

	KÖK HÜCRE NAKLİ PRİMER MYELOFİBROZİSTANİ ve TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2020	DOKÜMAN NO	HMO.RH.13
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/25

Kapsam: Bu SOP; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen primermyelofibrozistanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Sorumlular: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Kısaltmalar:

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
IWG-MRT :Uluslararası Çalışma Grubu
ELN:European Leukemia Net
KMPH: Kronik Myeloproliferatif Hastalık
ET:Esansiyel Trombositoz
PV:Polisitemi Vera
PMF:Primer Myelofibrozis
PV-MF :Polisitemi Veraya ikincil Myelofibrozis
ET-MF:Esansiyel Trombositoya ikincil Myelofibrozis
WHO: World Health Organization
PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
AKHN: Allojenik kök hücre nakli

GENEL BİLGİLER

Primermyelofibrozis(PMF),ortalama medyan yaşı 67 dir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür.İnsidansı 0,5-1,5/100.000/yıl dır. Ortalama genel sağ kalım 5,7 yıl olup yüksek riskli hastalarda 2 yıldır.AML ye 10 yıllık transformasyon riski % 8-23 arasındadır.10 yıllık post PV-MF ve post ET-MF riski sırasıyla % 10 ve< %4 tür.

1. TANI

A)PrimerMyelofibrozis

a)Aşıkarmyelofibrozis

b)Prefibrotik faz Myelofibrozis

B)Sekonder (post ET/PV) Myelofibrozis

A) PRİMER MYELOFİBROZİS

a) Aşıkarmyelofibrozis Tanı

Dünya Sağlık Örgütünün belirlemiş olduğu (WHO 2016 TANI KRİTERLERİ) 3 majorkriterin tamamının ve en az 1 minör kriterin sağlanmış olması gerekir.

Aşıkarmyelofibrozis WHO 2016
MAJÖR KRİTERLER
(1) Retikülin ve/veya kollajenfibrozu 2. ya da 3. derecenin eşlik ettiği megakaryositikproliferasyon ve atipi varlığı*
(2) ET, PV, BCR-ABL1+ CML, miyelodisplastiksendromlar ya da diğer miyeloid neoplazmalar için WHO kriterlerinin sağlanmaması
(3) JAK2, CALR ya da MPL mutasyonunun varlığı, ya da bu mutasyonların yokluğunda, başka bir klonal belirtecin varlığı** veya reaktif miyelofibrozun olmaması***
MİNÖR KRİTERLER:
İki ardışık belirlemede doğrulanmış, aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
(a) Komorbid bir duruma bağlanmamış anemi
(b) Lökositoz $\geq 11 \times 10^9/L$
(c) Palpabl脾enomegali
(d) Kurumsal referans aralık için normalin üst sınırını aşmış LDH
(e) Lökoeitroblastozis

Blood, 19 May 2016, volume 127, number 20

NOT: *Kollajen ve osteoskleroz ile ilişkili minör modifikasyonlarla birlikte BM fibrozu ile ilgili semikantitatif derecelendirmeye göre

**3 majör klonal mutasyonun herhangi birisinin yokluğunda, en sık eşlik eden mutasyonlara yönelik araştırma (örn. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) hastalığın klonal yapısının belirlenmesine yardımcı olur.

***Enfeksiyon, otoimmün hastalık ya da diğer kronik enflamatuvar tıbbi durumlar, tüylü hücreli lösemi ya da diğer lenfoid neoplazmalar, metastatik malignite ya da toksik (kronik) miyelopatilerese koner kemik iliği fibrozü.

b) Prefibrotik Faz Myelofibrozis

Dünya Sağlık Örgütünün belirlemiş olduğu (WHO 2016 TANI KRİTERLERİ) 3 majör kriterin tamamının ve en az 1 minör kriterin sağlanmış olması gerekir.

Prefibrotik Faz PMF WHO 2016
MAJÖR KRİTERLER
(1) Yaşa göre artmış kemik iliği hücreselliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, Grade 1 den fazla retikülinfibrozis olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi
(2) ET, PV, BCR-ABL1(+) CML, miyelodisplastik sendromlar ya da diğer miyeloid neoplazmalar için WHO kriterlerinin sağlanmaması
(3) JAK2, CALR ya da MPL mutasyonunun varlığı, ya da bu mutasyonların yokluğunda, başka bir klonal belirtecin varlığı** veya reaktif miyelofibrozun olmaması***
MİNÖR KRİTERLER:
İki ardışık belirlemede doğrulanmış, aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
(a) Komorbid bir duruma bağlanmamış anemi
(b) Lökositöz $\geq 11 \times 10^9/L$
(c) Palpabl splenomegali
(d) Kurumsal referans aralık için normalin üst sınırını aşmış LDH
(e) Lökoeritroblastozis

Blood, 19 May 2016, volume 127, number 20

NOT: *Kollajen ve osteoskleroz ile ilişkili minör modifikasyonlarla birlikte BM fibrozü ile ilgili semikantitatif derecelendirmeye göre

**3 majör klonal mutasyonun herhangi birisinin yokluğunda, en sık eşlik eden mutasyonlara yönelik araştırma (örn. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) hastalığın klonal yapısının belirlenmesine yardımcı olur.

***Enfeksiyon, otoimmün hastalık ya da diğer kronik enflamatuvar tıbbi durumlar, tüylü hücreli lösemi ya da diğer lenfoid neoplazmalar, metastatik malignite ya da toksik (kronik) miyelopatilerese sekonder kemik iliği fibrozu.

B. SEKONDER (POST ET VE POST PV) MYELOFİBROZİS TANI

Miyelofibroza Araştırmaları ve Tedavisi için Uluslararası Çalışma Grubu (IWG-MRT), post-PV ve post-ET MF için tanısal kriterler önermiştir

Sekonder Myelofibrozis (Post PV MF, Post ET MF)
Gerekli Kriterler : WHO kriterleri ile tanımlandığı şekilde, daha önce PV ya da ET tanısı olması ve kemik iliğinde Grade 2-3 (0-3 ölçeğe) ya da Grade 3-4 (0-4 ölçeğe) fibrozis varlığı ve ilaveten aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir.
İlave Kriterler :
Post PV MF için (2 tanesini gerekli) 1) Anemi ya da flebotomi ya da sitoreduktif tedavilerin kalıcı olarak kaybı 2) Lökositoblastik periferik kantablosu 3) Palpabl splenomegalide ≥ 5 cm artış ya da yenipalpabl splenomegalinin ortaya çıkması 4) 3 yapısal semptomdan ≥ 1 'sinin gelişimi: 6 ayda 10% kilo kaybı, geceterlemeleri, açıklanamayan ateş
Post ET MF için (2 tanesini gerekli) 1) Anemi ve başlangıç Hb değeri göre 2 g/L azalma 2) Lökositoblastik periferik kantablosu 3) Palpabl splenomegalide ≥ 5 cm artış ya da yenipalpabl splenomegalinin ortaya çıkması 4) 3 yapısal semptomdan ≥ 1 'sinin gelişimi: 6 ayda 10% kilo kaybı, geceterlemeleri, açıklanamayan ateş

2.AYIRICI TANI:

-Enfeksiyon, otoimmün hastalık ya da diğer kronik enflamatuar durumlar, tüylü hücreli lösemi ya da diğer lenfoid neoplazmalar, metastatik malignite ya da toksik (kronik) miyelopatilerese koner kemik iliği fibrozu gibi durumlar dışlanmalıdır.

-WHO sınıflamasına göre aşıkarmyelofibrozis, prefibrotik myelofibrozis, post ET/PV myelofibrozis ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

-Esansiyel Trombositoz ve Prefibrotik Faz Myelofibrozis, tedavilerinin ve ortalama sağkalım sürelerinin farklılıklarından dolayı ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

3.TANI ANI RUTİNLERİ

1.Hikaye ve Fizik Muayene

-B semptomlarının (**ateş**:3 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli, **gece terlemesi**:1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme, enfeksiyon ile ilişkilendirilmemelikilo kaybı: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının $>10\%$ 'undan fazlasının kaybı) ve kaşıntı, halsizlik, kemik ağrısı, yorgunluk, abdominal rahatsızlık gibi konstitüsyonel semptomların sorgulanması,

-Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,

-Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin sorgulanması,

- Kanama ve tromboz öyküsünün sorgulanması,

-Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayenenin yapılması,

2.Tam kan sayımı, biyokimya, sedimantasyon, LDH, C-Reaktif Protein gönderilmesi,

3.FISH veya RT-PCR ile BCR-ABL varlığının dışlanması,

4. Serum EPO düzeyi gönderilmesi-kan transfüzyon tarihine dikkat edilmesi,
- 5.Serum demir durumunun değerlendirilmesi,
6. JAK2, CALR ya da MPL sürücü mutasyonları için genetik testlerin gönderilmesi,
- 7.Yüksek moleküler riski belirlemek için ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 mutasyonlarının gönderilmesi,
- 8.Periferik yaymanın değerlendirilmesi,
- 9.Koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)nin çalışılması,
- 10.Trombosit sayısının $>1.000 \times 10^9/L$ yüksekliğinde plazma vonWillebrandFactör Antijen(VWFA) ölçümü, vonWillebrandRistosetinKofaktör aktivite ölçümünün yapılması,
- 11.Viral markerların(HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG, Anti HCV ve Anti HIV) çalışılması,
- 12.Kan grubu belirlenmesi,
13. PAAG çekilmesi,
- 14.Splenomegali varlığında portal sistemin değerlendirilmesi amacıyla Abdomen USG ve ilaveten portal-splenik ve hepatikvenDopler USG yapılması, gerekli durumlarda abdomen tomografi çekilmesi,
15. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi-trikrom ve retikulin boyalarıyla boyanması,
16. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu,
- 17.Semptom yükünün değerlendirilmesi için MPN-SAF TSS (MPN 10) testininuygulanması,
- 18.Ruxolutinibtedavisiöncesi PPD bakılması

4.RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalığın prognozunu belirlemek amacı ile çok sayıda skora yöntemi geliştirilmiş olup günümüzde en çok kabul edilenler IPSS, DIPSS ve DIPSS Plus skora sistemleridir.

DIPSS Plus skorlaması aynı zamanda lösemik progresyon riskini de belirleyebilmektedir. Lösemik transformasyon için anlamlı prognostik faktörler trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ in altı ve olumsuz karyotipin bulunmasıyla belirlenir. Düşük riskli hastalar için prognostik faktörlerinden hiçbirinin bulunmaması, yüksek riskli hastalar için ise iki prognostik faktörden herhangi birinin bulunmasıdır.

5- ve 10-yıllık lösemik transformasyon riski, düşük riskli hastalar için sırasıyla % 6 ve % 12 ve yüksek riskli hastalar için %18 ve %31'dir.

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
>65 yaş	X	X	X
Konstitüsyonel semptomlar	X	X	X
Hb < 10 gr/dL	X	X	X
Lökosit > 25.000/ μL	X	X	X
Periferik kanda $\geq 1\%$ blast	X	X	X
Trombosit < 100.000/ μL			X
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			X
Kötü karyotip			X
	Her biri 1 puan	Her biri 1 puan, Hb 2 puan	DIPSS skoruna ek üç değişken 1 puan eklenerek hesaplanır
Konstitüsyonel semptomlar: PMF tanısından önceki bir yılda, bazal değer 10%'dan fazla kilo kaybı ve/veya bir aydan fazla süren açıklanamayan ateş veya aşırı terleme. Kötü karyotip: Kompleks karyotip veya +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23'ü			

içeren bir veya iki anormallik.

Risk	IPSS	OS (yıl)	DIPSS	OS (yıl)	DIPSS-P	OS (yıl)
Düşük	0	11.3	0	Ulaşılmadı	0	15.4
Orta-1	1	7.9	1-2	14.2	1	6.5
Orta-2	2	4.0	3-4	4	2-3	2.9
Yüksek	≥3	2.3	5-6	1.5	4-6	1.3

IPSS: Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901.

DIPSS: Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708

DIPSS-Plus: Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397

Mutasyonların prognostik önemlerinin ortaya çıkmasıyla mutasyonların da eklenerek risk sınıflamasının yapıldığı hesaplamalar oluşmuştur. Bir örneği MIPSS skorum sistemidir.

MIPSS:

Prognostik faktör

Yaş > 60

WBC >25 x 10⁹/L

Hemoglobin <10 g/dL

Blastlar ≥1%

Yapısal semptomlar

Trombositler <200 x 10⁹/L

Olumsuz karyotip

Splenomegali, LCM'den >10 cm

Derece 2-3 BM fibrozu

*Üçlü negatiflik (Triple negatif)

CALR mutasyonu

ASXL1 mutasyonu

SRSF2 mutasyonu

EZH2 mutasyonu

IDH1/2 mutasyonu

MIPSSRisk kategorisi	Skor	Hasta no(%)	OS (yıl)	HR
Düşük	0-0.5	27	26.4	1
Orta-1	1-1.5	14	9.7	4.7
Orta-2	2-3.5	46	6.4	9.9
Yüksek	≥4	13	1.9	36.5

*:Triple negatif durum:JAK, MPL ve CALR her üçünde negatif olması

Guglielmelli P et al, J ClinOncol. 2018;36(4):310–318; Passamonti F et al, Leukemia 2017;31(12):2726–2731.

5. EK RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ-MUTASYON ANALİZLERİ

JAK2, CALR ya da MPL sürücü mutasyonları tanı anında bakılmalıdır.

CALR mutasyonlu hastaların, yaş ve DIPSS-plus riskinden bağımsız olarak anlamlı bir sağkalım avantajına sahip olduğu görülmüştür.

CALR mutasyon tipi de prognozda önemlidir; tip 1 ve tip 1 benzeri mutasyonlar iyi, bunların dışındaki CALR mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı zamanda triple negatif olarak adlandırılan JAK 2, CALR ve MPL mutasyonlarının üçünün birden negatif olması da kötü prognoz ile ilişkilidir.

Moleküler risk değerlendirmesi: PMF’da yaşam süresi üzerine negatif etkileri olduğu gösterilmiş olan ASXL1, SRSF2, IDH1/2 ve EZH2 mutasyonlarının tanı anında bakılması önerilmektedir. Kötü risk ile ilişkili mutasyon varlığında (beraberinde iyi riskle ilişkili mutasyon yoksa) hastalar, IPSS, DIPPS veya DIPPS-plus grubu ne olursa olsun yüksek riskli kabul edilebilir (özellikle ASXL+/CALR-).

Moleküler özelliklere göre risk değerlendirmesi dinamik bir süreçtir, gelişme aşamasında olduğu ve değişime açık olduğu akılda tutulmalıdır.

6.TEDAVİ

GENEL YAKLAŞIM:

Myelofibroziste erken ve uzun dönem hedefler arasında dalak hacminde/boyutunda azalma, semptomlarda ve yaşam kalitesinde iyileşme, kan sayımı anomaliklerindeki düzelme, komplikasyonların (extramedüller hematopoez kanama, tromboz) azaltılması; nihai hedefler arasında ise genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımın uzaması, kemik iliği fibrozisinin düzelmesi ve hastalığın kesin olarak iyileşmesi gelir.

Allojenik kök hücre nakli (AKHN), kür sağlayıcı tek tedavi yöntemidir.

PMF hastaları risk sınıflandırmalarından birine göre;

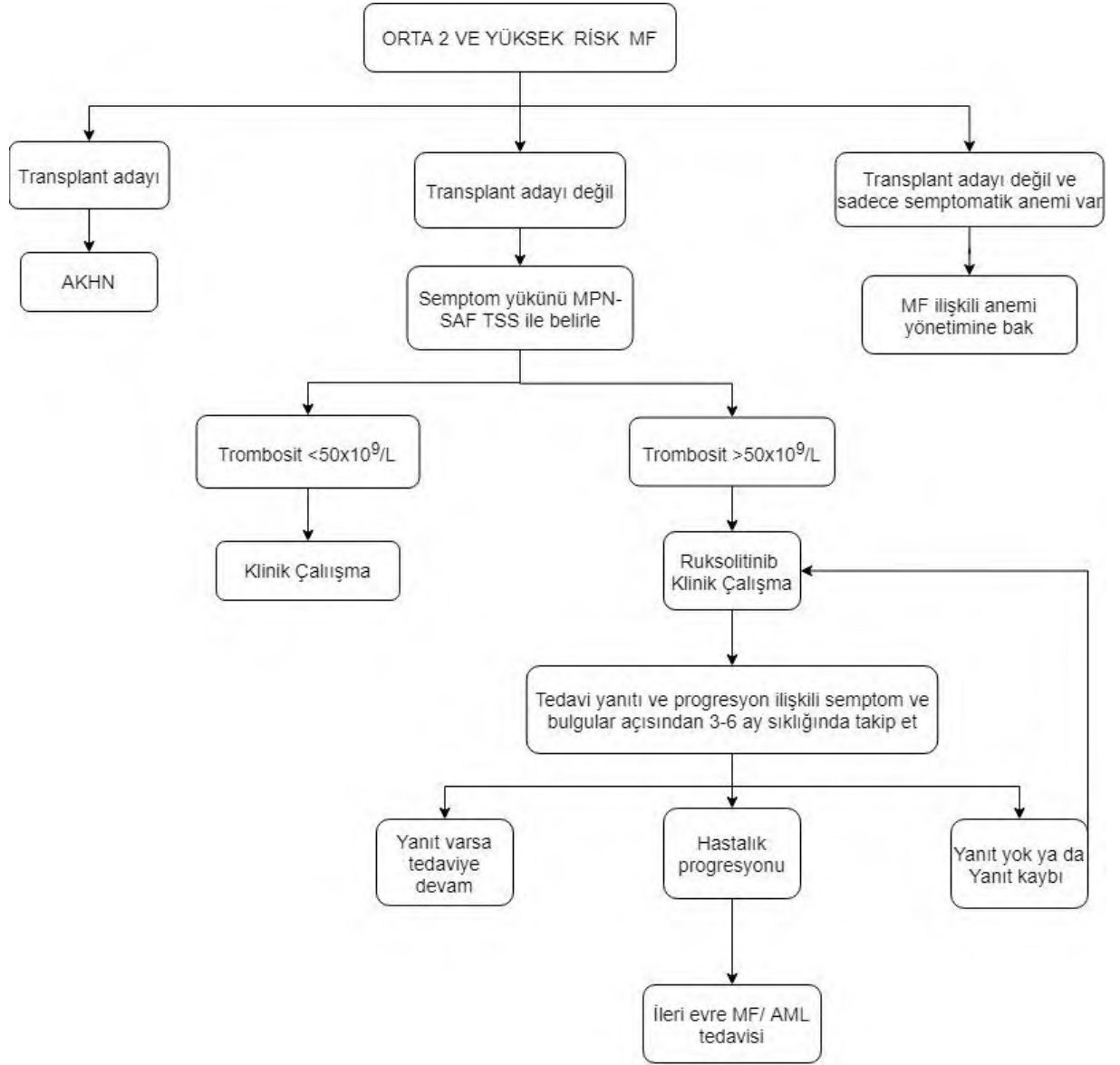
Yüksek Riskli (Orta 2 ve Yüksek veya Kötü Moleküler Risk):İlgili indekslere göre transplant için uygun oldukları değerlendirilirse, allojenik kök hücre nakline adaydırlar. Bu risk grubunda ortalama yaşam süresi;AKHN olmazsa 5 yılın altındadır.

<u>ELN 2018 Myelofibrozis Nakil Endikasyonları:</u>
1)Transplanta uygun olan hastalarda IPSS/DIPSS/DIPSS Plus sınıflamalarına göre Orta 2 veya Yüksek Risk grubunda olmak.
2) Transplanta Uygun Olan Hastalarda IPSS/DIPSS/DIPSS Plus sınıflamalarına göre orta 1 risk grubu olup aşağıdaki herhangi bir maddeyi taşımak
a)Refrakter, transfüzyon bağımlı anemi
b)Perifer kan yaymasında blast oranının 2% nin üzerinde olması
c)Adverssitogenetik veya yüksek risk mutasyonları taşımak

Transplant için uygun olmayan yüksek riskli hastalar için tedavi seçenekleri aşağıdadır;

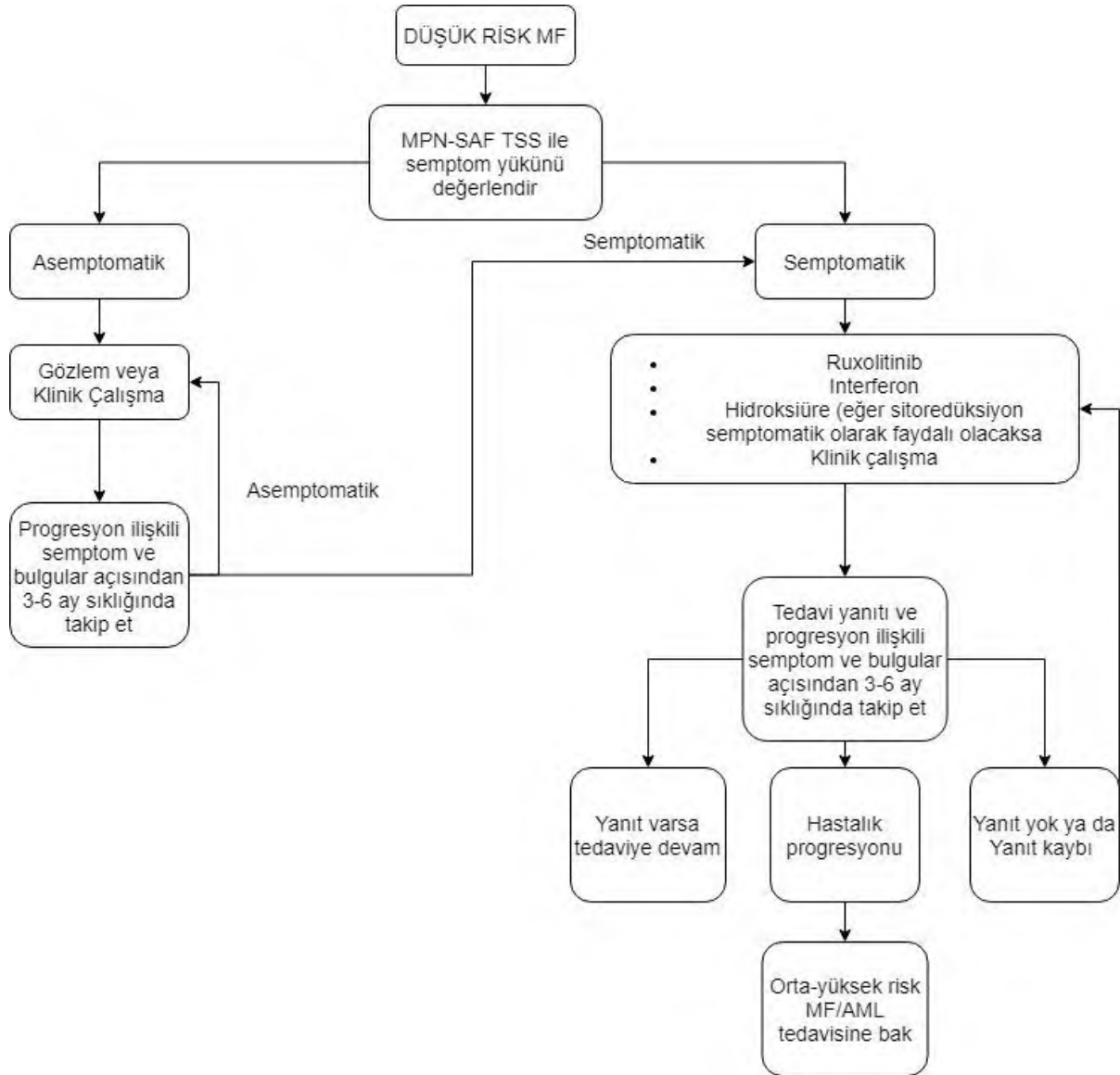
1. Klinik çalışmalara yönlendirilebilirler.
2. Düşük riskli hastalar gibi palyatif ve semptoma yönelik tedavi verilebilir.
3. Hidroksiüreye dirençli, günlük aktivitelerini etkileyen konstitüsyonelsemtomlarıveya ciddi semptomatiksplenomegalisi olan hastalara ruksolitinin verilebilir. Ruksolitinin tedavisi sırasında gelişebilecek trombositopeni durumunda doz değişiklikleri ve tedavi modifikasyonu yapılabilir. Ayrıca karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz modifikasyonu gerekli olabilir. Önerilen doz trombosit sayısına bağlı olarak başlama dozu günde iki defa 5- 20 mg, maksimum doz 2x25 mg/gün dür. Doz kısıtlayıcı etkisi trombositopeni ve anemidir.

ORTA 2-YÜKSEK RİSK MF



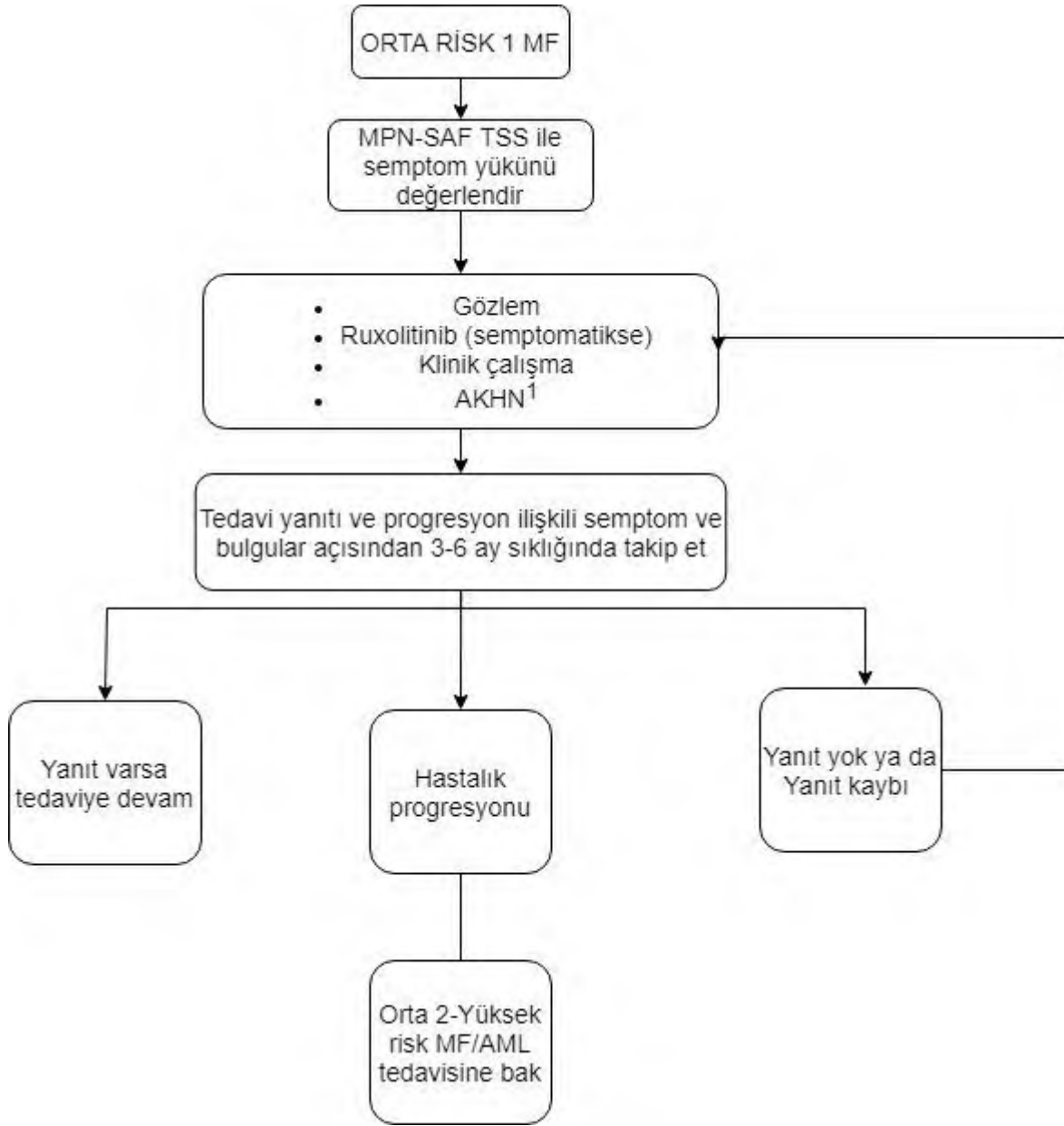
Düşük Riskli Hastalara (Düşük ve Orta-1, Kötü Moleküler Risk Faktörleri yok): Semptomlara yönelik tedavi verilmelidir. Gereksiz tedavi vererek toksisite yaratmaktan kaçınılmalıdır. Konstitüsyonel semptomları bulunan hastalarda ruxolitinib bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (Not: Ruxolitinib geri ödemesi şu an için $\geq$ Orta-1 risk olup semptomatik SM veya konstitüsyonel semptomların varlığını gerektirmektedir)

DÜŞÜK RİSK MF



Progresyon düşünüldüğünde kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tekrarlanmalıdır.

ORTA 1 RİSK MF



¹ AKHN için yaş, performans, komorbidite, hasta tercihi gibi durumlar dikkate alınmalıdır.

Orta-1 risk grubu için AKHN endikasyonları yukarıda(bakınız ELN 2018 Myelofibrozis Nakil Endikasyonları) belirtilmiştir.

SEMPTOMLARA YÖNELİK TEDAVİ

A-ANEMİ TEDAVİSİ

Öncelikle demir, folat ve vitamin B12 eksiklikleri dışlanmalıdır.

Yaşa ve ek hastalıklara göre değişse de tedaviye genellikle Hb10 g/dL'nin altında başlanması önerilmektedir.

Tedavi seçenekleri aşağıdadır;

* **Danazol:**400-600 mg/gün başlanmalı, yanıt alındıktan yanıtın devamı için gerekli minimal doza inilmelidir.Belirli bir süre 200 mg/gün idame verilir.Tedavi sırasında KCFT testleri yakından izlenmelidir.Akne,vücutta ödem,idrar yaparken zorluk veya acı,jinekomasti olarak bilinen büyümüş erkek memeleri, LDL nin artıp HDL nin azalması,saç uzaması veya kaybı,düşük sperm sayısı ve kısırlık,libidodaki değişiklikler yönünden yakından takip edilmelidir.

* **Androjenler:**Fluoksimesteron 10mg 8 saat ara ile,testosteroneenanthate ise 400 - 600 mg/hafta olacak şekilde verilir.Tedavi sırasında KCFT testleri yakından izlenmelidir.Akne,vücutta ödem,idrar yaparken zorluk veya acı,jinekomasti olarak bilinen büyümüş erkek memeleri, LDL nin artıp HDL nin azalması,saç uzaması veya kaybı,düşük sperm sayısı ve kısırlık,libidodaki değişiklikler yönünden yakından takip edilmelidir.

* **Talidomid ± prednison:**Önerilen talidomid dozu 50-100 mg/ gündür.Hematolojik ve nörolojik toksisite yönünden takip edilmelidir.

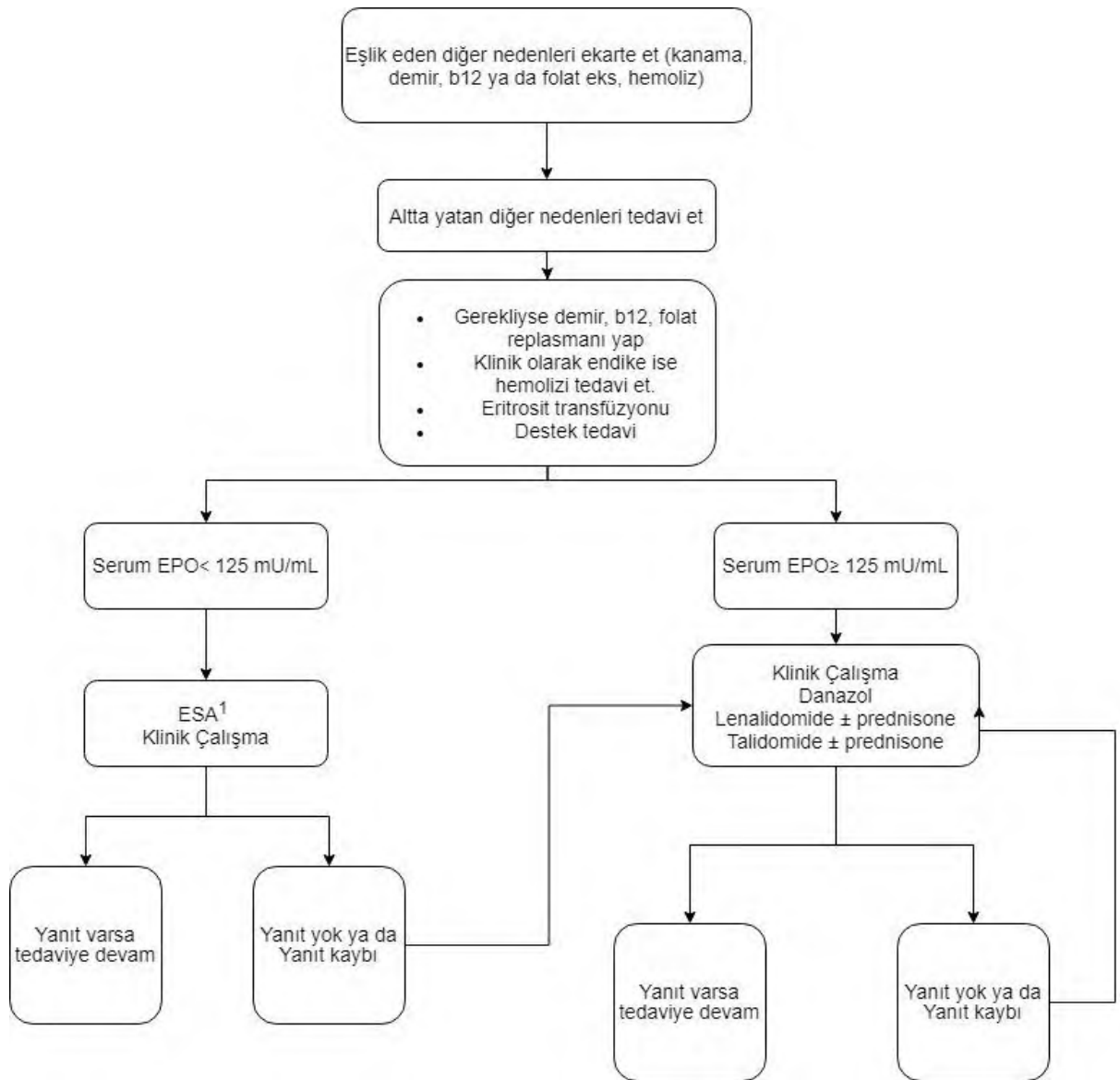
* **Lenalidomid ± prednison:**Literatürdelenalidomid 25 mg'a kadar verilmiştir ancak steroid ile kombinasyonunda önerilen doz yan etkileri de göz önüne alınarak 10 mg /gündür.Hematolojik ve nörolojik toksisite yönünden takip edilmelidir.

* **Eritropoetin (EPO);**EPO<125 Mu/mL olan henüz transfüzyon bağımlılığı gelişmemiş,belirgin splenomegalisi olmayan hastalarda etkili olabilir. Önerilen eritropoetin dozu haftada 3 kez 10.000 Ü, darbepoetin dozu ise haftada 150 mcg'dır. 3 aylık kullanımdan sonra yanıt alınamazsa kesilmelidir.

Hipertansiyon, baş ağrısı, kaşıntı, bulantı, kusma, artralji, ateş, tromboz, uykusuzluk, depresyon, myalji, eritema multiforme, saf eritroidaplazi, nöbet, cilt döküntüsü, Steven Johnson sendromu, Toksik epidermal nekrozis açısından dikkat edilmelidir.

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

MF ANEMİ



B-SİTOREDÜKTİF TEDAVİ

Klonalmyeloproliferasyon ve myeloidmetaplazi ile ilişkili hipermetabolikseptomların (halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi) varlığında sitoredüktif tedaviye başlanır. Birinci basamakta hidroksiüre kullanılmalıdır. Dalak boyutlarında ve lökositöz, trombositöz gibi kan parametrelerinde düzelme sağlar.Hidroksiüreye direnç/intolerans aşağıdaki ölçütlerin en az birini gerektirir.

1. En az 2 gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüre tedavisine rağmen 600,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı,
2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2,500/ μ L'den düşük lökosit sayısı,
3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dL'den düşük hemoglobin,
4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanözmanifestasyonlar,
5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş,pnömonitis

- Genç hastalarda hidroksiürenin muhtemel lökomojenik etkisi düşünülerek alternatif ilaçlar (**interferon alfa veyapeg-IFN**) denenebilir.
- Splenektomi sonrası hidroksiüreye dirençli (ekstremedüllerhematopoezle beraber) semptomatik hastalarda**2-klorodeoksiadenozin** denenebilir.

C-SPLENEKTOMİ

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

- Narkotik analjezik kullanımını gerektiren ağrılı splenomegali,splenikenfarkt gelişmesi
- Hipersplenizm ile ilişkilendirilen ağır sitopenilerin varlığı
- Allojenik kök hücre nakli öncesinde engraftmanı kolaylaştırmak amacıyla (NOT: Birimizde ön planda uygulanmamaktadır.)

D-RADYOTERAPİ

- Dalak ışınlaması semptomatiksplenomegalisi olan, konvansiyonel sitoreduktif tedaviye dirençli ve splenektomi adayı olmayan yaşlı hastalarda düşünülmelidir.
- Akciğer ışınlaması, myeloidmetaplazi sonucu oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı semptomları hafifletmek için kullanılabilir.
- Diğer bölgelerdeki myeloidmetaplaziye bağlı semptomlar düşük doz radyoterapi ile azaltılabilir.

7.TEDAVİ VE TOKSİSİTE YÖNETİMİ

a-Hidroksiüre

KMPH: Önerilen başlangıç dozu500 mg/gün dür. İhtiyaç durumuna göre dozu arttırılarak ayarlama yapılabilir. Yüksek hidroksiüre başlangıç dozları, acil kan değerlerinin düşürülmesi gereken durumlarda düşünülebilir.

Siklus sıklığı:Hastalık progresyonuna veya yan etki nedeniyle tedavi intoleransı gelişinceye kadar sürekli kullanılmalıdır.

Hastalar, 1-2 haftada bir, hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir, yanıt elde edilir ve ilaca bağlı yan etki oluşmazsa aylık kontrollere geçilebilir.

HEDEFLER:

PMF	Lökosit sayısının $5-10 \times 10^9/L$ arasında tutulması
ET	Trombosit sayısının $< 400 \times 10^9/L$ ve lökosit sayısının $> 4 \times 10^9/L$ tutulması
PV	Hematokrit değerinin <45 andtrombosit sayısının $< 400 \times 10^9/L$ ve lökosit değerinin $5-10 \times 10^9/L$ arasında tutulması

DOZ MODİFİKASYONLARI:

Haematolojik:

Lökosit sayısı $2.5 \times 10^9/L$ in (nötrofil $<1.5 \times 10^9 /L$) altına inince veya trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altına inince tedaviye ara verilmelidir.

Anemi:Hematolojik hastalığa ikincil kemik iliği supresyonu mevcutsa,hemogram değerleri yakından takip edilip dikkatle kullanılmalıdır.

Non- Hematolojik:

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması:

GFR (ml/min)	Doz
>60	%85
45 – 60	%80
30 – 45	%75
10 – 30	%50
<10	%20

Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması yoktur.

b-Ruxolitinib

Cilt tümörlerinin gelişimi açısından dikkatli olunması, cilt muayenelerinin yapılması gerekir.Tedavi öncesi tüberküloz durumuna yönelik PPD testi yapılmalıdır,hasta değerlendirilmelidir.

TEŞHİS	Trombosit sayısı ($\times 10^9 /L$)	
MF	> 200	Ruxolitinib 20mgPO günde 2 kez sürekli
	100 - 200	Ruxolitinib15mg PO günde 2 kez sürekli
	50 - 100	Ruxolitinibmax 5mg PO, günde 2 kez sürekli, dozu dikkatli bir şekilde titre et.
PV	Ruxolitinibmax 5mg PO günde 2 kez sürekli, dozu dikkatli bir şekilde titre et.	

Başlangıç dozu,tedavinin ilk 4 hafta içinde artırılmamalıdır ve sonrasında takiplerde 2 haftadan önce doz artırılmamalıdır.Hb<11g/dL altında düşük doz başlanabilir. EPO düzeyi < 125ise EPO tedavisi verilmelidir.

- Mümkün olduğunca,ilacın direkt olarak kesilmemesi gerekir,çünkü sitokin fırtınası oluşabilir.Eğer acil kesilmesi gerekiyorsa,steroid kullanılması,mümkünse dozun azaltılarak kesilmesi gerekmektedir.

Değer	Modifikasyon
Trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /L veya Mutlak Nötrofil sayısı<0.5 x 10 ⁹ /L veya Hb< 8g/dL	Ruxolitinib kesilmelidir. Kan değerleri toparlayınca ruxolitinib 5mg PO günde 2 kez başlanmalı ve takipte kan değerlerine göre titre edilmelidir.
Trombosit sayısı < 100 x 10 ⁹ /L	Doz azaltılması düşünülmelidir.Direkt olarak ilacı kesmekten sakınılmalıdır.

Doz ayarlama:

Eğer etkinliğin yetersiz ve kan değerlerinin uygunluğu görülürse,ruxolitinibdozu günde 2 kez 5 mg artırılarak maximum doz günde 2 kez 25mg oluncaya kadar artırılabilir.

Renal Yetmezlik:

GFR	Modifikasyon	
< 30ml/min	Başlangıç dozu, günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır.	
Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği	Trombosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	Başlangıç dozu
	>200	Ruxolitinib20mg PO tek doz veya Ruxolitinib10mg PO 12 saat arayla
	100 - 200	Ruxolitinib15mg POtek doz
	Diyaliz günlerinde diyaliz sonrası uygulanmalıdır.	

Hepatik Yetmezlik

Yetmezlik	Modifikasyon
Herhangi	Başlangıç dozu günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır.Sonrasında dozlar, KCFT ve kan değerlerinin durumuna göre ayarlanmalıdır.

CYP3A4 ü indükleyenilaç/gıdalarla beraber kullanılmamalıdır.Bu ilaçlardan bazıları;Deksametazon, Fenilbutazon, Fenitoin, Fenobarbital, Glukokortikoidler, Karbamazepin, Primidon, Rifabutin, Rifampisin, Sulfinpirazon, Troglitazon dur.

c-Interferon/peg-Interferon

Tiroid fonksiyon testleri bazal (TSH and T4) ve anti-tiroidperoxidase antikorları tedavi öncesi bakılmalıdır.Geçmiş psikiyatrik hastalık anamnezi dikkatle alınmalıdır.

DOZ

PEG-INTERFERON ALPHA-2a (Pegasys ®) :45 microgram/haftasubcutanolarak.

Peg-interferon alpha-2b: Tecrübe ve veri eksikliğinden dolayı kullanımı önerilmemektedir.

INTERFERON ALPHA-2*: Haftada 3 kez 1.5 millionunitesubcutanolarak .

*Interferon alpha-2 [Roferon-A (interferon alpha-2a) orIntronA (interferon alpha-2b)]olarak piyasada bulunmaktadır. İki preparat arasında karşılaştırılmalı bir çalışma yoktur,seçimi ilgili hekimin tecrübesine göre olmalıdır.

DOZ MODİFİKASYONLARI

Haematolojik Toksisite

Interferon/ peg-interferon dozu her 4 haftada hematolojik yanıtı göre titre edilir.

Hematolojik parametre	Doz
Trombosit sayısı $> 400 \times 10^9 /L$, veya Lökosit sayısı $> 10 \times 10^9 /L$	Dozu level 1 e göre artır.
Trombosit sayısı $100-400 \times 10^9 /L$, ve Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9 /L$	Mevcut dozu devam ettir.
Trombosit sayısı $< 100 \times 10^9 /L$, veya Nötrofil sayısı $< 1.0 \times 10^9 /L$, veya yeni ilaçla ilişkili anemi gelişmesi ($Hb < 10g/dL$)	Dozu level 1 e göre azalt.
Herhangi bir Grade 4 hematolojik olay	İyileşinceye kadar ilacı kes.

	Peg- interferon	Interferon
Level	Doz	Doz
0	45 microgram/ hafta*	1.5 milyon ünite haftada 3 kez
0.5**	65 microgram/ hafta	-
1	90 microgram/ hafta	3 milyon ünite haftada 3 kez
2	135 microgram/ hafta	4.5 milyon ünite haftada 3 kez
3	180 microgram/ hafta	6 milyon ünite haftada 3 kez

*Peg-interferon enjeksiyon sıklığı, hematolojik remisyon devamlılığına göre her 2-3 haftada bir azaltılabilir.

**Doz Level 0.5 (65 microgram/ hafta) ;peg-interferon toksisitesi endişesi olan hastalarda doz titrasyonu açısından kullanılabilir.

Tedaviye grade 3 nonhematolojik toksisitede ara verilmelidir. Ateş,grip benzeri semptomlar,döküntü grade 4 olarak düşünülmelidir.Grade 2 karaciğer toksisitesinde,yakından takip edilmeli ve eğer devam ederse interferon tedavisi kesilmelidir. Toksisite geçtiğinde,tekrar ilaca başlangıç düzeyi olarak 1 level altından başlanmalıdır.

Parasetamol 1000 mg,interferon tedavisinden 30 dakika önce kullanımı ilk 2 haftada gereklidir.Sonraki kullanımlarda gerekli durumlarda kullanılabilir.

8.YANIT DEĞERLENDİRME

MF için revize 2013 IWG-MRT and ELN yanıt kriterleri

Yanıt kategorileri	Olması gerekenler (Tüm yanıt kategorileri için,yararın yanıttan sonra en az 12 hafta korunmuş olması gerekmektedir.)
CR (hepsinin olması gerekir)	Kemik iliği: Yaşa göre normosellüler; 5% altı blast,grade 1 MF veya yokluğu Periferik kan: Hemoglobin 10 g/dL veya üzeri,nötrofil sayısı 1000 veya üzeri,trombosit sayısının 100.000 veya üzeri olması,%2 den az immatürmyeloid hücre öncülünün olması Klinik: Semptomların kaybolması; dalak ve karaciğerin palpabl olmaması; extramedüllerhematopoezisin olmaması
PR	Periferik kan: Hemoglobin 10 g/dL veya üzeri,nötrofil sayısı 1000 veya üzeri,trombosit sayısının 100.000 veya üzeri olması,%2 den az immatürmyeloid hücre öncülünün olması Klinik: Semptomların kaybolması; dalak ve karaciğerin palpabl olmaması; extramedüllerhematopoezisin olmaması VEYA Kemik iliği: Yaşa göre normosellüler; 5% altı blast,grade 1 MF veya yokluğu Ve Periferik kan: Hemoglobin 8,8 g/dL ve üzeri ancak 10 g/dL altı olması,nötrofil sayısı 1000 veya üzeri,trombosit sayısının 50 000 üzeri olması ancak 100 000 altı olması ,%2 den az immatürmyeloid hücre öncülünün olması Klinik: Semptomların kaybolması; dalak ve karaciğerin palpabl olmaması; extramedüllerhematopoezisin olmaması

Klinik iyileşme (CI)	Progresif hastalık veya anemi,trombositopeni,nötropeni derecesinde artış olmadan anemi,dalak ve semptom yanıtına ulaşılması.
Anemi yanıtı	Transfüzyon-bağımsız hastalar: Hb düzeyinde 2 g/dL ve üzeri artış olması Transfüzyon-bağımlı hastalar:transfüzyon bağımlı olmaması
Dalak Yanıtı	Kot altında bazal 5-10 cm splenomegalininnonpalpabl hale gelmesi Veya Kot altında bazal 10 cm üzeri splenomegalinin,%50 ve üzeri azalması Veya Kot altında bazal 5 cm altı splenomegalinin dalak yanıtı için uygun olmaması Veya MRI veya CT ile dalak boyutunda %35 ve üzeri azalma
Semptom yanıtı	MPN-SAF TSS e göre %50 ve üzeri semptom azalması
Progresiv Hastalık	Yenlpalpable kot altı 5 cm den büyük splenomegalinin olması Veya Bazal 5-10 cm arası splenomegali olan hastanın %100 oranında palpabllığında artış Veya Bazal 10 cm üstü splenomegali olan hastanın %50 oranında palpabllığında artış Veya Kemik iliğinde %20 blast ve üzeri olmasıyla lösemiktransformasyon Veya Periferik kanda %20 blast ve üzeri veya mutlak 1000 x10 ⁹ in üzerinde blast sayısı olması
Stabil hastalık	Bu kategorilerin hiçbirine uymayanlar
Relaps	CR, PR, or CI a ulaştıktan sonra uzun süre yanıtını koruyamaması veya anemi yanıtını en azından 1 ay sonra kaybetmesi veya dalak yanıtını en azından 1 ay sonra kaybetmesi

Sitogenetik Remisyon	En az 10 metafaz elde edilmelidir. 6 aylık dilim içinde tekrar edilmelidir. CR: daha önce var olan anomalinin eradike edilmesidir. PR: Anormal metafazlarda %50 ve üzeri düzelmez.
Moleküler Remisyon	Moleküler yanıt değerlendirilmesi periferik granülositlerden yapılmalıdır ve 6 ay içinde tekrar edilmelidir. CR: Daha önce var olan anomalinin eradike edilmesidir. PR: Alel yükünde %50 ve üzeri düzelmez.
Sitogenetik/Moleküler relaps	Tekrarlayan testlerde yeni veya daha önce var olan klonların ortaya çıkması

Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122(8):1395-1398.