**PRİMER MİYELOFİBROZİS KILAVUZU**

**Esra YILDIZHAN**

**Emine Eylem GENÇ**

**Püsem PATIR**

**Tayfun ELİBOL**

**Nergiz ERKUT**

**Ahmet Emre EŞKAZAN**

Primer miyelofibrozis (PMF) miyeloid seride klonal çoğalma, kemik iliğinde fibrozis ve ekstramedüller hematopoezle (EMH) kendini gösteren bir miyeloproliferatif neoplazidir (MPN). Miyelofibrozis (MF) aynı zamanda polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) gibi diğer MPN sonrası da gelişebilmektedir ve post-PV MF veya post-ET MF olarak adlandırılmaktadır [1]. MF’nin yaklaşık olarak yıllık insidansı 100,000 kişide 0,47-1,98, prevalansı 1,76-4,05’tir [2,3]. Hastaların ortalama tanı yaşı 70’tir. PMF ve post-PV MF erkeklerde daha sık görülürken, post-ET MF ise kadınlarda daha sık izlenmektedir [1].

**1. Tanı**

Hastaların yaklaşık %15-30’u tanı anında asemptomatiktir. Sık görülen semptomlar halsizlik, karın ağrısı, karın şişkinliği, erken doygunluk hissi, kaşeksi, kaşıntı, kilo kaybı, gece terlemesi, kemik ağrısı, tromboz ve kanamadır. Ayrıca portal hipertansiyona bağlı varis kanaması ve asit, EMH’ye bağlı kord basısı, asit, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon ve ekstremite ağrısı gözlenmektedir. Fizik muayenede splenomegali ve hepatomegali tespit edilmektedir [4].

Tanı anında anemi, lökositoz, trombositoz, lökopeni veya trombositopeni tespit edilebilmektedir. Biyokimya testlerinden alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, B12 düzeylerinde yükseklik gözlenebilmektedir. Periferik yayma bulguları anizositoz, poikilositoz, polikromazi, gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler, genç miyeloid hücreleri içeren lökoeritroblastik kan tablosu şeklindedir. Kemik iliği aspirasyonu fibrozise bağlı drytap nedeniyle zordur. Kemik iliği biyopsi incelemesinde megakaryositik seride proliferasyon, kümeleşme, mikro ve makromegakaryositler, endosteal yerleşim, hücresel atipi, anormal nükleer katlanma ve nükleer/sitoplazmik oran, hiperkromatik çekirdek, granülositik seride proliferasyon ve hiperlobule nötrofiller dikkat çeken özelliklerdir. Kemik iliği biyopsisinde retikülin ve kollajen boyaları ile değişen derecelerde fibrozis izlenmektedir. Kemik sinüzoidlerinde genişleme, trabekülada kalınlaşma ve osteosklerozis gözlenebilmektedir [4-6].

Tanı esnasında yapılacak tetkikler [7];

- Tam kan sayımı

- Periferik yayma

- Ürik asit, LDH, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

- *BCR::ABL1* (periferik kan veya kemik iliğinden floresan in situ hibridizasyon [FISH] t(9;22) ve/veya [revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR] ile)](https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25451)

- Moleküler testler (periferik kan veya kemik iliğinden *JAK2*V617F mutasyonu, eğer negatifse *CALR* ve *MPL* mutasyonları)

- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (morfoloji, demir, trikrom ve retikülin boyası)

- Kemik iliği konvansiyonel sitogenetik (alınamazsa periferik kan)

- Yeni nesil dizileme (NGS) (ulaşılabilen merkezlerde)

- Eritropoetin (EPO)

- Demir parametreleri

- Koagülasyon testleri

- von Willebrand faktör (vWF) antijeni, faktör VIII aktivitesi, ristosetin kofaktör aktivitesi (özellikle trombositozu olanlarda)

PMF tanısı, klinik ve laboratuvar özellikler dikkate alınarak 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre konulmaktadır (Tablo 1) [8,9].

**Tablo 1. 2022 DSÖ’ye göre PMF tanı kriterleri.**

|  |  |
| --- | --- |
| ***PMF (aşikar/fibrotik)****(3 majör kriter ve 1 minör kriter)* | ***PMF (prefibrotik/erken evre)****(3 majör kriter ve 1 minör kriter)*  |
| ***Majör kriterler*** | ***Majör kriterler*** |
| 1. Derece ≥2 retikülin ve/veya kollajen fibrozisina eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipib2. DSÖ’ye göre diğer miyeloid neoplazic tanı kriterlerinin karşılanmaması3. *JAK2*, *CALR* veya *MPL* mutasyon varlığı veya diğer klonal belirteçlerind varlığı veya reaktif kemik iliği fibrozisinine yokluğu | 1. Derece ≤1 retikülin ve/veya kollajen fibrozisina eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipib 2. DSÖ’ye göre diğer miyeloid neoplazic tanı kriterlerinin karşılanmaması3. *JAK2*, *CALR* veya *MPL* mutasyon varlığı veya diğer klonal belirteçlerind varlığı veya reaktif kemik iliği fibrozisinine yokluğu |
| ***Minör kriterler*** | ***Minör kriterler*** |
| 1. Başka bir nedenle açıklanmayan anemi2. Lökositoz ≥11 × 109/l3. Palpabl splenomegali4. LDH düzeyinin üst sınırın üzerinde olması 5. Lökoeritroblastik kan yayması | 1. Başka bir nedenle açıklanmayan anemi2. Lökositoz ≥11 × 109/l3. Palpabl splenomegali4. LDH düzeyinin üst sınırın üzerinde olması  |

PMF: primer miyelofibrozis, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, LDH: laktat dehidrogenaz

a Trikrom boyamada kollajenizasyon kanıtı olan veya olmayan diffüz ve genellikle kaba lif ağı

b Anormal nükleer/sitoplazmik oran, hiperkromatik ve düzensiz katlantılı nükleus, yoğun kümeleşme, megakaryosit boyut farklılıkları.

c Kronik miyeloid lökemi, polisitemia vera, esansiyel trombositemi, miyelodisplastik sendrom d *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*

e Enfeksiyon, otoimmun hastalıklar, toksik nedenler, saçlı hücreli lösemi ve diğer lenfoid neoplaziler, metastatik maligniteler.

 Post-PV MF ve post-ET MF tanısı Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) tarafından tanımlanan tanı kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 2) [10].

**Tablo 2. Post-PV MF ve Post-ET MF tanı kriterleri.**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Post-PV MF***  | ***Post-ET MF*** |
| ***Mutlak kriterler*** | ***Mutlak kriterler*** |
| 1. DSÖkriterlerine göre daha önce dökümante PV tanısı olması2. Kemik iliğinde derece ≥2 fibrozisa varlığı | 1. DSÖkriterlerine göre daha önce dökümante ET tanısı olması2. Kemik iliğinde derece ≥2fibrozisa varlığı |
| ***Ek kriterler (≥2 kriter)*** | ***Ek kriterler (≥2 kriter)*** |
| 1. Anemi veya flebotomi ihtiyacının ortadan kalkması 2. Lökoeritroblastik kan yayması 3. Splenomegali artışı4. Konstitüsyonel semptomgelişimi  | 1. Anemi veya hb düzeyinde ≥2 g/dl düşüş2. Lökoeritroblastik kan yayması3. Splenomegali artışı4. Konstitüsyonel semptomgelişimi5. LDH düzeyinin üst sınırın üzerinde olması  |

PV: polisitemia vera, MF: miyelofibrozis, ET: esansiyel trombositemi, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; LDH: laktat dehidrogenaz

aTrikrom boyamada kollajenizasyon kanıtı olan veya olmayan diffüz ve genellikle kaba lif ağı

**2. Ayırıcı Tanı**

PMF hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklarla karışabilmektedir. Tedavi, takibi ve prognozu farklı olan bu hastalıkları birbirinden ayırt etmek önemlidir (Tablo 3) [1,5].

**Tablo 3. PMF ayırıcı tanısı.**

|  |
| --- |
| **Miyeloproliferatif neoplaziler:** Kronik miyeloid lösemi, esansiyel trombositemi, polisitemia vera, kronik eozinofilik lösemi - başka şekilde tanımlanmamış, kronik nötrofilik lösemi, sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazi |
| **Miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplaziler:** Atipik kronik miyeloid lösemi, kronik miyelomonositik lösemi, ring sideroblast ve trombositoz ile birlikte olan miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplazi - başka şekilde tanımlanmamış, SF3B1 mutasyonu ve trombositoz ile birlikte olan miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplazi, miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplazi - başka şekilde tanımlanmamış |
| **Eozinofili ve tirozin kinaz gen mutasyonu ile birlikte olan miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplaziler:** *PDGFRA* rearranjmanı ile birlikte miyeloid/lenfoid neoplazi, *PDGFRB* rearranjmanı ile birlikte miyeloid/lenfoid neoplazi, *FGFR1* rearranjmanı ile birlikte miyeloid/lenfoid neoplazi, *JAK* rearranjmanı ile birlikte miyeloid/lenfoid neoplazi |
| **Diğer maligniteler:** Akut miyeloid lösemi |
| **Diğer nedenler:** Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, kemik ve metabolik hastalıklar, ilaçlar, kanserler, immün yetmezlikler, benign hematolojik hastalıklar, histiositik hastalıklar |

**3. Prognoz**

 PMF hastalarında sağlıklı popülasyona göre beklenen yaşam süresi daha kısadır. Lösemik transformasyon en sık ölüm nedenidir. Ayrıca enfeksiyon, kanama, portal hipertansiyon, tromboz, EMH’ye bağlı karaciğer, kalp ve diğer organ yetersizlikleri nedeniyle de hastalar kaybedilmektedir [1,11]. Hastalığın progresyon riskini ve sağkalımını belirlemek için prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir ve bunlara göre tedavi planlanmaktadır (Tablo 4) [12-14]. Ayrıca klinik ve genetik testlerle birleştirilmiş prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 5) [15-17]. Fakat bu genetik testlere ulaşılabilirlik zor olması nedeniyle sıklıkla DIPSS veya DIPSS-plus skorlama sistemleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 4. Prognostik risk skorlama sistemleri.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Risk skoru** | **IPSS** | **DIPSS** | **DIPSS-plus** |
| Uygulama | Tanı | Tanı ve takip | Tanı ve takip |
| Özellik | Klinik | Klinik | Genetik |
| Yaş, yıl | >65 (1 puan) | >65 (1 puan) | >65 (1 puan) |
| Lökosit, × 109 /l | >25 (1 puan) | >25 (1 puan) | >25 (1 puan) |
| Blast, % | ≥1 (1 puan) | ≥1 (1 puan) | ≥1 (1 puan) |
| Konstitüsyonel semptomlar | Evet(1 puan) | Evet(1 puan) | Evet(1 puan) |
| Hemoglobin, g/dl | <10 (1 puan) | <10 (2 puan) | <10 (1 puan) |
| Transfüzyon bağımlılığı | - | - | Evet (1 puan) |
| Sitogenetik | - | - | Olumsuza (1 puan) |
| Trombosit, × 109 /l | - | - | <100 (1 puan) |
| **Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS)** Düşük risk: 0 puan, orta-1 risk: 1 puan, orta-2 risk: 2 puan, yüksek risk: ≥3 puan **Dinamik uluslararası prognostik skorlama sistemi (DIPSS)** Düşük risk: 0 puan, orta-1: 1-2 puan, orta-2: 3-4 puan, yüksek risk: ≥5 puan **DIPSS-plus**Düşük risk: 0 puan, orta-1 risk: 1 puan, orta-2 risk: 2-3 puan, yüksek risk: ≥4 puan  |

a Kompleks karyotip veya trizomi 8, 7/7q- , i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- veya 11q23 rearanjmanını içeren bir veya iki anormallik

**Tablo 5. Moleküler genetik bazlı prognostik risk skorlama sistemleri.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Risk skoru** | **MIPSS70** | **MIPSS70+v2.0** | **GIPSS** |
| Uygulama | Tanı ve takip | Tanı ve takip | Tanı ve takip |
| Özellik | Klinik ve genetik | Klinik ve genetik | Genetik |
| Lökosit, × 109 /l | >25 (2 puan) | - | - |
| Blast, % | ≥2 (1 puan) | ≥2 (1 puan)  | - |
| Konstitüsyonel semptomlar | Evet(1 puan) | Evet(2 puan) | - |
| Hemoglobin, g/dl | <10 (1 puan) | <8 (kadın) / <9 (erkek) (2 puan) 8-9.9 (kadın) / 9-10.9 (erkek) (1puan) | - |
| Trombosit, × 109 /l | <100 (2 puan) | - | - |
| Fibrozis derecesi | Derece ≥2 (1 puan) | -  | -  |
| Sitogenetik |  - | ÇYR karyotipa (4 puan)Olumsuz karyotipb (3 puan) | ÇYR karyotipa (2 puan),Olumsuz karyotipb (1 puan) |
| Moleküler genetik | *CALR* tip1 (-1 puan) 1 YMRc mutasyon (1 puan)≥2 YMR mutasyon (2 puan) | *CALR* tip1(-2 puan)1 YMRc mutasyon (2 puan)≥ 2YMR mutasyon (3 puan) | *CALR* tip1(-1 puan) *ASXL1*+(1 puan)*SRSF2*+ (1 puan)*U2AF1*+ (1 puan) |
| **Moleküler uluslararası prognostik skorlama sistemi** (MIPSS70)Düşük risk: 0-1 puan, orta risk: 2-4 puan, yüksek risk: ≥5 puan **MIPSS70+v2.0**Çok düşük risk: 0 puan, düşük risk: 1-2 puan, orta risk: 3-4 puan, yüksek risk: 5-8 puan, çok yüksek risk: ≥9**Genetik uluslararası prognostik skorlama sistemi (GIPSS)**Düşük risk: 0 puan, orta-1 risk: 1 puan, orta-2 risk: 2 puan, yüksek risk: ≥3 puan |

aÇYR (çok yüksek risk) karyptip: tek/multipl -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q -/11q23, +21 kromozom anormallikleri veya +8, +9 içermeyen diğer otozomal trizomiler

bOlumsuz kayotip: Olumlu (normal karyotip veya 13q-, +9, 20q-, kromozom 1 translokasyon/duplikasyon veya sex kromozomal anormallikleri) ve ÇYR karyotip dışında kalan kromozomal anormallikler

cYüksek moleküler risk (YMR) mutasyonu: *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1* ve *IDH2*

PMF için geliştirilen prognostik risk skorlama sistemlerinin post-PV MF ve post-ET MF için prognozu öngörmesi düşüktür. Bu nedenle post-PV MF ve post-ET MF için PV ve ET’ye sekonder miyelofibrozis prognostik model (MYSEC-PM) geliştirilmiştir (Tablo 6) [18].

**Tablo 6. MYSEC-PM risk skorlama sistemi**.

|  |  |
| --- | --- |
| **Risk skoru** | **MYSEC-PM** |
| Uygulama | Tanı ve takip |
| Özellik | Klinik ve moleküler |
| Tanı anındaki yaş | Yaş x (0.15) |
| Blast, % | ≥3 (2 puan) |
| Hemoglobin, g/dl | <11 (2 puan) |
| Trombosit, × 109 /l | <150 (1 puan) |
| Konstitüsyonel semptomlar | Evet (1 puan) |
| CALR tip1 mutasyonu yokluğu | Evet (2 puan) |
| Düşük risk: <11 puan, orta-1 risk: 11-13 puan, orta-2 risk: 14-15 puan, yüksek risk: ≥16 puan  |

**4. Tedavi**

PMF'de hayatta kalma süresini uzatan veya potansiyel iyileşmeyi sağlayan tek tedavi yöntemi allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AHKHN). Günümüzde PMF için kullanılan ilaç tedavilerinde çoğunlukla semptomları azaltma ve yaşam kalitesini artırmaya odaklanılmaktadır ve hastalığın doğal seyrini olumlu yönde değiştirdiği veya sağkalımı uzattığı tam olarak gösterilememiştir [19]. PMF’de tedavi stratejisi hastanın kliniği, tedavi tercihi ve risk sınıflamasına göre belirlenmektedir. Risk skorlama sistemlerine göre düşük ve yüksek riskli hastalar aşağıda gruplandırılmıştır [20].

Düşük risk

- DIPSS veya DIPSS-plus (düşük risk, orta-1 risk)

- GIPSS (düşük risk, orta-1 risk)

- MIPSS70+v2.0 (çok düşük risk, düşük risk, orta risk)

Yüksek risk

- DIPSS veya DIPSS-plus (yüksek risk, orta-2 risk)

- GIPSS (yüksek risk, orta-2 risk)

- MIPSS70+v2.0 (çok yüksek risk, yüksek risk)

**4.1. Düşük riskli hastalarda tedavi**

Düşük riskli hastalarda tedavi kararı semptom yükü değerlendirilerek belirlenmektedir. Bunun için MPN semptom değerlendirme formu toplam semptom skoru (MPN-SAF TSS, MPN-10) kullanılmaktadır (Tablo 7) [7]. Düşük riskli asemptomatik hastalarda semptom ilişkili tedaviden ziyade gözlem önerilmektedir. Hastalara her 3-6 ayda bir kez öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, LDH, ürik asit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Ayrıca semptomu ve progresyon bulguları olan hastalara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önerilmektedir [7,19,20].

**Tablo 7. MPN semptom değerlendirme formu toplam semptom skoru.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Semptom** | **1’den 10’a kadar derecelendirilir,****semptom yok ise 0, 1 en hafif, 10 en ağır** |
| Halsizlik (yorgunluk, bitkinlik) şikayetinizin şiddetini son 24 saatteki en kötü durumunu en iyi yansıtannumarayı çember içine alarak derecelendirin  | (Halsizlik yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Son bir hafta süresince aşağıdaki semptomların her biri için ne kadar sıkıntı yaşadığınızı tarif eden numarayı çember içine alınız |
| Yemek yediğinizde çabuk doyma hissi (erken doyma) | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Karında rahatsızlık hissi  | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Hareketsizlik | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Hastalık öncesine kıyasla konsantrasyon problemi  | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Gece terlemesi | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Kaşıntı | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Kemik ağrısı (yaygın olmalı, eklem ağrısı veya eklem iltihabı değil) | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Ateş (>37,8 °C) | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |
| Son 6 ayda istemsiz kilo kaybı  | (Şikayet yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (en kötü) |

Düşük riskli semptomatik hastalarda ise mevcutsa klinik çalışmalar tercih edilmelidir. Diğer seçenekler ise semptomlara yönelik konvansiyonel ilaç tedavileridir.

**4.1.1. MF ilişkili anemi tedavisi**

Öncelikle demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, kanama, hemoliz ve diğer etkenlere bağlı gelişen anemi nedenleri dışlanmalıdır. Anemisi olan hastalarda androjenler, prednizon, danazol, immünomodülatör ilaçlar ve bazı JAK inhibitörleri (özellikle momelotinib ve pakritinib) kullanılabilir [7,19,20].

Testesteron enantat 400-600 mg intramüsküler haftada 1 kez, fluoksimesteron 10 mg oral günde 3 kez kullanılabilir. Yan etkiler anormal karaciğer fonksiyon testleri, baş ağrısı ve kas kitlesinde artış olup, nadiren kolestatik hepatit, tromboz ve prostat adenokarsinomu da izlenebilmektedir [1,6,7,19,20].

Danazol 200 mg oral günde 2 kez başlanıp, tolere edilebiliyorsa 600 mg’ye kadar çıkarılabilir. Danazol ile tedaviye en az 3-6 ay devam edilmeli ve 6 aydan sonra tedavi en düşük etkili doza düşürülmelidir [1,6,7,19,20].

İmmünomodülatör ilaçlardan talidomid 50 mg oral günde 1 kez, lenalidomid 10 mg oral günde 1 kez tek başına ve/veya 0.5 mg/kg prednizon ile birlikte kullanılabilir. Yan etkiler talidomid için periferik nöropati, kabızlık, nötropeni, tromboz, teratojenite ve lenalidomid için miyelosüpresyon, tromboz ve teratojenitedir [1,6,7,19,20].

Transfüzyona bağımlı hastalarda sıklıkla etkisiz olması ve splenomegaliyi şiddetlendirebilmesinden dolayı eritropoetin uyarıcı ajanlar daha az tercih edilmektedir. Bununla birlikte, EPO düzeyi <125 mU/ml olan hastalarda en etkili olmakla birlikte EPO düzeyi <500 mU/ml olan hastalarda eritropoetin uyarıcı ajanlar denenebilir. Benzer şekilde rekombinant aktivin reseptör tip IIB füzyon proteini olan luspatersept ile de yanıtlar düşüktür [1,6,7,19,20].

**4.1.2. MF ilişkili splenomegali tedavisi**

Ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan hidroksiüre splenomegali, konstitüsyonel semptom, trombositoz ve lökositoz gibi hiperproliferatif bulguları olan hastalarda önerilmektedir. PMF’de kemik iliği rezervinde azalma ve sitopeni nedeniyle hidroksiürenin dozu diğer MPN’lere göre daha düşük dozda başlanmalıdır. Hastalara 500-1000 mg oral gün aşırı şeklinde başlanıp, haftada veya iki haftada 1 kez kan sayımı sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Yan etkileri miyelosüpresyon, hepatotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, ağrılı mukokutanöz ülserler, cilt kanserleri ve teratojenitedir [1,6,7,19,20].

Ruksolitinib splenomegali (özellikle anemisi olmayan) ve konstitüsyonel semptomları olan hastalarda önerilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından semptomatik orta ve yüksek riskli PMF hastalarına onay verilmiştir. Fakat American Journal of Hematology (AJH) veNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)semptomatik splenomegalisi olan düşük riskli MF hastalarında da kullanılabileceğini belirtmektedir. Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) semptomatik splenomegalisi olan ve DIPSS-plus skoru orta ve yüksek olan PMF, post-PV ve post-ET MF tedavisinde onayı mevcuttur [1,6,7,19,20].

İnterferonun (INF) proapoptotik, antiproliferatif, antianjiyogenik ve antiinflamatuvar özellikleri mevcuttur. INF-α ve pegile IFN-α-2a, PV ve ET'de etkin bir şekilde kullanılmakla birlikte, MF'deki etkinliği tartışmalıdır. Anemi, splenomegali ve konstitüsyonel semptomları olan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca *JAK2*V617F allel yükünde azalma sağladığı gösterilmiştir. Fakat grip benzeri semptomlar, yorgunluk, sitopeni, nöropsikiyatrik semptomlar ve kas-iskelet ağrısı gibi yan etkileri sıklıkla tedavinin kesilmesine yol açmaktadır [1,6,7,19,20].

Splenektomi konvansiyonel tedaviye dirençli semptomatik splenomegalisi olan hastalarda düşünülmelidir. PMF'de splenektomi endikasyonları abdominal ağrı ve rahatsızlık, semptomatik portal hipertansiyon, şiddetli trombositopeni ve sık eritrosit transfüzyonudur. Yanıt oranları yüksek olmasına rağmen, yanıt süresi yaklaşık 1 yıldır. Yan etkileri reaktif trombositoz, tromboz, enfeksiyon, kanama ve EMH artışıdır [1,6,7,19,20].

Splenik radyoterapisemptomatik splenomegalisi olup diğer tedavilere yanıtsız olan ve splenektomi adayı olmayan veya splenik infakt nedeniyle ağrısı olan hastalarda önerilmektedir [21]. Aynı zamanda, dalak boyutunu azaltmak ve semptomları düzeltmek için AHKHN öncesinde splenik radyoterapinin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Splenik radyoterapi için trombosit sayısının en az 50 × 10⁹/l üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. Radyoterapi 100 cGy 5-10 fraksiyon dozunda önerilmektedir. Yan etkileri sitopeni, kanama ve enfeksiyondur [1,6,7,19,20].

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant portal hipertansiyona bağlı tekrarlayan varis kanamaları ve dirençli asiti olan PMF hastalarında bir seçenektir [6,7,19,20].

**4.1.3. MF ilişkili diğer semptom tedavisi**

 Düşük riskli hastalığı olan hastalarda genellikle çok fazla semptom görülmemektedir. Fakat, hastaların bir kısmı halsizlik, karın sol üst kısmında ağrı, erken doyma hissi, kaşıntı ve kemik ağrısı gibi semptomlar açısından semptomatik olabilir. Semptomatik olan düşük riskli hastalar mevcutsa klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Diğer seçenekler ise hidroksiüre, ruksolitinib, interferon ve splenektomidir. MF ile ilişkili kemik ağrısı olan hastalarda 100-400 cGy'lik tek fraksiyonlu, hepatosplenik olmayan EMH olan hastalarda 100-1000 cGy 5 ile 10 fraksiyonlu radyoterapi önerilmektedir [19].

 Düşük riskli PMF’li hastaların tedavi algoritması Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Düşük riskli PMF hasta tedavi algoritması.

\*Ruksolitinibin günümüzde düşük riskli PMF, post-PV ve post-ET MF hastalarında FDA ve SUT onayı bulunmamaktadır.

**4.2. Yüksek riskli hastalarda tedavi**

 Yüksek riskli hastalara öncelikli olarak uygun ise AHKHN önerilmektedir. Fakat AHKHN olan hastaların yaklaşık yarısında nakil ilişkili morbitide ve mortalite gelişmektedir. AHKHN’ye uygun olmayan yüksek riskli semptomatik hastalara semptomlara yönelik konvansiyonel ilaç tedavisi verilmeli (düşük riskli hastalardaki tedavi kısmında anlatılmıştır) veya klinik çalışmalara yönlendirilmelidir [7,19,20].

**4.2.1. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

 AHKHN kararı performans durumu, komorbidite (pulmoner, kardiyak, karaciğer ve böbret yezmezliği), psikolojik durum, hasta tercihi ve donör durumuna göre verilmelidir. Öncelikli olarak tam uyumlu kardeş, yoksa akraba dışı donörden nakil yapılması önerilmektedir. ≤65 yaş hastalarda miyeloablatif hazırlama rejimi, >65 yaş hastalarda ise azaltılmış yoğunluklu veya non-miyeloablatif hazırlama rejimi önerilmektedir. AHKHN sonrası relaps olan hastalarda donör lenfosit infüzyonu veya 2. kez AHKHN yapılabilir. AHKHN öncesinde masif splenomegalisi olan hastalarda (≥15 cm palpabl) nükssüz (non-relaps) mortaliteyi azalmak için ruksolitinib, splenektomi veya splenik radyoterapi uygulanabilir [6,7,19,20,22].

**4.2.2. JAK inhibitörleri**

AHKHN adayı olmayan ve semptomatik olan hastalarda JAK inhibitörleri kullanılabilir.

Ruksolitinib, JAK1/2 protein kinaz inhibitörüdür. Splenomegali (özellikle anemisi olmayan) ve konstitüsyonel semptomları olan yüksek riskli PMF, post-PV ve post-ET MF hastalarında önerilmektedir. Ruksolitinibin başlangıç dozu trombosit sayısına göre belirlenmektedir. Trombosit sayısı >200 × 10⁹/l ise 20 mg oral günde 2 kez, trombosit sayısı 100-200 × 10⁹/l ise 15 mg oral günde 2 kez, trombosit sayısı 50-100 × 10⁹/l ise 5 mg oral günde 2 kez olarak verilmektedir. Yan etkileri anemi, trombositopeni, halsizlik, ishal, ekimoz, nefes darlığı, dengesizlik, baş ve kas ağrısı, kilo alma, kolesterol ve trigliserid düzeyinde artma, bronşiolit, melanom dışı deri kanseridir. Ruksolitinib ciddi enfeksiyon varlığında başlanmamalıdır. Doz ayarı renal ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkilidir. CYP3A4 inhibitörleri ile dikkatli kullanılmalıdır. Tüberküloz, herpes zoster virüs ve hepatit B virüs reaktivasyonuna dikkat edilmelidir. Tedavinin bırakılmasından sonraki 1-3 haftada ruksolitinib kesilme sendromu gelişebilmektedir. Bu hastalarda hızlı hastalık progresyonu, sitopeni kötüleşmesi, splenomegali artışı, hemodinamik instabilite, şok, respiratuvar distres sendromu ve sitokin salınım sendromu izlenebilmektedir. Ruksolitinib kesilme sendromunda glukokortikoid (prednizon 20 mg oral günde 1 kez 1 hafta, sonrasında azaltarak 2 haftada kesilir), ruksolitinib yeniden başlanması, vazopressör ilaçlar veya hidroksiüre önerilmektedir [6,7,19,20].

Fedratinib, JAK2 selektif inhibitördür. Ruksolitinibe yanıtsız veya tolere edemeyen hastalarda dalak boyutu ve semptomlarda azalma sağlamak için kullanılmaktadır. Trombosit sayısı >50 × 10⁹/l olan hastalarda fedratinib 400 mg oral günde 1 kez şeklinde uygulanmaktadır. Doz ayarı karaciğer fonksiyon testlerine göre yapılmalı ve CYP3A4’ü etkileyen ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkileri anemi, trombositopeni, gastrointestinal rahatsızlık, miyokard infaktüsü, felç, karaciğer ve pankreas enzim yüksekliğidir. Ayrıca oral tiamin emilimini inhibe ederek Wernicke ensefalopatisine neden olabilmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ve tedavi esnasında tiamin düzeyi görülmelidir. Tedavi esnasında tiamin düzeyleri düşük görülen veya ensefalopati bulguları olan hastalarda fedratinib kesilip, parenteral tiamin verilmesi önerilmektedir. Fedratinib ile kesilme sendromu tanımlanmamış olmasına rağmen, ilaç azaltılarak kesilmesi gerekmelidir [6,7,19,20].

 Aktivin A reseptör tip I inhibisyonu yaparak hepsidin ekspresyonunu baskılayan momelotinib ve pakritinib, kemik iliğinde eritropoezisi artırır. Semptomatik splenomegalisi olmayan anemili hastalarda bu iki ilacın kullanılması düşünülebilir. Anemi tedavisinde normal dozundan daha düşük dozda kullanılması önerilmektedir [7,19,20]. Momelotinib ve pakritinib ayrıca dalak boyutunda azalmada yapabilmektedir. Momelotinibin periferik nöropati, trombositopeni, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, hipotansiyon ve yüzde kızarıklık içeren ilk doz etkisi izlenirken, pakritinibin ise ishal, bulantı, trombositopeni, anemi, kanama ve kardiyak yan etkileri mevcuttur. JAK intibitörleri ile ilgili bilgiler Tablo 8’de verilmiştir [19].

**Tablo 8.** JAK inhibitörleri.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ruksolitinib** | **Fedratinib** | **Pakritinib** | **Momelotinib** |
| Hedef | JAK1/2 | JAK2 | JAK2ACRV1 | JAK1/2ACRV1 |
| FDA onay endikasyonu | IPSSOrta ve yüksek riskhastalar | IPSS Orta-2 ve yüksek risk hastalar | DIPSSOrta ve yüksek risktrombosit sayısı <50 × 10⁹/l hastalar | DIPSSOrta ve yüksek risk anemili hastalar |
| Doz | 20 mg günde 2 kez, oral(Trombosit sayısına göre doz ayarlaması) | 400 mg günde 1 kez, oralTrombosit sayısı ≥50 × 10⁹/l) | 200 mg günde 2 kez, oralTrombosit sayısı <50×10⁹/l) | 200 mg günde 1 kez, oral |
| Yan etki | AnemiTrombositopeniGeri çekilme sendromuFırsatçı infeksiyonlar | AnemiTrombositopeniGastrointestinal semptomlarKaraciğer fonksiyon test yüksekliğiAmilaz, lipaz yüksekliğiWernicke ensefatopati | Gastrointestinal semptomlarPeriferal ödemPnömoniKardiyak yetmezlik | TrombositopeniKaraciğer fonksiyon test yüksekliğiAmilaz, lipaz yüksekliğiPeriferik nöropatiİlk doz etkisi (sersemlik, hipotansiyon, yüzde kızarıklık, bulantı) |

IPSS: Uluslararası prognostik skorlama sistemi, DIPSS: Dinamik uluslararası prognostik skorlama sistemi

Yüksek riskli PMF’li hastaların tedavi algoritması Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Yüksek riskli PMF hasta tedavi algoritması

\* Momelotinib ve pakritinibin günümüzde yüksek riskli PMF, post-PV ve post-ET MF hastalarında SUT onayı bulunmamaktadır.

\*\* Fedratinib, momelotinib ve pakritinibin ruksolitinib yetersizliğinde SUT onayı bulunmamaktadır.

**4.3. Destek tedavisi**

Hb düzeyi <7 g/dl olan hastalarda eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Kalp hastalığı veya semptomatik anemisi olan hastalarda bu sınır daha yüksek tutulmalıdır. Trombosit sayısı <10 × 10⁹/l olan hastalarda trombosit süspansiyonu verilmelidir. Kanama ve kanama öyküsü olan hastalarda bu sınır daha yüksek tutulmalıdır.

Splenektomi olan hastalarda hemofilus influenza tip B, pnömokok ve meningokok aşısı önerilmektedir. Ruksolitinib alan hastalarda inaktive herpes zoster aşısı ve antiviral proflaksi kullanılabilir. Yılda 1 kez influenza ve 10 yılda bir kez difteri-boğmaca-tetanoz aşısı önerilmektedir.

Hasta hikayesi ve tedaviye göre klinik olarak endikasyon varsa herpes simplex virüs ve pnömosistis karini için antimikrobial proflaksi verilebilir. Devam eden ciddi nötropeni durumunda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) tedavisi uygulanabilir. Fakat dalak rüptürü açısından dikkat edilmelidir [1].

**Kaynaklar**

1. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider’s guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. Blood Rev. 2021; 45: 100691.

2. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O’Rorke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014; 89: 581-587.

3. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014; 55: 595-600.

4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2021; 96: 145-162.

5. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. UpToDate. 2022, Sep 13.

6. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015: v65-v99.

7. Myeloproliferative neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN version 2.2023-August 29,2023.

8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. [The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/) Blood. 2016; 127: 2391-2405.

9. [Khoury](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Khoury+JD&cauthor_id=35732831)JD, [Solary](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Solary+E&cauthor_id=35732831)E, [Abla](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Abla+O&cauthor_id=35732831)O, [Akkari](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Akkari+Y&cauthor_id=35732831)Y, [Alaggio](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alaggio+R&cauthor_id=35732831)R, [Apperley](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Apperley+JF&cauthor_id=35732831) JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1703-1719.

10. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, [F Cervantes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cervantes+F&cauthor_id=17728787), [P J Campbell](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Campbell+PJ&cauthor_id=17728787), [S Verstovsek](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Verstovsek+S&cauthor_id=17728787), et al. Proposed criteria for the diagnosisof post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemiamyelofibrosis: a consensus statement from the International Work-ing Group for Myelofibrosis Research and Treatment.Leukemia. 2008; 22: 437-438.

11. Tefferi A. Prognosis of primary myelofibrosis. UpToDate. 2023, Feb 13.

12. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, [Passamonti](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Passamonti+F&cauthor_id=18988864) F,  [Reilly](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Reilly+JT&cauthor_id=18988864) JT, [Morra](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Morra+E&cauthor_id=18988864) E, 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: 2895-2901.

13. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, [Morra](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Morra+E&cauthor_id=20008785) E, [Rumi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rumi+E&cauthor_id=20008785) E, [Pereira](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pereira+A&cauthor_id=20008785) A, 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: 1703-1708.

14. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, [George](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=George+G&cauthor_id=21149668) G, [Begna](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Begna+K&cauthor_id=21149668) K, [Schwager](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Schwager+S&cauthor_id=21149668) S, 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. J Clin Oncol. 2011; 29: 392-397.

15. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, [Gangat](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gangat+N&cauthor_id=29708808)N,  [Ketterling](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ketterling+RP&cauthor_id=29708808)RP, [Pardanani](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pardanani+A&cauthor_id=29708808)A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018; 36: 1769-1770.

16. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, [Mannelli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mannelli+F&cauthor_id=29654267)F, [Mudireddy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mudireddy+M&cauthor_id=29654267)M, [Bartalucci](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bartalucci+N&cauthor_id=29654267) N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Leukemia. 2018; 32: 1631-1642.

17. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G,  [Mudireddy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mudireddy+M&cauthor_id=29226763)M, [Mannarelli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mannarelli+C&cauthor_id=29226763)C, [Nicolosi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nicolosi+M&cauthor_id=29226763) M, et al. MIPSS70: mutationenhanced international prognostic score system for transplantationage patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018; 36: 310-318.

18. Passamonti F, Giorgino T, Mora B,  [Guglielmelli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Guglielmelli+P&cauthor_id=28561069)P, [Rumi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rumi+E&cauthor_id=28561069)E, [Maffioli](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Maffioli+M&cauthor_id=28561069) M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia. 2017: 31: 2726-2731.

19. Tefferi A. [Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680511/) Am J Hematol. 2023; 98: 801-821.

20. Tefferi A. Management of primary myelofibrosis. UpToDate. 2022, Oct 7.

21. [Campodonico E, Xue E, Piemontese S, Chiara A, Bruno A, Scorpio G, et al. Splenic irradiation prior to allogeneic transplant conditioning in myelofibrosis: A pilot experience.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37331224/) Curr Res Transl Med. 2023; 71: 103400.

22. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005; 106: 2912-2919.