştir[37].

Sonuç olarak 4 farklı Avrupa çalışma grubunun yayınlarında imatinib tedavisine PEG-IFN-α eklenmesinin KML hastalarının tedavisine ek katkıda bulunduğu tespit edilmiştir[37-39, 42].

## 2.1.2. BCR-ABL1 NEGATİF MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER (BCR-ABL1 NEGATİF MPN)

BCR-ABL1 negatif MPN polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibrozis (PMF) ve prefibrotik PMF olarak sınıflandırılır[43], bu hastalıklar tek tek Janus kinaz (JAK2), kalretikülin (CALR) veya miyeloproliferatif lösemi virüs onkogen (MPL) mutasyonları ile kök hücre klonal proliferasyonu ile karakterize hastalıklardır[44, 45].

Hemen hemen tüm PV hastalarında %96 'sında ekzon 14 (*JAK2V617F*) ve %3'ünde *JAK2* ekzon 12 olmak üzere *JAK2*(9p24)mutasyonu mevcuttur [46, 47]. *JAK2V617F* ET ve PMF'de (prefibrotik PMF de dahil) de sırasıyla %55 ve %65 oranlarında görülür[44]. *JAK2* ekzon 12 mutasyonu ET ve PMF'de nadirdir[48]. *CALR* (*19p13.2*) mutasyonu PV'de nadirdir[49], ancak PMF hastalarında %25-35, ET hastalarında%15-24 sıklıkta görülür[50, 51]. *CALR* multifonksiyonel  $Ca^{+2}$  bağlayıcı protein şaperonudur, çoğunlukla endoplazmik retikulum üzerinde lokalizedir. *MPL*(*1p34*) mutasyonu ET hastalarının %4'ünde, PMF hastalarının %8'inde, PV'de ise nadiren görülür[47]. Ekzon 10'daki *MPL* mutasyon kümesi en sık *MPLW515L/K'*dır[52]. *MPLS505N* hem kalıtsal (herediter trombositemi) hem de somatik (ET) mutasyon olarak görülebilir[53]. Herediter trombositozda kalıtsal *JAK2* mutasyonu (*JAK2V617I*) olduğu ve bunun vasküler olaylarla ilişkili olduğu, ancak fibrotik/lösemik progresyonla ilişkili olmadığı gösterilmiştir[54]. Hem *JAK2V617F* hem de *MPL* mutasyonu seyrek olarak diğer miyeloid malinitelerde görülebilir[44]. Aksine *TET2*, *IDH*, *ASXL1* veya *DNMT3A* gibi diğer mutasyonlar PV ve ET'de nadir olarak görülebilir[55, 56] .

PV ve ET'de *JAK2V617F* varlığı veya artmış allel yükünün sağkalım veya lösemik transformasyonla ilişkisi görülmemiştir[57, 58]. ET'de *JAK2V617F* varlığı artmış arteryel tromboz riski ve azalmış post-ET MF riski ile ilişkilidir[58, 59]. PV'de yüksek *JAK2V617F* mutant allel yükü kaşıntı ve fibrotik transformasyon ile ilişkilidir[57]. Genel olarak *JAK2V617F* kümeleri ileri yaş, yüksek hemoglobin değerleri, lökosit ve düşük trombosit sayısı ile ilişkilidir[47]. *JAK2* ekzon 12 mutasyonu olan hastalar genellikle eritroid miyelopoez hakim, subnormal serum eritropoetin seviyesi olan ve tanıda daha genç yaşta olan hastalardır ve prognostik olarak *JAK2V617F* mutasyonu olanlarla benzerdir[60]. ET'de mutant *CALR* ( *JAK2*'ye göre) daha genç yaş, erkek cinsiyet, yüksek trombosit sayısı, düşük hemoglobin seviyesi, düşük lökosit sayısı ve daha düşük trombotik olay

insidansı ile ilişkilidir[50]. Tip 2 CALR mutasyonu tip 1'e kıyasla daha yüksek trombosit sayısı ile ilişkilidir[61]. PMF'de CALR mutant hastalar daha genç, daha yüksek trombosit sayısı olan, daha iyi risk profilli, daha az sıklıkta anemi, lökostoza ve splisozom mutasyonu olan hastalardır[62]. MPL mutasyonları da ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük hemoglobin düzeyi ve yüksek trombosit sayısı ile ilişkilidir, sağkalım ve lösemik transformasyon ile ilişkisi gösterilmemiştir[53, 63].

### 2.1.2.1. POLİSİTEMİA VERA (PV)

#### EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Polisitemia vera (PV) başta eritrositler olmak üzere her üç hematopoietik hücre serisinin aşırı üretimi ile karakterize, akkiz bir miyeloproliferatif neoplazidir. Hastalığa neden olan mutant hematopoetik kök hücre zamanla baskın miyeloid öncül hücre haline gelmektedir. Kırmızı hücre kitlesindeki belirgin artış ile karakterize hastalık ortaya çıkmaktadır. Ancak kırmızı hücre kitlesindeki artış tek başına PV tanısı için yeterli değildir, çünkü bu bulgu kronik hipoksi ile ilişkili olan birçok durum ve nadiren de eritropoetin (EPO) salgılayan tümörlerin varlığı gibi birçok sekonder eritrositoz durumunda da ortaya çıkar[1].

PV olgularının kemik iliği örneklerinden elde edilen kolonilerde normal EPOduyarlılığı olan 'burst forming unit-eritroid' (BFU-E) kolonilerinin yanı sıra EPOmaksızın çoğalabilen koloniler olduğu da tanımlanmıştır. Bununla birlikte PV olgularında trombositlerde trombopoetin (TPO) reseptör seviyesinde azalma, Bcl-x (bir apoptoz inhibitörü) regülasyon bozukluğu, eritrosit öncüllerinde (BFU-E, 'colony forming unit-eritroid' (CFU-E)) protein tirozinfosfataz ekspresyonu artışı, periferik kan granulositlerinde polistemia rubra vera (PRV)-1 geni aşırı ekspresyonu, 9p kromozomunda heterozigosite kaybı gibi anormallikler de gösterilmiştir. [64, 65].

BCR-ABL negatif kronik MPN'lerde JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanması PV patogenezi açısından önemli bir basamaktır [1]. Hastalığın progresyonu ile kemik iliğinde gözlenen fibroblast birikimi ve fibrizis ise anormal klonun bir parçası olmayıp, muhtemelen çoğalan megakaryositlerin ürettiği "trombosit derived fibroblast growth faktör (PDGF)" etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır[1].

Populasyo bazlı epidemiyolojik alışmalar PV insidansını 2.3/100000 olarak tespit etmiştir[66]. Median tanı yaşı yaklaşık 60 ‘tır ve erkeklerde daha sık görülür (1.2:1)[67]. Hastaların yaklaşık %7’si 40 yaşından önce tanı alır ve nadiren de çocukluk çağında tanı konulabilir [68]Ortalama yaşam beklentisi tedavi edilmeyen olgularda 6-18 ay, tedavi ile 11-15 yıl olarak saptanmıştır [69].

## **TANI**

PV tanısı Dünya Sağlık rgt (DSÖ) kriterlerine göre, klinik ve laboratuvar özelliklerin incelenmesiyle konulur.

DSÖ Polisitemia vera Tanı Kriterleri (2008)[70] (Türk Hematoloji Derneği Rehberi’nden alınmıştır)

Tanı için 2 majör ve 1 minör veya iki minör kriterle beraber birinci majör kriterin varlığı gerekir.

### **Majör Kriterler**

1. Hemoglobinin erkek için >18,5 gr/dl, kadını için >16,5 gr/dl veya eritrosit kütlesinin artışının diğer bulguları\*
2. JAK2 v617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu gibi diğer fonksiyonel olarak benzer mutasyonların varlığı

### **Minör Kriterler**

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

\*Yaş, cinsiyet, yaşanan yerdeki yükseltiye göre belirlenmiş referans aralığının 99 persentil üzerindeki hemoglobin veya hematokrit değeri. Kişiye zel bazal hemoglobin değerinde, demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, en az 2 gr/dl düzeyinde, belgelenmiş ve devamlılık gösteren bir artışın varlığında, erkekte 17 gr/dl, kadında 15 gr/dl

hemoglobin değeri. Eritrosit kütesinin öngörülen normal ortalama değerinden % 25'den daha fazla artışı.

NOT: Polisitemia vera (PV) düşündüren bulguların (suyla temasla tetiklenen –akuajenik-kaşıntı, eritromelalji, atipik yerleşimli tromboz veya juvenil tromboz, splenomegali, trombositoz ve/veya lökositoz) varlığında DSÖ PV sınıflandırmasındaki birinci majör kriter yokluğu durumunda da PV araştırılmalıdır[71] . Prodromal MPN'lere DSÖ 2008 kriterleri ile tanı konulamayabilir[72].

### **Maskeli PV ve tanı kriterleri revizyonu**

2008 kriterlerined bahsedildiği gibi PV tanısı için eritrosit kitlesini gösteren hemoglobin (Hb) ya da hematokrit (Hct) gibi bir marker gereklidir. Ancak birçok eritrosit kitlesinde artış olan hastanın Hb değeri artmış değildir[73]. Bir kohort çalışması JAK2 mutasyonu olan ve kemik iliği PV morfolojisi gösteren 397 hasta göstermiştir, bu grubun %35'inde Hb değeri DSÖ kriterlerini karşılayacak kadar yükselmemiştir[74]. Bu nedenle PV tanısı alamayan kayda değer bir hasta grubu geride kalmaktadır. Bu hastalara maskeli PV olarak adlandırılmıştır. Maskeli PV grubuna yapılan ileri analizlerde aşikar PV'ye göre sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir[75]. Ancak aksine iki grup arasında sağkalım farkı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[76]. Daha düşük sağkalım bulunmasının nedeni net olmamakla birlikte, bu grubun hematokritinin yeteri kadar düşürülmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Maskeli PV grubunun demir eksikliği olup olmadığı ya da buna dikkat etmenin tanıyı hızlandırdığı, kolaylaştırıp kolaylaştırmayacağı net bilinmemektedir.

Bu yüzden JAK2 mutasyonu pozitif ET ile maskeli PV'yi ayırmak için kadınlarda hemoglobin seviyesi 16 gr/dl hematokrit %48, erkeklerde ise sırasıyla 16.5 gr/dl, %49 optimal üst sınır olarak kabul edilebilir[75]. Hemoglobin ve hematokrit sınırının bu şekilde düşürülmesi PV tanısındaki ilk majör kriterin sağlanmasını kolaylaştırır ve tedavi yönünde de fayda sağlar. Çünkü PV ve JAK2 pozitif ET'de sınırda artmış hematokrit değerlerinin (%45-50) trombotik komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir[77]. Dolayısıyla DSÖ kriterleri kemik iliği morfolojisi ve daha düşük hemoglobin seviyesi majör kriterlere girerek revize edilmiştir.[78]

DSÖ 2014 sınıflamasına göre PV tanı kriterleri[79]

Tanı için 3 major kriter ya da ilk 2 major kriter ve minör kriter gereklidir.

Major kriterler:

8. Hemoglobin erkek için >16,5 gr/dl, kadın için >16 gr/dl veya hematokrit erkek için >%49, kadın için > %48 veya eritrosit kütlesi artışının diğer bulguları
1. Kemik iliğinin yaşa göre hiperselüler olması ve her üç seride miyeloproliferasyon ve pleomorfik matür megakaryositler (farklı boyutlarda)
2. JAK2 mutasyon varlığı

Minör kriter:

Normal referans aralığının altında serum eritropoetin düzeyi

### **Polisitemi ayırıcı tanısı**

Konvansiyonel terminolojide polisitemi, kırmızı kan hücre kitlesindeki artış anlamına gelir. Gerçek ve yalancı polisitemi söz konusu olabilir. Gerçek polisitemi kırmızı kan hücresi kitlesinde klonal ya da klonal olmayan genellikle de EPO ilişkili artış anlamındadır. Yalancı polisitemi ise, plazma volumu azalması (rölatif polisitemi) ya da artmış hemoglobin / hematokrit değerinin, 95. yüzdeline referans aralığını aşan, üst sınırdaki normal değerleri değerlendirememesinden kaynaklanan hatalı sonuçlar olabilir. Maskeli polisitemi ise, aşık polisiteminin aksine gerçek eritrosit kitle artışının plazma artışı nedeniyle normal hemoglobin/hematokrit değerleriyle maskelenmesi anlamına gelir[80].

EPOR aktive eden gen mutasyonu, sinyal dönüşümünde daha etkili olan C-terminal reseptörün regülatör fosfatazlar tarafından güçlendirilmesindeki defekt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir[81]. Serum EPO düzeyi bu hastalarda genellikle düşüktür. Ancak EPOR mutasyonu otozomal dominant konjenital polisitemilerin çoğunda gösterilememiştir[82]. Serum EPO düzeyi böbrek transplantasyonu sonrası eritrositozda (PRTE) yüksek veya normaldir. PRTE patogeneğinde eritroid progenitör hücrelerin EPO hipersensitivitesi söz konusudur[83].



**Tablo 7. Polisitemi sınıflaması[1]**

<b>Yalancı polisitemi</b> Rölatif polisitemi Yüksek-normal değerler
<b>Gerçek polisitemi</b> <b>1.Polsitemia vera</b> <b>2.Sekonder polisitemi</b> <b>EPO ilişkili</b> <b>-Hipoksiyle indüklenen</b> Santral hipoksik süreçler Kronik akciğer hastalıkları Sağdan sola kardiyopulmoner vasküler şantlar Yüksek rakımlı yerde yaşamak Karbonmonoksit zehirlenmesi Sigara içici polisitemisi (uzun süre karbonmonoksit maruziyeti) Hipoventilasyon sendromları (örneğin uyku apnesi) Periferel hipoksik süreçler Lokelize Renal arter stenozu Diffüz Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopati (konjenital, otozomal dominant) 2,3 difosfoglliserat mutaz eksikliği (konjenital,otozomal resesif) <b>-Hipoksiden bağımsız (patolojik Epo üretimi)</b> Malign tümörler Hepatoselüler karsinom Renal hücreli karsinom

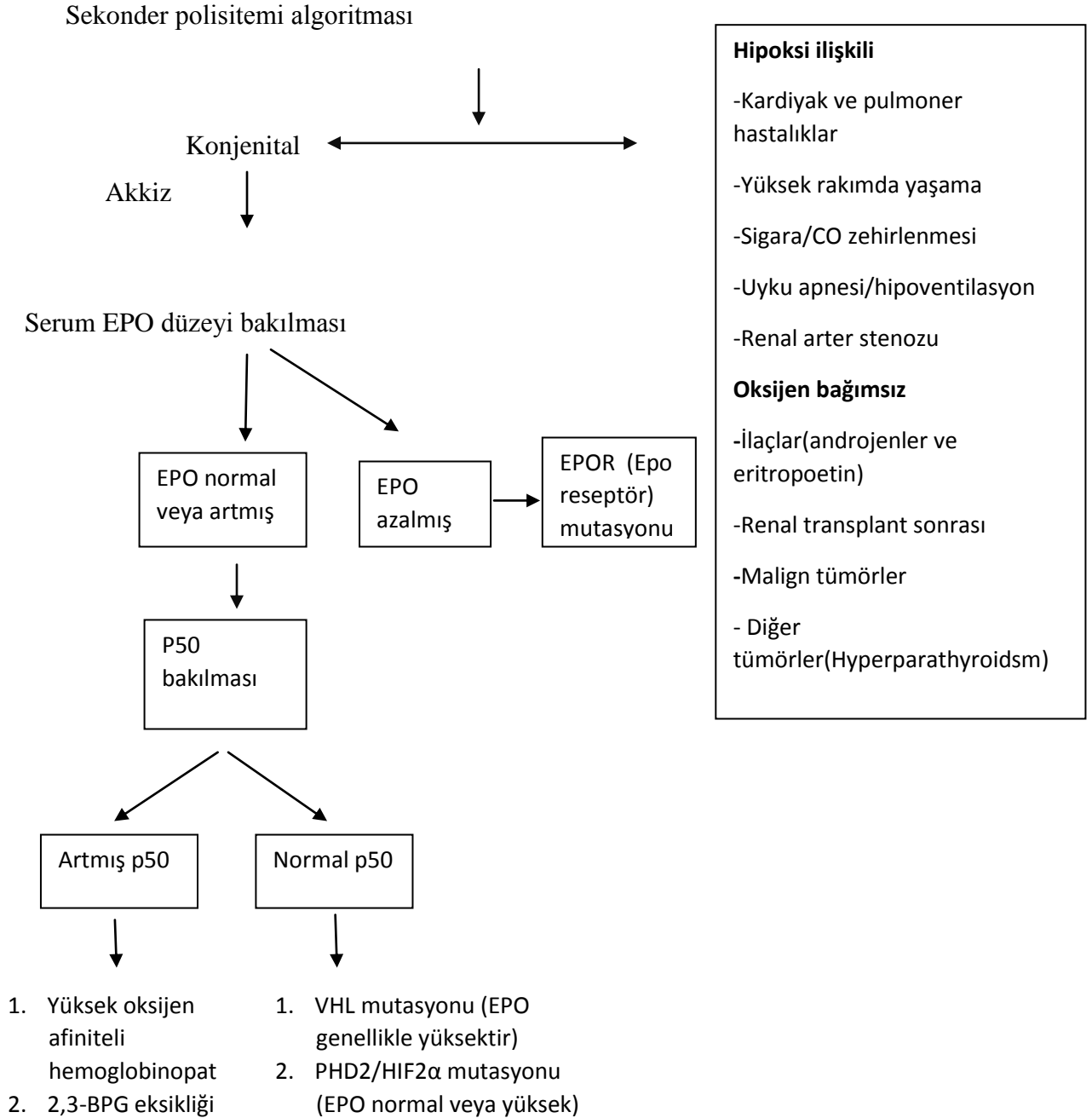
**Tablo 7. Polisitemi sınıflaması(devamı)[1]**

Serebellar hemanjioblastom
Paratiroid karsinom
Malign olmayan durumlar
Uterin leiomyomlar
Renal kistler (polikistik böbrek hastalıkları)
Meningiom
Epo üretim için ayar noktası anomalileri (konjenital)
Chuvash polisitemisi (konjenital anormal oksijen homeostazı)
<b>-Eritropoetin reseptör (EPOR) bağımlı</b>
EPOR aktive eden mutasyon
Otozomal dominant konjenital polisitemilerin bazıları
<b>-İlaç ilişkili</b>
EPO doping kullanımı
Androjen preparatlarıyla tedavi
<b>- Bilinmeyen mekanizma</b>
Otozomal dominant konjenital polisitemilerin çoğu
Otozomal resesif konjenital polisitemilerin bazı formları
Post-renal eritrositoz

Eritrositoz ayırıcı tanısında; *JAK2V617F* tespiti PV'yi diğer artmış hematokrit nedenlerinden ayırmada yüksek duyarlılık(%97), neredeyse %100 özgünlüğe sahiptir[84, 85], mutasyon testinin yanlış pozitif ya da negatiflik ihtimaline karşın eş zamanlı bakılan serum eritropoetin ölçümü ( PV hastalarının %85'inden fazlasında normalin altındadır) ile etkili şekilde tanı netleştirilir[86]. *JAK2V617F* yokluğunda normalin altında serum Epo

düzeyi olması JAK2 ekzon 12 mutasyon analizi yapmayı gerektirir ki *JAK2V617F* negatif PV hastalarının %3'ünde görülür[46].

## Şema 2. Sekonder polisitemi tanı algoritması[78]



## **TEDAVİ**

### **PV'de tedavi amaçları**

PV'nin doğal seyirinde sağkalım genellikle genel popülasyona göre az olmakla birlikte, kıyaslanabilir uzunluktadır[87]. Ancak PV'li hastalarda komplikasyonlar morbidite ve yaşam beklentisinde azalmaya yol açar. Danimarkalı bir grup PV hastasında yapılan tarihi bir retrospektif çalışmada tedavi almayan, flebotomi yapılmayan hastaların sadece %50'si 18. Ayda sağ kalabildiği ölümlerin ana nedeninin ise tromboz olduğu gösterilmişti[88]. Sağkalımı uzun olanlarda ise yaşam beklentisini kısaltan olayların miyelofibrozis ve akut lösemi olduğu gösterilmiştir[89].

PV tedavisinde amaç, komplikasyonları azaltmak, böylece sağkalımı iyileştirmektir. Tromboembolik olaylar major morbidite ve mortalite nedenidir, tedavinin amacı da bunları önlemektir. Miyelofibrozis ve akut lösemiye ilerlemenin önlenmesi veya hastalığın ilerlemesine neden olabilecek tedavilerden kaçınmak da hedeftir[90]. Ayrıca bazı PV hastalarında aşırı trombositoz (trombosit  $1000 \times 10^9/L$ ) durumlarında akkiz von Willebrand eksikliği ortaya çıkmaktadır ve aspirinle ilişkili kanama için risk oluşturmaktadır [91] Ayrıca geçtiğimiz dekada sadece trombotik olayların değil PV ilişkili semptomların da ek kişisel ve sosyal yük getirdiği, yaşam kalitesini bozduğu kohort çalışmalarında gösterilmiştir[92]. Bu yüzden PV'de tedavi gerekliliği 2 gruba ayrılabilir; hayatı tehdit eden durumlar ( artmış hematokrit, vasküler olaylar ve miyelofibrozis ve akut lösemiye ilerleme) ve hayatı tehdit etmeyen durumlar (konstitüsyonel semptomlar, mikrovasküler rahatsızlıklar[baş ağrısı, baş dönmesi, eritromelalji, atipik göğüs ağrısı] ve akuajenik kaşıntı).

### **Risk grupları**

Tedavi, tromboembolik olayları önlemek için hematokrit  $< 45$  (nadiren semptomatik hastalarda daha düşük hedef kullanılır) hedefleyerek flebotomi yapılması ve düşük doz aspirin kullanılmasıdır. Sitoredüktif tedavi potansiyel yan etkileri nedeniyle trombohemorajik olaylar riskinin yüksek olduğu grupta kullanılmalıdır.

PV'de risk faktörlerini tanımlamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. İleri yaş ve geçirilmiş tromboz öyküsü en bilinen risk faktörleridir ve geniş prospektif çalışmalarca da desteklenmiştir. ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera) çalışmasında yaş>65 ve daha önce geçirilmiş tromboz öyküsü olması kardiyovasküler olayların öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yüksek lökosit sayısının da daha kötü sonlanım noktasına neden olduğu, beyaz küre>15x10<sup>9</sup>/L, beyaz küre<10x10<sup>9</sup>/L kıyasla tromboz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir[93]. Beklendiği üzere sigara içenlerde arteriyel tromboz belirgin risk faktörü olarak tespit edilmiştir[94]. JAK2 pozitifliğinin trombozla ilişkisi olan çalışmalar bakıldığında ise, JAK2 mutant allel yükünün trombozla ilişkili olmadığı, ancak %50'yi aşkın allel yükünün miyelofibroze progresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur[57]. Kemik iliğinde fibrozis derecesiyle ilgili çalışmalarda ise, fibrozisin artması ile trombotik olayların azaldığı ancak miyelofibroze ilerlemenin arttığı gösterilmiştir[95]. PV risk sınıflaması iyileştirmek, netleştirmek için 1500'ü aşkın PV hastasıyla geniş uluslararası retrospektif analiz yapılmıştır[96]. Bu analizde sağkalım ve lösemik transformasyon için belirleyici faktörler belirlenmiş ve bir prognostik model oluşturulmuştur[96].

1. Yaş ≤67 ( 5 puan) , 57-66 ( 2 puan)
2. Lökosit ≥15x10<sup>9</sup>/L ( 1 puan), <15x10<sup>9</sup>/L (0 puan)
3. Daha önce venöz tromboz öyküsü ( 1 puan)

Düşük risk:0 puan

Orta risk: 1-2 puan

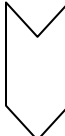
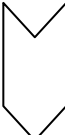
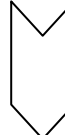



Yüksek risk≥3

Bu prognostik skorlamada yüksek riskliler belirlenerek sitedüktif tedavi planlanabilir.

BCSH (The British Committee for Standards in Haematology) rehberleri de benzer kriterlerin yanısıra, flebotomiye tolere edememe, progresif ve semptomatik splenomegali veya hastalık bulgularının ilerlediğinin semptomlarının olması (örneğin kilo kaybı, gece terlemeleri veya

trombositoz) gibi kriterleri de içerir[97]. BCSH rehberi ilk defa yüksek riskli PV kriterlerine semptomları ve splenomegaliyi dahil eden rehberdir.

### Şema 3. Polisitemia Vera'da Tedavi Algoritması[90]

<b>Tedavi yönetim</b>		Vasküler risk faktörleri ve hastalık ilişkili semptomları sorgula*
<b>Tüm hastalar</b>		Düşük doz aspirin** Hct 0.45 hedeflenerek flebotomi yapılması***
<b>Düşük riskli hastalar</b>		Sitoredüktif tedaviye gerek yok Düşük doz aspirin ve flebotomi devam edilmesi
<b>Yüksek riskli Hastalar</b>		Sitoredüktif tedavi verilmesi Uygunsa IFN – Hidroksiüre klinik çalışması
<b>İlk basamak tedaviye direnç veya intolreans</b>		Hasta faktörlerine göre ikinci basamak tedaviye geçilmesi
<b>Ağır semptom yükü</b>		Uygun tedavi kullan Sitoredüktif tedavi, başarısız olursa farklı ajana geçiş ( ruksolutinib gibi)
<b>Tüm hastalar</b>		En azından kısmi yanıt için görüntülenmesi (aralıklı flebotomi çoğu hasta için yeterli)

PV'de tedavi yönetiminin kaldırım taşları vasküler risklerin belirlenmesi ve iyileştirilmesi, semptomların tayini ve tedavi edilmesi, Hct>45 olacak şekilde flebotomi yapılmıdır ve düşük doz aspirin kullanımınıdır. Flebotomi için bu eşik değeri PV'de randomize Sitoredüktif Terapi (CYTO-PV) çalışmasında Hct<45 hedeflenen grupta daha yüksek hedefli gruba göre kardiyovasküler ölüm ve majör tromboz daha düşük oranda çıkması ile de desteklenmiştir [93].

ECLAP çalışması önerilerine dayanarak düşük doz aspirin özel kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara önerilir. Kombine ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ve ölüm riskinin aspirin alanlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir[98]. Flebotomi yapılan hastalarda demir eksikliği sorunu ortaya çıkabilir, demir replasmanı sık olmayarak kullanılır, kullanıldığında ise düşük dozda ve yakın monitorizasyonla verilmelidir. Düşük riskli hasta grubunda demir eksikliği sorunu sitoredüktif tedavi endikasyonudur.

BCSH(British Committee for Standards in Haematology) yüksek riskli hasta grubu için tedavi önerileri:[97]

1. 40 yaşından büyük hastalar için birinci basamak interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), 2. Basamak hidrosikarbamid veya anegralid.
2. 40-75 yaş arası hastalar için ilk basamak hidrosikarbamid ve ikinci basamak IFN- $\alpha$  veya anegrelid.
3. 75 yaştan büyük hastalara ilk basamakta hidrosikarbamid ve ikinci basamak<sup>32</sup>P veya intermitan düşük doz busulfan.

ELN (European LeukemiaNetwork) önerileri de benzerdir, ancak IFN- $\alpha$ 'yı ilk basamak olarak daha geniş hasta kitlesine önermektedir[99].

Tedavi hedefleri ortak konsensusla belirlenmiştir[100].

### **Polisitemia Vera yanıt kriterleri**

#### **Tam yanıt**

- A. Hastalık ilişkili belirtilerde kalıcı( en az 12 hafta) azalma ( palpable hepatosplenomegali, semptomlarda  $\geq 10$  puan iyileşme-(Myeloproliferative

Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score – Miyeloproliferatif Neoplazilerde Belirti Değerlendirme Formu Topam Belirti Puanı (MPN-SAF TSS)(halsizlik, erken doyma, abdominal rahatsızlık hissi, hareketsizlik/üşengeçlik, konsantrasyon problemleri, ellerde/ayaklarda uyuşukluk/karıncalanma,gece terlemeleri, kaşıntı, kemik ağrısı (diffüz, eklem ağrısı/artrit değil), ateş, son 6 ayda istemsiz kilo kaybı )

- B. Kalıcı (en az 12 hafta) periferik kan sayımının remisyonunda olması(flebotomi olmaksızın  $hct < \%45$ , trombosit  $\leq 400 \times 10^9/l$ , beyaz küre  $< 10 \times 10^9/l$ )
- C. Progresif hastalık olmaması ve herhangi hemorajik veya trombotik olay
- D. Kemik iliği histolojik remisyonu, yaşa uygun normoselülarite ve üç seride hiperplazinin kaybolması, retikülin fibrozis skorunun grade 1'den fazla olmaması

#### **Kısmi yanıt**

- A. Hastalık ilişkili belirtilerde kalıcı( en az 12 hafta) azalma ( palpable hepatosplenomegali, semptomlarda  $\geq 10$  puan iyileşme (MPN-SAF TSS) (halsizlik, erken doyma, abdominal rahatsızlık hissi, hareketsizlik/üşengeçlik,konsantrasyon problemleri, ellerde/ayaklarda uyuşukluk/karıncalanma,gece terlemeleri, kaşıntı, kemik ağrısı (diffüz, eklem ağrısı/artrit değil), ateş, son 6 ayda istemsiz kilo kaybı)
- B. Kalıcı (en az 12 hafta) periferik kan sayımının remisyonunda olması(flebotomi olmaksızın  $hct < \%45$ , trombosit  $\leq 400 \times 10^9/l$ , beyaz küre  $< 10 \times 10^9/l$ )
- C. Progresif hastalık olmaması ve herhangi hemorajik veya trombotik olay
- D. Kemik iliği histolojik remisyonunda olmaması, üç seride hiperplazinin devam etmesi

#### **Yanıtsızlık**

Kısmi yanıt kriterlerini karşılamayan herhangi bir yanıt durumu



## **Progresif hastalık**

Post-polisitemia vera miyelofibroze, miyelodisplastik sendrom veya akut lösemiye dönüşmesi

Tam yanıt veya kısmi yanıt için moleküler yanıt gerekli değildir. Moleküler yanıt periferik kan granülositlerinin analizini gerektirir. Tam yanıt var olan anomalinin eradike edilmesidir. Kısmi yanıt mutant allel yükü bazalde en az %20 olanlarda değerlendirilebilir. Kısmi yanıt allel yükünde  $\geq$ %50'den fazla azalma anlamına gelir.

## **İlk basamak tedavide hidroksiüre mi IFN- $\alpha$ mı?**

Polisitemia vera'da ilk basamak tedavi olarak hidroksiüre de IFN- $\alpha$  da önerilmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır. Hidroksiüre bir riboüklotid redüktaz inhibitörü olup her üç seride baskılanma sağlar. Tromboz riskini azalttığı gibi, trombosit sayısını, dalak boyutlarını ve sıklıkla artmış metabolik semptomların da düzelmesini sağlar. Hidroksiürenin yan etkileri sitopeni, gastrointestinal sistemde yan etkileri ve nadiren mukokutanöz ülserlerdir[101]. PV çalışma grubu(PVSG) ve Fransız polisitemi çalışma grubu (FPSG) tarafından flebotomi ve hidroksiüreyi kıyaslayan çalışmalar yapılmıştır ancak hidroksiüre ile IFN- $\alpha$ 'yı kıyaslayan çalışma bulunmamaktadır. Hidroksiüre tedavisinin mutajenik ve lökomojenik etkisi tartışmalıdır, tedavi alan birçok hastanın seyrinde trombotik olaylar, akut miyeloid lösemi (AML), post PV- MF gelişebilmektedir[89]. Ancak genelde hidroksiüre iyi tolere edilebilen bir tedavidir, ancak bu tedaviye direnç kötü prognozla ilişkilidir.

IFN- $\alpha$ 'un tek kollu çalışmaları trombozu azalttığını, kan sayımını kontrol ettiğini, bazı semptomları iyileştirdiğini göstermiştir[102]. Ayrıca JAK2 V617F allel yükünü de azaltabilir[103]. İnterferon tedavisi bazı belirgin toksisite nedeniyle %20-40 hastada tedavinin sonlandırılmasına, spesifik komorbiditeleri olan gruplarda kullanılmamasına neden olmaktadır. Pegile IFN- $\alpha$ 'nın PV'de faz 2 çalışmaları mevcuttur. Yapılan bir çalışmada tüm hastalarda hematolojik yanıt sağlanmış, %94.6'sında tam yanıt elde edilmiş, 7 hastada da tam moleküler yanıt elde edilmiştir[104]. Toplamda hastaların %24'ünde toksisite nedeniyle tedavi kesilmiştir. Diğer bir çalışmada PEG- IFN- $\alpha$ 'nın ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığı hastaların (PV, n:40; ET, n:39) %80'inde hematolojik yanıt,

%54'ünde moleküler yanıt elde edilmiştir. Hastaların sadece %10'unda tedavi ilişkili yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir[105]. PV tedavisinde PEG- IFN- $\alpha$  iki farklı faz 3 çalışmada test edilmektedir ve bazı hastalarda uygulanabilir seçenek olarak görülmektedir. Bir randomize açık uçlu MPH araştırma konsorsiyumu PEG-IFN- $\alpha$ -2a ile hidroksiüreyi kıyaslayan güvenlik, toksisite ve tolerabilite çalışması devam etmektedir (ClinicalTrials.gov,NCT01259856). Primer sonlanım noktası her iki çalışma kolunda hematolojik cevap oranları olarak belirlenmiştir. Diğer bir faz 3 çalışma olanPROUD-PV (ClinicalTrials.gov, NCT01949805) JAK-2-V617F yeni monopegile-IFN- $\alpha$ -2b ile hidroksiürenin etkililik ve güvenirlilik kıyaslanmasını amaçlamaktadır.

### **Hidroksiüre direnci/intoleransı**

PV hastalarının çoğu yüksek riskli ve yaşlıdır, sonuç olarak hidroksiüre kullanımında oldukça yaygındır. Deneyimli klinisyenler birçok hastanın uygun tedaviyle istenilen kan sayımı değerlerine ulaşamaması, diğer hücre serilerinde sitopenilerin gelişmesi yada intolerans nedeniyle hastaların tedaviyi bırakması gibi zorlukların farkındadır. ELN'nin MPH ile ilgilenen çalışma grubu klinik direnç ve intolerans konularında ortak kriterler oluşturmuşlardır[106]. Bu kriterler:

1. En az 2 g/gün dozda, en az 3 ay süreyle hidroksiüre kullanımından sonra:
  - Hct<%45 tutmak için flebotomi ihtiyacının devam etmesi
  - Platelet>400x10<sup>9</sup>/L
  - Lökosit>10x10<sup>9</sup>/L
  - Masif splenomegalide %50 azalma başarılammaması
  - Splenomegali ilişkili semptomlarda azalma başarılammaması
2. Sitopeniler, kliniko-hematolojik yanıt sağlayan minimum dozda ilaçla nötrofil<1x10<sup>9</sup>/L veya trombosit <100x10<sup>9</sup>/L veya Hb<10 gr/dl olması.  
İntolerans; hidroksiüre alırken bacak ülserleri, mukokutanöz belirtiler, gastrointestinal semptomlar, pnömonitis, ateş gelişmesidir[106].

Bu kriterler en az 1 geniş PV hasta kohortunda retrospektif olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada %11 hastada rezistans, %13 hastada ise intolerans tespit edilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında rezistan grupta belirgin olarak artmış ölüm ve akut lösemi veya miyelofibrozise transformasyon görülmektedir[107].

Yukarda belirtilen kriterler yakın zamanda yayınlanan bir derlemede şu şekilde modifiye edilmiştir[90]:

1. En az 2 g/gün dozda, en az 3 ay süreyle veya maksimum tolere edilebilir doz hidroksiüre kullanımından sonra sonra Hct<%45 tutmak için kabul edilemeyecek sıklıkta flebotomi ihtiyacının devam etmesi veya
2. En az 2 g/gün dozda, en az 3 ay süreyle veya maksimum tolere edilebilir doz hidroksiüre kullanımından sonra kontrol edilemeyen miyeloproliferasyon, örneğin trombosit  $<400 \times 10^9/l$  ve/veya lökosit  $>10 \times 10^9/l$  veya
3. En az 2 g/gün dozda, en az 3 ay süreyle veya maksimum tolere edilebilir doz hidroksiüre kullanımından sonra palpe edilebilen masif(kostal kenardan 10 cm palpe edilebilebilen) splenomegalide %50 azalma başarılammaması veya splenomegali ilişkili semptomlarda azalma başarılammaması veya
4. Komplet ya da kısmi kliniko-hematolojik yanıt sağlayan minimum dozda ilaçla mutlak nötrofil  $<1 \times 10^9/L$  veya trombosit  $<100 \times 10^9/L$  veya Hb  $<10$  gr/dl olması veya
5. Hastalık ilişkili semptomların kontrolünde başarısız olunması (splenomegali ilişkili ve diğer semptomlar)
6. Tedaviye rağmen hastalıkla ilişkili tromboz ve kanama görülmesi
7. Hidroksiürenin herhangi bir dozunda bacak ülserleri veya diğer hidroksiüre ilişkili non-hematolojik kabul edilemeyen toksisiteler, mukokutanöz bulgular, gastrointestinal semptomlar, pnömonitis veya ateş görülmesi

### **Hidroksiüreyi tolere edemeyen ya da refrakter vakaların yönetimi**

Hidroksiüre rezistans veya intoleransı sıklıkla tedaviyi, tedavi stratejisini değiştirmeyi gerektirir. Daha önvehidroksiüre ve IFN- $\alpha$  kullanılmış popülasyonda, ilaç seçeneleri anagrelid, busulfan, pipobroman ve radyoaktif fosfor( $^{32}P$ ) ile sınırlıdır. Anagrelid non-lökomojenik olduğu düşünüldüğü için sıklıkla önerilir, çünkü bazı ilaçların hidroksiüreden sonra verildiğinde AML riskini arttırdığı düşünülür, ancak anagrelidin ET'de kullanımında post-ET MF riskini arttırdığı düşünülmektedir[108]. Anagrelidin sadece trombosit

düşürücü etkisi vardır, bu yüzden hidroksiüre ile kombinasyonu progresif hastalığı olan veya kontrol edilemeyen semptom ve trombosit sayıları olan hastalarda kullanılabilir. Ancak aneuralidin tek veya kombine kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Anagrelid kardiyak riski artırır, ayrıca aspirinle kombine edildiğinde kanama riskini artırır.

Busulfan da bu hastalarda kullanılabilir bir ajandır, hidroksiüre rezistan PV ve ET hastalarında busulfan kullanımı ile ilgili bir çalışmada %83 hastada komplet yanıt saptanmış, bunların %87'sinde 1 yıllık , %62'sinde 2 yıllık kalıcı komplet yanıt sağlanmıştır[109]. Hastaların %50'sinde komplet yanıt sağlandığı için tedavi kesilmiştir, diğerlerinde hematolojik toksisite (n:8) ve AML'ye transformasyon (n:1) nedeniyle tedavi kesilmiştir. PV hastalarının %60'ında moleküler yanıt sağlanmıştır. 2 yılda sağkalım %85, tromboz riski %11 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hidroksiüre sonrası busulfan verilmesinin artmış lökomojenite endişesi uyandırması nedeniyle, busulfan kullanımında dikkat edilmesi önerilmektedir[110]. Pipobroman veya <sup>32</sup>P da verilebilecek tedavilerdir. Pipobroman tek başına kesin olarak lökomojeniktir[89], busulfan gibi bu ajanlar da hidroksiüre tedavisi sonrası kullanımda lökomojenik olabilir. Dolayısıyla bu ajanlar ileri yaş veya yaşam beklentisi düşük hastalara ayrılmalıdır. Yaşam beklentisi 5 yılın üzerinde olan yaşlı hastalar da bu ajanlara bağlı miyeloid transformasyon riski taşırlar[99]. Bu hastalarda ruxsolitinib diğer bir tedavi seçeneği olabilir.

### **PV tedavisinde ruxsolitinib**

Hastalığın patofizyolojisine dayanılarak, PV tedavisinde JAK inhibisyonu uygun bir seçenektir. Ruxsolitinib ilk JAK inhibitörüdür. Hidroksiüreyle tolere edemeyen ya da rezistan hastalarda FDA (US Food and drug administration) ve EMA(European Medicines Agency) tarafından, RESPONSE çalışması (Vannucchi ve ark., 2015) ve daha önceki faz 2 çalışmalarına ( Verstovsek ve ark., 2014) dayanarak onaylanmıştır[90].

Faz 3 RESPONSE çalışması PV'li hidroksiüre rezistan veya tolere edemeyen vakalarda standart tedavi ile ruxsolitinib tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini kıyaslamıştır. Primer sonlanım noktası flebotomisiz olarak hematokritin kontrol altına tutulması ve 32 haftada dalak hacminin  $\geq$ %35 azalması ruxsolitinible %21 hastada sağlanırken, diğer tedavilerle %1 hastada sağlanabilmiştir(p<0,001). Ruxsolitinib kolunda hematokrit kontrolü yüksek oranda sağlanmıştır (%60-%20). Ruxsolitinib ve standart tedavi alanların  $\geq$ 1 flebotomi

ihtiyacı sırasıyla %19.8, %62.4,  $\geq 3$  flebotomi ihtiyacı sırasıyla %2.8, %20.2 olarak bulunmuştur. MPN-semptom değerlendirme formuna (MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score); Emanuel ve ark, 2012) göre semptomlarda rüksolitinible tedavi edilen hastalarda, standart tedavi alanlara göre belirgin iyileşme gözlenmiştir. Rüksolitinible tedavi edilen hasta tüm semptomlarda, özellikle sitokinlere bağlı semptomlarda (halsizlik, kaşıntı, kas ağrıları, gece terlemeleri, gündüz terlemeleri) belirgin düzelme gözlenmiştir. Aksine, standart tedavi ile izlenen grupta semptomlarda değişiklik ya da kötüleşme gözlenmemiştir[90].

Ayrıca, rüksolitinib alan grupta standart tedavi grubuna kıyasla daha az trombotik olay görülmüş, rüksolitinib grubunda 1 (portal ven trombozu), standart tedavi grubunda toplamda 6 (miyokard infarktüs, portal ven trombozu, pulmoner embolizm, splenik infarkt, tromboflebit ve tromboz) trombotik olay gözlenmiştir. Rüksolitinib alan grupta 3 hasta PPV-MF (post-PV miyelofibrosis) ve 1 hasta sekonder AML geliştirmiştir. Standart tedavi alan grupta 1 hasta PPV-MF geliştirmiştir, ayrıca 2 hasta rüksolitinibr geçtikten sonra PPV-MF tanısı almış, biri sekonder AML'ye progrese olmuştur. RESPONSE çalışması rüksolitinibin transformasyon oranlarını değiştirmedini ifade etmektedir[90].

Güvenlik olayları ile ilgili kısımda, rüksolitinib kolunda %6,4 hastada Herpes zoster (hepsi grade 1 ya da 2) infeksiyonu görülmüşken, standart tedavi grubunda hiç görülmemiştir, bu durum rüksolitinibin immunsupresif olduğunu gösteren diğer verilerle uyumludur. Diğer bir güvenlik uyarısı non-melanom deri kanserindedir, rüksolitinib grubunda 4 hasta, standart tedavi grubunda grubunda 2 hastada görülmüştür, bu hastaların biri hariç hepsinde daha önce non-melanom deri kanseri ya da prekanseröz cilt lezyonu öyküsü bulunmaktadır[90].

Ancak faz 3 RELIEF (Randomized Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study) çalışması rüksolitinib hidroksiüre ile kıyaslandığında persistan semptomların tedavisinde belirgin fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada hastaların dahil edilme kriterlerinde hidroksiüre direnci veya intoleransı yoktur. RELIEF çalışmasında hastalar rüksolitinib ve placebo, hidroksiüre ve placebo olarak randomize edilmişti. Rüksolitinib kolunda primer sonlanım noktasına (MPN-SAF TSS'de (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)16. Haftada  $\geq$  %50'den fazla azalma) ulaşım daha fazla hastada

sağlanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p:0.139). RESPONSE çalışması ile popülasyonlar arasındaki fark verileri etkilemiş olabilir[90]. Ayrıca bu konuda RESPONSE 2 ve MAJIC (A RandoMised study of best Available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia who are resistant or intolerant to HydroxyCarbamide) çalışmaları süregelen çalışmalardır.

### **Diğer ajanlar**

MPH'larda birkaç JAK inhibitörü değerlendirilmeye devam edilmektedir. Momelitinib ve pakritinib myelofibrozu faz 3 çalışmalarla değerlendirilmektedir. PV'de de momelitinibi değerlendiren klinik çalışmalar vardır.

Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi) hücre siklus arresti, diferansiyasyon ve/veya apoptozu indüklemektedir. Vorinostat ve givinostat PV'de test edilen ajanlardır.

### **2.1.2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ (ET)**

Esansiyel trombositoz Philadelphia negatif klasik miyeloproliferatif neoplazilerden biridir. Trombositoz trombosit sayısının  $450 \times 10^9/L$ 'den büyük olmasıdır. Trombositozun ana tipleri reaktif (sekonder), klonal miyeloid neoplazi ve familial (hereditör) trombositozdur. En sık neden reaktif süreçtir, hastanın ilk değerlendirilmesinde sekonder trombositoz düşünülmelidir[111].

#### **Trombositoz hastasına tanısal yaklaşım[112]**

1. Aile öyküsü: Yakınlarında trombositoz ya da diğer hematolojik hastalıkların varlığı
2. Medikal öykü:Trombositozla ilişkili olabilecek (malinite, İBH, demir eksikliği, splenektomi, kanama)
  - Vasküler komplikasyonlar(tromboz veya kanama)
  - Diyabet, hipertansiyon,dislipidemi gibi komorbiditeler
3. Yaşam tarzı: Sigara, fizik aktivite, diyet alışkanlıkları
4. Semptomlar: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, kulak çınlaması, eritromelalji, parestezi veya sistemik semptomlar (kilo kaybı, gece terlemesi, ateş)

5. İlk basamak testler: Tam kan sayımı ve periferik yayma

-Demir parametreleri ,CRP

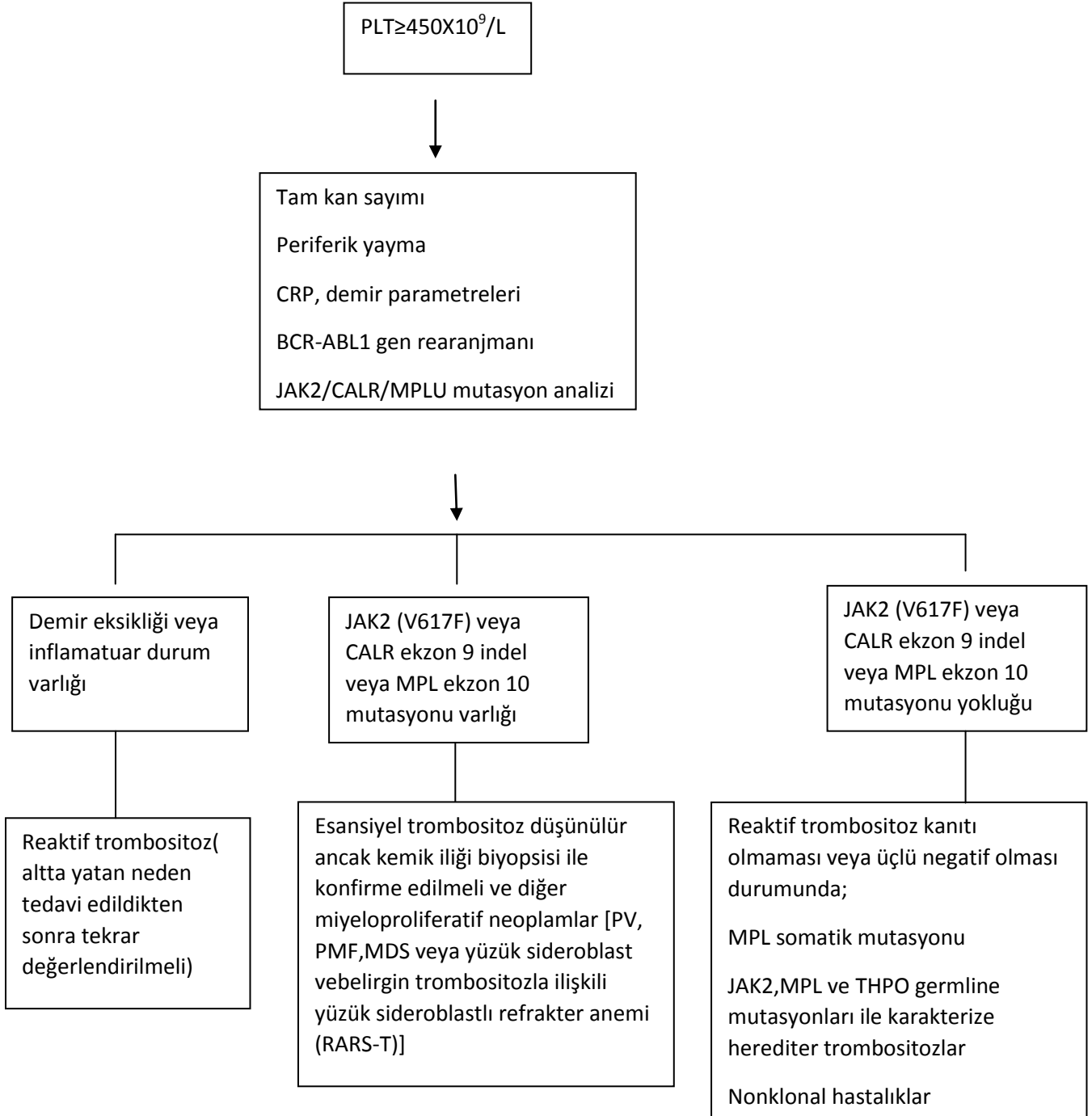
- BCR-ABL1 gen rearanjmanı

-JAK2(V617F), CALR exon 9 indel ve MPLExon 10 mutasyonu

6. İkinci basamak testler: Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi

-Diğer laboratuvar testleri (Platelet $1000 \times 10^9/L$  ise veya akkiz von Willebrand eksikliği şüphesi varsa vWF)

#### Şema 4. Trombositoz ayırıcı tanısı



Trombositoz ayırıcı tansında, *JAK2V617F*, *CALR* veya *MPL* mutasyonlarının varlığı miyeloproliferatif neoplaziyi desteklemekle birlikte, yokluğu dışlamaz, çünkü ET hastalarının %20'si üçlü negatif ( her üç mutasyonunun da negatif olması) olabilmektedir[113]. Ayrıca diğer *JAK2/CALR/MPL* mutant MPN (veya miyelodisplastik sendromlar[MDS]/MPN) ve pre-fibrotik PMF, belirgin trombositozla ilişkili yüzük sideroplastlı refrakter anemi (RARS-T) ilk gelişte ET'yi taklit edebilir[114]. Belirgin trombositozla ilişkili yüzük sideroplastlı refrakter anemide (RARS-T) genelde SF3B1 mutasyonu ve JAK2,MPL veya CALR mutasyonu kombinasyonu bulunur[112]. Bundan dolayı ET'nin diğer miyeloid neoplazilerden özellikle de pre-fibrotik PMF'den ayırt edilmesini sağlamak için, kemik iliği morfolojik değerlendirilmesi sıklıkla gereklidir, prefibrotik PMF'de anormal maturasyon, hiperkromatik ve irregüler katlanmış çekirdek görülürken, ET'de geniş ve matür megakaryositler görülür[72]. Yapılan uluslararası bir çalışma ET ve pre-fibrotik PMF'in ayırt edilmesinin prognostik önemi olduğunu göstermiştir[58]. *JAK2/CALR/MPL* mutasyonlarının yokluğunda, KML olma ihtimali nedeniyle BCR-ABL1 bakılmalı, ayrıca KML'deki megakaryositler ( küçük ve hipolobule) ET'dekilerden kolaylıkla ayrılabilir[115]. Son yayınlar BCR-ABL1 rearanjmanı ve CALR mutasyonu ile karakterize atipik MPN tanımlamıştır[116]. Bu yüzden tanıdal yaklaşımda BCR-ABL1 bakılması önemlidir.

İlk bir çalışma da, ET hastalarının dörette birinin ek somatik mutasyonlar taşıdığını göstermiştir. MPN hastalarında genel olarak 2 veya üzerinde somatik mutasyon olması negatif prognostik faktörken, ET'de bunun önemi net değildir[117].

## **TANI**

**ET için DSÖ 2008 Tanı Kriterleri[70]** (Türk Hematoloji Derneği Rehberi'nden alınmıştır)

Tanı için 4 kriterin tümünün karşılanması gerekir.

1. Trombosit sayısının sürekli olarak<sup>a</sup>  $\geq 450.000/\mu\text{L}$  olması



2. Megakaryositik dizinin hakimiyetinde, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artış bulunan, proliferasyon gösteren kemik iliği biyopsi örneği. Nötrofilik granülopoezde dikkate değer artış ve sola kayma olmamalıdır. Eritropoezde dikkate değer bir artış yoktur.

3. Polisitemia vera<sup>b</sup>, primer miyelofibroz<sup>c</sup>, BCR-ABL pozitif kronik miyelositik lösemi<sup>d</sup>, miyelodisplastik sendrom<sup>e</sup> veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerini karşılamaması

4. JAK2 v617F veya diğer klonal bir belirteç gösterilmesi veya JAK2 v617F yokluğunda reaktif trombositoz<sup>f</sup> bulgusunun olmaması

a. Değerlendirme süreci boyunca süreklilik.

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

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

d. BCR-ABL füzyon geni pozitif olmamalıdır.

e. Diseritropoez ve disgranülopoez bulunmamalıdır.

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

Post-PV ve post-ET miyelofibrozis tanısında kullanılmak üzere IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)-Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu tarafından geliştirilmiş tanı kriterleri de bulunmaktadır[118].

## **DSÖ 2016 sınıflamasına göre ET tanı kriterleri[79]**

Major kriterler:

1. Trombosit sayısının sürekli olarak  $\geq 450.000/\mu\text{L}$  olması
2. Megakaryositik dizinin hakimiyetinde, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artış bulunan, proliferasyon gösteren kemik iliği biyopsi örneği. Nötrofilik granülopoezde dikkate değer artış ve sola kayma olmamalıdır. Eritropoezde dikkate değer bir artış yoktur.
3. Polisitemia vera, primer miyelofibroz, BCR-ABL pozitif kronik miyelositik lösemi , miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerini karşılamaması
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı

Minör kriter:

Klonal bir belirteç (örneğin anormal karyotip) gösterilmesi veya reaktif trombositoz bulgusunun olmaması

## **Tedavi**

ET’de izlemde 3 önemli komplikasyon görülmektedir:

- 1) Vasküler kompliasyonlar (15 yıllık kümülatif tromboz riski %10-25 arasında moleküler subtip'e bağlı olarak değişmektedir, JAK-2 mutasyonunda, CALR mutasyonuna göre risk daha fazladır.)
- 2) Miyelofibrozise ilerleme (15 yıllık kümülatif risk ortalama %10'dur ve tip 1 CALR mutantlarda JAK-2 mutant ET'lere göre daha yüksek orandadır.)
- 3) Lösemik transformasyon (15 yıllık kümülatif risk %3 civarındadır)[119].

ET’ de verilen tedavilerin ana amacı tromboz ve / veya kanama riskini azaltmaktır. 60 ve üstü yaş, vasküler komplikasyon öyküsü (tromboz ve majör kanama), trombosit sayısı  $\geq 1500 \times 10^9/L$  olması ET’ de risk sınıflamasını belirleyen kriterlerdir. Hiçbirinin olmaması düşük risk, herhangi bir veya daha fazlasının olması ise yüksek risk olarak

sınıflandırılır[99]. Platelet sayısının  $\geq 1500 \times 10^9/L$  olması, akkiz von Willebrand sendroma neden olduğu için sitoredüktif tedavi endikasyonu oluşturur[99]. Esansiyel trombositoz için Uluslararası Prognostik skor (IPSET) yaş $>60$ , beyaz küre  $>11 \times 10^9/L$ , tromboz öyküsüne dayanmaktadır, prognoz hakkında bilgi sağlamakla birlikte tedavi seçimine de yön vermektedir[120].

**Tablo 8. Risk gruplarına göre ET hastalarının tedavisi [112]**

Risk kategorisi	Tedavi yaklaşımı
<b>Düşük risk</b> (Yaş $<60$ , tromboz ve kanama öyküsü olmaması ve trombosit $<1500 \times 10^9/L$ olması, 3 risk faktörünün de olmaması)	<b>JAK-2 (V617F)-mutant ET</b> ▪Düşük doz aspirin* <b>CALR-mutant ET, MPL-mutant ET ve üçlü negatif hastalar</b> ▪ Düşük doz aspirin* en az bir konkomitan kardiyovasküler risk faktörü ve/veya mikrovaskülersemptomlar varsa ▪İlaçsız izlem veya Düşük doz aspirin * konkomitan kardiyovasküler risk faktörü ve mikrovasküler semptomlar yoksa
<b>Yüksek risk ( yaş<math>\geq 60</math> ve/veya tromboz /major kanama ve /veya trombosit<math>\geq 1500 \times 10^9/L</math> , 3 major risk faktöründen en az birinin olması)</b>	<b>▪Düşük doz aspirin*+sitoredüktif tedavi</b>

\*Platelet sayısı $>1000 \times 10^9/L$  ve/veya kanama olması halinde, akkiz von Willebrand sendrom ihtimali nedeniyle için von Willebrand faktör antijen düzeyi ve ristosetin kofaktör aktivitesi ölçülmelidir. Akkiz von Willebrand sendrom tanısı konulması halindedüşük doz aspirin kullanımı kontrendikedir, trombosit sayısı $\geq 1500 \times 10^9/L$  olan yüksek riskli hastalarda aspirin kullanılmaz.

**Tablo 9. ET’de sitoredüktif ajan kullanımı[112]**

<b>Hasta yaşı</b>	<b>İlk basamak tedavi</b>	<b>İkinci basamak tedavi</b>
<b>&lt;40 yaş: 40 yaş altı hastaların sadece %15’ine sitoredüktif tedavi gereklidir (tromboz ya da trombosit sayısı <math>\geq 1500 \times 10^9/L</math> olması nedeniyle).</b>	<b>İnterferon-<math>\alpha</math>:</b> mutant klonu hedefler, potansiyel hastalık modifiye edici ajandır, ayrıca gonadaol toksisitesi, teratojenik ve mutajenik etkisi yoktur.	<b>Hidroksiüre(anegralid*)</b>
<b>40-60 yaş: 40-60 yaş arası hastaların %20’sine sitoredüktif tedavi gereklidir (tromboz ya da trombosit sayısı <math>\geq 1500 \times 10^9/L</math> olması nedeniyle).</b>	<b>İnterferon-<math>\alpha</math> veya hidroksiüre:</b> Hasta mesleği, yaşam tarzı, beklentilerine göre seçilir.	<b>Hidroksiüre veya İnterferon-<math>\alpha</math>(veya anegralid*)</b>
<b>&gt;60 yaş: Tüm hastalara sitoredüktif tedavi gereklidir.</b>	<b>Hidroksiüre:</b> İnterferon- $\alpha$ ’ya göre daha az yan etkisi vardır, lösemik transformasyon riskini arttırmadığını göstermiştir. Belirgin yan etkileri hastaların %5’inden azında görülür ve tedavi direnci nadirdir.	<b>Busulfan (veya İnterferon-<math>\alpha</math>**)</b>

\*Anegralid, hidroksiüre veya interferon- $\alpha$  kullanmak istemeyen hastalara ikinci basamak tedavi olarak verilebilir.

\*\* İnterferon- $\alpha$ , 60 yaş üstü busulfan kullanmak istemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak verilebilir.

ELN (European LeukemiaNetwork) önerilerine göre, mikrovasküler rahatsızlığı olan tüm ET hastalarına düşük doz aspirin verilmelidir. B. Bir çalışma düşük riskli ET hastalarında antitrombosit tedavinin JAK- 2 mutasyonu olan hastalarda venöz tromboz insidansını ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda arteriyel trombozu oranını azalttığı göstermiştir[121]. Ancak diğer düşük riskli ET hastalarında antitrombosit tedavi tromboz primer profilaksisinde etkili değildir. Çalışmalar kardiyovasküler risk faktörleri ve JAK2(V617F) mutasyonunun ET’de tromboz riskini arttırdığını göstermiştir[122]. Yeni yapılan bir çalışmada antitrombosit tedavi veya ilaçsız izleme takip edilen 433 düşük risk ET hastasında düşük doz aspirin fayda-risk oranı değerlendirilmiştir. JAK2(V617F) mutasyonu olan hastalarda düşük doz aspirinin kanama riskini arttırmaksızın tromboz riskini azalttığı gösterilmiştir. Aksine CALR mutasyonu olan hastalarda antitrombosit tedavi tromboz riskini etkilemezken, kanama riskinde artışla ilişkilidir. Bu bilgiler ışığında JAK2(V617F)’in tromboz patogenezinde major rol oynadığı ancak CALR veya MPL mutasyonları ve üçlü negatif olmanın düşük tromboemboli riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[123].

İnterferon- $\alpha$  kullanımı ET’de endikasyon almamıştır, endikasyon dışı kullanımla verilebilmektedir. Hidroksiürenin lösemik transformasyonu artırdığına dair net kanıt olmamakla birlikte, yan etkileri mevcuttur ve daha önemlisi spesifik olarak mutant klonu hedeflemez, hastalık modifiye edici etkisi yoktur. Aksine pegile interferon- $\alpha$ -2a’nın JAK2(V617F) mutant ET’lerde kalıcı moleküler yanıt sağladığı gösterilmiştir[105]. Ayrıca CALR mutan ET’lerde de interferon- $\alpha$ ’nın pozitif etkileri gösterilmiştir. Bu tedavinin yüksek oranda hematolojik ve moleküler yanıt oluşturduğu, bazı vakalarda tedavi kesildikten sonra da sürdürülebildiği gösterilmiştir. BU kanıtlar interferon- $\alpha$ ’nın hastalığın doğal seyrini modifiye edebildiğini tam olarak göstermese de miyeloproliferatif klonu hedeflediğini gösterir[124].

PT-1 (Primary Thrombocythaemia-1 Trial) çalışması, yüksek riskli ET hastalarında hidroksiüre ve düşük doz aspirin kombinasyonunun, anegralid ve düşük doz aspirin kombinasyonuna üstün olduğunu göstermiştir[108]. Yakın zamanda yapılan ANAHYDRET (A single blind, multi-centre, randomised multinational Phase III Study to compare the Efficacy and Tolerability of Anagrelide vs Hydroxyurea in Patients with Essential Thrombocythaemia) çalışması, 2008 DSÖkriterlerine göre ET tanısı alan

hastalarda anagrelidin trombotik komplikasyonları önlemede hidroksiüreden aşağı olmadığı yönünde sonuçlanmıştır[125]. FDA (The US Food and Drug Administration) ET’de anagrelid kullanımını onaylamıştır. Ancak, EMA (European Medicine Agency) daha kısıtlayıcı olup, mevcut tedaviyi tolere edemeyen ya da mevcut tedaviyle trombosit sayısı kabul edilebilir seviyelere düşmeyen hastalarda onaylamıştır[126]. Anagrelid potansiyel kardiyovasküler toksisite nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda ayrıntılı kardiyak değerlendirme sonrası başlanmalıdır.

Busulfan ve pipobroman hidroksiüre dirençli veya tolere edemeyen yaşlı hastalarda tercih edilir. Bu ilaç başlanmadan alkileyici ajan olduğu ve basamaklı farklı sitoredüktif tedavi kullanımının lösemik transformasyon riskini arttırdığı hakkında hastalar bilgilendirilmelidir[109].

ET’de eritromelalji, akroparestezi gibi mikrovasküler semptomlar genelde düşük doz aspirinle geçer, ancak semptomlar kişinin yaşam kalitesini çok etkilediği ve düşük doz aspirine yanıt vermediği durumlarda sitoredüktif tedavi de eklenebilir[112].

### **Gebede ET yönetimi**

ET’li gebelerle ilgili daha önceki çalışmalara canlı doğum oranlarının %50-70 olduğunu, spontan abortus oranının %25-50 olduğunu ve özellikle ilk trimesterde gerçekleştiğini göstermiştir. Komplikasyonların patogenezi net değildir; yaş, parite, trombofili, Plt sayısı, beyaz küre sayısı, hb seviyesi gibi parametrelerin gebelik sonuçları için prediktif değildir. Aspirin kullanımının gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği net değildir[127]. Ancak, bir meta-analiz düşük doz aspirinin ET’li gebelerde preeklampsiyi önlemede etkili olduğunu, anne ve fetus için güvenli olduğunu belirtmiştir. ET’li annelerde gebelik komplikasyonları artmış tromboz riski ile ilişkilidir, sağlıklı kadınlara göre 3 kat fazla fetal kayıp riski mevcuttur[128]. Tüm gebe ET’li kadınlara kontrendike değilse aspirin önerilebilir. Platelet $\geq 1000 \times 10^9/L$  ise akkiz von Willebrand sendrom dışlanmalıdır. ELN önerilerine göre de daha önce major tromboz veya ciddi gebelik komplikasyonu öyküsü olan hastalarda düşük doz aspirine düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) eklenmelidir. Daha önce major kanama öyküsü olanlara da trombosit $\geq 1500 \times 10^9/L$  ise interferon  $\alpha$  planlanabilir[99].

Antitrombosit tedavi doğumdan yaklaşık 2 hafta önce kesilebilir, postpartum ilk 6 hafta ET'li tüm kadınlar derin ven trombozunu (DVT) önlemek amacıyla DMAH ile tedavi almalıdır[129].

### **Konvansiyonel Tedaviye Direnç ve Deneysel İlaçlar**

Faz 2 çalışmaları ruxsolutinibin hidroküreye dirençli veya hidroküreyi tolere edemeyen ET hastalarında trombosit sayısında düzelme sağladığı ve hastalık ilişkili semptomları azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, JAK2(V671F) mutant 2 ET hastasında da 5 yıl ruxsolutinib tedavisi sonrası tam moleküler remisyon sağlandığı gözlenmiştir [130].

Faz 2 çalışmasında telomeraz inhibitörü imetelstat, daha önceki tedavileri tolere edemeyen ya da yanıt alınamayan 18 ET'li hastaya verilmiştir, hematolojik ve moleküler yanıtlar gözlenmekle birlikte, ihmal edilemeyecek düzeyde yan etkiler görülmüştür. İmetelstat MPN'lerin doğal seyrini değiştirebilmekle birlikte, ET hastaları için yan etkileri kabul edilebilir düzeyde değildir[131].

PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın hidroküreye karşı PV ve ET hastalarında randomize kontrollü çalışmaları sürmektedir(ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01259856). Ropeginterferon  $\alpha$ -2, monopepile İnterferon  $\alpha$ -2b'nin izoformudur ve 2 haftada bir uygulanır. Yeni bir çalışma, PV'de güvenli ve etkili olduğunu, hastalarda JAK2 mutant allel yükünün tedaviyle azaldığını göstermiştir[132]. Faz 2 çalışmalarda Ruxsolutinibin agresif hastalıkta etkili olduğu belirtilmiştir[133].

### **2.1.2.3. PRİMER MİYELOFİBROZİS (PMF)**

Primer myelofibrozis, kemik iliği fibrozis, osteoskleroz, anjiogenezi, ekstramedüller hematopoez ve anormal sitokin ekspresyonu ile ilişkili klonal myeloproliferatif hastalıktır. Klinik özellikleri; ağır anemi, belirgin hepatomegali, konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, gece terlemesi, ateş gibi), kaşeksi, kemik ağrısı, splenik enfarkt, kaşıntı, tromboz ve kanamadır. Diğer komplikasyonları sistemik portal hipertansiyon, buna bağlı varis kanamaları, asit, non-hepatosplenik ekstramedüller hematopoeze bağlı kord kompresyonu, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon ve diffüz ekstremiteler

ağrısıdır. Klonal hücrelerden anormal sitokin üretimi ve konak immün reaksiyonu PMF ilişkili kemik iliği stromal değişiklikleri, inefektif eritropoez,ekstramedüller hematopoez,kaşeksi ve konstitüsyonel semptomları ortaya çıkarır [134]. Hastaların %20'sinde ölümlerin nedeni lösemik progresyon olmakla birlikte, kardiyovasküler olaylar gibi komorbid durumlar, eşlik eden sitopeniler nedeniyle infeksiyon ve kanamalar da diğer nedenlerdendir[135].

## **TANI**

2016 yılında DSÖ miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılmasında prefibrotik PMF ve aşikar fibrotik PMF olarak iki gruba ayırmıştır.

### **DSÖ 2016 aşikar PMF tanı kriterleri[136]**

Major kriterler

Her 3 kriterin de sağlanması gereklidir.

1. Megakaryositlerde proliferasyon ve atipi\* ve derece $\geq$ 2 retikülin/kollajen fibrozis
2. DSÖ kriterlerine göre diğer miyeloid neoplazi tanılarını karşılamaması
3. JAK2,CALR veya MPL mutasyon varlığı veya başka bir klonal belirteç olması veya reaktif kemik iliği fibrozisi kanıtı olmaması

Minör kriterler

Tanı için en az birinin sağlanması gereklidir.

1. Komorbid duruma ithaf edilemeyen anemi
2. Lökositoz $\geq$ 11x10<sup>9</sup>/L
3. Palpabl splenomegali
4. LDH yüksekliği
5. Lökoeritroblastozis

\*megakaryositlerde anormal nükleer/stoplazmik oranı ve hiperkromatik ve irregüler katlanmış nükleus ve dens kümeleşme



## **DSÖ 2016 prefibrotik PMF tanı kriterleri[136]**

Majör kriterler:

Her 3 kriterin de sağlanması gereklidir.

1. Megakaryosit proliferasyonu ve atipi, 1.derecenin üzerinde retiklin fibrozis olmaksızın, yaşa göre kemik iliği selülaritesinin artması, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez
2. Polisitemia vera, primer miyelofibroz, BCR-ABL pozitif kronik miyelositik lösemi , miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerini karşılamaması
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı veya olmaması halinde diğer bir klonal belirteç olması veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisinin olmaması

Minör kriterler:

Kriterlerden en az birinin ardışık iki ölçümde konfirme edilerek sağlanması gereklidir.

6. Komorbid duruma ithaf edilemeyen anemi
7. Lökositoz  $\geq 11 \times 10^9/L$
8. Palpabl splenomegali
9. LDH yüksekliği

## **IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)-Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu Post-PV, Post-ET Miyelofibrozis Tanı Kriterleri [118]**

Post-PV miyelofibrosis kriterleri

Gerekli kriterler:

1. DSÖ kriterlerine göre daha önce PV tanısının belgelenmiş olması
2. Kemik iliği fibrozisi [derece 2-3 (0-3 ölçeğinde), derece 3-4 (0-4 ölçeğinde)]

Ek kriterler(2 tanesi gerekli):

1. Anemi ve sitoredüktif tedavi almazken flebotomi ihtiyacının 49 ore 49 olarak kalkması
2. Lökoeritroblastik periferik kan tablosu
3. Splenomegalide artış; mevcut palpable splenomegalide  $\geq 5$ cm artış (dalağın ucundan sol kosta kenarına kadar) veya palpable splenomegalinin yeni ortaya çıkması
4. 3 konstitüsyonel semptomdan  $\geq 1$  semptom gelişmesi;  $>10\%$  kilo kaybı, gece terlemeleri, açıklanamayan ateş( $>37.5^\circ$ )

Post-ET miyelofibrozis kriterleri

Gerekli kriterler:

1. DSÖ kriterlerine göre daha önce ET tanısının belgelenmiş olması
2. Kemik iliği fibrozisi [derece 2-3 (0-3 ölçeğinde), derece 3-4 (0-4 ölçeğinde)]

Ek kriterler (2 tanesi gerekli):

1. Anemi ve bazal hemoglobin değerine göre 2 gr/dl düşüş
2. Lökoeritroblastik periferik kan tablosu
3. Splenomegalide artış; mevcut palpable splenomegalide  $\geq 5$ cm artış (dalağın ucundan sol kosta kenarına kadar) veya palpable splenomegalinin yeni ortaya çıkması
4. 3 konstitüsyonel semptomdan  $\geq 1$  semptom gelişmesi;  $>10\%$  kilo kaybı, gece terlemeleri, açıklanamayan ateş( $>37.5^\circ$ )

Periferik kan lökoeritroblastozisi (çekirdekli eritrositler, immatür granülositler ve dakrosistler) PMF'in tipik özelliğidir ancak değişmez özelliği değildir. Prefibrotik PMF'de lökoeritroblastozis görülmeyebilir. PMF'de kemik iliği fibrozisi sıklıkla JAK2(V617F) veya mutant CALR veya MPL, trizomi 9 veya delesyon(13q) ile ilişkilidir[62]. Diğer genetik belirteçlerin varlığı miyeloid neoplazi ilişkili kemik iliği fibrozisinde PMF tanısını

destekler. PMF’de kromozomal değişikliklerin %80’den fazlasını 13q, 20q delesyonları, trizomi 8, 1.7.9. kromozomdaki anormalliklerin oluşturur[137]. Anormal sitogenetik analizi olan hastaların %25’inde bulunan 13q delesyonları, en sık sitogenetik anormalliklerdir. Bunu takiben en sık anormallikler 20q delesyonları ve birinci kromozomun uzun kolunda olan parsiyel duplikasyonlardır. Der(6)t(1;6)(q23-25;p21-22), PMF’de olası bir belirteç olmasına rağmen olguların %3’ünden azında bulunur[138]. PMF’li olguların üçte birinde tanıda anormal karyotip bulunmakla birlikte akut lösemi transformasyonunu takiben sıklığı yaklaşık %90’a kadar çıkmaktadır. Lösemik transformasyonda büyük oranda 5q ve 7q delesyonunu içeren yüksek riskli sitogenetik anormallikler bulunmuş, trizomi 8 ve 12p delesyonu gibi sadece belirli klonal anormalliklerin kötü prognozla ilişkisi gösterilirken büyük çoğunluğunun yaşama etkisi gösterilmemiştir[135]. Trizomi 13 erken blastik transformasyonla ilişkilidir . +der(1q9p) ve t(6;10) (q27;q11) kötü prognozla ilişkili diğer anormalliklerdir. Kompleks karyotip varlığı ya da trizomi 8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p veya 11q23 rearanjmanından herhangi birinin varlığı da PMF’de kötü prognozla ilişkilidir[139].

PMF, KML, PV, ET, KMML(kronik miyelomonositer lösemi) ve akut miyelofibrozis ile ayırt edilmelidir. Küçük megakaryositler KML olasılığını artırır, BCR-ABL1 sitogenetik ve moleküler testle değerlendirilmelidir. PV’nin tüm kriterlerini karşılayan hastalar, önemli miktarda kemik iliği fibrozisi olsa bile PV olarak sınıflandırılır[140].

Prefibrotik PMF ortaya çıkış şekli ve mutasyon profili (JAK2,CALR veya MPL mutasyonları) ile ET’yi taklit edebilir. Dikkatli morfolojik muayene ile birbirlerinden ayırt edilebilir. ET’de megakaryositler geniş ve matürdür, prefibrotik PMF’de ise megakaryositler anormal matürasyon gösteren, hiperkromatik ve irregüler katlanmış nükleusludur. ET ev prefibrotik PMF’in ayırt edilmesi prognostik açıdan önemlidir. Diseritropoez veya disgranülopoez varlığında MDS’den şüphelenilir. Periferik kanda monosit  $1 \times 10^9/L$ ’den fazla olması halinde KMML akla gelmelidir. Akut miyelofibrozis (miyelofibrozisle akut panmiyelozis veya akut megakaryoblastik lösemi) genelde ciddi konstitüsyonel semptomlar, pansitopeni, hafif splenomegali veya splenomegali olmayışı, sirkülasyonda artmış blastlar görülür[141].

## Risk Sınıflaması

IPSS (International Prognostic Scoring System) 5 bağımsız prediktöre göre tanı anında risk sınıfını belirler[142].

**Tablo 10. Primer Miyelofibrozis IPSS risk skorlaması**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &gt; 65</li><li>• Hb &lt; 10 g/dl</li><li>• Lökosit sayısı &gt; 25.000/mm<sup>3</sup></li><li>• Dolaşan blast sayısı ≥ %1</li><li>• Konstitüsyonel semptomların varlığı</li></ul>
<b>Skor:</b> Her biri 1 puan olmak üzere; düşük risk 0 puan, orta-1 risk 1 puan, orta-2 risk 2 puan ve yüksek risk ≥ 3 puan

## Primer Miyelofibrozis DIPSS risk skorlaması

IWG-MRT [International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment(UluslararasıMiyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu )] DIPSS(dynamic prognostic model)'i geliştirmiştir, bu modelde IPSS ile aynı değişkenler vardır, ancak hastalığın herhangi bir döneminde uygulanabilir.

**Tablo 11. Primer Miyelofibrozis DIPSS risk skorlaması**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &gt; 65</li><li>• Hb &lt; 10 g/dl</li><li>• Lökosit sayısı &gt; 25.000/mm<sup>3</sup></li><li>• Dolaşan blast sayısı ≥ %1</li><li>• Konstitüsyonel semptomların varlığı</li></ul>
<b>Skor:</b> Hb < 10 g/dl için 2 puan olmak üzere; diğerleri için 1 puan almaktadır; düşük risk 0 puan, orta-1 risk 1-2 puan, orta-2 risk 3-4 puan ve yüksek risk 5-6 puan

Ortanca sağkalımlar orta-1 riskten itibaren sırasıyla 14.2 yıl, 4 yıl ve 1.5 yıldır[143].

2011 yılında DIPSS modifiye edilerek, 3 ek bağımsız risk faktörü eklenip DIPSS plus oluşturulmuştur. Bunlar; trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ , kan transfüzyon ihtiyacı ve olumsuz karyotip (kompleks karyotip veya 1 veya daha fazlakromozomal anomali+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- or 11q23 rearanjmanı). Risk kategorileri düşük (0 olumsuz puan), orta-1 (1 olumsuz puan), orta-2 (2 veya 3 olumsuz puan) ve yüksek (4 ve üstü olumsuz puan) olarak belirlenmiştir. Ortanca sağkalımlar sırasıyla 15.4, 6.5, 2.9 ve 1.3'tür[144].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 254 PMF hastasında mutasyon sıklıkları %58 JAK2, %25 CALR, %8 MPL ve %9 üçlü negatif şeklinde bulunmuştur. JAK2/MPL mutant olmayanların %74'ünde CALR mutasyonu vardır. CALR mutasyonu genç yaş, yüksek trombosit sayısı ve düşük DIPSS-plus skoru ile ilişkilidir. CALR mutant hastalarda anemi, transfüzyon ihtiyacı ve lökostoza daha az görülme eğilimindedir[62]. Avrupa Kohortu ve Mayo Kliniğinden toplam 879 hastayı içeren bir çalışmada PMF'deki somatik mutasyonların prognostik önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada ASXL1, SRSF2 ve EZH2 mutasyonlarının kısa yaşam süresi ile ilişkili bağımsız faktörleri olduğu ve IDH1, IDH2, SRSF2 ve ASXL1 mutasyonlarının ise lösemi ilişkisiz sağkalımı kısalttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak PMF'de ASXL1, EZH2, SRSF2 ve IDH mutasyonlarının lösemiktransformatiyon veya ölüm riskini belirlemede yararlı olabileceği düşünülebilir[145].

**Tablo 12. Riske göre uyarlanmış tedavi[146]**

<b>DIPSS-plus risk</b>	<b>Moleküler risk</b>		
	Yüksek [Olumsuz mutasyon varlığı (ASXL1, SRSF2 gibi )veya Tip1/like CALR mutasyon yokluğu]	Orta (Yüksek veya düşük risk olarak sınıflanamayan)	Düşük [Tip1/like CALR mutasyon varlığı ve olumsuz mutasyon yokluğu (ASXL1, SRSF2 gibi)]
<b>Yüksek</b>	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi
<b>Orta-2</b>	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Klinik araştırma ilaç tedavisi
<b>Orta-1</b>	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Gözlem veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Gözlem
<b>Düşük</b>	Kök hücre transplatasyonu veya Klinik araştırma ilaç tedavisi	Gözlem	Gözlem

**Düşük ve orta-1 risk grubunda tedavi:**

Bu gruptaki hastalar herhangi bir yüksek risk mutasyonu (ASXL1, SRSF2 gibi) taşımayanlarda tedavisiz izlenir. Semptomlar varsa spesifik tedavi planlanabilir. Semptomatik anemisi olan hastada ilk basamak tedavi talidomid+prednizon, bir androjen preparatı ya da danazoldür. Lenalidomid, 5qdelesyonu durumunda ya da talidomid,danazol veya androjenlerin başarısız olması durumunda kullanılır. Semptomatik splenomegalinin birinci basamak tedavisi hidroksiüredir. DIPSS plus a göre düşük veya orta-1 risk, yüksek riskli mutasyonu olan hasta Allojeneik kök hücre nakli ya da JAK inhibitörleri (ruksolitinb, akritinib, fedratinib, momelitinib) denenebilir.

**Orta-2 ve yüksek risk grubunda tedavi:**

Allojeneik KİT küratif tedavidir, ancak komplikasyon riski nedeniyle medyan sağkalım 5 yılın altında ve lösemik transformasyon riski>%20 olan hastalara ön planda tercih edilebilir. Transplant adayı olmayanlar JAK2 inhibitörlerinin klinik çalışmalarına yönlendirilebilir.

İlaç refrakter splenomegali tedavisinde de yine klinik çalışmalar, splenektomi ve splenik radyasyon tercih edilebilecek tedavi yöntemleridir.

İnterferon miyelofibroziste bir tedavi seçeneği olabilir. Fransa ve Belçika'daki 17 merkezdeki verilerle yapılan bir retrospektif çalışma PEG-IFN- $\alpha$ -2a verilen 62 miyelofibrozis hastasından 25 anemik hastanın 16'sının (%64'ü) tam yanıt verdiğini, 13 transfüzyon bağımlı hastadan 5'inin (%38'i) transfüzyon bağımsız hale geldiğini göstermektedir. Hastaların %82'sinde konstitüsyonel semptomların kaybolduğu, lökopenik 5 hastanın tümünde lökopeninin düzeldiği ve 8 trombositopenik hastanın 5'inde trombosit sayısının normalize olduğu, hastaların%46.5'inde dalağın küçüldüğü belirtilmektedir. Bu çalışmada PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın yüksek oranda yanıtla, kabul edilebilir toksisite düzeyiyle erken dönem primer ve sekonder miyelofibroziste kullanımı önerilmektedir[147].

## 2.1.3. DİĞER MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

### 2.1.3.1. MASTOSİTOZ

Mastositoz, mast hücrelerin bir veya daha fazla dokuda akümülyasyonu ile karakterizedir. İki major formu vardır: kütanöz mastositoz ve sistemik mastositoz.

Kütanöz mastositoz çocukluk çağı hastalığıdır, pubertede tipik olarak geçer, sistemik mastositoz ise erişkin çağda çıkar ve sıklıkla kalıcıdır. Bu hastalar halsizlik, kilo kaybı, gastrointestinal semptomlar, sitopeni ve psikiyatrik semptomlarla başvurabilir. Agresif formlardamiyeloproliferatif neoplazi, miyelodisplastik sendrom veya akut lösemi gibi ikinci bir hematolojik süreç de eklenebilir[148].

Patogenez:

Mast hücre proliferasyonu kök hücre faktörü ve KIT (transmembran reseptör tirozin kinazı (Kit) kodlayan protoonkogen)' e bağlıdır . Kit (CD117) hematopoetik kök hücreler ve multipotent progenitör hücrelerde bulunur, ancak daha sonra maturasyon sırasında mast hücreleri hariç azalır. Kit sinyal yolağı, kök hücre faktörü (stem cell factor, SCF) tarafından uyarılır ve mast hücrelerinin fonksiyonu, büyümesi ve farklılaşması için gereklidir. KIT'i aktive eden mutasyonlar sistemik mastositozlu hastaların çoğunda görülür, en sık görülen de aspartat yerine valin geçmesiyle kodon 816'da oluşan nokta mutasyonu(D816V) ile ortaya çıkan reseptör aktivasyonudur. Kit reseptörünün kontrolsüz aktivasyonu, mast hücre üretiminin artmasına ve mast hücrelerinin ekstrakütanöz organlarda birikmesine neden olarak organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir[149].

Kök hücre faktörüne bağlı olarak gelişen farklılaşma sırasında mast hücre progenitörleri değişik morfolojik ve fenotipik özellikler gösteren esnasında dört aşama gösterirler: [1] triptazla boyanan ve granül içermeyen blast, [2] metakromatik granüller içeren blast, [3] iki veya çok loblu nukleuslar içeren promastosit ve [4] olgun mast hücresi (tipik dokularda görülen mast hücresi) [150]. Agresif sistemik mastositozda veya mast hücre lösemisinde olgunlaşmamış mast hücreleri mevcuttur. İndolent mastositozda ise mast hücreleri daha olgundur ve sitoplazmik çıkıntılar, oval nukleuslar ve sitoplazmada hipogranülasyon gibi özellikler görülür . İndolent mastositoza özgü olan bu hücreler tip 1 atipik mast hücreleridir[150]. Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve CD117 eksprese ederken, olgunlaşma esnasında mast hücreleri CD34 ile birlikte başka bazı



reseptörleri kaybeder ve CD117 ve CD13 ekspresine devam eder. Son evrede ise CD13 ekspresyonu azalır[151]. Normal fizyolojide mast hücreleri ve mast hücre progenitörlerinde CD2, CD25 ve CD35 ekspresyonu görülmezken, sistemik mastositozlu hastalarda ise görülür[152].

**Tablo 13. Sistemik mastositozda görülen mutasyonlar ve translokasyonlar[153]**

<b>Mutasyon</b>	<b>Hasta grubu</b>	<b>Sıklık</b>
<b>c-kit D816V</b>	SM'un tüm varyantlar, nadiren "CM"	>%80
<b>c-kit D816Y</b>	"CM", SM, SM-AHNMD	<%5
<b>c-kit D816F</b>	"CM", SM	<%5
<b>c-kit D816H</b>	SM-AHNMD	<%5
<b>c-kit D820G</b>	ASM	<%5
<b>c-kit V560G</b>	SM	<%5
<b>c-kit F522C</b>	SM	<%5
<b>c-kit E839K</b>	"CM"	<%5
<b>c-kit V530</b>	SM-AML	<%5
<b>c-kit K509I</b>	SM (familial tip)	<%5
<b>FIP1L1/PDGFR</b>	HES, Eozinofiliyle birlikte olan SM	<%5

"CM", kutanöz mastositoz; SM, sistemik mastositoz, "SM-AHNMD", mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalıkla birlikte olan SM; ASM, agresif sistemik mastositoz; HES, hipereozinofilik sendrom

**Tablo 14. Mastositozda Degranülasyona Yol Açabilecek Faktörler [154]**

<b>Fiziksel etkenler</b>	Ani ısı değişimi, soğuk, sıcak, kuvvetlice ovma/sürtünme, şiddetli terleme, ağır fizik egzersiz, yoğun olarak UV ışığına maruziyet
<b>Psikovejetatif etkenler</b>	Stres, korku
<b>Analjezikler</b>	Asetilsalisilik asid, NSAİ ilaçlar, kodein, morfin
<b>Yiyecekler</b>	Özellikle yüksek oranda histamin içeren alkol (kırmızı şarap), çok acı baharatlı gıdalar, fazla miktarda narenciye ürünü, çilek, domates, deniz ürünleri, peynir, tütsülenmiş sosis, konserve balık, fermente edilmiş sebzeler, soya ürünleri
<b>Antibiyotikler</b>	Vankomisin, polimiksin B, amfoterisin B
<b>Genel anestezikler</b>	Enfluran, etomidat, izofluran, tiyopental, atrakuryum, doksakuryum, d-tubokurarin, metokurin, mivakuryum, rokuronyum, süksinilkolin
<b>Kardiyovasküler ilaçlar</b>	Klonidin, metoprolol
<b>Lokal anestetikler</b>	Lidokain
<b>Plazma genişleticiler</b>	Dekstran
<b>Psikofarmakolojik ajanlar</b>	Klometiazol, midozolam
<b>Radyolojik kontrast maddeleri</b>	İyonik radyolojik kontrast maddeler
<b>Zehirler</b>	Böcek ve yılan zehirleri

**Tablo 15. Mastositoz tanı ve sınıflama**

<b>Tip</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Alt tip</b>
<b>Kutanöz mastositoz</b>	CM	- Ürtikeria Pigmentosa (UP)=Makulopapüler CM (MPCM)
<b>İdolent Sistemik Mastositoz</b>	ISM	- “Smoldering” sistemik mastositoz (SSM) - İzole kemik iliği mastositozu (BMM)
<b>Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz</b>	SM-AHNMD	-SM-AML - SM-MDS - SM-MPD - SM-KMML - SM-NHL
<b>Agresif Sistemik Mastositoz</b>	ASM	Eozinofili ile birlikte olan lenfadenopatik SM*
<b>Mast Hücreli Lösemi</b>	MCL	Alösemik “MCL”
<b>Mast Hücreli Sarkom</b>	MCS	
<b>Ekstrakutanöz Mastositoma</b>		

### Sistemik Mastositoz:

DSÖ tarafından 2001 yılında tanı kriterleri belirlenmiştir.

**Tablo 16. Sistemik mastositoz tanı kriterleri[148]**

<b>Major:</b> Kemik iliği veya diğer deri dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu (agregatlarda 15'den fazla mast hücresi varlığı)
<b>Minör:</b>
-Kemik iliği veya diğer deri dışı organlardaki mast hücrelerinde anormal morfolojik görünüm varlığı (>%25)
-Kan ve deri dışı organlarda Asp-816-Val c-kit mutasyonunun gösterilmesi*
-Kemik iliğinde,kan ve ekstrakütanöz organlardaki mast hücrelerinde CD2 ve CD25 pozitifliği
-Serum triptaz düzeyinin >20 ng/ml olması (birlikte mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalık varsa geçerli değildir)
<b>1 majör ve 1 minör ölçütün birlikte bulunması veya en az üç minör ölçütün birlikte bulunması tanı için yeterlidir .</b>
<b>*816. Kodonda yer alan başka aktive edici mutasyonlar da geçerlidir.</b>

**Tablo 17. B bulguları:[148]**

Mast hücre kitlesinde artış varlığı ve organ disfonksiyonu olmadan genetik defektin çeşitli miyeloid dizi hücrelerine de yayılması B = "Borderline benign"
1. Kemik iliği biyopsisinde mast hücre infiltrasyon oranının >%30 olması ve serum total triptaz düzeyinin >20 ng/ml olması
2. Yağ hücre kaybı ile birlikte olan hipersellüler kemik iliği, sitopeni olmaksızın veya MDS ve MDS'ye ait DSÖ ölçütleri olmadan hafif miyelodisplastik değişiklikler
3. Organomegali: organ fonksiyonunu bozmayan ele gelen hepatomegali, splenomegali, veya lenfadenomegali (BT veya US'de >2 cm)

**Tablo 18. C bulguları:[148]**

Mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ disfonksiyonuna ait bulgular (olguların çoğunda biopsi ile konfirme edilmelidir) C = Sitoredüksiyon düşün (“Consider Cytoreduction”)
1. Sitopeniler: Nötrofil <1000/ $\mu$ L, Hb<10 gr/Dl, trombosit<100,000/ $\mu$ L
2. Karaciğer disfonksiyonu, asit ve/veya portal hipertansiyonu ile beraber hepatomegali
3. Hipersplenizme yol açan ele gelen splenomegali
4. Gastrointestinal mast hücre infiltratlarına bağlı kilo kaybıyla malabsorbsiyon

Mastositozun spesifik alt tipleri B ve C semptomlarının varlığı veya yokluğuna göre belirlenir. İndolent sistemik mastositoz, mastositozun en sık şeklidir ve C semptomların yokluğu ile karakterizedir. Mast hücreli lösemi ve SM-AHNMD ‘nin ekarte edilebilmesi için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır ve sıklıkla düşük dereceli olgun mast hücre infiltrasyonu (<%30) görülür. İndolent mastositozun 2 alttipi vardır, izole kemik iliği mastositozu (BMM) ve smoldering SM (SSM). SSM 2 veya daha fazla B semptomunun mevcut olduğu, yüksek mast hücre yüküyle karakterize durumdur. Daha agresif formlara dönüşme riski artmıştır[155].

AHNMD sistemik mastositozlu hastaların önemli bir kısmında görülür. Sistemik mastositozla olarak herhangi bir hematolojik malignite birlikteliği görülebilir. Genelde multigen mutasyonlu bir hastalıktır, KITD816V geç dönemde meydana gelir, SM gelişimini etkiler. Miyeloid neoplaziler >%75 vakada ortak bir miyeloid malign prekürsör hücre ile meydana gelir[155]. Lenfoproliferatif hastalıklar da bildirilmiştir, ancak eşlik eden sistemik mastositozla doğrudan ilişkisi gösterilememiştir[156]. SM- AHNMD’de sistemik mastositozun ve AHNMD kriterleri sağlanmalıdır[157]. C bulguları olmalıdır. Birçok AHNMD’de yüksek triptaz düzeyleri bulunabilir, bundan dolayı SM-AHNMD tanısında minör kriter olarak kullanılmaz[158]. Eozinofili ile birlikte olan lenfadenopatik SM kan veya dokularda eozinofili ile karakterize alt tipidir[159].

Agresif sistemik mastositoz için SM kriterleri tamamen karşılanması, 1 veya daha fazla C bulguları olması gereklidir. Karaciğer, kemik iliği, dalak ve gastrointestinal sistem en sık etkilenen sistemlerdir[160].

Mast hücreli lösemi (MCL) SM kriterlerini karşılayan ve kemik iliğinde >%20 mast hücre ile karakterize, organ disfonksiyonu kanıtı olan durumdur. Tipik MCL, periferik yayma >%10 mast hücresi görülür. Bir alt tipi, alösemik MCL dolaşımında <%10 mast hücresi bulunur. SM'un en nadir alt tipidir, kötü prognozludur[161]. Son zamanlarda MCL'nin C semptomları varsa akut, yoksa kronik olarak adlandırılması önerilmektedir[162].

**Tablo 19. Sistemik mastositoz, DSÖ sınıflandırması[148]**

<b>İndolent sistemik mastositoz (ISM)</b>
Sistemik mastositoz kriterlerini karşılar, ancak C bulguları yoktur. Mast hücre dışı klonal hematolojik hastalık bulgusu yoktur.
<b>Smoldering Sistemik Mastositoz (SSM)</b>
ISM kriterlerinin yanısıra 2 veya daha fazla B bulgusu olması, C bulgusu olmaması.
<b>Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz (SM-AHNMD)</b>
Sistemik mastositoz ve AHNMD DSÖ kriterlerinin karşılanması.
<b>Agresif Sistemik Mastositoz (ASM)</b>
Sistemik mastositoz kriterlerinin karşılanması. 1 veya daha fazla C bulgusu olması, mast hücreli lösemi kriterleri olmaması.
<b>Mast Hücreli Lösemi (MCL)</b>
Sistemik mastositoz kriterleri. Kemik iliği biyopsisinde diffüz infiltrasyon, genellikle kompakt, atipik, immatür mast hücreleri. Kemik iliği aspirat yaymasında %20 ve üzerinde mast hücresi olması. Tipik MCL'de periferik yaymada beyaz kürelerin %10'u ve daha fazlası mast hücre görülür.
<b>Nadir varyant</b>
Alösemik mast hücreli lösemi, periferik yaymada beyaz kürelerinin %10'undan az mast hücresi görülmesi

### **Klinik semptomlar:**

SM alt tiplerinde klinik bulgular ve semptomlar medyatör salınımı ve/veya organ infiltrasyonuna bağlıdır. SM'un agresif varyantında organ disfonksiyonu daha ön plandadır. Medyatör salınımı ile ilgili semptomlar çok ön planda olmamakla birlikte hastalar belirgin medyatör ilişkili semptomlar tarifleyebilir[163]. Deri bulguları kütanöz mastositozun karakteristiği olmakla birlikte, sistemik mastositoz özellikle de ISM'de de görülür. Ürtikeria pigmentosa(UP) kırmızı-kahverengi papül ve plaklardır, SM vakalarının %10-70'inde görülür. Mast hücreleri ciltte birikerek, medyatör salınımı yoluyla spontan flushing, kaşıntı ve ürtikere neden olur. Yüzeysel sürtünme ile de UP indüklenir, buna Darrier bulgusu denir. SM hastalarında mast hücre medyatörlerinin akut salınımı anafilaksi riskini arttırmaktadır[164].

Halsizlik sistemik mastositozun en sık semptomudur, kilo kaybı, anoreksi, gece terlemeleri ve ateş gibi diğer konstitüsyonel semptomlar ASM ve MCL'de görülür, ISM'de ise daha az görülür. Bu semptomlar IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı ile ilgilidir. Karın ağrısı en sık gastrointestinal şikayettir, artmış histami seviyesi ve asidite nedeniyle duodenal ülser riski belirgin artmıştır[165].

Artmış mast hücre medyatör salınımı kas-iskelet sistemini de etkiler, SM hastalarının %31'inde fibromyalji vardır, hastaların yarısında kemik tutulumu vardır, en sık kemik bulgusu da osteoporozdur. ASM'de osteoporoz riski daha fazladır, osteoporotik kırık ISM hastalarında %37'ye varan oranlarda görülür[166].

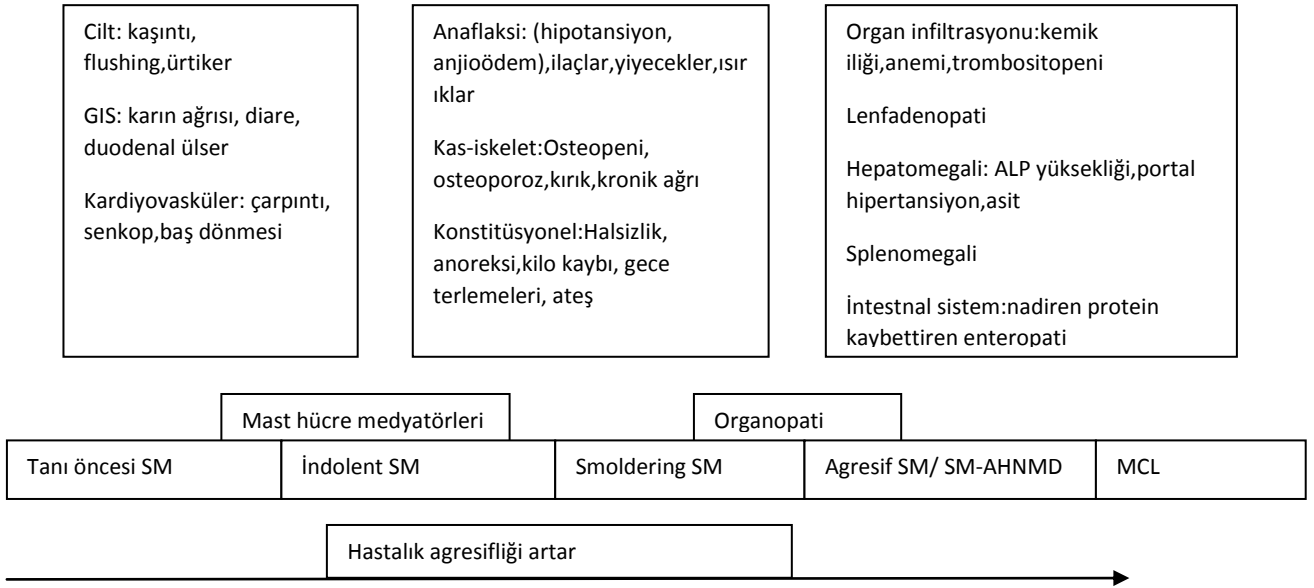
SM hastalarında depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluk gibi psikiyatri semptomlar da artmıştır, sorumlu mekanizmanın santral sinir sisteminde mast hücre degranülasyonuna bağlı olarak oluşan nöroinflamasyon olduğu düşünülmektedir[167].

Ekstrakütanöz mast hücre infiltrasyonu SM'un karakteristiğidir. Bu süreç organ disfonksiyonu olmaksızın semptomlara (B bulguları) yol açabileceği gibi, organ disfonksiyonuna (C bulguları) da yol açabilir. Sıklıkla etkilenen organlar kemik iliği, karaciğer, lenf nodları, gastrointestinal sistem ve dalaktır[168]. Hematolojik anomaliler siktir. Anemi SM hastalarının yaklaşık yarısında bulunur, ASM ve SM-AHNMD'de daha siktir. Trombositopeni ve lökostoza da sıklıkla görülür. Mast hücre sitokin salınımına bağlı olarak kemotaksise ya da eşlik eden AHNMD'ye bağlı olarak eozinofili hastaların yaklaşık %15'inde görülür[168].

Birçok vaka raporu SM'a bağlı aşırı kanama bildirilmiştir. Kanama eğilimi trombositopeni ile ilişkili değildir, mast hücre degranülasyonuna ve triptazın fibrinojeni parçalamasına bağlı heparin benzeri antikoagülanlarla ilişkilidir. Mast hücre kitlesinde artış B ve T hücre sayı ve fonksiyonlarını etkilemez, SM hastaları, ileri SM ve kemik iliğini direkt etkileyen AHNMD dışında, immüno-compromize değildir[169].

Mast hücreleri gastrointestinal sistemi de infiltre eder, hepatik disfonksiyon görülebilir. Hipoalbuminemi gastrointestinal veya hepatik tutulumla ilgili olarak olabilir. İleri SM'da mast hücre infiltrasyonu portal hipertansiyona yol açabilir. Splenomegali hastaların %37'sinde, hepatosplenomegali %21'inde görülür, ileri SM'da daha sık olmakla birlikte, ISM'de nadirdir. Lenfadenopati hastaların %21'inde görülebilir[168]

#### Şema 5. Mastositoz klinik bulguları



#### Tedavi ve prognoz:

##### ISM:

SM tedavisi alt tipine göre belirlenir. ISM'da yaşam beklentisi normaldir, tedavi semptom giderilmesine yöneliktir. ISM ve diğer alt tiplerde sivrisinek ısırığı, yiyecekler, alkol (özellikle kırmızı şarap), ilaçlar (NSAID, aspirin) gibi mast hücre degranülasyonunun tetikleyicilerinden kaçınılmalıdır. Ayrıca akut ve ağır semptomlar veya anafilaksi için



hastalara epinefrin kalem taşımaları önerilmelidir. Antihistaminikler flushing ve kaşıntıda kullanılabilir, diare, karın ağrısı ve diğer mast hücre medyatör aracılı semptomları rahatlatmada faydalı olabilir[152]. Az sayıda vaka raporu lökotrien antagonistlerinin eklenmesinin antihistaminik dirençli vakalarda faydalı olabileceğini göstermiştir. Bazı refrakter vakalar flushingin kontrol edilmesinde aspirinden fayda görebilir, aksine NSAID'ler bazı hastalarda semptomları tetikleyebilir[170].

Kromolin sodyumla ilgili sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Omalizumab, Ige'ye karşı humanize IgG kappa, anaflaksi sıklığını azalttığına dair veriler vardır. Maksimum doz antihistaminiklerle günlük semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda Omalizumab'ın g verildiği vaka raporları mevcuttur[171].

Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen semptomatik ISM IFN- $\alpha$  ve kladribine iyi yanıt vermektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri SM patogenezinde tirozin kinaz reseptör aktivasyonunun artması nedeniyle yeni bir tedavi seçeneği olabilir. SM'de birçok seride(mast hücre, miyeloid ve lenfoid) KIT mutasyonu mevcuttur, daha agresif seyirle ilişkilidir. Ancak KITD816V mutasyonu imatinib dirençlidir. Masitinib, selektif KIT ve PDGFR- $\alpha/\beta$  inhibitörüdür ve ISM de semptomatik rahatlama sağlayabilir. Benzer şekilde dasatinibin de ISM'de semptomları azalttığına dair yayınlar mevcuttur[172]. Nilotinibin de faz2 çalışmalarda kemik iliği mast hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir[173].

Nadir olmasına rağmen ISM hastalarında %1-5 progresyon görülür. Bir prospektif çalışmada serumda yükselmiş  $\beta$ 2mikroglobulin ve mast hücrelerde KIT mutasyon varlığının progresyon için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır[174].

### **SM-AHNMD:**

SM-AHNMDtedavi ve prognozu belirleyen ilişkili hematolojik hastalıktır, mastositoza yönelik semptomatik tedavi verilir. Dasatinibin faz 2 çalışmalarında 6 hastadan 2 sinde tam yanıt olduğu görülmüştür, KIT816V negatif olan iki hastanın takibi ölümle sonuçlanmıştır. SM-AML'de dasatinible standart kemaoterapi kombinasyonu ile tam yanıt elde edildiğine dair yayınlar mevcuttur[175]. SM-MPN'de hisroksiüre sıklıkla kullanılır. SM-AHNMD kladribin kullanımıyla konstitüsyonel semptomlarda %55 azalma gösterilmiştir. SM'ye multiple myelom eşlik etmesi durumunda lenalidomidin mast hücre nfiltrasyonunu azaltmada, serum triptaz düzeyini azaltmada ve konstitüsyonel semptomları iyileştirmede etkisi gösterilememiştir[176]. Hematopoetik kök hücre nakli uygun hastalarda kür şansı

sağlayabilir. Diğer ASM formlarına göre sağkalıma en önemli faydayı SM-AHNMD'de sağlar. Ancak genel olarak SM-AHNMDde prognoz kötüdür, medyan sağkalım 2-4.4 yıl civarındadır[168].

#### **ASM:**

IWG-MRT&ECNM (The International Working Group- Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and The European Competence Network on Mastocytosis) sistemik mastositozda tedavi yanıt kriterlerini belirlemiştir.

**Tablo 20. ASM, MCL ve SM-AHD için yanıt kriterleri[2]**

<b>Tam yanıt (CR):</b> 4 kriter, $\geq 12$ hafta süreyle sağlanmalı
1. Kemik iliği ya da diğer ekstrakütanzö organ biyopsilerinde kompakt neoplastik mast hücre agregatlarının olmaması
2. Serum triptaz düzeyinin $< 20$ ng/ml
3. Periferik kanda tablosunda remisyon, beyaz küre sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ , Hb $\geq 11$ gr/dl ve trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$
4. Palpable hepatosplenomegalide, biyopsi ile kanıtlanmış veya şüpheli SM ilişkili organ hasarında tam gerileme
<b>Kısmi Yanıt (PR):</b> tam yanıt ve progresif hastalık olmaksızın, 3 kriterin, $\geq 12$ hafta süreyle sağlanması gereklidir.
1. Kemik iliği veya SM ilişkili organ hasarını gösteren ekstrakütanöz organlardan alınan biyopside neoplastik mast hücrelerinde $\geq 50\%$ azalma
2. Serum triptaz düzeyinde $\geq 50\%$ azalma
3.1 veya daha fazla biyopsi ile kanıtlanmış ya da şüpheli organ hasarının gerilemesi
<b>Klinik iyileşme (CI):</b> Yanıt süresinin $\geq 12$ hafta olması gereklidir.
1 veya daha fazla hematolojik ayda hematolojik olmayan yanıt kriteri sağlanması (CR/PR veya progresif hastalık(PD) olmaksızın)

**Tablo 20. ASM, MCL ve SM-AHD için yanıt kriterleri[2] (devamı)**

<b>Stabil Hastalık (SD):</b> CR, PR, CI veya PD kriterlerini sağlamaması
<b>Progresif Hastalık (PD):</b> Kriter 1 veya 2 nin maddelerinden en az birini, $\geq 8$ hafta süreyle karşılaması gereklidir.
1. Bazalde 2.derece hematolojik olmayan organ hasarı olanlarda; a)1 derece kötüleşme, b)laboratuvar anomalilerinde minimum %100 artış Bazalde 2. Derece ve üstü albümin; a) 1 derece kötüleşme b) $\geq 0.5$ g/Dl azalma Bazalde 3.derece hematolojik olmayan organ hasarı olanlarda; laboratuvar anomalilerinde minimum %100 artış Bazalde 2.derece ve üstü transfüzyon bağımlı anemi veya trombositopenisi olanlarda; 8 haftada $\geq 4$ ünite eritrosit veya trombosit süspansiyonu ihtiyacı olması Bazalde transfüzyon bağımlı anemi veya trombositopenisi olanlarda; 8 haftalık periyotta, tedavi öncesi 12 haftaya göre, ortalama transfüzyon sıklığının $\geq$ %100 artması Bazalde 3.derece ve üzeri nötropeni olanlarda;a)nötrofil sayısında $>$ %50 artma ve b) nötrofil sayısında $250/\text{mm}^3$ azalma,c)4. Dereceye nötropeni
3. Bazalde dalak palpe edilemezken ya da 5 cm altındayken,en az 10 cm palpabl semptomatik splenomegali oluşması, bazalde $>5$ cm semptomatik splenomegali olanlarda $>$ %50 kötüleşme ve palpabl splenomegalide en az 10 cm artış
<b>Cevap Kaybı (LOR):</b> Tam yanıt, kısmi yanıt veya klinik iyileşmenin $\geq 8$ hafta süreyle kaybolması
Tam yanıtın parsiyel yanıt, parsiyel yanıtın klinik iyileşmeye düşmesidir, ancak klinik iyileşmenin en az 8 ahfat süreli kaybı Lor sayılmaz. LOR için bazal değerler tedavi öncesi değerlerdir, yanıt sırasındaki en kötü değerler değildir.

IFN- $\alpha$ , en sık IFN- $\alpha 2b$ , ASM tedavisinde kullanılır. Kemik tutulumunda belirgin faydası vardır. Hastaların %20-30'unda major yanıt gözlenir[2]. IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen 13 ASM hastasını içeren bir çalışmada başlangıç dozu 1 MU/gün olup, 5 MU/gün'e kadar arttırılmış, hiç birinde tam yanıt olmamakla birlikte bütün hastalarda yanıt görülmüş. Flushing, diare ve diğer mast hücre medyatör aracılı semptomlarda da semptomatik iyileşme

gözlenmiş[177]. [178]Mayo klinikte yapılmış başka bir çalışmada ASM hastalarının %60'ı IFN- $\alpha$ ' yanıt vermiştir. IFN- $\alpha$ 'nın faydası steroid ile arttırılabilir. Ancak tedavi ilişkili sitopeniler, grip benzeri semptomlar, depresyon ve halsizlik nedeniyle bu tedavi zor tolere edilmektedir[2].

Kladribin(2-klorodeoksiadenozin) AS'de bi diğer ilk basamak tedavi olabilir. Etkisini monositlere toksik etkiyle gösterir ve hızlı sitoredüksiyon sağlar. Mayo klinikte yapılan bir çalışmaya göre yanıt oranı yaklaşık %50, medyan yanıt süresi 11 aydır[179]. Major kısıtlayıcı toksisiteler miyelosupresyon ve artmış infeksiyon riskidir. Ne IFN- $\alpha$  ne de kladribin hızlı progresif hastalıkta kullanıma uygun değildir.

KIT816V mutasyonu imatinib dirençlidir, ancak D816V haricindekiler imatinibe cevaplıdır. İmatinib, mutasyonu bilinmeyen ya da D816V dışı KIT mutasyonları olan ASM hastalarında FDA(Food and Drug Administration) onaylıdır. Dasatinib in vitro D816V mutant Kit onkoproteinleri inhibe ettiği ve neoplastik mast hücreleri öldürdüğü gözlenmiştir, ancak klinik çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır[180]. Midostaurin(PKC412), oral multitirozin kinaz inhibitörü (FLT3, VEGFR, PDGFR) D816V mutant KIT SM hastalarında umut vaad eden bir ajandır[181].

ASM'de prognoz değişkendir, medyan sağkalım çalışmalarda 3,5-7 yıl arasında belirtilmiştir. Tek kesin tedavi allojeneik kök hücre naklidir. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların retrospektif incelenmesinde ASM tanılı nakil yapılan 7 hastanın 5'inde yanıt görüldüğü; triptazın en az %50 azaldığı, kemik iliği mast hücre yüzdesinin ve organ hasarı ile ilişkili laboratuvar parametrelerinin (örneğin transaminazlar) düzeldiği görülmüş, 3'ü tam remisyona girerek 3 yıllık sağkalım %43 olarak bulunmuştur[182].

### **Mast Hücreli Lösemi (MCL):**

SM'nin en agresif formudur, medyan sağkalım yaklaşık 6 aydır. Tedavi seçenekleri ASM ile benzerdir. Ancak daha agresif ilk basamak tedaviler veya klinik çalışmalar gereklidir. Bir yayında fludarabin ve sitozin arabinozid kombinasyonu (FLAG) indüksiyon kemoterapisi 2 ardışık siklus şeklinde verilmiş ve tam hematolojik remisyon ve triptazın normalizasyonunun sağlandığı gösterilmiştir. Ancak hastalık nüks ederek 5 ayda hastanın ölümüne neden olmuştur[183].

Sistemik mastositozda omalizumab, masitinib, ibrutinib, brentuximab vedotin, SL-401, kladribin+interferon  $\alpha$ -2a, tamoksifen klinik çalışmaları devam eden ajanlardır[148]

### 2.1.3.2. HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM

Eozinofili mutlak eozinofil sayısının artışıdır; hafif ( $500-1500/\text{mm}^3$ ), orta ( $1500-5000/\text{mm}^3$ ) ve ağır ( $>5000/\text{mm}^3$ ) olarak ayrılır. Eozinofilinin ilk değerlendirmesinde parazitik infeksiyonlar, malinite ve otoimmün durumlar düşünölmelidir. Eozinofili ile seyredip, son organ eozinofil infiltrasyonu ile ilişkili hasarı oluşturan, etyolojisi bilinmeyen hastalık grubu hipereozinofilik sendrom (HES) olarak adlandırılır. Organ hasarı yokluğunda HES terimi yerine idiyopatik eozinofili terimi kullanılır.

#### Eozinofili ayırıcı tanı:

**Tablo 21. Eozinofili nedenleri[184]**

İnfeksiyon	Parazitik (Helmint, ektoparazitler, Isospora, Sarcocystis) Viral (HIV, HTLV) Bakteriyel (Tuberköloz)
İlaçlar	Antibiyotikler (Penisilinler, Sefalosporinler, Kinolonlar, Sulfonamidler) NSAID Antiepileptikler (Fenitoin, Valproat) Antidepresanlar (Fluoksetin, Amiltriptilin) Anti-hipertansifler (ACE inhibitörleri, beta blokerlar)
Hematolojik/Neoplastik hastalıklar	Sistemik mastositoz Solid tümörler (adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom) Hematolojik maliniteler (KML, kronik eozinofilik lösemi, Hodgkin lenfoma)

**Tablo 21. Eozinofili nedenleri (devamı)**

İmmun disregülasyon	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) Hiper-IgE sendromu Eozinofilik granülomatozis and polianjitis (EGPA) Sarkoidoz İnflamatuvar barsak hastalığı İmmunglobulin G4 ilişkili hastalık (IgG4-RD)
Alerjik Hastalıklar	Alerjik rinit Astm Atopik dermatit Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)
Diğer	Adrenal yetmezlik Kolesterol embolizasyonu Radyasyon Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar Nadir hipereozinofilik sendromlar (idiopatik HES, Lenfositik HES, miyeloproliferatif-HES)

## Eozinofilik komplikasyon yapan ilaçlar[184]:

**Tablo 22. Organ spesifik eozinofilik disfonksiyon yapan ilaçlar**

<b>Pulmoner</b> Pulmoner infiltrat -Sülfasalazin -Nitrofurantoin -Non-steroid anti-inflamatuarlar
<b>Renal</b> Akut interstisyel nefrit -Semi-sentetik penisilinler -Sefalosporinler -Sulfonamid -Fenitoin -Simetidin - Non-steroid anti-inflamatuarlar
<b>Gastrointestinal</b> Enterokolit - Non-steroid anti-inflamatuarlar Hepatit -Tetrasiklin -Penisilin
<b>Vaskülit</b> -Allopürinol

**Tablo 23. İlaç ilişkili hipersensitivte sendromuna yol açan ilaçlar**

<b>Antikonvülzanlar</b> -Karbamazepin -Fenitoin -Fenobarbital -Lamotrijin -Zonisamid	
<b>Antimikrobiyaller</b> -Metronidazol -Piperasilin-Tazobaktam -Seftriakson -Nitrofurantoin -Minosiklin	
<b>Antiretroviral</b> -Abakavir -Nevirapin	
<b>Sulfonamid/Sulfonlar</b> -Trimetoprim/Sulfometoksazol -Dapson -Sülfasalazin Non-steroid anti-inflamatuarlar -Diklofenak -İbuprofen -Naproksen	<b>Diğer</b> -Allopürinol -Amilriptilin -Fluoksetin
<b>Asemptomatik eozinofili</b> -Penisilin -Sefalosporin -Kinin -Florokinolon	

HES insidansı 100.000'de 0,036 şeklinde hesaplanmıştır, erkek/kadın oranı 1,47, en sık görüldüğü yaşlar ise 65-74 arası olarak belirlenmiştir[185]. Mayo Klinik'te yapılan bir prevalans çalışmasında, primer eozinofili hastalarının %14'ünde FIP1L1-PDGFRB mevcuttur. PDGFRB ve FGFR1 translokasyonları ise oldukça nadirdir.

Klonal eozinofili, altta yatan miyeloid malignitenin histolojik, sitogenetik veya moleküler bulgularıyla idiyopatik eozinofiliden ayrılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Hematolojik Maligniteleri Sınıflandırma Sistemi'nde klonal eozinofili için 2 alt grup belirlenmiştir[43]:

1. Eozinofilinin ve mutasyonların (PDGFR  $\alpha/\beta$  veya FGFR1) eşlik ettiği miyeloid/lenfoid neoplaziler.

2. Kronik eozinofilik lösemi, diğer şekilde belirlenmemiş

Klonal eozinofilidiğer miyeloid neoplazilere (kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendromlar, kronik miyelomonositik lösemi, sistemik mastositoz gibi) da eşlik edebilir.

#### **2008 Dünya Sağlık Örgütü'nün Eozinofilik Bozukluklar Sınıflandırması ve Tanı Ölçütleri**

**Tablo 24. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 anormalliklerinin eşlik ettiği miyeloid ve lenfoid neoplaziler[186]**

<b>FIP1L1-PDGFRB ile ilişkili eozinofilinin eşlik ettiği MPN tanı ölçütleri:</b> Bariz eozinofilinin eşlik ettiği miyeloproliferatif bir neoplazi + FIP1L1-PDGFRB füzyon geni varlığı
<b>ETV6-PDGFRB füzyon geni veya diğer PDGFRB değişimleri ile ilişkili MPN tanı ölçütleri:</b> Sıklıkla bariz eozinofili ve bazen nötröfil ve monositoz ile karakterize miyeloproliferatif neoplazi + t(5;12)(q31-32;p12) veya variant bir translokasyon varlığı veya bir ETV6- PDGFRB füzyon geni veya PDGFRB değişimlerinin gösterilmesi
<b>FGFR1 değişimleri ile ilişkili MPN veya akut lösemi tanı ölçütleri:</b> Bariz eozinofili ve bazen nötröfil ve monositoz ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazi veya akut miyeloid lösemi veya öncü T-hücreli veya öncü B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (genellikle çevresel kan veya kemik iliği eozinofilisi ile ilişkili) + t(8;13) (p11;q12) veya ya miyeloid hücrelerde yada lenfoblastlarda veya her ikisinde gösterilen, FGFR1 değişimlerine yol açan variant bir translokasyon varlığı



**Tablo 24. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 anormalliklerinin eşlik ettiği miyeloid ve lenfoid neoplaziler (devamı)**

Kronik eozinofilik lösemi, diğer şekilde belirlenmemiş

1. Eozinofili (eozinophil sayısı  $>1.500\mu\text{L}$ )
2. Ph kromozomu veya BCR-ABL füzyon geni veya diğer miyeloproliferatif neoplaziler (PV, ET, PMF, sistemik mastositoz) veya MDS/MPN (KMML veya atipik KML) yokluğu
3. t(5;12)(q31-q35;p13) veya diğer PDGFRB değişimlerinin yokluğu
4. FIP1L1-PDGFRB füzyon geni veya diğer PDGFRA değişimlerinin yokluğu
5. FGFR1 değişimlerinin yokluğu
6. Çevresel kan ve kemik iliğinde %20'den az blast sayısı ve inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22) veya diğer AML tanısal bulgularının yokluğu
7. Klonal sitogenetik veya moleküler genetik anormallik varlığı veya çevresel kanda %2'den veya kemik iliğinde %5'den fazla blast varlığı

**Hipereozinofilik sendrom (HES):**

**Tablo 25. HES tanı kriterleri[187]**

1. En az 6 ay süreyle  $1.500/\mu\text{L}$  veya daha yüksek eozinofil sayısı (eozinofil düşürücü tedavi gerektiren semptomların varlığında bu süre geçerli olmaz)
2. Sekonder ve klonal eozinofilinin dışlanması
3. Organ tutulum bulgusu varlığı
4. Fenotipik olarak anormal ve/veya klonal T lenfositlerinin yokluğu

**Miyeloproliferatif HES (M-HES):**

Bazı HES hastalarında eşlik eden miyeloid malignite vardır, bazılarında ise miyeloproliferatif hastalıklarda görülen kemik iliği ve laboratuvar anomalileri

(hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve eozinofil ilişkili doku hasarı ve fibrozis) görülür. Bu hastalar M-HES olarak sınıflandırılır[188].

Bu hastaların çoğunda Fip1-like (FIP1L1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptör alfa (PDGFRA) füzyon geni mevcuttur. F/P füzyon geni 4q12 üzerindeki CHIC2 gen delesyonuna neden olur, bu delesyon tirozin kinazın aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak hematopoetik kök hücrelerin kalıcı olarak transformasyonuna ve eozinofil popülasyonunun genişlemesine neden olur[189].

Bir diğer tanımlanmış M-HES varyantında ise PDGFRB ve FGFR1 anomalileri mevcuttur. Bu mutasyon varlığı klonal eozinofili ve agresif, tedaviye yanıtız miyeloid malignitelere progresyona eğilime neden olur. Bahsedilen değerlendirmeler negatifse M-HES tanısını netleştirmek için, şu kriterlerden en az 4 'ü karşılanmalıdır:

1. Periferik yaymada displastik eozinofiller
2. serum B12 seviyesi >1000 pg/ml
3. Serum triptaz >12 ng/ml
4. Anemi ve /veya trombositopeni
5. Hepatosplenomegali
6. Kemik iliği selülaritesi >%80
7. Miyelofibrozis
8. Kemik iliğinde mekik şeklinde mast hücreleri bulunması[190]

### **Lenfositik HES(L-HES):**

L-HES'de eozinofili özellikle IL-5 olmak üzere aktive T lenfositlerden salınan eozinofil hematopoetinleri etkisiyle ortaya çıkar. Bu anormal T lenfositler atipik hücre yüzey belirteçleri sergiler ve periferik kanda flow sitometri ile karakterize edilirler. Bu anormal fenotipler CD3<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>; CD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>; CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> şeklinde olabilir[191]. T hücre reseptör klonalite rearanjmanının gösterilmesi L-HES için kuvvetle destekleyici olmakla birlikte, tanı için yeterli değildir. L-HES'i destekleyen diğer faktörler serum IgE düzeyi, timüs ve aktivasyonla düzenlenen kemokinler(TARC,CCL-17). M-HES'deki erkek

predominansisinin aksine,L-HES her iki cinsiyette eşittir. Ayrıca L-HES’de dermatolojik tutulum, obstrüktif akciğer hastalığı ve gastrointestinal semptomlar gibi diğer komplikasyonlar da gözlenir. Doku fibrozisi ve miyelofibrozis nadirdir[192].

### **Diğer HES varyantları:**

Famlyal HES etyolojisi net olmayan, eozinofili ile karakterize, ardışık nesillerde görülen nadir bir durumdur. Sıklıkla eozinofili asemptomatiktir, ancak klinik bulgu verdiği bireylerde F/P pozitif HES benzeri kardiyak fibrozis ve nörolojik anomaliler görülür[193]. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar neden olan sitokin gen kümesinin 5q31-33’de lokalize olduğunu göstermektedir. Eozinofil gelişimi ve fonksiyonunda gerekli sitokşnler IL-3, IL-5 ve GM-CSF bu bölgede lokalizedir[193].

Çakışan(overlap) sendromlar periferal eozinofili ile ilişkili organ sınırlı gösteren durumlardır. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar bu grubun bir üyesidir. Eozinofilik gastrointestinal hastalıkta tutulum yeri ve şiddetine göre; bulantı, kusma, diare, karın ağrısı, dismotilite ve büyüme geriliği görülebilir. Eozinofilik özefajit besin alerjisi ve atopik hastalıklarla ilişkili sitokinlerle (IL-5,IL-3 gibi) ilişkilidir. Ancak bu ilişki diğer eozinofilik gastrointestinal hastalıklarda net değildir[194]. Çakışan hastalıkların bir diğer örneği eozinofilik pnömoni ve eozinofili-myalji sendromudur. Çakışan hastalıkları diğer HES formlarından ayırmak önemlidir, çünkü tedavi yaklaşımı diğer HES formlarından oldukça farklıdır[190].

Mutlak eozinofil sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$  olup son organ hasarı gelişmeyen, benign eozinofili olarak adlandırılan bir grup hasta vardır. Bu grup önemi belirsiz hipereozinofili olarak adlandırılır. Hastalık gelişimi açısından yakın takip edilmelidirler[195].

### **Klinik Bulgular:**

Halsizlik, bitkinlik, öksürük nefes darlığı, miyalji, anjioödem, rinit, döküntü ve ateş hipereozinofiliye bağlı en sık görülen semptomlardır. Klonal eozinofili ve HES’de, eozinofiliye bağlı organ hasarı mevcuttur. Hipereozinofili hastalarının takibinde en sık ortaya çıkan klinik bulgular dermatolojik (%69),pulmoner (%44) ve gastrointestinal (%38),kardiyomyopati (%20) tutulum gelir [196]. İlerleyici kalp yetmezliği, eozinofilik organ hasarının en tipik örneğidir; eozinofillerin kardiyak dokuyu infiltrasyonu ve toksik

maddelerin salınımı sonucu trombosit agregatları oluşur ve endokardiyal hasar mural trombus oluşumuna ve emboli gelişimine yol açar. Daha sonraki evrede endokardiyal fibrozis sonucu restriktif kardiyomyopati görülebilir. Mural, endokardiyal tromboz ve fibrozis mitral ve triküspit kapak yetmezliklerine yol açabilir[197]. Pnömonit, dermatit, sinüzit, santral sinir sistemi tutulumu veya periferik nöropati, gastrointestinal inflamasyon da görülebilen diğer klinik bulgulardır. Ayrıca, klonal eozinofili, genellikle sitopeni ve hepatosplenomegaliyle beraberdir [187].

### **Tedavi:**

Tedavi eozinofilinin derecesi, eozinofili ilişkili son organ hasarına göre seçilir.

### **Kortikosteroid:**

Kortikosteroidler HES tedavisinde en etkili terapötik ajanlardır. Çok merkezli 188 HES tanılı hastayı içeren bir çalışmada %81 hastaya başlangıç tedavisi olarak steroid başlandığı, median dozun 40 mg prednizon olduğu gösterilmiştir. Tedavi süreleri 2 ay ile 20 yıl arasında değişmektedir. Steroid monoterapi alanların %58'i 1 ayda kısmi ya da tam yanıt ulaşmıştır. Kortikosteroide yanıt genelde hızlıdır, eozinofili saatler içinde geriler[198]. Steroide cevap durumu HES fenotipine göre tahmin edilebilir. Daha önceki yayınlar yüksek IgE ile steroide iyi cevabın körele olduğu hipotezindeyken, çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir. Aksine TARC yüksekliği ile steroide iyi yanıt arasında ilişki gösterilmiştir[199]. L-HES genel olarak steroide daha iyi yanıt vermektedir. M-HES varyantının ise steroide daha az yanıt verdiği düşünülür[199].

### **Hidroksiüre:**

Hidroksiüre sıklıkla kullanılan bir ikinci basamak tedavidir. Önerilen doz 0,5-2 gr/gündür, ancak hematolojik ve gastrointestinal toksisite doz kısıtlayıcıdır. Direk periferik eozinofiliyi etkilemekten çok eozinofil gelişimini etkiler. Steroide göre etkisi daha yavaş başlar. Genelde başlangıç tedavide tek başına kullanılan bir ajan değildir, steroid veya interferon- $\alpha$  ile kombine edilebilir[200].

### **İnterferon- $\alpha$ :**

İnterferon- $\alpha$  birden fazla hücre serisini etkiler; eozinofilleri hedeflediği gibi ayrıca, CD4 T hücre proliferasyonunu ve CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T hücrelerden IL-5 üretimini de inhibe eder[200]. Hidroksiüre ve steroide yanıtız vakalarda kullanılabilir. Geniş çok merkezli bir çalışmada

188 hastanın 46'sına haftada 14 milyon ünite medyan dozda IFN-  $\alpha$  verilmiştir. 12'sine monoterapi olarak verilmiş, 2 tanesinde tam remisyon, 4 tanesinde kısmi remisyoncele edilmiş. Steroid ve IFN- $\alpha$  kombine tedavi verilen 24 hastanın 18'inde tam veya kısmi yanıt elde edilmiştir. Hastaların %90'ı tolere edememe ve etkisi nedeniyle ilacı kesmiştir[199]. IFN- $\alpha$  sıklıkla miyelosupresyon, transaminüt, otoantikör üretimi, halsizlik, myalji, depresyon ve intihar düşüncesine yol açabilir. Grip benzeri semptomlar düşük doz başlanıp, yavaşça arttırılınca daha az görülür, ancak diğer yan etkilerde değişiklik olmaz[200]. IFN- $\alpha$  özellikle F/P negatif HES varyantında tercih edilebilir bir seçenektir. Ancak endikasyon onayı olmaması nedeniyle pahalı bir tedavi seçeneği olmaktadır.

### **Tirozin kinaz inhibitörleri:**

F/P füzyonu ve tirozin kinaz aktivite artışı M-HES gelişiminde bilinen bir mekanizmadır. F/P'nin varlığının test edilebilmesi daha önceden kötü prognozlu olan F/P pozitif hastalarda imatinibin etkin bir tedavi olarak kullanımını sağlamıştır. Çok merkezli 188 hastalık çalışmada 18 hasta F/P füzyonu pozitifdir, 17'sine imatinib başlanmıştır, 15(%88)'inde tam yanıt elde edilmiştir. Sadece 2 hastada yanıt gözlenmemiştir. F/P negatif imatinible tedavi edilen 43 hastadan 10'unda yanıt elde edilmiştir. Bu çalışma imatinibin sadece F/P pozitif hastalarda değil, F/P negatif hastalarda da potansiyel terapötik etkisinin olabileceğini göstermiştir[199]. Tedavinin kesilmesinin füzyon genininsıklıkla tekrar ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tedavinin kesilmesi veya suboptimal dozlarda verilmesi, dirençli klonlar oluşumuna neden olur. PDGFR $\alpha$  kinazda T6741 mutasyonu tedaviye dirence neden olur[201]. İmatinib F/P pozitif HES hastalarında net olarak birinci basamak tedavi seçeneğidir. Ancak birçok F/P negatif hasta F/P pozitif hastalardan daha yüksek doz verilmesine rağmen yanıtızsız ya da parsiyel yanıtlıdır[200].

Diğer iki tirozin kinaz inhibitörü nilotinib ve sorafenibin in vitro ve fare modellerinde F/P füzyonuna ve T671I'ya karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak F/P pozitif kronik eozinofilik lösemide etkinliği gösterilememiştir. Dasatinib in vitro ortamda F/P pozitif hastalara imatinib kadar etkin görülmüştür[200]. Ponatinib de neoplastik eozinofillerde apoptozu indükler, klinik etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar gereklidir[202].

### **İmmunomodülatör ajanlar:**

Mepolizumab, humanize monoklonal IL-5 antikoru, eozinofilik patoloji ile seyreden astım, eozinofilik özefajit ve eozinofilik granülo-matoz polianjitis tedavisi için

keşfedilmiştir. F/P negatif HES hastalarında steroid azaltıcı ajan olarak mepolizumabın rolü çift kör placebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Steroid sonrası mepolizumab ve placebo gruplara randomize edilen hastalarda, mepolizumab verilen hastaların %84'ünde prednizon hedeflenen doza düşülebilmıştır, placebo grubuna göre bu açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi başarısızlığının mepolizumab grubunda placebo grubuna göre anlamlı olarak az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yan etki açısından da incelendiğinde uzun dönemli çalışmalar F/P negatif HES'de steroid azaltıcı ilaç olarak mepolizumabın etkili ve güvenilir bir ajan olduğunu göstermiştir[203].

Diğer bir humanize IL-5 antikoru olan Reslizumab diğer eozinofilik hastalıklarda çalışılmıştır, ancak HES'le ilgili verileri sınırlıdır.

Alemtuzumab CD52 [T ve B lenfositler, monosit, makrofaj, NK (natural killer) hücreler ve eozinofillerde bulunan yüzey glikoproteini]'ye karşı monoklonal antikordur, kronik lenfositik lösemide onaylıdır. Ayrıca kemik iliği nakil protokolünde eozinofiliyi iyileştirdiği görülmüştür. Bir vaka serisinde 11 HES hastasına alemtuzumab verilmiş, 10unda median 3 ay süre ile tam hematolojik remisyona elde edilmiştir. Ancak 3 hastada transfüzyon reaksiyonu, iki hastada da CMV reaktivasyonu görülmüştür. Bu yüzden alemtuzumab ağır ve standart tedaviye refrakter hastalarda tercih edilmelidir[200].

### **Sitotoksik tedaviler:**

Siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, busulfan ve klorambusil HES'in idame tedavisinde kullanılabilen sitotoksik ajanlardır, ancak bu ajanlar birinci basamak tedavide önerilmez[200].

### **Allojenik Kök Hücre Nakli:**

Standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kök hücre nakli tedavi seçeneği olabilir. F/P pozitif imatinibe yanıtı olmayan hastalar veya lenfomaya progrese olan L-HES hastaları nakil için uygun aday olabilir. Tedavi ilişkili morbidite ve mortalite yüksek olması nedeniyle fayda görebileceği öngörülen seçilmiş hasta gruplarına uygulanmalıdır[200].

### **Yeni tedaviler:**

IL-5 reseptörünün IL-5R $\alpha$  bileşenine karşı üretilmiş humanize monoklonal antikor Benralizumab, IL-5 reseptörünün IL-5 aracılığıyla aktivasyonunu engeller, eozinofillere karşı antikor ilişkili hücresel sitotoksikiteyi aktive eder ve eozinofilik proapoptotik

aktiviteyi artırır. HES’de kullanılabilecek potansiyel bir ajandır, klinik çalışmaları sürmektedir.

## **2.2. PEG-IFN- $\alpha$ KULLANILDIĞI BELİRLENEN DİĞER HEMATOLOJİK NEOPLAZİLER**

### **2.2.1. ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI (ECH)**

ECH, 1930 Jakob Erdheim ve William Chester tarafından tanımlanmış non-Langerhans hücreli histiyositozların nadir bir formudur. O dönemden beri sadece birkaç yüz vaka dokümente edilmiştir. Hastalığın klinik özellikleri lipid yüklü köpüksü veya eozinofilik stoplazmalı histiyositlerin kemik ve çeşitli organları infiltre etmesi ile ortaya çıkar. Klinik seyir sessiz olabilmekle birlikte hayati tehdit eder derecede de olabilir[204]. Genelde 5-7. dekad erişkinleri etkiler, ancak literatürde pediatrik vakalar da mevcuttur[205]. Hafif bir erkek predominansı vardır, bazı çalışmalar erkeklerin kadınlara göre daha ileri yaşta tanı aldığını göstermiştir. Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir, genetik olmadığı ve infeksiyöz hastalıklarla ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir[206].

#### **Tanı**

Tanı radyolojik ve histolojik kriterlere dayanır. Tipik histolojik bulgular tanı için yeterlidir, genelde de radyolojik bulgular sağlandıktan sonra elde edilir. Hastalar genelde ilk semptom olarak kemik ağrısı tarifler. Çoğu hastada radyografilerde uzun kemiklerde karakteristik değişiklikler görülür. Bu değişiklikler diamefizyal alanları içeren bilateral kortikal sklerozdur ve patognomonik kabul edilir[207]. Radyografi ve <sup>99m</sup>Tc kemik sintigrafi ilgili görüntülemelerdir. Muayenedeki lezyondan histolojik tanısal kriter tipik ECH histiyositlerinin gösterilmesi tanıyı karşılar. Langerhans dışı köpüksü, Birbeck granülleri olmayan bu histiyositler, polimorfik granülom, fibrozis veya ksantogranülomatozis içerisinde yuvalanmıştır. Bu hücreler immunohistokimyasal boyamada CD68 pozitif, CD1a negatiftir[207].

#### **Tanı kriterleri**

**Tablo 26. ECH tanı kriterleri[208]**

Radyoloji	Radyografi  <sup>99m</sup> Tc kemik sintigrafisi	Uzun kemiklerde bilateral simetrik diamefizyal osteoskleroz  Uzun kemiklerin distal uçlarında simetrik ve anormalgüçlü <sup>99m</sup> Tc işaretleme
Histoloji	Mikroskopik çevre  Histiyosit İmmunohistokimyasal boyama  Histiyosit ultrastrüktürel yapısı	Köpüksü veya eozinofilik stoplazmalı non langerhans histiyositler, polimorfik granülom ve fibrozis, ksantogranülomatozis, fibroblast proliferasyonu, lenfositik agregatlar, Touton dev hücreler  CD68(+), CD1a(-), S-100(negatif/düşük)*  Birbeck granüllerinin yokluğu

### Genel semptomlar

Ateş, güçsüzlük, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi genel semptomlar ECH'ye eşlik edebilir. Mikrositik anemiye bağlı halsizlik, çocukluk çağında ise büyüme geriliği görülebilir[209].

### İskelet tutulumu

Hastaların %96'sında iskelet tutulumu mevcuttur. Kemik ağrısı vakaların yaklaşık %50'sinde görülür. Sıklıkla etkilenen kemikler femur, tibia, fibula, daha az sıklıkla da ulna ve humerustur. Kemik ağrısı genelde diz ve ayak bileği çevresindedir. Uzun kemiklerin diamefizyal bölgelerinde bilateral simetrik osteoskleroz görülür. Aksiyel iskelet ve epifizyal bölgeler genellikle korunur[210]. Bazı yayınlarda %30'lara varan sıklıkla litik lezyonlar da görülebildiği ifade edilmektedir[211]. Ayrıca tipik veya atipik ECH lezyonları, atipik odaklarda görülebilir[212]. İskelet tutulumu nadiren tek başına olur. 59 hastalık ECH vaka serisinde yaklaşık %50 hastada tanıda iskelet dışı bulgu vardır[209].

### Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu

ECH'nin SSS ve meninks, yüz kemikleri, orbita ve intrakraniyal vasküler yapılar gibi yakın dokulara yayılımı birçok semptomu yol açabilir. Lezyonun boyutu ve natürüne göre hasta asemptomatik de olabileceği gibi dizabilliteye yol açabilir, mortal de seyredebilir. Sss



tutulumu ECH hastalarının yaklaşık %51'inde görülür, hastaların %29'unun ölümünden sorumludur[213]. Bir diğer retrospektif çalışmada ECH tanılı 33 hastanın %45'inin SSS ve/veya orbital tutulum bulguları olduğu gösterilmiştir. Bu tutulumlar sıklıklarına göre diabetes insipidus, egzoftalmus, serebellar ataksi, panhipopitüitarizm ve papilödemdir[214]. Bu bulgular farklı radyolojik ve patolojik bulgularla koreledir; infundibular stalk tutulumunda hipotalamopitüiter aks tutulumu, retroorbital kitleler, serebellumun dentat bölgesi ve durada meningeal tutulumlar olabilir. Literatürde belirtilen diğer tutulum bölgeleri, yüz ve kafatası kemiklerinde kalınlaşma, intrakraniyal periarteryel infiltrasyon, süperior sagittal sinüste intralüminal tutulum, koroid pleksus, serebral hemisferlerin tutulumudur[214]. Ancak klinik olarak serebral tutulum nadirdir. ECH histiyositleri nadiren serebrospinal sıvıya çıkacağından tanıda lomber ponksiyon önerilmez. ECH'ye bağlı suprasellar lezyonlarda ayırıcı tanıda, langerhans hücreli histiyositoz, bu bölgeyi tutabilen adenomatöz, granülomatoz ve inflamatuvar süreçlerin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Retroorbital tutulumu bazen Wegener granülomatozunun retroorbital tutulumuna benzeyebilir[214].

Santral diabetes insipidus ECH'nin en sık SSS tutulumudur. Genelde hastalığın erken dönemlerinde çıkmakla birlikte, bazı vakalarda hastalık tanısı koyulmadan önceki dekad ya da daha fazla zaman önce de çıkabilir[211]. Hipotalamopitüiter aksın etkilenmesiyle hipopitüitarizm ve hiperprolaktinemi de görülebilir. Manyetik rezonans görüntülemelerde(MRI) pitüiter stalktakitle lezyonu veya T1 ağırlıklı görüntülemelerde posterior hipofizde sinyal kaybı görülebilir.

ECH ilişkili retroorbital kitleler bilateral veya unilateral, ekstrakonakal veya intrakonakal olabilir, ancak çoğu vaka bilateral ve intrakonakaldır. Bu lezyonlar egzoftalmusa neden olabilir. Orbital ve meningeal lezyonu olan ECH hastalarında yüz kemiklerinde osteoskleroz sıklıkla eşlik eder. Retroorbital kitle lezyonu optik sinirde kalınlaşma ve tortiyoziteye neden olabilir. Lakrimal bezler, orbital kaslar da retroorbital yağ doku gibi tutulabilir[215].

ECH ilişkili serebellar sendrom birkaç yıl içinde gelişir. Birçok intrakraniyal, serebellar lezyonun aksine kitle etkisi yapmaz. Histolojik değerlendirmede aksonların korunduğu, miyelin kılıf kaybı ve gliozis gözlenir. Beyin sapı ve serebellar tutulum da çeşitli semptomlara yol açar. Ataksi, piramidal sendrom, serebellar dizartri, çok yönlü nistagmus, serebellar dismetri, hipermetrik sakkadlar, vestibulo-okuler reflekste negatif supresyon,

disdiadokokinezi gözlenebilen nörolojik semptomlardır[216]. İntrakraniyal arteriyel lezyonlar hastaların yaklaşık %10'unda görülür[214].

### **Kardiyak tutulum**

SSS tutulumu gibi kardiyovasküler tutulum da tedaviye yanıt azlığı ve kötü prognozla ilişkilidir[217]. ECH hastalarının yaklaşık %75'inde kardiyovasküler tutulum vardır, hastaların yaklaşık %60'ı kardiyak komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilir[218]. Lezyonun yerine göre, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüs, tromboembolizm, kapak disfonksiyonu, iskemi, periferik ödem gibi farklı klinik bulgulara yol açabilir. Perikardiyal infiltrasyon en sık görülen kardiyak tutulumdur[219]. Perikardit, perikardiyal efüzyon ve tamponad tablolarına yol açabilir. Sağ atriumda psödötümoral infiltrasyon, auriculoventriküler sulkus ve interatriyal septum tutulumu sıklıkla görülür[220].

### **Koroner ve Büyük Damar Tutulumu**

Perivasküler infiltrasyon ve periaortik fibrozis ECH hastalarında en sık görülen kardiyovasküler lezyondur, genellikle prognozu kötüleştirir. Arteryel stenoz; abdominal aorta, çölyak trunkus, süperior mezenterik arter ve renal arterlerde görülebilir. Karotid arter tutulumuna bağlı serebral iskemi, koroner arter tutulumuna bağlı myokard infarktüs, süperior mezenterik arter tutulumuna bağlı mezenterik iskemi, renal arter ostium tutulumuna bağlı renovasküler hipertansiyon görülebilir. Renovasküler hipertansiyon renal arter stentlemeden genelde fayda görür. ECH ilişkili venöz tutulum ise oldukça nadirdir. Derin ven trombozu, pulmoner embolizm, sagittal sinüs trombozu ve superior vena kava obstrüksiyonu bildiren vaka raporları mevcuttur[221].

**Tablo 27. ECH'nin özellikleri**

<b>Başlangıç yaşı</b>	5-7 dekad
<b>Başlangıç semptomları</b>	Diabetes insipidus, kemik ağrısı ve egzoftalmus
<b>Hastalık yayılımı</b>	<b>İskelet:</b> Uzun kemik osteoskleroza (kemik ağrısı)

	<p><b>Kranium&amp;SSS:</b></p> <p>Pitüiter defektler (diabetes insipidus, panhipopitüitarizm)</p> <p>Reto-orbital lezyonlar (egzoftalmus)</p> <p>Serebellar lezyonlar (ataksi)</p> <p><b>Kardiyovasküler:</b></p> <p>Perikardiyal infiltrasyon /efüzyon</p> <p>Periaortik kılıflanma</p> <p>Myokard infiltrasyonu/ sağ atrial tümör</p> <p><b>Pulmoner:</b></p> <p>İntertisyel akciğer hastalığı plevral efüzyon</p> <p>Renal ve retroperitoneal:</p> <p>Perirenal infiltrasyon</p> <p>Postrenal obstrüksiyon ( hidronefroz)</p> <p>Renal arter stenozu(renovasküler hipertansiyon)</p> <p><b>Kutanöz:</b> periorbital Ksantelezma</p>
<b>Görüntüleme</b>	<p><sup>99m</sup>Tc kemik sintigrafisi</p> <p>PET/CT</p>
<b>Tedavi</b>	<p><b>Birinci basamak:</b> IFN-<math>\alpha</math>/PEG-IFN-<math>\alpha</math>-2a</p> <p><b>İkinci basamak:</b> Kladribin*, Vemurafenib, Anakinra, İnfliksimumab</p>
<b>Prognoz</b>	<p>1 yıllık sağkalım %96</p> <p>5 yıllık sağkalım %68</p>

\*Bazı araştırmacılar tarafından ilk basamak olarak verilebilir.

## **Pulmoner tutulum**

Pulmoner ECH kesin tanısı akciğerde tipik histiyositik infiltrasyon gösterilmesiyle konur. Vaka serilerinde pulmoner tutulum %43 civarında bildirilmiş[213]. ECH intertisyel akciğer hastalığına neden olur. Usual intertisyel pnömoni (UIP), pulmoner langerhans hücreli histiyositoz ve diffüz pulmoner Rosai Dorfman hastalığı, pulmoner lenfanjitik karsinomatoza ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır[222]. Histiyositik pulmoner infiltrasyon lenfanjitik yayılım izler ve fibrozisle sonuçlanır. Yaygın infiltrasyon ve fibrozis olması halinde ağır kardiyopulmoner semptomlara ve yetmezliğe yol açabilir. Tüm bu olası komplikasyonlara rağmen, bir çalışmada pulmoner tutulumun hastalığın tüm prognozuna etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir[223].

## **Retroperitoneal ve Renal tutulum**

Retroperitoneal alan histiyositik infiltrasyonun hedeflerindedir. Abdominal aortada perivasküler infiltrasyon, adrenaller, böbrekler, renal arterler, üreterler ve yakın dokularda fibrozis ve infiltrasyon görülebilir. Perirenal aralığın masif infiltrasyonu renal bası veya üreteral basıyla postrenal obstrüksiyona yol açarak renal hasara yol açabilir. Ayrıca renal arter stenozu yoluyla renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek renovasküler hipertansiyona neden olabilir[224].

Ayrıca cilt, gastrointestinal sistem, testisler, tiroid, iskelet kası ve meme tutulumu olan vaka bildirimleri de mevcuttur[225, 226].

## **Tedavi:**

ECH tedavisinde remisyon veya hastalık stabilizasyonunu sağlayan birkaç tedavi seçeneği mevcuttur. IFN- $\alpha$  en iyi tedavi stratejisidir, birçok vakada kalıcı stabilizasyon sağlar. Haftada 3 kere 3-9 milyon ünite şeklinde verilir. PEG-IFN- $\alpha$ -2a ise haftada 135-200 mcg şeklinde tek doz olarak verilir. Bir çalışmada yüksek doz interferon- $\alpha$  (>18 milyon/hafta) veya yüksek doz PEG-IFN- $\alpha$ -2a(>185 mcg/hafta) ağır ECH tanılı hastalara verilmiş. En iyi yanıt veren cilt bulguları olurken, SSS, pitüiter, akciğer ve kalp tedaviye daha dirençli alanlar tespit edilmiş. Braiteh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada IFN- $\alpha$ 'nın retro-orbital lezyonlarda, kemik lezyonlarında, ağrı ve daibetes insipidus semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir[227]. Arnaud ve arkadaşlarının çalışmasında ise pulmoner

ECH'de IFN- $\alpha$ 'nın etkisinin oldukça az olduğu belirtilmiştir[223]. İnterferona cevabı öngörebilen bir kriter belirlenememiştir, ancak 53 hastalık bir çalışmada interferonun kendisinin sağkalım için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. ECH hastalarında sağkalımı iyileştiren tek ilaçtır[213].

Kladribin ECH'de alternatif bir ajandır. Ancak literatürde IFN- $\alpha$  ile kıyaslayan az sayıda çalışma vardır. Adam ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kladribin bazlı tedavilerin SSS bulgularında kısmi remisyon sağladığı gösterilmiştir. Doz bağımlı kemik iliği toksisitesi, nörolojik toksisite gibi yan etkiler vardır[228]. Kortikosteroidlerin bu hastalıkta etkisi oldukça limitlidir. Farklı kemoterapi protokolleri denenmiş ancak, yeterli yanıt görülememiştir[213]. Radyasyon tedavisi kalıcı klinik yanıt sağlamada yetersizdir. Lezyonlar hızlıca tekrar gelişeceği için cerrahi geçici bir çözümdür.

İmatinib ya da sunitinib ile PDGF inhibisyonu ile orta dereceli yanıtlar elde edilmiştir[217]. Kemik tutulumuna bisfosfonatlar kısmen fayda sağlamaktadır[229]. Gelecek vaad eden diğer ajanlar anti-IL -1 tedaviler, vemurafenib, infliksimab, tosilizumabdır[230].

### **2.2.2 LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS (LYG)**

Lenfomatooid granülomatosis (LYG), Epstein-Barr virüs (EBV) virüs ilişkili anormal hücrelerin etkilenen organlarda birikmesi, genellikle infiltratif nodüler formda T hücre invazyonu ve damar destrüksiyonu ile seyreden bir lenfoproliferatif hastalıktır. Nadir görülmesi ve klinik özelliklerinin pulmoner hastalıklarla çakışması nedeniyle tanısı genellikle gecikir. Erkeklerde daha sık görülür, genelde 4-6 dekatta tanı alır.

#### **Klinik özellikler:**

Lenfomatooid granülomatosisin konak immunitesi ile kompleks bir ilişkisi vardır. Genelde tanı alan hastaların aşık immun yetmezliği yoktur, ancak hemen her hastada altta yatan immun disregülasyon bulgusu vardır. Bu hastalarda EBV ile enfekte B hücrelerin kontrol edilmesinde intrinsik düzeyde bir immünolojik defekt olduğu düşünülür [231]. Bu hastalarda rekürren ve persistan infeksiyon öyküsü ve çoğunda anormal T lenfosit alt kümeleri olduğu düşünülür. Ayrıca Sjögren sendromu, romatoid artrit, sarkoidoz, ülseratif kolit gibi otoimmun hastalıklarla, kronik hepatit, Wiskott-Aldrich sendromu ve yaygın

değişken immun yetmezlik gibi immun yetmezliklerle ilişkilidir. Lösemi için yoğun kemoterapi ve organ transplantasyonu sonrası da görülebilir[232, 233].

Anatomik tutulum bölgeleri vakadan vakaya çok değişmektedir. Pulmoner tutulum genellikle bilateral ve nodüler özellikte olup sıklıkla orta ve alt loblar tutulur. Hiler lenf bezi tutulumu genellikle görülmez. Nodüllerde nekroz nedeniyle kaviteleşme izlenebilir. Diğer organ tutulumları genellikle akciğer tutulumuna eşlik eder. İzole organ tutumları da görülebilir. Cilt tutulumu oldukça değişkendir [234]. Anormal hücreler B lenfosit kökenli olmasına rağmen, hastalık genellikle ektranodal bölgelere sınırlıdır. Dalak ve lenf nodları tanı anında genelde korunmakla birlikte, diffüz büyük B hücreli lenfomaya progresyon olması halinde tutulabilir[235]. Sıklıkla ateş, persistan produktif öksürük ve dispne gibi semptomlar görülür. Başlangıç genelde sinsi olmakla birlikte, nadiren akut başlangıçlı solunum yetmezliği ile de başlayabilir. Halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı gibi hastalığa özgü olmayan semptomlar olabilir. Nadiren belirti olmadan tanı konabilmektedir.

Nörolojik semptom ve bulgular sıklıkla kötü seyir ile ilişkilidir. Hastaların üçte birinde SSS tutulumu vardır; mental durum değişiklikleri, ataksi, kranial sinir paralizileri, hemiparezi veya nöbet görülebilir. MRI yapılırsa hastalarda beyaz cevherlerin gri cevher veya beyin sapında multipl fokal asemptomatik lezyonlar görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu nadirdir[236]. Ayrıca abdominal görüntülemelede semptomlardan bağımsız olarak böbreklerde fokal nodüler lezyonlar veya hepatomegali görülebilir. Wegener granülomatozu ve Churg-Strauss'un aksine fokal glomerulonefrit bulgusu yoktur[237].

LYG geniş atipik EBV-pozitif B hücreler ve nekroz oranına göre 3 ayrı dereceye ayrılabilir. Derece 1'de EBV pozitif hücreler nadir görülür. Derece 2'de her büyük büyütme alanında 5-20 EBV pozitif hücre görülür. Derece 3'te ise çok sayıda kolayca ayırt edilebilen, geniş atipik B hücreleri görülür. Derece 3'ü ayırt etmek yaklaşımı diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi olması ve immunokemoterapi ile tedavi edilmesi nedeniyle önemlidir.

**Tedavi:**

Tedaviye dair karşılaştırmalı veri yoktur. Altta yatan immunsupresyon ilaçlara bağlı ise bu ilaçların kesilmesi ile düşük dereceli lezyonlar gerileyebilir. Altta yatan immunsupresyon geçici değilse, düşük dereceli ve sınırlı hastalık olması durumunda gözlem yolu seçilebilir, bu hastaların küçük bir kısmı spontan remisyona gidebilir ya da uzun yıllar progresyonsuz izlenebilir[235]. Ancak yüksek dereceli LYG agresif lenfomalara benzer seyreder, mortalitesi yüksek olan progresif pulmoner hastalığı önlemek amacıyla hastalığa yönelik tedavi başlanmalıdır.

LYG tedavisinde kortikosteroidler, anti-CD20 monoklonal antikolar, interferon- $\alpha$ 2b ve kombinasyon tedavileri denenmiştir. Çoğu hastanın altta yatan gizli ya da aşikar immün disregülasyonu olması nedeniyle steroid veya kemoterapinin mevcut durumu kötüleştirme riski vardır. Kortikosteroid nörolojik ve pulmoner tutulumu sıklıkla geçici olarak iyileştirir, ancak relaps olur, uzun dönem tedavide etkili değildirler.

Rituximabla ilgili tecrübeler ise vaka raporlarıyla sınırlıdır. Tedavi yanıtları ve remisyon süresi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bir vaka raporunda fatal pulmoner hemorajisi olan bir hastada bir aylık tedavi ile dramatik yanıt elde edildiği belirtilmiştir[238].

Birleşik Devletler Ulusal Kanser Enstitüsü (US-NCI) LYG'nin riske göre tedavi yaklaşımının umut verici sonuçları mevcuttur. Riske göre tedavide derece 1 ve 2 hastalara konağın immün sistemini aktive etmek için interferon, derece 3'e ise kombinasyon kemoterapileri önerilir. IFN kullanımı, EBV ile indüklenen B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda hem hızlı etkili olması hem de antiproliferatif ve immunomodülatör etkileri nedeniyle önemlidir. IFN- $\alpha$ -2b haftada 3 gün subkutan 7.5 milyon ünite şeklinde başlanarak, en iyi yanıt elde edilene kadar doz titre edilir. Tedavi süresi 1-2 yıldır. NCI tedavi edilen ilk 31 hastanın %60'ında tam yanıt elde etmiştir. Ortanca izlem süreleri 5 yıl, progresyonsuz sağkalım düşük dereceli LYG'lerde %56, medyan remisyon süresi 9 aydır. SSS tutulumu olan hastaların %90'ında IFN ile tam yanıt elde edilmiş, intratekal kemoterapi, yüksek doz kemoterapi, tüm beyin ışınlama gerekmemiştir[239].

NCI yüksek dereceli(derece3) LYG hastalarına rituximab, prednizon, etoposid, vinkristin, siklofosfamid ve adriamisinli kombinasyon kemoterapileri önermektedir. 6 siklus şeklinde verilir, tam yanıt oranları %66, medyan izlem 28 ayda progresyonsuz sağkalım ise %40'tır.

## İNTERFERON ve PEG-İNTERFERON HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Rekombinan insan interferon $\alpha$  belirgin anti-tümör ve immunomodülatör etki gösteren, KML, Ph- miyeloproliferatif hastalıklar gibi çeşitli hematolojik neoplazilerin tedavisinde tek başına ya da kemoterapötiklerle beraber kullanılan bir ajandır. İnterferon hematolojik neoplazilerde anormal hematopoetik klonu baskılama ve semptomları giderme konusunda başarılı bir tedavi olmasına rağmen, sık enjeksiyon gerektiren tedavi şeması ve yan etkileri nedeniyle hastaların uygulama periyotlarına uyamadığı, buna bağlı etkisizliklerin ve tedaviyi yarıda bırakmanın sık olduğu bir yöntemdir. Tedavi rejimi haftanın her günü subkutan enjeksiyonla haftada 3 enjeksiyon arasında değişen dozlarda, birkaç ay, bazen de bir yılı aşkın süreyedir. Bu sık enjeksiyon ihtiyacı IFN- $\alpha$ 'nın farmakokinetiğinden kaynaklanmaktadır. Dağılım hacmi 40 litrenin üzerinde ve terminal eliminasyon yarı ömrü 4-10 saattir, zirve serum konsantrasyonu intramüsküler ya da subkutan enjeksiyondan 3-8 arasında sağlanır. Ancak enjeksiyondan 24 saat sonra serumdaki düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür. Tedaviyi alan hastaların çoğunda da konstitüsyonel ya da organa spesifik yan etkiler ortaya çıkmaktadır ve tedavi ilişkili toksisiteye bağlı tedavi kesilmesi hastaların %25-35'inde görülmektedir. PEG-IFN- $\alpha$  daha üstün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile haftalık enjeksiyon şeması şansı sağlamaktadır. Bu nedenle hematolojik neoplazilerde potansiyel tedavi ajanı olarak süregelen çalışmaları mevcuttur[240].

### **Moleküler Yapı ve Biyolojik Aktivite:**

Polietilen glikol amfifilik polimerleri birçok tedavi ajanına kovalent olarak bağlanarak, molekülün immunojenitesi azaltılabilir, klerensi geciktirilerek yarı ömrü uzatılabilir. İnsan lökosit interferon geninin Escherichia coli'de eksprese edilmesiyle üretilen biyosentetik üründür. PEG-IFN- $\alpha$ 'nın iki farklı moleküler formu vardır: PEG-IFN- $\alpha$ -2a (Pegasys, Roche) ve PEG-IFN- $\alpha$ -2b (PEG-Intron, Schering-Plough).

PEG-IFN- $\alpha$ -2a bir dallı metoksi PEG molekülünün (ortalama molekül ağırlığı 40kd) IFN- $\alpha$ -2a'nın lizin rezidüsüne kimyasal kovalen konjugasyonu ile oluşur. PEG-IFN- $\alpha$ -2a pürifikasyonu konsantrasyon ve diafiltrasyon sonrası katyon değişim kromatografisi ile tamamlanır. Son ürünün molekül ağırlığı yaklaşık 60 kd olan ve en az %95 monopegile interferon içerir. Bu molekül uzamış absorpsiyon, kısıtlı dağılım, azalmış klirens sağlar. PEG-IFN- $\alpha$ -2b monometoksi PEG'in IFN- $\alpha$ -2b'nin histidin-34-rezidüsünün sekonder



aminine kovalen bağlanmasıyla elde edilir. Klirensi belirgin azalarak, bu şekilde yarı ömrü 10 katına( 4 saatten 40 saate) çıkar.

İn vitro çalışmalar PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın IFN- $\alpha$ 'nın reseptöre bağlanma, sinyal transdüksiyonu, IFN- $\alpha$  ile indüklenen genlerin ekspresyonu, tümör hücreleri üzerine antiproliferatif etki gibi fonksiyonlarını sürdürdüğünü göstermiştir. İn vitro ortamda hayvan deneylerinde de antitümör aktivitesinin IFN- $\alpha$ 'ya üstün olduğu gösterilmiştir.

PEG-IFN- $\alpha$ -2b molekülünün renal klirensi IFN- $\alpha$ -2b'ye göre 10 kat azalmıştır. PEG-IFN- $\alpha$ -2b için doz-cevap eğrisi IFN- $\alpha$ -2b'ye kıyasla hafif sola kaymıştır, bu sitopatik etkide biyolojik aktivitesinin azalması ile uyumludur. Ancak, her iki ajan da hücre bağımlı sitotoksisteyi uyarmada benzer etkilere sahiptir[240].

### **PEG-IFN'nin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri**

Hayvan deneylerinde PEG-IFN- $\alpha$ -2a zirve konsantrasyona enjeksiyon sonrası 1. saatte ulaşır ve maksimum aktivite 48 saat sonra ortaya çıkar. Tümör ekstraktlarında antiviral aktivite enjeksiyon sonrası 24 saat devam ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda maksimum konsantrasyona enjeksiyon sonrası 80 saatte ulaştığı ve 168 saat sonra serumda hala tespit edilebildiği gösterilmiştir. Bu yüzden haftada tek doz enjeksiyon şeması serumda yeterli IFN düzeyini kalıcı olarak sağlamak için yeterlidir. Ayrıca IFN- $\alpha$  yarı ömrü 4-6 saatken, bu molekülün yarı ömrü 90 saate çıkmıştır.

Dallı 40 kd PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın kısıtlanmış dağılım hacmi (6-14 litre), IFN- $\alpha$ -2a'ya göre (>40L) dolaşımında ve çok kanlı böbrek ve karaciğer gibi dokularda daha çok kalmasını sağlar. Bu da PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın tek form dozda, kişinin vücut ağırlığına bakmaksızın verilmesinin nedeni de kişiler arası kan hacminin değişkenliğinin fazla olmamasıdır. Maymunlarda PEG-IFN- $\alpha$ -2a ve IFN- $\alpha$ -2a'nın aynı biyolojik aktiviteye sahip olduğu, ancak PEG-IFN- $\alpha$ -2a maruziyetinin zaman ve doz bağımlı olarak oluşan anti-IFN antikorlara bağlı olarak azaldığı görülmüştür[241].

### **Klinik Kullanım**

İnterferon  $\alpha$  tedavisi başlanmadan önce karaciğer ve tiroid fonksiyonları kontrol edilmeli, oto antikor (anti-nükleer antikor, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, anti- ds DNA, romatoid faktör) varlığı dışlanmalıdır. İnterferon  $\alpha$  genellikle  $3 \times 10^6$ /milyon ünite haftada 3 kere şeklinde, PEG-IFN- $\alpha$  ise haftada te doz şeklinde başlanır, etkinlik ve yan etki profiline

göre dozu titre edilir. Grip benzeri semptomlardan kaçınmak için de parasetamol ile verilmesi önerilir. Yan etkileri önemsenecek derecede değildir, grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, psikiyatrik etkiler görülebilir. Hastaların dörtte biri bu nedenlerle tedaviyi bırakmaktadır. Hastalar motive edilmeli ve kemik iliğindeki mutant klonu hedef alan tek tedavi olduğu anlatılmalıdır[242].

### **İnterferonun yan etkileri**

Sistemik etkiler: Yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare  
Nörolojik etkiler: Konsantrasyon ve oryantasyon bozukluğu, deliryum, uyku rahatsızlıkları, konvülsiyon, tinnitus, retinal hemoraji

Psikiyatrik yan etkiler: Anksiyete, depresyon, huzursuzluk, libido azlığı, paranoid ve intihar düşünceleri

Hematolojik yan etkiler: Pansitopeni

İmmünolojik yan etkiler: Bakteriyel enfeksiyonlara artmış duyarlılık

Otoimmünite: Otoantikör gelişmesi, hipertiroidi, hipotiroidi, liken planus, diabet, hemolitik anemi

Diğer etkiler: Proteinüri, nefrotik sendrom, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik neoplazi ile takip edilip, Ocak 2014 ve Ağustos 2016 tarihleri arası herhangi bir dönemde endikasyon dışı ilaç başvurusu yapıp, onay alınıp pegile-interferon verilmiş olan hastalar ilaç raporları taranarak tespit edildi. Hastaların klinik ve tanı bilgileri için ulaşılabilen tüm hastane otomasyon sistemi kayıtları (elektronik kayıtları) ve dosya notları incelendi, eksik bilgiler için hastalara telefonla ulaşıldı, kontrol tarihleri gelen hastalar muayene için çağırıldı ve kayıtları tutuldu.

Hastaların demografik bilgileri, tanı tarihleri, daha önce kullandıkları tedaviler ve yanıt durumları, pegile interferon başlama tarihleri ve kullanma süreleri, pegile interferona yanıt durumları, geliştirse toksisite durumları, son vizit tarihleri ve bilgileri, ölüm tarihleri (takibi ölümle sonuçlanan hastalar için) incelendi.

Hastaların yanıt durumları; KML için ELN (chronic myeloid leukemia), PV ve ET için IWG-MRT, miyelofibrozis için EUMNET, Hipereozinofilik sendrom için 'Nordic proposal criteria', sistemik mastositoz için 'Modified consensus criteria (Am J Hematol 2009;84:790), lenfomatoid granülomatosis için 'Cheson kriterleri' ve ECH için PET control görüntülemeleri gibi standardize yanıt kriterleri ile değerlendirildi.

Yan etkiler CTCAE 4.0'a (Common Terminology Criteria for Adverse Events. Categorical and continuous data) göre sınıflandırılmıştır. Kategorik ve sürekli değişkenler oran (%) ve medyan (aralık) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (Chicago, IL) programı ile yapılmıştır.

#### 4. BULGULAR

##### Demografik veriler ve Hastalık Özellikleri

Çalışmada 17 kadın (%56,6) ve 13 erkek (%43,3) olmak üzere toplam 30 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hesaplanan ortanca yaş 48, en genç hasta 23, en yaşlı hasta ise 73 yaşındaydı. Genel özellikler tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28. Genel özellikler**

		Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	Kadın	17 (56,7)
	Erkek	13 (43,3)
Yaş	48 (23-73 )	
Komorbidite	Yok	9 (30)
	Hipertansiyon	10 (33,3)
	Tip 2 Diabetes Mellitus	4 (13,3)
	Koroner Arter Hastalığı	1 (3,3)
	Solid malignansi	3 (10)
	Kalp yetmezliği	2 (6,7)
	Atriyal fibrilasyon	3(10)
	Kronik böbrek hastalığı	2 (6,7)
	Kronik karaciğer hastalığı	4 (13,3)
	Tromboz öyküsü	10(33,3)
Yaşam Durumu	Hayatta	26(86,7)
	Exitus	4 (13,3)

**Tablo 29. PV, ET, KML, PMF hastalarının genel özellikleri**

	<b>PV (n:12)</b>	<b>ET (n:6)</b>	<b>KML (n:2)</b>	<b>PMF(n:1)</b>
<b>Yaş (medyan, aralık)</b>	47 (27-65)	30 (24-63)	52 (48-56)	63
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	7	5	1	1
<b>Erkek</b>	5	1	1	0
<b>Önceki tedavi sayısı (medyan, aralık)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	3	1
<b>Önceki tedaviler</b>	Flebotomi Hidroksiüre Anegralid Standartinterferon	Hidroksiüre Anegralid	İmatinib Hidroksiüre Standart IFN+ ARA-C+IL-2	Hidroksiüre
<b>Tromboz (arteryel, venöz) öyküsü</b>	Portal ven trombozu(4) Mezenter arter trombozu(1) DVT-PTE (1) İskemik SVO(2) Koroner arter hastalığı (1)	DVT(1) Koroner arter hastalığı (1) SVO(1)	yok	yok

SVO: serebrovasküler olay, DVT: derin ven trombozu, PTE: pulmoner tromboemboli

12 polisitemia vera, 6 esansiyel trombositoz, 2 KML, 1 primer miyelofibrozis, 3 sistemik mastositoz, 1 hipereozinofilik sendrom, 4 ECH, 1 lenfomatoid granüloatozis hastasına ulaşıldı.

30 hastanın %33,3'ünde tromboz öyküsü mevcuttu. Hastalarının hiçbirinin PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi alması sırasında arteriyel ya da venöz trombotik olayı gözlenmedi.

Toplamda 30 hastanın 12'sinde (%40) PEG-IFN- $\alpha$ 'ya geçiş nedeni önceki tedavilere direnç, 10'unda (%33,3) önceki tedavilerle toksisite görülmesiydi. Hastaların 8'inde (%26,7) ise, ilk basamak tedavi olarak PEG-IFN- $\alpha$  verilmişti.

PV, ET, KML, PMF hastalarının hepsi daha önce standart tedaviler alıp tedaviye yanıtızsızlık ya da intolerans nedeniyle PEG-IFN- $\alpha$ 'ya geçilmiş hastalardı.

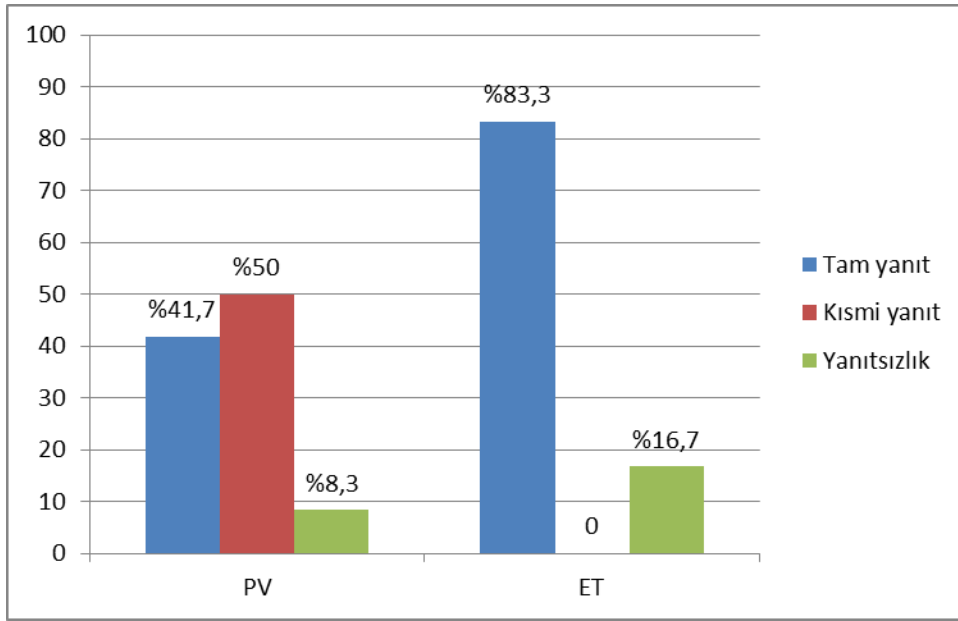
## Yanıt ve Toksikite Durumu

Tablo 30. PV, ET, KML, PMF hastalarının PEG-IFN- $\alpha$  tedavi özellikleri

	PV (n:12)	ET (n:6)	KML (n:2)	PMF(n:1)
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> endikasyonları (n) (%)</b>	HU/IFN direnci(6) İntolerans/toksikite:6	HU/anegralid direnci(3) İntolerans/toksikite(3)	Tirozin kinaz inhibitörüne suboptimal yanıt(1) Yanıtsızlık(1)	HU intoleransı(1)
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> kullanma süreleri,medyan ay (aralık)</b>	15.9 (1-69.6)	21.5 (3-61.1)	31.5 (11.07-52.1)	16.6
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math>'ya verilen en iyi yanıt durumu(n) (%)</b>	Tam yanıt(5) (%41.7) Kısmiyanıt(6) (%50) Yanıtsızlık(1) (%8.3)	Tam yanıt(5) (83,3) Yanıtsızlık(1) (%16,7)	Major moleküler yanıt(1) Hematolojik yanıt(1)	Kısmi yanıt
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math>'ya verilen en iyi yanıtı kadar geçen süre medyan ay(aralık)</b>	4.1 (0.5-21)	7.3 (5.1-12.8)	2.3	8.1
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> kesilme nedeni(n)</b>	Yanıtsızlık (1) Toksikite (6) (%50) Kalıcı remisyon (1)	Yanıtsızlık (2) Kalıcı remisyon (2)	Kalıcı remisyon (1)	-
<b>Toksikite</b>	Saç dökülmesi(1) Nefropati (2) Miyelosupresyon (1) Cilt döküntüsü (1) Grip benzeri semptom(1)	Otoimmün tiroidit (1) Otoimmün hepatit (1)	yok	yok

KML hastalarında tirozin kinaz inhibitörü ile optimal yanıt sağlanamaması nedeniyle PEG-IFN- $\alpha$  ile kombine edilerek verilmişti. Bu kombinasyon verilen hastaların birinde major moleküler yanıt, diğerinde ise hematolojik yanıt elde edildi.

**Grafik-1. PV ve ET PEG-IFN- $\alpha$  yanıt oranları**



PV hastalarında PEG-IFN- $\alpha$  tedavisine en iyi yanıtın medyan 4.1 ayda elde edildiği ve hastaların %41.7'sinde tam yanıt elde edilirken, hastaların %50'sinde kısmi yanıt elde edildiği, hiçbir hastanın flebotomi ihtiyacı kalmadığı gözlemlendi. Hastaların %50'sinin tedavisini yan etki nedeniyle kesildiği görüldü. PV hastalarının birinde saç dökülmesi, birinde cilt döküntüsü, birinde ciddi miyelosupresyon, ikisinde nefrotik düzeyde proteinüriye neden olan nefropati ortaya çıktığı görüldü.

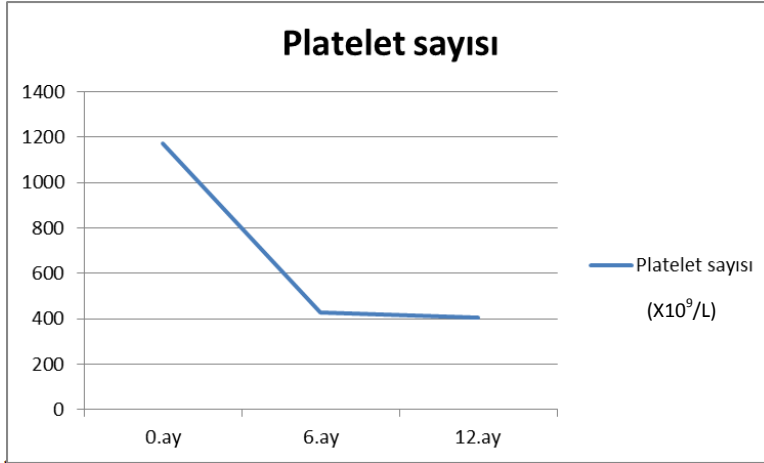
ET hastalarında PEG-IFN- $\alpha$  tedavisine en iyi yanıtın medyan 7.3 ayda elde edildiği, hastalarının %83,3'ünde tam yanıt gözlenirken, %16,7'sinde yanıtsızlık olduğu gözlemlendi. Hastaların hiçbirinin tedavi sırasında major kanama ya da trombotik olay geçirmediği gözlemlendi. ET hastalarının tedavi altında izleminde birinde otoimmün hepatit, bir diğerinde otoimmün tiroidit gözlemlendi. Otoimmün tiroidit olan hastaya tiroid hormon replasmanı başlanarak PEG-IFN- $\alpha$  tedavisine devam edildiği, otoimmün hepatit görülen hastanın ise



PEG-IFN- $\alpha$  dozu azaltılarak devam edildiği, transaminazlarının izlemde normalize olduğu görüldü.

ET hastalarının PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi öncesi trombosit sayıları ortalaması  $1174,2 \times 10^9/L$  iken, tedavinin 6. ayında  $428,5 \times 10^9/L$ , 12. ayında  $405,3 \times 10^9/L$  olarak tespit edildi.

**Grafik-2. ET’de PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi ile ortalama trombosit sayıları**



**Tablo 31. SM, HES, ECH, LYG hastalarının genel özellikleri**

	SM (n:3)	HES (n:1)	ECH (n:4)	LYG(n:1)
<b>Yaş</b> (medyan,aralık)	47 (29-48)	29	46.5 (23-73)	68
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	1	0	2	0
<b>Erkek</b>	2	1	2	1
<b>Önceki tedavi sayısı</b> (medyan,aralık)	0	1	1	0
<b>Önceki tedaviler</b>	yok	Steroid	1 hastada Kladiribin	yok
<b>Tromboz öyküsü</b>	yok	yok	yok	yok

**Tablo 32. SM, HES, ECH, LYG hastalarının PEG-IFN- $\alpha$  tedavi özellikleri**

	<b>SM</b>	<b>HES</b>	<b>ECH</b>	<b>LYG</b>
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> endikasyonları(n)</b>	Birinci basamak(3)	Yanıtızsızlık(1)	Yanıtızsızlık(1) Birinci basamak (3)	Birinci basamak(1)
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> kullanma süreleri, medyan ay (aralık)</b>	12,1 (9.3-14.8)	15	6.6 (2.53-28.6)	13.3
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math>'ya verilen en iyi yanıt durumu(n)</b>	Klinik iyileşme(3)	Kısmi yanıt (1)	Stabil hastalık (2) Kısmi yanıt (1) Yanıtızsızlık (1)	Kısmi yanıt(1)
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math>'ya verilen en iyi yanıtı kadar geçen süre medyan ay(aralık)</b>	2 (1-3)	13.3	2.3	12
<b>PEG-IFN-<math>\alpha</math> kesilme nedeni(n)</b>	Kalıcı iyileşme (2)	Kalıcı remisyon (1)	Yanıtızsızlık(1)	Kalıcı remisyon (1)
<b>Toksisite</b>	yok	yok	yok	yok

SM, HES, ECH ve LYG tanılı hastalarda da PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi uygulanmıştır. Sistemik mastositoz tanılı 3 hastaya da birinci basamak tedavi olarak PEG-IFN- $\alpha$  başlanmış ve hesinde klinik iyileşme gözlenmiş, medyan 2. Ayda kaşıntı ve döküntü şikayetlerinin kayboldığı görülmüştür. ECH tanılı 4 hastada da PET ile yapılan kontrol görüntülemelerinde 2 hastada stabil hastalık, 1 'inde kısmi yanıt, 1 'inde de yanıtızlık gözlenmiştir. 3 hastanın diabetes insipidusu olup, başka hipofizer hormon yetmezliğı yoktur, PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında da desmopressin tedavi ihtiyaçları devam etmiştir. Hastalardan birinin ECH'ya bağı renal tutulum ve nefrotik sendromu gelişmiş ve takibi ölümle sonuçlanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

KML, PV, ET, PMF, HES, SM, ECH ve LYG tedavisinde standart interferon kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar olan ve standart interferon kullanım endikasyonu olan hematolojik neoplazilerdir.

Ancak standart interferon etkin bir tedavi olmakla birlikte haftada 3 ya da üstü enjeksiyon gerektirmesi ve yan etki profili nedeniyle uyumu düşük ve hastalar tarafından tedavi bırakılma oranları yüksek bir tedavi seçeneğidir. PEG-IFN interferonun etilen glikol polimerleriyle kovalent bağlanması sonucu elde edilmiş, yarı ömrü uzatılmış, daha üstün farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip bir moleküldür. KML hastalarında standart interferonla pegile interferonu kıyaslayan faz 3 çalışmalar olmakla birlikte, PV ve ET hastalarında PEG-IFN- $\alpha$  ile hidroksiüreyi kıyaslayan faz 3 çalışmaları sürmektedir. Diğer hematolojik neoplazilerde ise tecrübe oldukça sınırlıdır.

PEG-IFN- $\alpha$ 'nin miyeloproliferatif hastalıklarda etkinliğini araştıran ilk çalışmalar KML ile ilgilidir. Faz 1 doz arttırım çalışmalarında IFN refrakter 27 KML hastasına PEG-IFN- $\alpha$ -2a subkutan yolla 270-630 mcg/hafta şeklinde verilmiş. Test edilen en yüksek doz 630 mcg/hafta'da da doz kısıtlayıcı toksisite görülmemiş. PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın iyi tolere edildiği ve standart IFN- $\alpha$ -2a'dan daha etkili olduğu görülmüş. PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın hastaların %52'sin tam hematolojik yanıt sağladığı görülmüş[243]. PEG-IFN- $\alpha$ -2a gibi PEG-IFN- $\alpha$ -2b de IFN  $\alpha$ 'nın başarısız olduğu 27 kronik veya akselere faz KML hastasına faz 1 çalışmada uygulanmış. Doz arttırımı ile en yüksek 7,5-9 mcg/kg/hafta dozuna çıkılmış. PEG-IFN- $\alpha$ -2b'nin IFN  $\alpha$ -2b'ye göre daha iyi tolere edildiği ve belirgin yanıt alındığı gözlemlenmiş.

77 kronik faz KML hastasında yapılan faz 2 çalışmada 6 mcg/kg/hafta dozunda PEG-IFN- $\alpha$ -2b ve 400 mg/gün imatinib kombine kombine verilmiş ve hastalarda %90 oranında tam hematolojik yanıt elde edilmiş[244].

Benzer bir çalışmada 76 erken kronik faz KML hastasının imatinib 400 mg/gün ve PEG-IFN- $\alpha$ -2b 50,100 veya 150 mcg/hafta dozlarında verilmiş. Ancak belirgin toksisite gelişmesi nedeniyle hastaların %59'u tedaviyi bırakmış, birçok hastada da doz 50 mcg/hafta'ya düşülmüş[245].

Yapılan çalışmalar, KML hastalarında yüksek doz imatinib tedavisine PEG-IFN- $\alpha$ -2b eklenmesinin major ve komplet moleküler yanıt oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir[246]. Çalışmada yer alan KML hastalarında da bir hastada imatinibe yanıtızlık, bir hastada da major moleküler yanıt kaybı nedeniyle imatinib tedavisine 135 mcg/hafta PEG-IFN- $\alpha$ -2a eklenmiştir. İmatinibe yanıtız hastada kombinasyonla tam hematolojik yanıt, imatinible major moleküler yanıt kaybı olan hastada kombinasyonla major moleküler yanıt sağlanmıştır. Her iki hastada da doz kısıtlayıcı herhangi bir toksisite görülmemiştir.

Fransız PV-Nord grup 37 PV hastasıyla PEG-IFN- $\alpha$ -2b ile yapılan faz 2 çalışmada 20 hastanın yanıtı değerlendirilebilmiş. Hastaların 14'ü daha önce sadece flebotomi alırken, 6 tanesi en az 2 yıl boyunca hidroksiüre kullanmış hastalarmış. 6 ayın sonunda hastaların %95'inde yanıt elde edilmiştir, hastaların 16 (%80)'sında tam yanıt, 3(%15)'ünde kısmi yanıt elde edilmiştir. En sık görülen toksisiteler, hepsi derece 2 ve altında olmak üzere halsizlik (n:6), kas ve eklem ağrısı (n:6) ve gastrintestinal(n:3)yan etkiler olarak görülmüştür. Bu çalışma kısa izlem ile sınırlı olmasına rağmen, PV hastalarında PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın en az IFN- $\alpha$ -2a kadar etkin olduğu ve daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

11 ET hastasına PEG-IFN- $\alpha$ -2b verildiği bir çalışmada tüm hastalarda hızlı bir şekilde semptom kontrolü sağlandığı ve trombosit sayılarının düştüğü görülmüştür. 2. Ayda 10 hastada (%91) tam hematolojik yanıt, 4. Ayda 11 hastada (%100) tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. PEG-IFN- $\alpha$ -2b medyan kullanım süresi 9 ay (4-17 ay) bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde tedavi sırasında tromboz ya da kanama gözlenmemiştir. 2 hasta derece 3 halsizlik ve depresyon nedeniyle tedaviyi bırakmıştır[247].

Langer ve arkadaşlarının yüksek riskli 36 ET hastasında PEG-IFN- $\alpha$ -2b ile yaptığı faz 2 çalışmada haftada 50 mcg dozundan başlanarak 150 mcg'a kadar çıkmıştır. 3,6,9 ve 12. Aylarda sırasıyla tam hematolojik yanıt oranları % 39,47,58 ve 67 olarak bulunmuştur. Ortanca izlem süresi 23 ayda (3-39) 23 hasta tedavisine hala devam ederken, 10 (%28) hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır[248].

Geniş, çok merkezli faz 2 GIMEMA(Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell' Adulto) çalışmasında 2 yıllık PEG-IFN- $\alpha$ -2b ile izlemde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.%60'ının daha önce sitoredüktif tedavi aldığı yüksek riskli 90 ET hastası (30 erkek ve 60 kadın) çalışmaya alınmıştır. Tedavinin 12. Ayında hastaların %79' tedaviye devam etmekte, 64 hastada (%71) tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. 24. Ayda

tedaviye yanıt veren 64 hastanın %75'i'de dalak boyutları küçülmüştür, hastalık ilişkili semptomlar azalmıştır. Tedavi boyunca hiçbir hastada trombotik ya da hemorajik olay yaşanmamıştır. 9 hasta ilk yılda, 9 hasta ikinci yılda olmak üzere 18 hasta, derece $\leq$ 3 toksisite (n:7), uyumsuzluk (n:5) ve ilaç ilişkisiz (n:6) nedenlerden dolayı tedaviyi kesmiştir. Toksisite özellikle grip benzeri semptomlar, lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği şeklinde görülmüştür[249]. Aynı grup Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre patolojlara bu hataların kemik iliği biyopsilerini incelediğinde selülaritenin, granülopoezin, megakaryosit sayısının, boyutlarının ve plodinin azaldığı görülmüştür. Megakaryosit displazi ve fibrozisinin ise arttığı farkedilmiştir. Ancak bu hastalarının %23'ünün gerçek ET olduğu, %17'sinin IMF-0(pre-MF), %40'ının IMF-1 (erken MF), %3'ünün IMF2/3 (klasik MF), %17'sinin sınıflandırılmayan miyeloproliferatif hastalık olduğu, fibrozis ilerlemesinin gerçek ET vakalarında olmadığı, IMF1/2/3 vakalarında olduğu farkedilmiştir. Birinci yılın sonunda ET'de yanıt oranları (%93), IMF-0 (%60) ve IMF-1/2 (%71) yanıt oranlarından daha yüksektir. Sonuç olarak gerçek ET hastalarında miyelofibrozis gelişmesi çok nadir olmakla birlikte, PEG-IFN- $\alpha$ -2b ile yüksek yanıt oranları elde edilmiştir.

Nordic MPD çalışma grubunun 15 hastanın geçmişinde sitoredüktif tedavi alma öyküsü mevcut PV (n:22) ve ET (n:20) hastalarında PEG-IFN- $\alpha$ -2b ile yaptığı faz 2 çalışmada, 6. Ayda 29 hastada (%69) tam remisyon sağlanmıştır. 4 hasta (%10) tedaviyi toksisite nedeniyle başlangıçta kesmiş, 6. Ayda 9 hastada daha toksisite ve yetersiz yanıt nedeniyle tedavi kesilmiştir. 12. Ayda hasta 20 hasta (%48) tam yanıtıdır. Ancak toplamda 22 hasta (%52) diğer çalışmalardan daha yüksek oranda olmak üzere tedaviye devam etmemiştir.[250].

Verstovsek ve arkadaşlarının çalışması Philadelphia negatif (Ph-) miyeloproliferatif hastalıklarda PEG-IFN- $\alpha$ -2b etkinliğini araştırdıkları çalışmada 13 (%36) ET, 11 (%31) IMF, 6 (%17) Ph- KML, 2 (%6) HES, 3 (%8) PV ve 1 MDS/MPD hastası tedavi edilmiştir. Tam hematolojik yanıt 11, kısmi yanıt 3, stabil hastalık 13, hastalık progresyonu 1 hastada gözlenmiştir. ET hastalarının 9 (%69)'unda yanıt (7 tam hematolojik yanıt, 1 kısmi yanıt) gözlenmiştir. 6 Ph- KML hastasının 2'sinde tam hematolojik yanıt, 3 PV hastasının da hepsinde 2 tam hematolojik yanıt, 1 kısmi yanıt olmak üzere yanıt gözlenmiştir. 5'i toksisite, 3 'ü hastalık progresyonu, 5'i ilişkisiz nedenler ve 6'sı yanıtızlık nedeniyle ilaca

devam edilmeyen toplamda 19 hasta olmuştur. Bu çalışma ise PEG-IFN- $\alpha$ -2b tedavisinin başarılı ancak standart IFN- $\alpha$ -2b'den çok belirgin fark göstermediğini belirtmiştir.

Standart IFN ile PEG-IFN- $\alpha$ -2a ve PEG-IFN- $\alpha$ -2b'nin benzer toksisite ve etkinlik profilinde olduğunu belirten faz 1 ve 2 çalışmalar sonrası kronik KML hastalarında iki geniş faz 3 çalışma yayınlanmıştır. Lipton ve arkadaşları 144 erken kronik faz KML hastasında PEG-IFN- $\alpha$ -2a subkutan 459 mcg/hafta (n:71) ve IFN- $\alpha$ -2a subkutan 9MU/gün (n:73) tedavilerine randomize etmiş ve kıyaslamıştır. PEG-IFN- $\alpha$ -2a'da kalım medyan 358, IFN- $\alpha$ -2ada kalım medyan 318 gün bulunmuştur. 12. Ayın sonunda PEG-IFN- $\alpha$ -2a kolundakilerde (n.25, %35.2), IFN- $\alpha$ -2a koluna göre (n: 13, %18; p:0.0162) daha fazla hastada major sitogenetik yanıt sağlanmıştır. Ayrıca PEG-IFN- $\alpha$ -2a kolunda 49 (%69), IFN- $\alpha$ -2a kolunda 30 (%41.1) hastada tam hematolojik yanıt (p:0.0008) sağlanmıştır. Yan etkilere bağlı tedavi kesme oranları PEG-IFN- $\alpha$ -2a ve IFN- $\alpha$ -2a kollarında sırasıyla %8.5, % 21.9 olarak bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, diare, myalji, ateş, titreme, gece terlemeleri, anoreksi ve artralji olarak görülmüştür. Bu çalışma PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın IFN- $\alpha$ -2a'ya tolerebilite açısından üstünlüğünü gösteren ilk çalışmadır. [251].

Michallet ve arkadaşlarının 344 yeni tanı KML hastasını PEG-IFN- $\alpha$ -2b 6 mcg/kg/hafta (n:171) ve IFN- $\alpha$ -2b 5MU/m<sup>2</sup> (n:173) kollarına randomize ederek yaptığı faz 3 çalışmada primer etkinlik değerlendirmede ilk etkinlik analizinde major sitogenetik yanıt kollarda sırasıyla %23, %28 bulunmuştur, prospektif modifiye etkinlik analizinde ise %26, %18 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada hematokrit<%33 olan hastaların oranları PEG-IFN- $\alpha$ -2b kolunda daha fazla olacak şekilde dağılmış olduğu için istatistiklerin IFN- $\alpha$ -2b lehine yanlı olarak sonuçlanmış olabileceği belirtilmiştir. En sık bildirilen yan etki ateş ve baş ağrısı, derece3-4 bildirilen yan etkiler ise ateş ve trombositopeni olmuştur. Enjeksiyon bölgesi yan etkileri genelde hafif ve orta derecede olmak üzere daha çok PEG-IFN- $\alpha$ -2b grubunda (%42) görülmüştür. 3.derece beyaz küre, nötrofil, trombosit düşüşü her iki tedavi grubunda benzer orandadır. Transaminzlarda 3. derece artış PEG-IFN- $\alpha$ -2b grubunda %10, IFN- $\alpha$ -2b grubunda ise %6 oranında görülmüştür. Yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi PEG-IFN- $\alpha$ -2b grubunda (%27) ,IFN- $\alpha$ -2b grubuna göre (%21) hafif daha yüksek bulunmuştur. PEG-IFN- $\alpha$ -2b grubunda depresyon, halsizlik, baş ağrısı, asteni ve diare daha sık görülürken, IFN- $\alpha$ -2b grubunda göğüs ağrısı ve trombositopeni tedavi kesilmesinin en sık

nedenleri olmuştur. Her iki grubun sağlık ilişkili yaşam kalitesi analizleri arasında anlamlı fark çıkmamıştır.

Bu çalışmada da daha önceden sitoredüktif tedavi almış olan PV hastalarında medyan 4.1 ayda, %41.7 tam yanıt, %50 kısmi yanıt olmak üzere, toplamda hastaların %91.6'sında hematolojik yanıt elde edilmiştir. Ancak, literatürdeki genel toksisite oranlarına göre yüksek oranda, Samuelsson ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak PV hastalarının %50'sinde toksisite nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kaldığı görülmüştür. PV hastalarının saç dökülmesi, cilt döküntüsü, ciddi miyelosupresyon gibi literatürde de sık görülen yan etkilerin aynı sıra, PV hastalarının ikisinde nefrotik düzeyde proteinüriye neden olan nefropati ortaya çıktığı görüldü.

Çalışmada yer alan daha önce sitoredüktif tedavi almış olup, PEG-IFN başlanmış olan 6 ET hastasının medyan 7.3 ayda %83.3'ünde tam yanıt, %16.7'sinde ise kısmi yanıt ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu hastalarda tedavi kesilmesine yol açan toksisite ve tedavi sırasında herhangi bir hemorajik veya trombotik olay gözlenmemiştir. Hastaların birinde otoimmün tiroidit, birinde otoimmün hepatit, transaminaz yüksekliği görülmüştür. Ancak tedavi kesilmeksizin doz düşümü ile transaminaz yüksekliği gerilemiştir. ET hastalarında toksisite oranı literatürdekine benzer şekilde %33 olmakla birlikte, bu çalışmada tedavi kesilmesine yol açmadığı görülmüştür.

PEG-IFN- $\alpha$ -2a ile tedavi edilen 118 miyeloproliferatif neoplazi hastasını bir araya getiren çok merkezli, uluslar arası bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen PV hastalarının %4'ünde tam yanıt, %33'ünde kısmi yanıt, ET hastalarının %63'ünde tam yanıt, %15'inde kısmi yanıt elde edildiği gösterilmiştir. IWG-MRT kriterlerine göre MF hastalarının hiçbirinde tam yanıt elde edilememiş, %12'sinde kısmi yanıt, %18'inde klinik iyileşme, %41'inde ise stabil hastalık gözlemlenmiştir. Hastaların %8'inde trombositopeni, %6'sında anemi, %6'sında lökopeni, %20'sinde halsizlik, %6'sında karaciğer enzim yüksekliği, 55'inde alerjik cilt reaksiyonu, %4'ünde bulantı, %4'ünde duygudurum bozukluğu, %2.5'unda baş ağrısı, %2.5'unda saç dökülmesi, %2.5'unda myalji, %2'sinde stomatit, %1'inden azında tiroidit veya öksürük görülmüştür. Toksisite nedeniyle tedavi kesilme oranı da toplamda %16,9 olarak bulunmuştur[252].

Son zamanlarda yayınlanan miyeloproliferatif neoplazi tanılı 75 hastanın tek merkez retrospektif verisini sunan bir çalışmada da 36 PV, 20 ET, 19 MF hastası değerlendirilmiş.



PV/ET tanılı 56 hastanın 36'sında tam ya da kısmi yanıt (%64.2) 11'inde (%19,6) yanıtızlık, 1 (%1.8) hasta da progresyon gözlenmiş. 19 MF hastasının 2'sinde (%10.5) kısmi yanıt, 4'ünde (%21.1) klinik iyileşme, 12'sinde (%5.3) stabil hastalık, 1'inde (%5.3) progresyon gözlenmiştir. Tedavi altında izlem sırasında 2 vasküler olay gerçekleşmiştir, yüksek riskli ET hastalarından biri geçici iskemik atak, orta riskli PV hastalarından biri de provake derin ven trombozu geçirmiştir. Bu çalışma daha önce sitoredüktif tedavi almış olan miyeloproliferatif neoplazi hastalarında da PEG-IFN- $\alpha$ -2a'nın hematolojik remison sağladığı ve tolerabilitesinin de iyi olduğunu destekler nitelikte olarak yorumlanmıştır[253] PV/ET hastalarına PEG-IFN- $\alpha$ -2a ile hidroksiüreyi kıyaslayan faz 3 klinik çalışmalar hala devam etmektedir(clinicaltrial.gov NCT01259856).

Literatürde PEG-IFN- $\alpha$ 'ya MF'in yanıt oranları PV/ET'ye göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Miyelofibroziste çalışmadaki tecrübemiz 1 hastayla sınırlı olmakla birlikte , o hastada da herhangi bir toksisite görülmemiş, tedavi ile 8.1 ayda kısmi yanıt sağlanmıştır.

Mayo Klinik'ten yayınlanmış 6 hipereozinofilik sendrom hastasında PEG-IFN- $\alpha$  kullanımıyla ilgili yazıda hastalar tarafından tedavinin genelde iyi tolere edildiği belirtilmiştir. IFN- $\alpha$  ile belirgin etkinlik farkı olmamasına rağmen, haftada tek doz yapılması ve uzun yarı ömürlü olması avantajı nedeniyle tercih edilebilir olduğu ifade edilmiştir. PEG-IFN- $\alpha$  verilen hastalarda HESseptomlarından astım, bronşit, nörolojik semptomlar (afazi, anksiyete, konfüzyon, inme semptomları gibi), anjioödem, ürtiker, sinüzit, myalji ve konstitüsyonel semptomlar (ateş, kilo kaybı gibi) azaldığı görülmüştür. 6 hastanın 4'ünde IFN- $\alpha$ -2b ile eozinofili kontrolü sağlandıktan sonra PEG-IFN- $\alpha$  tedavisine geçilmiştir. 2 hastada da başlangıçta sadece steroidle tedaviye başlanmış, PEG-IFN- $\alpha$  steroid azaltıcı ajan olarak tedaviye eklenmiştir. 4 hastada doz azaltımına cevap verean hafif toksisite görülmüş, bir hastada da tedavi başlandıktan 7 ay sonra Graves' hastalığı çıkmıştır. Bu çalışmada daha önce haftada birden çok defa enjeksiyon yapmış, daha önce IFN- $\alpha$  kullanmış olan hastalara haftada tek enjeksiyona geçilmesi memnuniyet sağlamıştır, uzun yarı ömürlü olması da hastalarda doz kısıtlayıcı yan etkilerin daha az görülmüş olmasını sağladığı düşünülmüştür. Bu çalışmada gerek steroid yanına eklenmesi gerekse de IFN- $\alpha$  yerine kullanılması açısından PEG-IFN- $\alpha$  kullanımı önerilmiştir[254]. Ancak rehberlerde HES tedavisinde PEG-IFN- $\alpha$  dozu açısından net bir bilgi yoktur. Çalışmamızda yer alan 1 HES tanılı hasta, öncesinde steroide yanıt vermiş, ardından yanıt kaybı

nedeniyle PEG-IFN- $\alpha$  başlanarak izleme devam edilmiş bir hastadır. 15 ay tedavinin ardından remisyona sağlanarak, tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon görülmesiz tedavisi kesilmiştir.

Sistemik mastositozda IFN- $\alpha$  ilk basamak tedavi olmakla birlikte PEG-IFN- $\alpha$  ile ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Çalışmada yer alan her 3 sistemik mastositoz hastasına da birinci basamak tedavi olarak PEG-IFN- $\alpha$ -2a başlanmıştır, hastaların medyan 2 ayda kaşıntı ve döküntü şikayetlerinin gerilediği görülmüş ve klinik iyileşme sağlanmıştır. Hastalardan biri 10. ayında hala tedaviye devam ederken, diğer ikisinin 12. ve 13. aylarda olmak üzere remisyona nedeniyle tedavileri kesilmiştir. Hiçbir hastada tedavi sırasında toksisite görülmemiştir.

Lenfomatoid granülomatoziste 1. ve 2. derece hastalıkta IFN kullanımı önerilir, ancak PEG-IFN- $\alpha$  ile ilgili tecrübeler vaka bildirimleri düzeyindedir. Testiküler tutulumlu bir lenfomatoid granülomatozis hastasında tedaviye standart IFN ile başlanıp, PEG-IFN- $\alpha$ 'ya geçildiği ve steroidle kombine tedavi verilip, tedavinin 12. ayında semptomlarının tamamen gerilediği belirtilmiştir[255].

ECH'de interferon tedavisi ilk basamak ve sağkalımı iyileştiren tek tedavidir. Literatürde ECH'de IFN- $\alpha$  ve PEG-IFN- $\alpha$  kullanımını destekleyen çok miktarda veri bulunmaktadır. 53 hastalık ECH serisinde IFN- $\alpha$  veya PEG-IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen 46 hastanın sağkalımında belirgin iyileşme görülmüştür. IFN- $\alpha$ /PEG-IFN- $\alpha$  için optimal bir doz belirlenmemiş olmasına rağmen 3 milyon ünite/ haftada 3 enjeksiyon şeklinde yapılması lezyon yükünü belirgin azalttığı gösterilmiştir. 8 vakalık kardiyak ve SSS tutulumu olan vakalarda, standart dozun yeterli etkinlikte olmadığı, yüksek doz IFN- $\alpha$  veya PEG-IFN- $\alpha$ 'nın (IFN- $\alpha$  >18 mIU/hafta veya PEG-IFN- $\alpha$ >180 mcg/hafta) etkin olduğu gösterilmiştir. Tedavi süresi ile ilgili bir standart olmamakla birlikte, uzun süreli (3 yıla kadar) tedavinin 24 hastalık bir seride kardiyak tutulumunda %79, SSS tutulumunda %64 iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada PEG-IFN- $\alpha$ 'un yan etki profili açısından standart IFN- $\alpha$ 'ya göre daha güvenli olduğu belirtilmiştir. [256, 257]. Bu konuda görüş birliği hastalığın ciddiyeti ve organ tutulumuna göre belirlenen dozda PEG-IFN- $\alpha$  kullanılması lehinedir.

Çalışmamızda yer alan hastalardan biri minimal semptomatik kemik hastalığı olan diğer 3'ü çoklu sistem tutulumu olan hastalardır. Bu hastalarda cilt, kardiyak, kemik, nöroendokrin ve renal tutulumlar mevcuttu. Hastaların 2'si literatür verilerine benzer

şekilde PEG-IFN- $\alpha$  altında major organ tutulumu açısından PET ve kardiyak MRG ile takipleri stabil, biri kısmi yanıtla izlenirken, biri PEG-IFN- $\alpha$  altında progrese olması, kladribini de tolere edememesi nedeniyle Vemurafenib başlandı. Vemurafenib altında izlenirken hastanın takibi ölümle sonuçlandı. Bu hastaların takibinde PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi ile ilgili bir komplikasyon gelişmedi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PEG-IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  endikasyonu olan hematolojik neoplazilerde (PV, ET, PMF, KML, SM, HES, ECH, LYG) kullanılabilir bir immunomodulator ve antitumor etkili ajandır.

IFN- $\alpha$ 'ya göre dağılım hacminin ve renal ekskresyonun az olması, yarı ömrünün daha uzun olması nedeniyle haftada 3 veya üstü enjeksiyon yerine haftada tek enjeksiyon şeklinde doz şemasına sahip olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Çalışmamızın sonuçları PEG-IFN- $\alpha$ 'nın tedavi başarısının literatürde standart IFN- $\alpha$  ile tedavi başarısıyla kıyaslandığında, en az standart IFN- $\alpha$  kadar başarılı olmakla birlikte, yan etki nedeniyle tedaviyi yarıda bırakma oranlarının da benzer olduğu, toksisite oranının azımsanmayacak derecede olduğu görülmüştür.

Bu açıdan PEG-IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  endikasyonu olan hematolojik neoplazilerde yüksek etkinlik ve daha kolay uygulanabilir dozlam şemasıyla kullanılabilir bir ajan olmasına rağmen, toksisite profili açısından hastaların yakın takip edilerek uygulanması gereken bir tedavidir.

Bu hematolojik neoplazilerde henüz sonlanmış bir faz 3 çalışması bulunmamaktadır. Bu bakımdan yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, PEG-IFN- $\alpha$ 'nın bu endikasyonlardaki etkinlik ve güvenilirliğini aydınlatma konusunda yardımcı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tefferi, A. *Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
2. Gotlib, J., et al., *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis*. *Blood*, 2013: p. blood-2012-09-458521.
3. Abkowitz, J.L., S.N. Catlin, and P. Gutterop, *Evidence that hematopoiesis may be a stochastic process in vivo*. *Nat Med*, 1996. **2**(2): p. 190-7.
4. McCulloch, E.A., *Stem cell renewal and determination during clonal expansion in normal and leukaemic haemopoiesis*. *Cell Prolif*, 1993. **26**(5): p. 399-425.
5. Vannucchi, A.M., P. Guglielmelli, and A. Tefferi, *Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms*. *CA Cancer J Clin*, 2009. **59**(3): p. 171-91.
6. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood*, 2009. **114**(5): p. 937-51.
7. Geyer, J.T. and A. Orazi, *Myeloproliferative neoplasms (BCR-ABL1 negative) and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: current diagnostic principles and upcoming updates*. *Int J Lab Hematol*, 2016. **38 Suppl 1**: p. 12-9.
8. Silver, R.T., et al., *Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis*. *Blood*, 2013. **122**(11): p. 1881-6.
9. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin*, 2014. **64**(1): p. 9-29.
10. Faderl, S., et al., *The biology of chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(3): p. 164-72.
11. Verma, D., et al., *Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance*. *Blood*, 2009. **114**(11): p. 2232-5.
12. Lugo, T.G., et al., *Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products*. *Science*, 1990. **247**(4946): p. 1079-82.
13. Bruns, I., et al., *The hematopoietic stem cell in chronic phase CML is characterized by a transcriptional profile resembling normal myeloid progenitor cells and reflecting loss of quiescence*. *Leukemia*, 2009. **23**(5): p. 892-9.
14. Sawyers, C.L., *Chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(17): p. 1330-40.
15. Radich, J.P., et al., *Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(8): p. 2794-9.
16. Jamieson, C.H., et al., *Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(7): p. 657-67.
17. Harris, N.L., et al., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2008.
18. Baccarani, M., et al., *Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet*. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(35): p. 6041-6051.
19. Rizzieri, D. and J.O. Moore, *Implementation of Management guidelines for Chronic Myeloid leukemia*. *Pharmacy & Therapeutics*, 2012. **37**(11): p. 640-48.
20. O'Brien, S., et al., *Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014. **12**(11): p. 1590-610.
21. Soverini, S., et al., *BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet*. *Blood*, 2011. **118**(5): p. 1208-1215.

22. Hughes, T.P., et al., *Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)*. *Blood*, 2010. **116**(19): p. 3758-3765.
23. Baccarani, M., et al., *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. *Blood*, 2013. **122**(6): p. 872-884.
24. Jabbour, E., et al., *The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2013. **13**(3): p. 302-306.
25. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(24): p. 2260-2270.
26. Saglio, G., et al., *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(24): p. 2251-2259.
27. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance*. *Blood*, 2007. **110**(10): p. 3540-3546.
28. Cortes, J., et al., *Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase*. *Leukemia*, 2008. **22**(12): p. 2176-2183.
29. Rousselot, P., et al., *Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years*. *Blood*, 2007. **109**(1): p. 58-60.
30. Takahashi, N., et al., *Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia*. *Haematologica*, 2012. **97**(6): p. 903-906.
31. Ljungman, P., et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009*. *Bone Marrow Transplant*, 2010. **45**(2): p. 219-34.
32. Gratwohl, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. *Haematologica*, 2006. **91**(4): p. 513-521.
33. Druker, B.J., et al., *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells*. *Nature medicine*, 1996. **2**(5): p. 561-566.
34. Druker, B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(23): p. 2408-2417.
35. Deininger, M., et al., *International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib*. *Blood*, 2009. **114**(22): p. 1126-1126.
36. Roy, L., et al., *Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon- $\alpha$  plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials*. *Blood*, 2006. **108**(5): p. 1478-1484.
37. Preudhomme, C., et al., *Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(26): p. 2511-2521.
38. Palandri, F., et al., *The response to imatinib and interferon- $\alpha$  is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase*. *Haematologica*, 2010. **95**(8): p. 1415-1419.

39. Simonsson, B., et al., *Combination of pegylated IFN- $\alpha$ 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low-or intermediate-risk chronic myeloid leukemia*. *Blood*, 2011. **118**(12): p. 3228-3235.
40. Guilhot, F., et al., *Interferon in chronic myeloid leukaemia: past and future*. *Best practice & research Clinical haematology*, 2009. **22**(3): p. 315-329.
41. Johnson-Ansah, H., et al., *Tolerability and efficacy of pegylated interferon- $\alpha$ -2a in combination with imatinib for patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *Cancer*, 2013. **119**(24): p. 4284-4289.
42. Hehlmann, R., et al., *Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(12): p. 1634-42.
43. Tefferi, A. and J. Vardiman, *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*. *Leukemia*, 2008. **22**(1): p. 14-22.
44. Tefferi, A., *Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1*. *Leukemia*, 2010. **24**(6): p. 1128-1138.
45. Tefferi, A., et al., *An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms*. *Leukemia*, 2014. **28**(7): p. 1407-1413.
46. Pardanani, A., et al., *Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera*. *Leukemia*, 2007. **21**(9): p. 1960-1963.
47. Vannucchi, A., et al., *Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal*. *Leukemia*, 2008. **22**(7): p. 1299-1307.
48. Dudler, J., et al., *RAISE-rheumatoid arthritis independent Swiss treatment expectations and outcome: results for the abatacept subpopulation*. *Swiss Med Wkly*, 2013. **143**: p. w13849.
49. Broséus, J., et al., *Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera*. *Blood*, 2014. **124**(26): p. 3964-3966.
50. Klampfl, T., et al., *Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(25): p. 2379-2390.
51. Nangalia, J., et al., *Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(25): p. 2391-2405.
52. Boyd, E.M., et al., *Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis*. *British journal of haematology*, 2010. **149**(2): p. 250-257.
53. Beer, P.A., et al., *MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort*. *Blood*, 2008. **112**(1): p. 141-149.
54. Mead, A.J., et al., *Germline JAK2 mutation in a family with hereditary thrombocytosis*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(10): p. 967-969.
55. Tefferi, A., et al., *IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis*. *Leukemia*, 2010. **24**(7): p. 1302-1309.
56. Brecqueville, M., et al., *Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms*. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2012. **51**(8): p. 743-755.
57. Passamonti, F., et al., *A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications*. *Leukemia*, 2010. **24**(9): p. 1574-1579.

58. Tefferi, A., *Mutant molecules of interest in myeloproliferative neoplasms: introduction*. Acta haematologica, 2008. **119**(4): p. 192-193.
59. Lasho, T., et al., *TG101348, a JAK2-selective antagonist, inhibits primary hematopoietic cells derived from myeloproliferative disorder patients with JAK2V617F, MPLW515K or JAK2 exon 12 mutations as well as mutation negative patients*. Leukemia, 2008. **22**(9): p. 1790-1792.
60. Group, B., *Rituximab and abatacept for rheumatoid arthritis*. Drug and therapeutics bulletin, 2008. **46**(8): p. 57.
61. Tefferi, A., et al., *Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients*. American journal of hematology, 2014. **89**(8): p. E121-E124.
62. Tefferi, A., et al., *CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons*. Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1472-1477.
63. Vannucchi, A.M., et al., *Characteristics and clinical correlates of MPL 515W> L/K mutation in essential thrombocythemia*. Blood, 2008. **112**(3): p. 844-847.
64. Kralovics, R., et al., *Comparison of molecular markers in a cohort of patients with chronic myeloproliferative disorders*. Blood, 2003. **102**(5): p. 1869-1871.
65. Silva, M., et al., *Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(9): p. 564-571.
66. Silverstein, M. and A. Lanier. *Polycythemia vera, 1935-1969: an epidemiologic survey in Rochester, Minnesota*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1971.
67. Policitemia, G.I.S., *Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years*. Annals of Internal Medicine, 1995. **123**(9): p. 656-664.
68. Cario, H., M.F. McMullin, and H.L. Pahl, *Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera*. Annals of hematology, 2009. **88**(8): p. 713-719.
69. Berk, P.D., et al. *Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols*. in *Seminars in hematology*. 1986.
70. Swerdlow, S., E. Campo, and N.L. Harris, *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2008: France: IARC Press, 2008.
71. Nordic, M., *Study Group Guideline 2009*.
72. Kvasnicka, H.M. and J. Thiele, *Prodromal myeloproliferative neoplasms: the 2008 WHO classification*. American journal of hematology, 2010. **85**(1): p. 62-69.
73. Johansson, P.L., S. Safai-Kutti, and J. Kutti, *An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia*. British journal of haematology, 2005. **129**(5): p. 701-705.
74. Barbui, T., et al., *Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification*. American journal of hematology, 2014. **89**(2): p. 199-202.
75. Barbui, T., et al., *Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients*. American journal of hematology, 2014. **89**(6): p. 588-590.
76. Alvarez-Larrán, A., et al., *Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes*. European journal of haematology, 2016. **96**(1): p. 83-89.
77. Marchioli, R., et al., *Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(1): p. 22-33.
78. Tefferi, A. and T. Barbui, *Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management*. American journal of hematology, 2015. **90**(2): p. 162-173.
79. Barbui, T., et al., *The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances*. Blood Reviews, 2016. **30**(6): p. 453-459.



80. Lamy, T., et al., *Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis*. The American journal of medicine, 1997. **102**(1): p. 14-20.
81. de La Chapelle, A., A. Träskelin, and E. Juvonen, *Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993. **90**(10): p. 4495-4499.
82. Kralovics, R. and J.T. Prchal, *Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia*. American journal of hematology, 2001. **68**(2): p. 115-121.
83. Glicklich, D., et al., *Effects of erythropoietin, angiotensin II, and angiotensin-converting enzyme inhibitor on erythroid precursors in patients with posttransplantation erythrocytosis*. Transplantation, 1999. **68**(1): p. 62-66.
84. Tefferi, A., et al., *Concomitant neutrophil JAK2V617F mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia*. British journal of haematology, 2005. **131**(2): p. 166-171.
85. James, C., et al., *Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis*. Leukemia, 2006. **20**(2): p. 350-353.
86. Mossuz, P., et al., *Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis*. Haematologica, 2004. **89**(10): p. 1194-1198.
87. Hultcrantz, M., et al., *Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(24): p. 2995-3001.
88. Chievitz, E. and T. Thiede, *Complications and causes of death in polycythaemia vera*. Acta Medica Scandinavica, 1962. **172**(5): p. 513-523.
89. Kiladjian, J.-J., et al., *Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(29): p. 3907-3913.
90. McMullin, M.F., B.S. Wilkins, and C.N. Harrison, *Management of polycythaemia vera: a critical review of current data*. British journal of haematology, 2016. **172**(3): p. 337-349.
91. Michiels, J.J., et al. *The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
92. Geyer, H. and R.A. Mesa, *Assessing disease burden in patients with classic MPNs*. Best Pract Res Clin Haematol, 2014. **27**(2): p. 107-19.
93. Marchioli, R., et al., *Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(10): p. 2224-2232.
94. Landolfi, R., et al., *Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera*. Blood, 2007. **109**(6): p. 2446-2452.
95. Barbui, T., et al., *Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome*. Blood, 2012. **119**(10): p. 2239-2241.
96. Tefferi, A., et al., *Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study*. Leukemia, 2013. **27**(9): p. 1874-1881.
97. McMullin, M.F., et al., *Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis*. British journal of haematology, 2005. **130**(2): p. 174-195.
98. Finazzi, G., *A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP)*. Pathologie Biologie, 2004. **52**(5): p. 285-288.
99. Barbui, T., et al., *Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(6): p. 761-770.

100. Barosi, G., et al., *Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project*. *Blood*, 2013. **121**(23): p. 4778-4781.
101. Tefferi, A., *Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *American journal of hematology*, 2011. **86**(3): p. 292-301.
102. Silver, R.T., J.-J. Kiladjan, and H.C. Hasselbalch, *Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis*. *Expert review of hematology*, 2013. **6**(1): p. 49-58.
103. Jones, A.V., et al., *Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha*. *Blood*, 2006. **107**(8): p. 3339-3341.
104. Kiladjan, J.-J., et al., *Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera*. *Blood*, 2008. **112**(8): p. 3065-3072.
105. Quintás-Cardama, A., et al., *Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(32): p. 5418-5424.
106. Barosi, G., et al., *A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process*. *British journal of haematology*, 2010. **148**(6): p. 961-963.
107. Alvarez-Larrán, A., et al., *Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera*. *Blood*, 2012. **119**(6): p. 1363-1369.
108. Harrison, C.N., et al., *Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(1): p. 33-45.
109. Alvarez-Larrán, A., et al., *Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea*. *Annals of hematology*, 2014. **93**(12): p. 2037-2043.
110. Finazzi, G., et al., *Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study*. *Blood*, 2005. **105**(7): p. 2664-2670.
111. Schafer, A.I., *Thrombocytosis*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(12): p. 1211-1219.
112. Rumi, E. and M. Cazzola, *How we treat essential thrombocythemia*. *Blood*, 2016: p. blood-2016-05-643346.
113. Wolanskyj, A.P., et al., *JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance*. *British journal of haematology*, 2005. **131**(2): p. 208-213.
114. Schmitt-Graeff, A.H., et al., *JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis*. *Haematologica*, 2008. **93**(1): p. 34-40.
115. Michiels, J.J., et al., *Philadelphia (Ph) chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood: natural history and diagnostic differentiation from Ph-negative essential thrombocythemia*. *Annals of hematology*, 2004. **83**(8): p. 504-512.
116. Cabagnols, X., J.-M. Cayuela, and W. Vainchenker, *A CALR mutation preceding BCR-ABL1 in an atypical myeloproliferative neoplasm*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(7): p. 688-690.

117. Lundberg, P., et al., *Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms*. *Blood*, 2014. **123**(14): p. 2220-2228.
118. Barosi, G., et al., *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**(2): p. 437-438.
119. Rumi, E., et al., *JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes*. *Blood*, 2014. **123**(10): p. 1544-1551.
120. Passamonti, F., et al., *A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization–defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment*. *Blood*, 2012. **120**(6): p. 1197-1201.
121. Alvarez-Larrán, A., et al., *Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia*. *Blood*, 2010. **116**(8): p. 1205-1210.
122. Barbui, T., et al., *Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)*. *Blood*, 2012. **120**(26): p. 5128-5133.
123. Alvarez-Larrán, A., et al., *Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation*. *haematologica*, 2016. **101**(8): p. 926-931.
124. Cassinat, B., E. Verger, and J.-J. Kiladjian, *Interferon alfa therapy in CALR-mutated essential thrombocythemia*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(2): p. 188-189.
125. Gisslinger, H., et al., *Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial*. *Blood*, 2013. **121**(10): p. 1720-1728.
126. Barosi, G., et al., *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**(2): p. 277-280.
127. Passamonti, F., et al., *Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. **8**(2): p. 411-413.
128. Xu, T.t., et al., *Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis*. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2015. **17**(7): p. 567-573.
129. Randi, M.L., et al., *Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia*. *American journal of hematology*, 2014. **89**(3): p. 306-309.
130. Pieri, L., et al., *JAK2V617F Complete Molecular Remission in Long-Term Follow-up of Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Treated with Ruxolitinib*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. 3185-3185.
131. Baerlocher, G.M., et al., *Telomerase inhibitor imetelstat in patients with essential thrombocythemia*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(10): p. 920-928.
132. Gisslinger, H., et al., *Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera*. *Blood*, 2015. **126**(15): p. 1762-1769.
133. Verstovsek, S., et al., *Long-term results from a phase II open-label study of ruxolitinib in patients with essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. 1847-1847.
134. Tefferi, A., *Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(33): p. 8520-8530.
135. Mesa, R.A., et al., *Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases*. *Blood*, 2005. **105**(3): p. 973-977.

136. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016: p. blood-2016-03-643544.
137. Bench, A.J., et al., *7 Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders*. Baillière's clinical haematology, 1998. **11**(4): p. 819-848.
138. Beg, A.A. and D. Baltimore, *An essential role for NF-kB in preventing TNF-alpha-induced cell death*. Science, 1996. **274**(5288): p. 782.
139. Caramazza, D., et al., *Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients*. Leukemia, 2011. **25**(1): p. 82-88.
140. Tefferi, A., et al., *Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel*. Blood, 2007. **110**(4): p. 1092-1097.
141. Steensma, D.P., et al., *Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity?* Leukemia research, 2001. **25**(10): p. 829-838.
142. Cervantes, F., et al., *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2895-2901.
143. Passamonti, F., et al., *A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)*. Blood, 2010. **115**(9): p. 1703-1708.
144. Gangat, N., et al., *DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **29**(4): p. 392-397.
145. Vannucchi, A.M., et al., *Mutations and prognosis in primary myelofibrosis*. Leukemia, 2013. **27**(9): p. 1861-1869.
146. Tefferi, A., *Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American journal of hematology, 2016. **91**(12): p. 1262-1271.
147. Ianotto, J.C., et al., *Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups*. British journal of haematology, 2013. **162**(6): p. 783-791.
148. Tremblay, D., et al., *Systemic Mastocytosis: Clinical Update and Future Directions*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2015. **15**(12): p. 728-738.
149. Laine, E., et al., *Mutation D816V alters the internal structure and dynamics of c-KIT receptor cytoplasmic region: implications for dimerization and activation mechanisms*. PLoS Comput Biol, 2011. **7**(6): p. e1002068.
150. Sperr, W.R., et al., *Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis*. Leukemia research, 2001. **25**(7): p. 529-536.
151. Rottem, M., et al., *Mast cells cultured from the peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/Fc epsilon RI-cell population*. Blood, 1994. **84**(8): p. 2489-2496.
152. Escribano, L., et al., *Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications*. Blood, 1998. **91**(8): p. 2731-2736.
153. Kitamura, Y. and S. Go, *Decreased production of mast cells in S1/S1d anemic mice*. Blood, 1979. **53**(3): p. 492-497.

154. Amon, U., et al., *Mastocytosis—an update*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2010. **8**(9): p. 695-712.
155. Pardanani, A., et al., *WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults*. Blood, 2010. **115**(1): p. 150-151.
156. Parker, R.I., *Hematologic aspects of systemic mastocytosis*. Hematology/oncology clinics of North America, 2000. **14**(3): p. 557-568.
157. WHO, I., *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4. Lyon: International Agency for Cancer [IARC], 2008.
158. Escribano, L., et al., *Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria*. Eur J Clin. European Journal of Clinical Investigation, 2007. **37**(6): p. 435-453.
159. Frieri, M., et al., *Lymphadenopathic mastocytosis with eosinophilia and biclonal gammopathy*. Journal of allergy and clinical immunology, 1990. **86**(1): p. 126-132.
160. Valent, P., et al., *Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal*. Leukemia research, 2001. **25**(7): p. 603-625.
161. Travis, W.D., et al. *Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1986. Elsevier.
162. Valent, P., et al., *Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal*. Annals of oncology, 2014. **25**(9): p. 1691-1700.
163. Pardanani, A., *Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American journal of hematology, 2015. **90**(3): p. 250-262.
164. Brockow, K., et al., *Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients*. Allergy, 2008. **63**(2): p. 226-232.
165. Jensen, R.T., *Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis*. Hematology/Oncology Clinics, 2000. **14**(3): p. 579-623.
166. Veer, E., et al., *High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis*. Allergy, 2012. **67**(3): p. 431-438.
167. Moura, D.S., et al., *Neuropsychological features of adult mastocytosis*. Immunology and allergy clinics of North America, 2014. **34**(2): p. 407-422.
168. Lim, K.-H., et al., *Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors*. Blood, 2009. **113**(23): p. 5727-5736.
169. Mekori, Y.A., *Lymphoid tissues and the immune system in mastocytosis*. Hematology/oncology clinics of North America, 2000. **14**(3): p. 569-577.
170. Escribano, L., et al., *Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis*. Leukemia research, 2001. **25**(7): p. 563-570.
171. Lieberoth, S. and S.F. Thomsen, *Cutaneous and gastrointestinal symptoms in two patients with systemic mastocytosis successfully treated with omalizumab*. Case reports in medicine, 2015. **2015**.
172. Lim, K.H., et al., *Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine*. American journal of hematology, 2009. **84**(12): p. 790-794.
173. Ma, Y., et al., *The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations*. Blood, 2002. **99**(5): p. 1741-1744.

174. Horny, H.-P. and P. Valent, *Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings*. *Leukemia research*, 2001. **25**(7): p. 543-551.
175. Verstovsek, S., et al., *Phase ii study of dasatinib in Philadelphia chromosome–negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis*. *Clinical Cancer Research*, 2008. **14**(12): p. 3906-3915.
176. Hochhaus, A., et al., *Nilotinib in patients with systemic mastocytosis: analysis of the phase 2, open-label, single-arm nilotinib registration study*. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2015. **141**(11): p. 2047-2060.
177. Weide, R., et al., *Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha-2b*. *Annals of hematology*, 1996. **72**(1): p. 41-43.
178. Valent, P., et al., *Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria*. *Leukemia research*, 2003. **27**(7): p. 635-641.
179. Sokol, K.C., et al., *Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2014. **2**(3): p. 266-270.
180. Shah, N.P., et al., *Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis*. *Blood*, 2006. **108**(1): p. 286-291.
181. Aichberger, K., et al., *Treatment responses to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggressive mastocytosis*. *European journal of clinical investigation*, 2008. **38**(11): p. 869-873.
182. Erben, P., et al., *The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis*. *Annals of hematology*, 2014. **93**(1): p. 81-88.
183. Fabbro, D., et al., *PKC412-a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential*. *Anti-cancer drug design*, 2000. **15**(1): p. 17-28.
184. Curtis, C. and P. Ogbogu, *Hypereosinophilic syndrome*. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2016. **50**(2): p. 240-251.
185. Crane, M.M., et al., *Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. **126**(1): p. 179-181.
186. Gotlib, J., *World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management*. *American journal of hematology*, 2014. **89**(3): p. 325-337.
187. Tefferi, A., J. Gotlib, and A. Pardanani. *Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Elsevier.
188. Simon, H.-U., et al., *Refining the definition of hypereosinophilic syndrome*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2010. **126**(1): p. 45-49.
189. Cools, J., et al., *A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(13): p. 1201-1214.
190. Klion, A.D., et al., *Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006. **117**(6): p. 1292-1302.
191. Roufosse, F., E. Cogan, and M. Goldman, *Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes*. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2007. **27**(3): p. 389-413.
192. Klion, A., *Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment*. *Annual review of medicine*, 2009. **60**: p. 293-306.

193. Lin, A.Y., et al., *Familial eosinophilia: Clinical and laboratory results on a U. S. Kindred*. American journal of medical genetics, 1998. **76**(3): p. 229-237.
194. Furuta, G.T., et al., *Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs)*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2008. **47**(2): p. 234-238.
195. Valent, P., et al., *Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. **130**(3): p. 607-612. e9.
196. Gotlib, J., et al., *The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management*. Blood, 2004. **103**(8): p. 2879-2891.
197. Radford, D.J., R.B. Garlick, and P.G. Pohlner, *Multiple valvar replacements for hypereosinophilic syndrome*. Cardiology in the Young, 2002. **12**(01): p. 67-70.
198. Parrillo, J., A. Fauci, and S. Wolff, *The hypereosinophilic syndrome: dramatic response to therapeutic intervention*. Transactions of the Association of American Physicians, 1976. **90**: p. 135-144.
199. Ogbogu, P.U., et al., *Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy*. Journal of allergy and clinical immunology, 2009. **124**(6): p. 1319-1325. e3.
200. Cogan, E. and F. Roufosse, *Clinical management of the hypereosinophilic syndromes*. Expert review of hematology, 2012. **5**(3): p. 275.
201. Roufosse, F., *Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations*. 2009, Haematologica.
202. Sadovnik, I., et al., *Identification of Ponatinib as a potent inhibitor of growth, migration, and activation of neoplastic eosinophils carrying FIP1L1-PDGFR $\alpha$* . Experimental hematology, 2014. **42**(4): p. 282-293. e4.
203. Roufosse, F.E., et al., *Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **131**(2): p. 461-467. e5.
204. Carpinteri, R., et al., *Inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **23**(5): p. 639-650.
205. Clerico, A., et al., *Erdheim–Chester disease in a child*. Pediatric Blood & Cancer, 2003. **41**(6): p. 575-577.
206. Allen, T.C., et al., *Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2004. **128**(12): p. 1428-1431.
207. Sanchez, J.E., et al., *Erdheim-Chester disease as cause of end-stage renal failure: a case report and review of the literature*. International urology and nephrology, 2010. **42**(4): p. 1107-1112.
208. Mazor, R.D., M. Manevich-Mazor, and Y. Shoenfeld, *Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature*. Orphanet Journal of rare diseases, 2013. **8**(1): p. 137.
209. Veyssier-Belot, C., et al., *Erdheim-Chester Disease Clinical and Radiologic Characteristics of 59 Cases*. Medicine, 1996. **75**(3): p. 157-169.
210. Murray, D., et al., *Erdheim-Chester disease*. Clin Radiol, 2001. **56**(6): p. 481-4.
211. Oweity, T., et al., *Multiple system Erdheim—Chester disease with massive hypothalamic—sellar involvement and hypopituitarism: Case report and review of the literature*. Journal of neurosurgery, 2002. **96**(2): p. 344-351.
212. Allmendinger, A.M., et al., *Atypical spine involvement of Erdheim-Chester disease in an elderly male: Case report*. Journal of Neurosurgery: Spine, 2010. **12**(3): p. 257-260.

213. Arnaud, L., et al., *CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients*. *Blood*, 2011. **117**(10): p. 2778-2782.
214. Drier, A., et al., *Cerebral, Facial, and Orbital Involvement in Erdheim-Chester Disease: CT and MR Imaging Findings 1*. *Radiology*, 2010. **255**(2): p. 586-594.
215. Karcioğlu, Z.A., et al., *Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients*. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 2003. **19**(5): p. 372-381.
216. Weidauer, S., et al., *Cerebral Erdheim-Chester disease: case report and review of the literature*. *Neuroradiology*, 2003. **45**(4): p. 241-245.
217. Haroche, J., et al., *Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis*. *Blood*, 2008. **111**(11): p. 5413-5415.
218. Alharthi, M.S., et al., *Multimodality imaging showing complete cardiovascular involvement by Erdheim-Chester disease*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2010. **11**(7): p. E25-E25.
219. Gupta, A., B. Kelly, and J.E. McGuigan, *Erdheim-Chester disease with prominent pericardial involvement: clinical, radiologic, and histologic findings*. *The American journal of the medical sciences*, 2002. **324**(2): p. 96-100.
220. Raptis, D.A., et al., *Erdheim-Chester disease with interatrial septum involvement*. *Journal of thoracic imaging*, 2012. **27**(5): p. W105-W107.
221. Haroche, J., et al., *Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review*. *Medicine*, 2004. **83**(6): p. 371-392.
222. Shamburek, R.D., H.B. Brewer, and B.R. Gochuico, *Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease*. *American Journal of the Medical Sciences*, 2001. **321**(1): p. 66-75.
223. Arnaud, L., et al., *Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: A single-center study of thirty-four patients and a review of the literature*. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**(11): p. 3504-3512.
224. O'Rourke, R., et al., *Erdheim-Chester disease: a rare cause of acute renal failure*. *Australasian radiology*, 2007. **51**(s1): p. B48-B51.
225. Tan, A., L. Tan, and I. Choo, *Erdheim-Chester disease involving breast and muscle: imaging findings*. *AJR. American journal of roentgenology*, 1995. **164**(5): p. 1115-1117.
226. Sheu, S., et al., *Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature*. *Journal of clinical pathology*, 2004. **57**(11): p. 1225-1228.
227. Braitheh, F., et al., *Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon- $\alpha$* . *Blood*, 2005. **106**(9): p. 2992-2994.
228. Adam, Z., et al., *Partial regression of CNS lesions of Erdheim-Chester disease after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine and their full remission following treatment with lenalidomide*. *Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*, 2010. **24**(5): p. 367-381.
229. Mossetti, G., et al., *Biochemical markers of bone turnover, serum levels of interleukin-6/interleukin-6 soluble receptor and bisphosphonate treatment in Erdheim-Chester disease*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002. **21**(2): p. 232-236.
230. Dagna, L., et al., *Tumor necrosis factor  $\alpha$  as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab*. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(28): p. e286-e290.
231. Wilson, W.H., et al., *Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b*. *Blood*, 1996. **87**(11): p. 4531-4537.



232. Moertel, C.L., et al., *Lymphomatoid granulomatosis after childhood acute lymphoblastic leukemia: report of effective therapy*. Pediatrics, 2001. **107**(5): p. e82-e82.
233. Kwon, E.J., et al., *Posttransplantation lymphoproliferative disease with features of lymphomatoid granulomatosis in a lung transplant patient*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. **54**(4): p. 657-663.
234. Roschewski, M. and W.H. Wilson, *Lymphomatoid granulomatosis*. The Cancer Journal, 2012. **18**(5): p. 469-474.
235. Katzenstein, A.L.A., C.B. Carrington, and A.A. Liebow, *Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 152 cases*. Cancer, 1979. **43**(1): p. 360-373.
236. Patsalides, A.D., et al., *Lymphomatoid granulomatosis: Abnormalities of the brain at MR imaging 1*. Radiology, 2005. **237**(1): p. 265-273.
237. Liebow, A.A., C.R. Carrington, and P.J. Friedman, *Lymphomatoid granulomatosis*. Human pathology, 1972. **3**(4): p. 457-558.
238. Jaffre, S., et al., *Fatal haemoptysis in a case of lymphomatoid granulomatosis treated with rituximab*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(3): p. 644-646.
239. Dunleavy, K., et al., *Immune characteristics associated with lymphomatoid granulomatosis and outcome following treatment with interferon-alpha*. Blood, 2010. **116**(21): p. 963-963.
240. Quintás-Cardama, A., et al. *Pegylated interferon therapy for patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
241. Modi, M.W., et al., *Clearance of pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a Pegasys is primarily hepatic*. Hepatology, 2000. **32**: p. 371A.
242. Kiladjan, J.-J., R.A. Mesa, and R. Hoffman, *The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies*. Blood, 2011. **117**(18): p. 4706-4715.
243. Talpaz, M., et al., *Phase I evaluation of a 40-kDa branched-chain long-acting pegylated IFN- $\alpha$ -2a with and without cytarabine in patients with chronic myelogenous leukemia*. Clinical cancer research, 2005. **11**(17): p. 6247-6255.
244. Rosti, G., et al., *Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia*. Haematologica, 2003. **88**(3): p. 256-259.
245. Baccarani, M., et al., *Imatinib and pegylated human recombinant interferon- $\alpha$ 2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia*. Blood, 2004. **104**(13): p. 4245-4251.
246. Cortes, J., et al., *A Randomized Trial of High-Dose (HD) Imatinib Mesylate (IM) with or without Peg-Interferon (PEG-IFN) and GM-CSF as Frontline Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Early Chronic Phase (CP)*. Blood, 2005. **106**(11): p. 1084-1084.
247. Alvarado, Y., et al., *Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia*. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2003. **51**(1): p. 81-86.
248. Langer, C., et al., *Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study*. haematologica, 2005. **90**(10): p. 1333-1338.
249. Gugliotta, L., et al., *PEG Intron Treatment in 90 Patients with Essential Thrombocythemia (ET) Final Report of a Phase II Study*. Blood, 2005. **106**(11): p. 2600-2600.
250. Samuelsson, J., et al., *A Phase II Trial of Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. Clinical Responses, Effects on PRV-1 Expression and Impact on Quality of Life*. Blood, 2004. **104**(11): p. 1518-1518.
251. Lipton, J., et al. *A randomized multicenter comparative study of peginterferon alfa-2a (40KD) vs interferon-alfa-2a in patients with treatment-naive chronic-phase chronic myelogenous leukemia*. in *Blood*. 2002. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.

252. Gowin, K., et al., *Experience with pegylated interferon  $\alpha$ -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients*. *Haematologica*, 2012. **97**(10): p. 1570-1573.
253. Gowin, K., et al., *Pegylated Interferon Alpha-2a is Clinically Effective and Tolerable in Myeloproliferative Neoplasm Patients Treated Off Clinical Trial*. *Leukemia Research*, 2017.
254. Butterfield, J.H. and C.R. Weiler, *Use of pegylated interferon in hypereosinophilic syndrome*. *Leukemia research*, 2012. **36**(2): p. 192-197.
255. Bailie, J., et al., *Unique presentation of testicular involvement in lymphomatoid granulomatosis*. *Oncology Research and Treatment*, 2012. **35**(6): p. 372-375.
256. Suzuki, H.I., et al., *Erdheim-Chester disease: Multisystem involvement and management with interferon- $\alpha$* . *Leukemia research*, 2010. **34**(1): p. e21-e24.
257. Hervier, B., et al. *Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- $\alpha$* . in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012. Elsevier.