

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BCR-ABL NEGATİF KRONİK
MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERİN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, MOLEKÜLER
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ZEHRA AKŞİT BOZKINA
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BCR-ABL NEGATİF KRONİK
MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERİN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, MOLEKÜLER
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ZEHRA AKŞİT BOZKINA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.İNCİ ALACACIOĞLU

İZMİR-2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mesut AKARSU başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Her zaman ulaşılabilir olan güler yüzlü ,kendisine hayran olduğum değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci ALACACIOĞLU hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum..

Tez sürecimde karşılıksız desteğini esirgemeyen,istatistiğe ilk adımında büyük emeği olan Uzm.Dr.Boran YAVUZ 'a

Tüm sıkıntıları ve mutlulukları uzağımda olsalar da paylaştığım değerli dostlarım Dr. Demet AYDIN ve Dr.Elif Nur BAKIR 'a ,

Yoldaşım, sırdaşım, çok değerli teyzem Özgür ÇİFTÇİ'ye , hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum,hayatıma kattıkları her şey için minnettarım...

Yol arkadaşım, asistanlık sürecinde hayatımın en büyük hediyesi canım eşim Dr.Ali Çağatay BOZKINA 'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum..

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER.....i

TABLolar DİZİNİ..... iii

ŞEKİLLER DİZİNİ.....iv

KISALTMALAR.....v

ÖZET viii

ABSTRACT x

1.GİRİŞ ve AMAÇ.....1

2-GENEL BİLGİLER.....3

2.1.Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN) 3

2.2.Polisitemia Vera (PV).....4

2.2.1.Epidemiyoloji 4

2.2.2.Patogenez.....4

2.2.3.Klinik Bulgular 6

2.2.4 Laboratuvar Değerlendirme ve Tanı.....8

2.2.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz 12

2.2.6.Tedavi 14

2.3.Esansiyel Trombositoz (ET).....19

2.3.1.Epidemiyoloji 19

2.3.2.Patogenez.....19

2.3.3.Klinik Bulgular 22

2.3.4 Laboratuvar Değerlendirme ve Tanı.....24

2.3.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz 26

2.3.6.Tedavi 28

2.4.Primer Miyelofibrozis.....33

2.4.1.Epidemiyoloji 33

2.4.2.Patogenez.....33

2.4.3.Klinik Bulgular	36
2.4.4 Laboratuar Değerlendirme ve Tanı.....	38
2.4.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz	41
2.4.6.Tedavi	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1.Araştırmanın Tipi.....	48
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	48
3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları	48
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	48
3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali	49
3.6.Verilerin Değerlendirilmesi	49
3.7. İstatistiksel analiz.....	50
3.8. Etik Kurul Onayı.....	51
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKÇA.....	79

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Polisitemia vera komplikasyonları ve tedavisi.....	7
Tablo 2:PV tanı kriterleri.....	12
Tablo 3: PV'li hastalarda hidroksiüre direncinin/intoleransının tanımı.....	16
Tablo 4: IWG-MRT (Uluslararası Miyelofibrosis Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu)'a göre postesansiyel trombositemi miyelofibroz kriterleri.....	27
Tablo 5:IPSET Tromboz Modeli	28
Tablo 6: Primer Miyelofibroz için tanı kriterleri	38
Tablo 7: IWG-MRT, polisitemi vera sonrası ve esansiyel trombositemi sonrası miyelofibroz için önerilen kriterler	40
Tablo 8: IPSS skorlaması	42
Tablo 9:DIPSS skorlaması.....	42
Tablo 10:DIPSS-plus skorlaması.....	43
Tablo 11: Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Verileri	52
Tablo 12: Mutasyon analizlerinin genel hasta dağılımı.....	53
Tablo 13:Demografik ve Klinik Özellikler,Laboratuvar Parametreleri.....	55
Tablo 14:Tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 15: PV hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	57
Tablo 16:ET hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 17:PMF hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 18:Tüm hastaların tedavi analizleri	60
Tablo 19:Takibimizde myelofibroz oranları.....	64
Tablo 20: Mutasyon analizlerinin cinsiyet dağılımı	64
Tablo 21:ET hastaları içinde CALR pozitif ve negatif hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	65
Tablo 22:Lineer regresyon analizine göre modeller arası farklılıklar	68

SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PV’de mutasyonların dağılımı

Şekil:2 PV tanı algoritması

Şekil 3: ET’de mutasyonların dağılımı

Şekil 4: Tüm hastaların genel sağkalımı

Şekil 5: PV’li hastaların genel sağkalımı

Şekil 6: ET’li hastaların genel sağkalımı

Şekil 7: PMF’li hastaların genel sağkalımı

Şekil 8: Takibimizde başlangıçta miyelofibroz olmayan hastaların ortanca dönüşüm süresi

Şekil 9: Takibimizde miyelofibrozise dönüşen hastaların dönüşüm sonrası ortanca sağkalımı

Şekil 10: >65 yaş üstü olmanın sağkalım üzerine etkisi

Şekil 11: Mutasyon analizlerinin sağkalım üzerine etkisi

Şekil 12: Aneminin sağkalım üzerine etkisi

Şekil 13: Tromboz öyküsünün sağkalım üzerine etkisi

Şekil 14: Lökositoz varlığının sağkalım üzerine etkisi

KISALTMALAR

ALLO-SCT: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

AML:Akut Myeloid Lösemi

BCS: Budd-Chiari sendromu

CALR:Kalretikülin

CBC:Tam kan sayımı

COL-1:Kolajen tip 1

DIPSS: Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

DNA:Deoksiribo Nükleik Asit

DMAH:Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

DVT:Derin Ven Trombozu

ECLAP: European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera

ELN: European LeukemiaNet

EPO:Eritropoietin

EPO-R: Eritropoietin Reseptörü

ER: Endoplazmik Retikulumda

ET:Esansiyel Trombositemi

HU:Hidroksiüre

IFN-A:Interferon alfa

IPSS: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

IPSET: International Prognostic Score of Thrombosis

IWG-MRT: Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment

JAK-2:Janus Kinaz 2

JAK/STAT: Januz kinaz /Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

KML:Kronik Myeloid Lösemi

KNL:Kronik Nötrofilik Lösemi

MIPSS: Mutasyonla Geliştirilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Kırmızı kan hücresi ortalama alyuvar hacmi

MDACC: MDAnderson Cancer Center

MDS:Myelodisplastik Sendrom

MF:Myelofibroz

MPL: Miyeloproliferatif Lösemi Virüsü Onkogeni

MPN:Miyeloproliferatif Neoplazmlar

MPN-U:Sınıflandırılmayan Miyeloproliferatif Neoplazmlar

NGS: Yeni Nesil Dizileme

NRF2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

OS: Genel Sağkalım

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PEG-IFN-a:Pegile Interferon alfa

PET MF:Postesansiyel trombositomik myelofibrozis

PMF:Primer Myelofibroz

PRE-PMF:Prefibrotik Primer Miyelofibrozis

PTE:Pulmoner Tromboemboli

PV:Polisitemia Vera

PVSG:Polisitemia Vera Çalışma Grubu

PVT:Portal Ven Trombozu

RARS-T:Trombositoz İlişkili Halka Sideroblastlı Refrakter Anemi

ROS:Reaktif Oksijen Türleri

SSRI:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TİA:Geçici iskemik atak

TPO:Trombopoietin

VWD:Von Willebrand hastalığı

WHO:World Healt Organization

ÖZET

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERİN KLİNİK, DEMOGRAFİK, MOLEKÜLER VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Zehra AKŞİT BOZKINA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

35340-İnciraltı/İZMİR

zehra.aksit @deu.edu.tr

Amaç: BCR-ABL negatif myeloproliferative neoplaziler, kemik iliğinde myeloid serinin aşırı üretimi ile karakterizedir. En sık görülenleri Polisitemia Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET) ve Primer Myelofibrozdur (PMF). Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Polikliniği'nde takipli bu üç grup hastanın klinik, demografik, moleküler verilerinin ve sağkalım analizlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Ocak 2012 ve Mayıs 2021 arasında poliklinik başvurusu ile 2016 WHO (World Health Organization) kriterlerine göre tanı konulan tek merkezli çalışmada ET'li 230, PV'li 104 ve PMF'li 29 hasta olmak üzere toplam 363 hasta verisi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: JAK-2 mutasyonu PV'li hastaların %85,1'inde, ET'li hastaların %65,4'ünde ve PMF'li hastaların %60'ında pozitif bulundu. Tanıda tromboz, PV'li hastaların %18'i, ET'li hastaların %19,1'i ve PMF'li hastaların %10,3'ünde saptandı. Üç yüz yirmi hasta (%88,2) sitoredüktif tedavi almıştı. En sık kullanılan ilaç hidroksiüre (HU) (%85,7) idi. Lösemik ve fibrotik transformasyon oranı %1,6 ve %14,5 idi. Tromboz riski oluşturan anlamlı iki risk faktörü olarak yaş ($p<0,001$) ve JAK2V617F ($p=0,002$) saptandı. 10 yıllık hesaplanan toplam sağkalım PV'de %90,3, ET'de %86 ve PMF hastalarında %58,6 idi. Sağkalım üzerine çoklu regresyon analizinde prognostik göstergelerden yaş, anemi varlığı, tromboz öyküsü ve mutasyon analiz farklılığının anlamlı etkisi saptandı.

Sonuç: Yaş ve JAK2V617F mutasyon varlığı tromboembolik süreçler için önemli risk faktörleridir. Buna ek olarak, CALR ve MPL mutasyonlarının alt tip analizleri prognostik süreçte önemli etkenlerdir. Komplikasyonları önlemek amacı ile en sık kullanılan sitoredüktif tedavi günümüzde de yerini koruyan hidroksiüredir.

Anahtar Sözcükler:Kronik miyeloproliferatif hastalıklar, tromboz, sağkalım



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC, MOLECULAR DATA OF BCR-ABL NEGATIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA

Objective: BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms are characterized by over-production of myeloid lineages in bone marrow. The most common forms are Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythosis (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF). We aimed to retrospectively evaluate the clinical, demographic and molecular data and survival analysis of these three groups of patients followed in Dokuz Eylul University Hematology Outpatient Clinic.

Materials and methods: Data of 363 patients, including 230 patients with ET, 104 patients with PV, and 29 patients with PMF, were retrospectively analyzed in a single-center study, which was diagnosed according to WHO(World Health Organization) 2016 criteria, between January 2012 and May 2021.

Results: JAK-2 mutation was positive in 85.1% of patients with PV, 65.4% of patients with ET and 60% of patients with PMF. At diagnosis, thrombosis was detected in 18% of patients with PV, 19.1% of patients with ET, and 10.3% of patients with PMF. Three hundred and twenty patients (88.2%) received cytoreductive therapy. The most commonly used drug was hydroxyurea (HU) (85.7%). The rates of leukemic and fibrotic transformation were 1.6% and 14.5%. Age (**p<0.001**) and JAK2V617F (**p=0.002**) were found to be significant, two significant risk factors for thrombosis. The 10-year calculated overall survival was 90.3% in PV, 86% in ET, and 58.6% in PMF patients. In the multiple regression analysis on survival, a significant effect of age, presence of anemia, history of thrombosis and mutation analysis difference, which are prognostic indicators, were determined.

Conclusion: Age and presence of JAK2 V617 F mutation are important risk factors for thromboembolic processes. In addition, subtype analyzes of CALR and MPL mutations

are important factors in the prognostic evaluation. The most commonly used cytoreductive therapy to prevent complications is hydroxyurea, which still holds its place today.

Keywords: Chronic myeloproliferative diseases, thrombosis, survival



1.GİRİŞ ve AMAC

Periferal kandaki terminal miyeloid hücre serilerinden bir ya da daha fazlasındaki anormal çoğalma miyeloloproliferatif neoplazmlar (MPN) olarak isimlendirilen heterojen hastalıklar grubunu oluşturur. İlk olarak 1951’de William Dameshak miyeloid lökositlerin artmış olduğu durumu kronik myeloid lösemi (KML), eritrositer serinin artmış olduğu durumu polisitemia vera (PV), önemli derecede trombositozu olanları esansiyel trombositoz (ET), kemik iliğinde kollajen ve retiküler liflerin baskın olduğu durumu ise primer myelofibroz (PMF) olarak tanımlamıştır.¹

Dokuz ve yirmi ikinci kromozomlar arası resiprokal translokasyon sonucu oluşan Philadelphia kromozomunun (t(9;22)) 1960 yılında ² ve ilk olarak fare modellerinde tanımlanan BCR-ABL1 füzyon geninin 1990 yılında keşfi ile (22.kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9.kromozomun q34 bandında yerleşik ABR geninin 22.kromozom üzerinde birleşmesi) KML’nin altta yatan neoplastik ve klonal doğası net olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Janus Kinaz 2 (JAK2617V) mutasyonunun keşfi ve bu mutasyonun PV, ET ve PMF de saptanabiliyor olması üzerine MPN’ler BCR-ABL genine göre BCR-ABL negatif (PV, ET, PMF) ve pozitif (KML) neoplaziler olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. JAK2 mutasyonu tanımlandıktan sonra JAK 2 exon 12, miyeloproliferatif lösemi virüsü onkogeni (MPL) ve kalretikülin (CALR) mutasyonları gibi ek mutasyonlar tanımlanmış, bu mutasyonların JAK-STAT sinyal yolağını aktive ederek MPN’lerin klinikopatolojik fenotiplerini mutasyon tiplerine ve edinilme kronolojisine göre etkiledikleri gösterilmiştir. Son yıllarda ek edinsel genomik lezyonların da klinik fenotipe katkıda bulunduğu vurgulanmıştır.

Elde edilen sonuçlar tedavi stratejilerinin temelini oluşturmuştur. Örnek olarak potansiyel küratif allojenik kök hücre nakline myelofibroza JAK 2 inhibitörleri eklenmiştir.³

Zaman içerisinde eklenen yeni tedaviler ve mutasyon tiplerine göre belirlenen prognostik değerlendirmeler ile sağ kalım verileri değişmektedir.

Bu çalışmada eklenen yeni tedaviler ve mutasyonlar ışığında, BCR-ABL negatif MPN tanısı alan olgularımızın demografik özelliklerinin, tromboz öyküleri dahil klinik verilerinin, kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, JAK2V617F, CALR, MPL mutasyonlarının varlığının ve bu mutasyonların hastaların klinik seyirlerine etkilerinin incelenmesi, aldıkları tedavilerin gözden geçirilerek sağ kalım verileri üzerindeki etkilerinin geriye dönük irdelenmesi hedeflenmiştir.



2-GENEL BİLGİLER

2.1.Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN)

Miyeloproliferatif hastalıklar kemik iliğinde immatür ve matür miyeloid hücrelerin anormal çoğalması sonucu oluşur. Altta yatan genetik mutasyonların kemik iliğinden kontrolsüz eritrosit, trombosit, lökosit çoğalmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Trombositlerin artışı ET eritrositoz çoğu zaman PV düşündürse de bazen klinikler iç içe geçmiş olabilir. ⁴

WHO 2008 sınıflamasına göre hematopoietik tümörler ve MPN'ler; KML, kronik nötrofilik lösemi (KNL), kronik eozinofilik lösemi, PMF, PV, ET, sınıflandırılmayan MPN (MPN-U) ve mastositoz olarak gruplandırılmıştır.

Morfoloji, 2016 WHO sınıflandırmasında hematopoietik ve lenfoid doku tümörlerinin sınıflandırılması için temel ayırt edici özellik olmaya devam etmektedir. Ancak mutasyon taraması morfolojik tanının doğrulanması ve zaman zaman tanı sürecini yönlendirmek için giderek daha ön plana gelmiştir. Miyeloproliferatif neoplaziler geçmişten beri BCR-ABL füzyon geni taşıyanlar KML, taşımayanlar ET, PV, PMF olarak gruplandırılmıştır. 2016 sınıflamasında diğer gruplar, klasik olmayan BCR-ABL negatif MPN'ler (KNL, kronik eozinofilik lösemi) ve MPN-U'lardır. ^{5,6}

Çoğu myelodisplastik sendrom (MDS) veya akut lösemi vakası sporadik hastalıklar olmasına rağmen, WHO sınıflandırmasının 2016 revizyonunda yapılan önemli bir değişiklikle germ hattı mutasyonları ile ilişkili ve ailesel olabilecekleri açık hale gelmiştir. MDS, MDS/MPN ve predispozanatta yatan bir germ line mutasyonu ile meydana gelen akut lösemi vakalarını içeren neoplazmalarda altta yatan spesifik genetik kusur veya yatkınlık sendromunun varlığı tanının bir parçası olarak not edilmelidir. ⁵

2016 WHO sınıflamasında MDS/MPN kategorisi, MDS ve MPN arasında örtüşen klinik, laboratuvar ve morfolojik özelliklere sahip myeloid neoplazmaları içerecek şekilde ayrıca sınıflandırılmıştır. Belirgin trombositoz ile ilişkili halka sideroblastlı refrakter

anemi (RARS-T) klinik olarak MDS/MPN sınıflandırılmayan grup içinde geçici bir durum olarak yer almıştır. ⁵

2.2.Polisitemia Vera (PV)

PV eritrositoz ile seyreden bazen trombosit ve nötrofil artışının da eşlik edebildiği kemik iliğinde proliferasyonun arttığı bir MPN çeşididir.

2.2.1.Epidemiyoloji

PV tüm popülasyonda ve her yaşta görülebilmektedir.Yıllık insidansı 0.01-2.61/100.000, ortalama bir oran ile 0.67/100.000'dir.⁷Tanı anındaki ortalama yaş 60'dır.^{8,9}Vakaların dörtte biri 50 yaşından önce, onda biri 40 yaşından önce başvurmaktadır.¹⁰.İnsidansının erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (yılda 2.8'e karşı 1.3 vaka/100.000 kişi).Yılda 24/100.000 vaka ile 70-79 yaş aralığındaki erkeklerde görülme sıklığı en yüksektir.¹¹Japonya'da görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'dakinden daha düşüktür.¹²Ailevi PV hastaların %5-7 'sinde ortaya çıkmaktadır.Ailevi olan vakalarda JAK-2 dışında otozomal baskın ikinci bir somatik mutasyon olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.Patogenez

PV, aktive olmuş kemik iliğindeki fizyolojik sinyal yollarının sebep olduğu yapısal bir kök hücre bozukluğudur.¹³ Olguların çoğu, tedavinin temel dayanağı olan terapötik flebotominin başlangıcından önce bile tanı anında demir eksikliği ile başvurabilir. ^{14,15} Demir eksikliği sıklıkla tekrarlanan flebotomilerle şiddetlenir. Bu hemoglobin sentezinin gerekli bir bileşenini kısıtlayarak hızlandırılmış eritropoezi sınırladığı düşünülen istenen bir etkidir. Anemi olmasa bile bilişsel bozukluk ve yorgunluk,halsizlik gibi demir eksikliği semptomlarına yol açabilir. ¹⁶⁻¹⁹

PV'nin genetik temeli, JAK2 içeren sürücü mutasyonlarının keşfinden sonra aydınlanmıştır. JAK2, eritropoietin reseptörü (EpoR) (ayrıca granülosit-koloni uyarıcı

faktör ve trombopoietin reseptörleri) sinyalini ileten, reseptör olmayan bir tirozin kinazdır. JAK2'nin aktivasyonu, eritroid öncülünün hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen çoklu sinyal yollarını tetikler. En yaygın JAK2 sürücü mutasyonu, eritropoietin (Epo)-bağımsız JAK/STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) sinyalleşmesi ve JAK/STAT yolunun aşağısındaki genlerin yukarı regülasyonu ile sonuçlanan JAK2 V617F'dir. ²⁰⁻²⁵ PV hastalarının yaklaşık %96'sında JAK2 V617F pozitifdir. MPN'li hastalar arasında, JAK2'nin 12. ekzonundaki mutasyonlar sadece PV'de bulunur. Bu hastalarda izole eritrositoz ve görece daha yüksek hemogloblin seviyeleri izlenir. ²⁶⁻²⁸

CALR mutasyonları nadiren PV'ye neden olabilir. ²⁹ Ancak görünüme göre MPL mutasyonları olamaz.

JAK-2, CALR, MPL hiçbir miyeloproliferatif hastalık için spesifik değildir. Bu sebeple başlangıçta eritrositozun hakim olması PV'yi daha çok düşündürür. Lakin bazen izole trombositoz veya izole lökositoz ile karşımıza çıkabilir. PV en sık görülen MPN olduğu için MPN olasılığı olan bir hastada ilk düşünülecek tanı olmalıdır. ³¹

Philadelphia kromozomu negatif MPN'nin akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşümü beklenebilir. ET, PV ve PMF için sırasıyla ;yaklaşık %1,5, %4-7 ve %11-20 oranında görülür. ³²⁻³⁵ AML'ye olan transformasyon kötü prognoz gösterir ve medyan sağkalım 6 ayın altındadır. AML'ye dönüşümde yaştan ve alınan kemoterapilerin sebep olabileceği düşünülmektedir. ³².

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, MPN patofizyolojisinde sitokin seviyelerinin artmış olduğunu ve birikmiş reaktif oksijen türlerinin varlığını göstermiştir. Bu süreci inflamatuvar yollarının aktivasyonu açıklayabilir. ³⁶

MPN'lerin ET veya PV evresinden myelofibroza dönüşümüne kadar olan kronik enflamasyon ‘‘Bir İnsan Enflamasyon Modeli’’olarak betimlenmiştir. Kronik enflamasyon erken ateroskleroz ve klonal evrimleşmede MPN gibi ikincil kanserler için adım oluşturur. ³⁷ MPN hastalarından alınan kan örneklerinde kontrol hastalarına kıyasla

NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) gibi antioksidatif stres genlerinde disregülasyon olduğu gösterilmiştir. JAK 2 mutasyonun hematopoetik hücrede ROS(reaktif oksijen türleri) birikimine sebep olduğu fark edilmiştir. Bu birikim oksidatif stres oluşumuna sebep olur. ROS birikiminin sebep olduğu kronik enflamasyonun myelofibroza dönüşümde kök hücre mobilizasyonunu önemli ölçüde etkilediği düşünülmektedir. Kronik enflamasyon sırasında klonal kanserleşmede ön koşul DNA onarım mekanizmasının bozulmasıdır.DNA onarım mekanizmasındaki bozuklukların MPN gelişme sürecinde etkili olduğu doğrudan düşünülmektedir.³⁸

2.2.3.Klinik Bulgular

PV yorgunluk ve gece terlemesi gibi nonspesifik bulgularla prezente olabileceği gibi daha çok banyo veya sıcak su sonrası kaşıntı (aquajenik pruritus) ile kendini gösterir.³⁹Semptom sıklığı olarak %80 yorgunluk, %50 gece terlemesi,%50 kemik ağrısı,%50 kaşıntı,%15 ateş,%13 kilo kaybıdır. Bu semptomlar dışında inme, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) gibi tromboembolik hastalıklarda görülebilir. Bunlar genellikle geç belirtiler olarak yanlış yorumlansa da, hastalar genellikle bu komplikasyonlarla başvururlar. Bu komplikasyonlar fokal nörolojik defisitler, göğüs ağrısı, dispne, senkop, uzuv ağrısı veya şişmesi gibi semptomlara neden olur. ⁴⁰

Bazı hastalarsa yapılan kontrollerde tesadüfi saptanan hemogloblin yükseklikleri veya saptanan splenomegali, hepatomegali, hipertansiyon etiyolojisi araştırılırken tanı alır. ⁴¹

PV, yaşam süresi kırk yılı geçebilen ve agresif olmayan bir hastalıktır. Çoğu trombotik komplikasyon, tanıdan önce veya hastalığın seyrinin erken döneminde ortaya çıkar.⁴² .Bu durum hepatik ven trombozu ile başvuran genç kadınlarda sık görülür. Bilinmeyen nedenlerle portal ven trombozu (PVT) erkeklerde daha sık görülür. Tüm PV hastalarında oküler migren, şiddetli kaşıntı veya eritromelalji görülmez. PMF'ye dönüşüm onlarca yıl sürebilir . PV'deki yüksek plazma trombopoietin düzeyi nedeniyle histolojik olarak myelofibroza ayırt edilmelidir⁴³PV'deki kemik iliği fibrozu, ilik fonksiyonunu

etkilemeyen reaktif ve geri dönüşümlü bir durumdur. Bu bozuklukta kemik iliği yetmezliği kusurlu hematopoietik hücreden kaynaklanır.³¹

PV vakalarının %30-50 'sinde trombotik komplikasyonlar gelişir.^{42,44,45} Kardiyovasküler komplikasyon insidansı, 65 yaş üstü veya tromboz öyküsü olan PV hastalarında, tromboz öyküsü olmayan genç hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.⁴⁶

Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) veri tabanına göre PV tanısı öncesinde veya tanı esnasında %16 arteriyel ve %7.4 venöz tromboz görülür. ^{8,47}Budd-Chiari sendromu (BCS) ve PVT gibi splanknik trombozlar, PV'deki venöz trombotik olaylar arasında sıktır. ^{9,48}

Tablo 1: Polisitemia vera komplikasyonları ve tedavisi	
Eritrositoz	Flebotomi
Kaşıntı	Antihistaminik, ruksolitininib,Peg-INF,PUVA terapisi,hidroksiüre
Oküler migren,TİA(geçici iskemik atak),eritromelalji	Aspirin,ruksolitininib,anagrelid,Peg-INF,hidroksiüre(sadece TİA da)
Arteriyel/venöz tromboz	Antikoagülasyon
Trombositoz	Ruksolitininib,Peg-INF,anagrelid,hidroksiüre
Hemoraji (trombositoz nedeniyle)	Traneksamik asit,aminokaproik asit,anagrelid,Peg-INF,
Lökositoz	Ruksolitininib,Peg-INF,hidroksiüre
Hiperürisemi	Allopürinol
Splenomegali	Ruksolitininib,Peg-INF,talidomid,hidroksiüre,radyasyon,splenektomi,imatinib

Fizik muayenede, akne rozasea, pletore, glossit ve cheilosis saptanabilir.Ürtiker öyküsü varsa eşlik eden mastositoz düşünülebilir. Hastalık belirtisi olarak sternal hassasiyet,karaciğer ve dalakta büyüme görülebilir.⁴⁹

PV'ye özgü aquajenik pruritus herhangi bir sıcaklıktaki su ile temas sonrası ortaya çıkan yoğun kaşıntı, batma,karıncalanma veya görünür cilt lezyonu olmadan yanma hissi anlamına gelir.Vücut kitle indeksi veya cinsiyet ile kaşıntı yoğunluğu arasında anlamlı

farklılık gözlenmemiştir. AP'li hastaların çoğunda (%45.2) kaşıntı vücudun birkaç bölgesiyle sınırlıdır. En yaygın olarak üst ve alt ekstremitelerde, daha az sıklıkla gövdede görülür.⁵⁰

Prospektif olarak yapılmış 1638 hastanın dahil olduğu ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera) çalışmasında hastalık fenotipinin, kadınlarda erkeklere kıyasla daha hafif seyrettiği görülmüştür.⁵¹ Çalışmanın başında erkeklerde miyokard enfarktüsü oranlarının %11,3 iken kadınlarda %5,8 ;periferik arter hastalığı erkeklerde %6,1 kadınlarda %2,9 olmasının kadınlarda sigara içme oranının daha düşük olması gibi azalmış risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmüştür.⁵²

2.2.4 Laboratuvar Değerlendirme ve Tanı

PV için klinik olarak en anlamlı ölçümün hematokrit seviyesi olduğu anlaşılmıştır.⁵³ Eşlik eden demir eksikliği olduğunda MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) seviyesi normal aralıkta kalır.⁵⁴ Ayrıca demir eksikliğinin olduğu PV'de hematokrit seviyesi normal düzeyde olup eritrosit sayısı 7 milyonun üzerine çıkabilir.⁵⁵

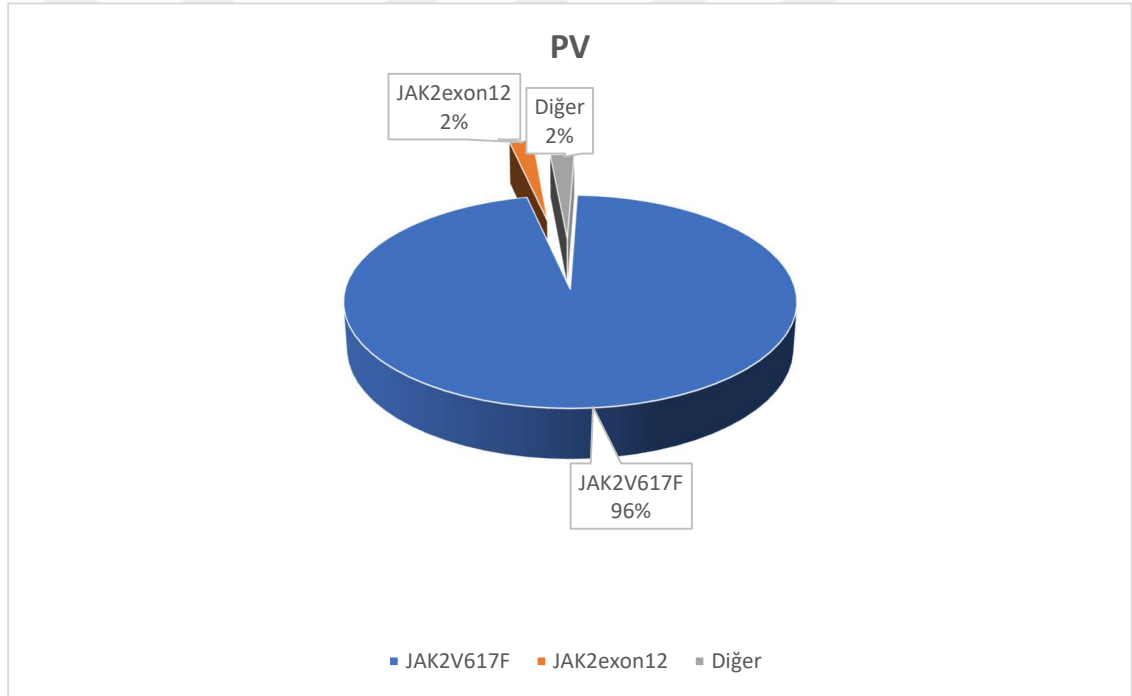
WHO 2016 tanı kriterlerinde ;hemoglobin seviyesi kadınlarda >16 g/dL ve/veya hematokrit >%48 ,erkeklerde >16,5 g/dL ve/veya hematokrit >%49 , JAK-2 mutasyon pozitifliği, düşük EPO seviyesi ve kemik iliği biyopsi bulguları güncel tanı kriterlerinde yerini almıştır.Kemik iliği biyopsi bulguları WHO 2016 tanı kriterlerinde önemli bir yere sahiptir⁵. BCSH 2007 (İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi) kriterlerinde kemik iliği biyopsi bulguları yer almamaktadır⁵⁶ .Bu kriterler JAK-2 negatif PV vakalarının teşhisi için daha önce geliştirilmiş PVSG(Polisitemia Vera Çalışma Grubu)kriterlerine uymaktadır.⁷

Çoğunlukla erkeklerde olmak üzere klinik pratikte görülen yüksek normal hemoglobin seviyeleri (16,5-18 g/dL) ve/veya hematokrit seviyeleri(%49-54) gereksiz yere PV tetkik edilmesine eritropoietin (EPO) düzeyleri ve JAK 2 tetkiklerinin

görülmesine sebep olabilir.Önerilen açıklanamayan trombositoz,lökositoz,splenomegali,splanknik tromboz gibi şüpheli durumlarda PV açısından bu kişilerin tetkik edilmesi gerektirir.⁷

PV izole eritrositoz,lökositoz,trombositoz ile veya bunların kombinasyonu olarak ortaya çıkabileceği gibi splenomegali eşlik etsin veya etmesin myelofibroz ile karşımıza gelebilir.⁴⁹

PV'de en sık JAK2V617F (exon 14) mutasyonu görülür.Bu mutasyonu taşımayan diğer PV vakalarının %4 ü JAK2 exon 12 de alternatif diğer mutasyonları taşır.^{57,58}



Şekil 1:PV'de mutasyonların dağılımı

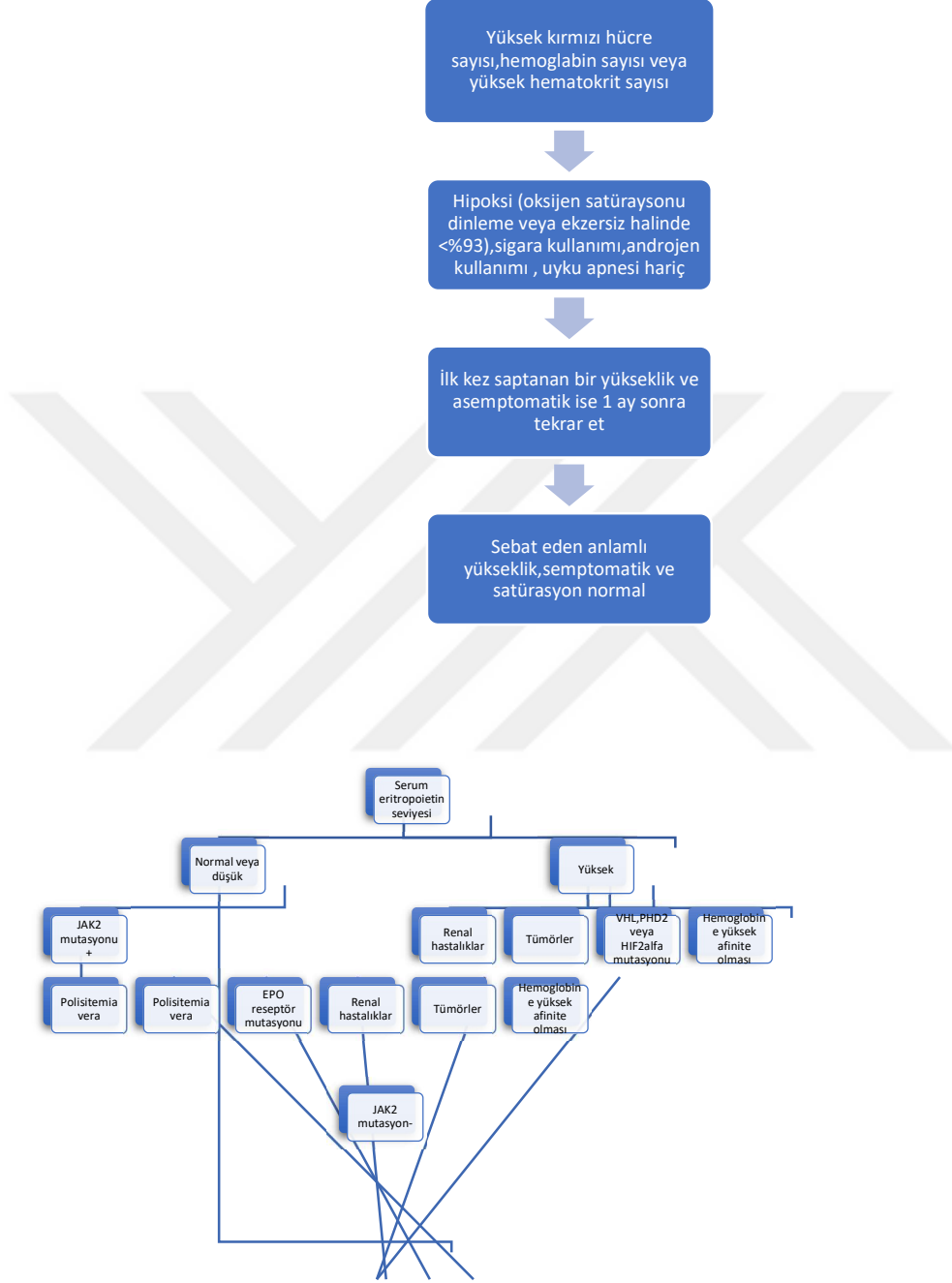
Klinik pratikte PV ve sekonder polisitemi ayrımını yapmak gerekir.Sekonder polisitemi; arteriyel hipoksemi, dokulara oksijen perfüzyonunda bozukluk, böbrek tümörleri, uterus içi miyomlar, hepatomlar ve serebellar hemanjiyomlar gibi bazı tümörlerden uygunsuz eritropoietin üretiminden kaynaklanır.En sık sebeplerden biri

kardiyopulmoner hastalıklardır. Sekonder polisitemi hiçbir zaman miyeloproliferatif bir hastalığa ilerlemez.⁵⁹

PV'li hastaların çoğunda EPO seviyesi düşüktür. Düşük EPO seviyesine rağmen kırmızı kan hücre kütlesi artar. PV'li hastaların kemik iliği hücreleri EPO olmadığında bile eritroid kolonileri oluşturabilir.⁶⁰⁻⁶²



Şekil:2 PV tanı algoritması



Tablo 2:PV tanı kriterleri

WHO 2016 tanı kriterleri:	BCSH 2007 kriterleri:
Majör kriterler	JAK2 pozitif PV
1.Erkeklerde hemoglobinin düzeyi>16,5 m/dl veya kadınlarda >16 mg/dl ya da hematokrit seviyesi erkeklerde >%49 veya kadınlarda>%48	A1: Yüksek hematokrit (erkeklerde >%52, kadınlarda >%48) veya yüksek kırmızı hücre kütlesi (beklenenin >%25 üzerinde)
2.Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, olgun megakaryositler (boyut farklılıkları) ile megakaryositik proliferasyon dahil olmak üzere yaşa göre hiperselülariteyi gösteren kemik iliği biyopsisi	A2:JAK 2 mutasyonu
3. Ekson 14 veya ekson 12 mutasyonlarında JAK2 V617F mutasyonu	** Teşhis için her iki kriterin de mevcut olması gerekir
Minör kriterler:	JAK2 negatif PV
Referans aralığının altında eritropoietin seviyesi	A1: Artmış kırmızı hücre kütlesi (tahmin edilenin >%25 üzerinde) veya hematokrit erkeklerde >0,60, kadınlarda >0,56
**Polisitemi vera teşhisi, ya 3 majör kriterin tamamının ya da ilk 2 majör kriterin ve minör kriterin karşılanması gerektirir.Bazı durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılmayabilir. Bununla birlikte, prognozla ilgili önemli bilgiler sağlayabileceğinden biyopsi yine de her koşulda önerilmektedir: PV sonrası miyelofibrozun daha hızlı ilerlemesini öngören faktörler;başlangıç miyelofibrozunun saptanması (hastaların %20'sinde mevcuttur) ve anormal karyotipin (hastaların yaklaşık %12'sinde bulunur) kemik iliği sito-genetik analizi ile saptanmasıdır.	A2: JAK2 mutasyonunun olmaması
	A3: Sekonder eritrositoz nedeni yok
	A4: Palpe edilebilen splenomegali
	A5: Hematopoietik hücrelerde edinilmiş bir genetik anormalliğin (BCR-ABL hariç) varlığı
	B1: Trombositoz (trombosit sayısı >450 × 10 ⁹ /L)
	B2: Nötrofil lökositoz (nötrofil sayısı sigara içmeyenlerde >10 × 10 ⁹ /L; sigara içenlerde >12,5 × 10 ⁹ /L)
	B3: Splenomegalinin radyolojik kanıtı
	B4: Endojen eritroid koloniler veya düşük serum eritropoietin
	** Teşhis için A1 + A2 + A3 + başka bir A veya iki B kriteri gerekir

2.2.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz

PV hastalık sürecinde yaşamı tehdit eden başlıca komplikasyonlar lösemik dönüşüm, myelofibroza dönüşüm ve trombozudur. Gözlemlere göre insidansları sırasıyla

15 yıllık izlemde %5,5-18,7, 15 yıllık izlemde %6-14, 3 yıllık izlemde %6-17 saptanmıştır.^{63,64}

PV'de karyotipin prognostik önemi Mayo Clinic ve MDAnderson Cancer Center (MDACC) çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Her iki çalışmada da hastaların yaklaşık %20'sinde (+9,+8 ve 20q- olma) sağ kalımı olumsuz etkileyen anormal karyotip rapor edilmiştir.^{65,66}

PV'nin uzun bir sağkalımı olsa da aynı yaştaki genel popülasyondan ve ET hastalarından daha kısadır.Yapılan çok büyük (n = 1545) uluslararası bir çalışmada , medyan sağkalım süresi 14.1 yıl saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların yarısından fazlasında (%53) ölüm nedeni bilinmiyordu.Bilinen ölüm nedenlerinden akut lösemi (%10.3), ikincil maligniteler (%10.3), trombotik komplikasyonlar (%9.2), kalp yetmezliği (%3.7) ve lösemik olmayan ilerleyici hastalık (%3.4) önde gelen nedenlerdi. Sağkalım için risk faktörleri ileri yaş, lökositoz, venöz tromboz ve anormal karyotip olarak tanımlanmıştır.⁸

PV hastalarının ilk dekadında %10'undan azı myelofibroza dönüşür⁶³ Myelofibroza dönüşüm için grade 2-3 veya grade 3-4 kemik iliği fibrozisinin eşlik ettiği; anemi veya flebotomi /sitoredüktif tedavi ihtiyacının ortadan kalkması, lökoeritroblastik periferik yayma,splenomegali, bir veya daha fazla konstitüsyonel semptom kriterlerinden en az 2 tanesi mevcut olmalıdır.⁶⁷

CALR mutasyonu myelofibroza dönüşüm için bağımsız risk faktörüdür.⁶⁸ PV sonrası MF (myelofibroza), primer MF'ye göre daha iyi prognoza sahiptir.^{69,70} ASXL1, SRSF2 ve IDH2 mutasyonlarının da lösemi ve MF dönüşüm riskleri ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir⁷¹ .PV'ye ikincil lösemi olguları hemen her zaman AML'dir^{72,73} .PV sonrası AML kötü bir prognoza sahiptir.^{72,74}

Geçirilmiş tromboz öyküsü ve >60 yaş üstü olmak PV için tromboembolik risk faktörlerinde başlıca rol oynamaktadır.Bazı araştırmalara göre lökosit sayısı ve JAK2V617 pozitifliğinin PV'de tromboembolik risk faktörleri için önemli yer alabileceği bulunsada risk tayininde ve yönetimindeki yeri henüz belirsizdir.⁷

2.2.6. Tedavi

PV'de tekrarlayan tromboz riski açısından hastalar iki gruba ayrılır. Yüksek riskli grup yaş>60 veya geçirilmiş tromboz öyküsü olması, düşük riskli grup ise bu iki risk faktörünün de olmamasıdır.⁷⁵ Kontrollü çalışmalar düşük riskli hasta grubu da dahil olmak üzere düşük doz aspirinin antitrombotik etkisi olduğunu kanıtlamıştır.⁴⁶ Düşük doz aspirinin mikrovasküler hasarı da önlediği ortaya konmuştur.⁷⁶ Son çalışmalar arteriyel tromboz riski yüksek olanlarda günde iki doz aspirinin tek doz uygulamadan daha etkili olabileceğini öne sürmektedir.⁷⁷ IWG-MRT çalışmasında hipertansiyonun arteriyel tromboz için , ileri yaşın (yaş>65) venöz tromboz için ön görücü risk faktörü olduğu öne sürülmüştür.⁷⁸ Başka bir çalışmada ise kemik iliği fibrozu gelişmiş olan PV hastalarında tromboz riskinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur.⁷⁹

Risk sınıflamasında olmamasına rağmen hipertansiyon ve lökositoz varlığı tedavi kararında göz önüne alınmaktadır.⁸⁰ PV'de flebotomi uygulanmadan önce medyan sağkalımlar 2 yıldan az olup, mevcut ölümler muhtemel trombotik komplikasyonlara bağlanmıştır.⁸¹ Randomize çalışmalarla hematokriti <%45'in altında tutmanın antitrombotik etkisi gösterilmiştir.⁸² Düşük veya yüksek risk durumuna bakılmaksızın hematokrit seviyesi <%45 altına tutulacak şekilde flebotomi ve günde 81-100 mg düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Ek olarak düşük risk grubunda bulunup eşlik eden mikrovasküler hasar bulguları veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörü veya lökositoz varlığı gibi arteriyel tromboz için risk oluşturan durumlar varlığında semptomları kontrol altına almak adına günde 2 kez aspirin doz uygulaması önerilmektedir.⁸⁰ Eritromelalji aspirine yanıt verir.⁸³

PV için yüksek riskli hasta grubunda ilk sıra tedavi hidroksiüredir. İkinci basamak tedavi ajanları pegile interferon alfa (PEG-IFN α), busulfan ve rüksolitinibdir. PEG IFN- α ve busulfan rüksolitinible karşılaştırıldığında moleküler remisyon ve klonal proliferasyona karşı daha geniş etkilidir.⁸⁰ Busulfanın ayrıca, hidroksiüre tedavisine karşı intoleransı olan hastalarda indüklenebilir hematolojik yanıt ve moleküler yanıt olduğu

gösterilmiştir.PV'li 1500'den fazla hastayı kapsayan geniş bir uluslararası çalışmada busulfan ve IFN- α nın lösemiye sebep olduğu gösterilmemiştir⁷⁸.

HU tedavisinin en sık görülen yan etkisi mielosupresyondur. Yorgunluk,baş ağrısı, özellikle ayak bileklerinde görülebilen döküntü karşımıza çıkan yan etkileridir.Genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. HU etkisi haftalar sonra ortaya çıkar bu sebeple doz titrasyonu yavaş ve dikkatli yapılmalıdır.⁴⁰

IFN-alfa trombositoz ve eritrositozu kontrol eder. Dalak boyutunda küçülme ve kaşıntı şikayetinde azalma olur.PV'de %82 tam hematolojik yanıt,%28 tam moleküler yanıt sağlar.Grip benzeri semptomlara sebep olması tolerasyonu zorlaştırmaktadır.⁷

BCSH kılavuzları sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duyan <40 yaşındaki hastaların birinci basamak tedavisi için IFN-alfa'yı, >40 yaş ve üzerine HU önermektedir⁸⁴. European LeukemiaNet (ELN) 'e göre HU veya IFN-alfa her yaşta birinci basamak sitoredüktif tedavi olmalıdır⁸⁵. Uluslararası uzmanlar Tef-feri ve Barbui, yaştan bağımsız olarak yüksek riskli hastalarda birinci basamak tedavi için HU'yi önermektedir ⁸⁶.

HU direncinin, daha yüksek bir akut lösemi veya MF'ye dönüşüm hızı ve daha yüksek bir ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{87,88} Tam veya kısmi bir klinik hematolojik yanıt elde etmek için gereken en düşük HU dozundaki sitopeniler kötü prognozla ilişkilidir ⁸⁹.Tablo 4'de PV'li hastalarda hidroksiüre direncinin/intoleransının tanımı yapılmıştır.

Tablo 3: PV'li hastalarda hidroksiüre direncinin/intoleransının tanımı

1- En az 2 g/gün HU ile 3 ay sonra hematokriti %45'in altında tutmak için flebotomi ihtiyacı gerekmesi veya
2- 3 ay sonra en az 2 g/gün HU tedavisine rağmen kontrolsüz miyeloproliferasyon, yani trombosit sayısı $>400 \times 10^9/L$ ve lökosit sayısı $>10 \times 10^9/L$ veya
3-Masif splenomegalinin (kosta altından itibaren 10 cm ele gelen) %50'den fazla azaltılamaması veya 3 ay en az 2 g/gün HU tedavisinden sonra splenomegali ile ilgili semptomların tamamen ortadan kaldırılamaması veya
4-Mutlak nötrofil sayısı $<1.0 \times 10^9/L$ veya trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ olması veya tam/kısmi klinikohematolojik yanıt elde etmek için gereken en düşük HU dozunda hemoglobin $<10 \text{ g/dL}$ veya
5-Herhangi bir HU dozunda bacak ülserleri gibi mukokutanöz belirtiler, gastrointestinal semptomlar, pnömoni veya ateş gibi HU ile ilgili hematolojik olmayan kabul edilemez toksisitelerin varlığı
*Tam yanıt : Flebotomi olmadan hematokrit $<\%45$, trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$ ve hastalıkla ilgili semptom yok. Kısmi yanıt : Flebotomi olmadan hematokrit $< \%45$ veya diğer kriterlerin üç veya daha fazlasında yanıt.

Ruksolitinib JAK1/JAK2 inhibitörü olup splenomegalisi olan hidroksiüre dirençli veya inroleran PV'de en iyi tedavi seçeneği olarak düşünülmüştür. Dalak hacminde %35 azalma , daha iyi hematokrit seviyesi ve semptom kontrolü sağladığı ortaya çıkmıştır.Fakat herpes zoster gibi daha fazla viral enfeksiyon riski ile karşı karşıya kalındığı tespit edilmiştir.^{90,91}

Bir çalışmada takip sırasında trombotik olay yaşayan 169 PV hastasının üçte birinin bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olduğu bildirilmiştir.⁹² Sigara

içmenin, PV'de artmış arteriyel trombotik olay (miyokardiyal enfarktüs) riski ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır.⁹³

ECLAP veri analizine göre, tanı anında PV'li erkeklerin kadınlara göre daha fazla arteriyel trombotik olay, özellikle miyokard enfarktüsü yaşadığı gösterilmiştir. Olağandışı venöz bölgelerde tromboz ise, başvuru sırasında kadınlarda sık görülmüştür.⁹⁴

Daha yüksek bir JAK2V617F alel yükünün artmış trombotik riske sahip bir PV hasta alt grubunu ayırt edebileceği düşünülmektedir.⁴¹ Başlangıçtaki kemik iliği fibrozunun, majör arteriyel ve venöz trombozun daha düşük insidansı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur.⁹⁵ HU daha önceki bir çalışmada trombotik komplikasyonları azaltmada tek başına flebotomiden daha etkili olduğu bulunmuştur.⁹⁶

Arteriyel tromboemboli profilaksisinde antiplatelet tedavi önerilmektedir. Fakat venöz tromboemboli profilaksisinin bir konsensusa göre 3-6 aydan daha fazla uzatılması her hastada potansiyel risk ve faydalar göz önünde bulundurularak verilmelidir. MPN'li hastalarda klinik deneyim eksikliği ve potansiyel ilaç etkileşim riski sebebiyle (JAK 2 inhibitörleri gibi) yeni doğrudan oral antikoagülanlar tercih edilmemelidir. Tromboembolik hadiseler için en iyi sekonder profilaksi hastalığın sonuç tedavisi ve tedaviye yanıtın yakın değerlendirilmesidir.⁹⁷ Bazen antiplatelet ve antikoagülan tedavi altında kanamalar gelişir. Trombosit sayısı çok yüksek ($>1000 \times 10^9/L$) ve açıklanmayan kanaması olan hastalarda edinilmiş von Willebrand hastalığı düşünülmelidir. Bu durumda antiplatelet tedavi kesilmelidir.⁹⁸

Flebotomi her defasında 1 ü RBC alınmak üzere haftada 2 kere yapılabilir. Flebotomi sonrası yorgunluk, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve senkop sık görülebilen yan etkilerdir. Flebotomi demir eksikliğine neden olmaktadır, bu nedenle kan üretimi yavaşlar. Bu nedenle ciddi anemi gelişmedikçe demir replasmanı yapılması önerilmez.⁴⁰ Semptomların devam etmesi ,nüks eden tromboz flebotominin yetersiz olduğunun göstergesidir.

PV hastalarının H.pylori'ye eğilimli oldukları saptanmıştır.⁹⁹ PV'nin myelofibroza dönüşmesi ile gelişen pulmoner hipertansiyon nadir görülür sıklıkla fark edilmez.Bu hastalarda masif splenomegali ile aynı zamanda portal hipertansiyon gelişir.¹⁰⁰

PV'de kaşıntıdan korunmak için su sıcaklığındaki ayarlamalar kuru ciltten kaçınma gibi yöntemler düşük riskli hasta grubunda uygulanır.Antihistaminik verilen tedavi yanıtları değişkendir.¹⁰¹ Son çalışmalara göre selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan paroksetin 20 mg/gün ile %50'den fazla kaşıntı şikayetinde yanıt alınmıştır.¹⁰² Faydalı olabilen diğer tedavi yöntemleri JAK-2 inhibitörleri, IFN-a, ultraviyole B fototerapi seçeneğidir.¹⁰³ Başlangıçta SSRI ve antihistaminik tedavisi, daha dirençli ve şiddetli vakalarda IFN-a ve JAK2 inhibitörlerinin tercih edilmesi önerilir.⁸⁰ IFN-a ve ruxsolutinib PV 'de moleküler ve sitogenetik remisyona sebep olmaz, hastalığın doğal seyrini değiştirmez.Fakat küçük bir grupta JAK2V617F alel yükünün IFN-a ile baskılandığı görülmüştür.¹⁰⁴

PV'li hastalarda hamilelik kontrendikasyon değildir.Günde 81-100 mg aspirin tedavisi ile düşük riskli hasta grubunda izlem önerilir.Birinci trimester spontan düşük oranı >%30 olup önemli ölçüde yüksek orandadır.Geç obstetrik komplikasyonlar ve maternal trombohemorajik olaylar seyrek görülür.Trombosit sayısı gebeliğe bağlı ikinci ve üçüncü trimesterde önemli ölçüde azalır.^{105,106} Yüksek riskli hasta grubunda gündeme PEG-IFNa gelmektedir.Hamilelik sırasında gebeliğe bağlı hipertansiyon açısından da dikkatli olunması önerilir.⁸⁰

PV hastalarında ameliyatlar sırasında ve sonrasında yüksek oranda kanama veya tromboz gözlenmiştir.Bu sebeple optimum hastalık kontrolünden aylar sonra elektif ameliyatların yapılması önerilmektedir^{107,108}

PV'li hastaların tedavi ile ortalama genel sağkalımları 13,5 yıldır. 65 yaşın altındaki hastaların medyan sağkalım süresi 17,5 yıldır.¹⁰⁹ Sekonder myelofibroza ve AML'ye dönüşüm riski mevcuttur. Bu komplikasyonlar tedaviye cevapta yanısızlık veya bir stabilite döneminden sonra kan sayımlarında değişiklik olduğunda akla

gelmelidir. Myelofibroz ve AML'ye dönüşüm riskine rağmen morbidite ve mortalitenin sebebi çoğunlukla tromboembolik komplikasyonların sonucudur.⁴⁰

2.3. Esansiyel Trombositoz (ET)

ET , aşırı klonal trombosit üretimi ile karakterize MPN'lerden biridir. Bir aydan uzun süre yüksek trombosit sayısı ($>450 \times 10^9/L$) ve kemik iliğinde artmış matür büyük megakaryosit sayısı ile karakterize kronik miyeloproliferatif bir sendromdur

2.3.1. Epidemiyoloji

Tahmini insidansı batı ülkelerinde yılda 0.2-2.5/100.000 kişidir.¹¹⁰ Erkek:kadın oranı yaklaşık 1:2'dir ve medyan tanı yaşı 60 yaştır. Hastaların %20'si 40 yaşından küçüktür.¹¹¹

2.3.2. Patogenez

Trombositoz, reaktif (sekonder trombositoz) veya klonal bir kemik iliği (miyeloproliferatif) süreci olabilir. Daha yaygın olan reaktif trombositoz, inflamatuvar, enfeksiyöz gibi stresli koşullarda üretilen trombopoietin (TPO), diğer sitokinler veya katekolamin düzeylerinin artmasından kaynaklanır. Klonal trombositoz yaygın olarak kronik miyeloproliferatif ve 5q-sendromlu MDS'de görülür.^{112,113} Sekonder trombositozun en yaygın nedenleri akut ve kronik kan kaybı ve anemi, kronik enfeksiyonlar ve inflamasyon, malignite ve splenektomidir.¹¹⁴

Miyeloproliferatif bozukluklarda, hematopoietik progenitör hücrelerin belirli sitokinelere aşırı duyarlı olduğu öne sürülmüştür.^{115,116} ET'de, Kobayashi ve arkadaşları daha önce megakaryosit progenitörlerinin IL-3'e aşırı duyarlı olduğunu bildirmiştir.¹¹⁷ ET'de megakaryosit progenitör hücrelerinin TPO'ya yaklaşık 50 kat seçici aşırı duyarlılığı olduğu saptanmıştır.¹¹⁸

PV'li hastaların çoğunda bir JAK2V617F homozigot klon bulunur, oysa ET'de nadirdir.¹¹⁹ JAK2 ekson 12 alanlarının mutasyonlarının JAK2V617F ile karşılaştırıldığında PV'li hastalarda bulunduğu, ancak ET'li hastalarda bulunmadığı gözlenmiştir.¹²⁰ STAT5 insan dışı CD34-pozitif hücrelerin aktivasyonu eritroid farklılaşmasını desteklerken, megakaryosit farklılaşmasında düşük seviyelerde kalır.¹²¹ Bu bulgular JAK2-STAT5 sinyalleşme seviyesinin hastalık fenotipinin ağırlıklı olarak eritroid veya megakaryositik olup olmadığını belirlemede rol oynar.¹²²

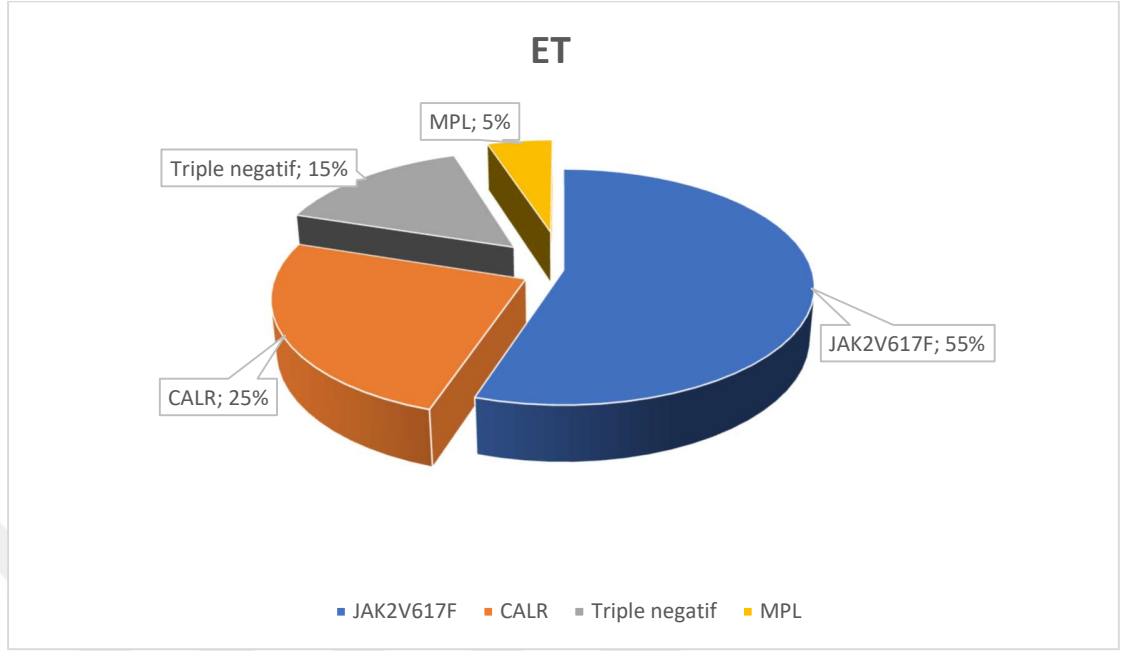
ET'ye ve diğer MPN'lere kalıtsal bir yatkınlık, başlangıçta birden fazla etkilenen birey içeren ailelerde saptanmıştır. Bu tür bireyler sıklıkla JAK2'de edinilmiş mutasyonlar barındırır ve klinik olarak sporadik hastalığı olanlardan ayırt edilemezler.¹²³ Bu ailesel yatkınlık, birinci derece akraba etkilenmiş olan kişilerde ET gelişimi için 7.4'lük kısmi bir risk belirleyen kapsamlı İsveç Kanser Kayıt Defteri'nin analizi ile doğrulanmıştır.¹²⁴

JAK2 mutasyon sıklığı ET'de %55'dir. Mutasyon, JAK2'nin katalitik olmayan (psödokinaz) alanını etkiler ve kinaz düzenleyici aktivitesini bozar.¹²⁵ JAK2V617F homozigotluğu mitotik rekombinasyon ilişkilidir. PV ve PMF'de yaygındır, ancak ET'de nadirdir.¹¹⁹

MPL, trombopoietin (TPO) için bir hücre yüzeyi reseptörüdür. Megakaryopoez ve trombosit üretimi, JAK-STAT yolu yoluyla sinyalleşmeyi indüklemek için sitokin reseptörü MPL'ye bağlanan TPO tarafından düzenlenir. MPL'nin ekson 10'undaki fonksiyon kazanımı mutasyonları sitokinden bağımsız büyümeye yol açar. 515 amino asit pozisyonundaki MPL mutasyonları (W515) ET vakalarının %3'ünde ve PMF vakalarının %5'inde mevcuttur ve en sık mutasyonlar W515L ve W515K'dır. MPL'nin transmembran alanında yer alan W515, normalde MPL'nin spontan aktivasyonunu önler ¹²⁶. W515'in varlığı, TPO'nun yokluğunda MPL'nin aktivasyonuna yol açar ve JAK2 ve STAT protein sinyalleşmesinin yapısal aktivasyonu ve sitokin otonom büyümesi ile sonuçlanır. Bu mutasyonun varlığı ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük hemoglobin düzeyi ve yüksek trombosit sayısı ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁷⁻¹²⁹

CALR, kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde ve endoplazmik retikulumda (ER) yeni sentezlenen glikoproteinlerin kalite kontrolünde rol oynar ¹³⁰. CALR mutasyonları MPN'li hastalarda (JAK2 V617F'den sonra) ikinci en yaygın mutasyondur ve ET'nin %20 ila %25'inde ve PMF vakalarının %25 ila %30'unda bulunur. CALR bir JAK-STAT sinyal molekülü olmamasına rağmen, mutant CALR, aşağı akış sinyalini aktive etmek için yeni C-terminal peptidi aracılığıyla MPL ile etkileşime girer (Jang & Choi, 2020). Mutant CALR tarafından bağlanan MPL, hücre yüzeyine yollanır ¹²⁶. MPL'nin TPO'dan bağımsız aktivasyonu, JAK2 ve aşağı akış STAT proteinlerinin dimerizasyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Bugüne kadar, %80'i tip 1 veya tip 2 mutasyon olan 50'den fazla MPN CALR mutasyonu bulunmuştur. CALR mutasyon tiplerinin dağılımı MPN alt tipine göre değişir: PMF'de tip 1 mutasyon tip 2'den daha yaygındır (%70'e karşı %13), ancak ET'de tip 1 ve tip 2 mutasyonlar benzerdir (%51'e karşı %39). Son kanıtlar, CALR mutasyon tipi ile MPN klinik özellikleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Tip 1 benzeri mutantlar, bir myelofibroz fenotipi ile ilişkilidir ve ET'de önemli ölçüde daha yüksek myelofibrotik transformasyon riski vardır. Bunun tersine, tip 2 benzeri mutantlar, bir ET fenotipi, düşük tromboz riski (daha yüksek trombosit sayılarına rağmen) ve yavaş klinik seyir ile ilişkilidir.¹³¹

ET'nin %10' ununda hastalığa neden olan mutasyon bilinmemektedir ve bu vakalara üçlü (triple) negatif denir. ¹³²



Şekil 3:ET’de mutasyonların dağılımı

Kemik iliği biyopsisi ET tanısı için ve ET fenotipli prefibrotik PMF (pre-PMF) ayırımı için gereklidir. PMF öncesi vakalar, atipik megakaryositik morfoloji ve derece 1 veya daha az retikülin fibrozu ile hiperselüler kemik iliği gösterir.^{5,133}

2.3.3.Klinik Bulgular

ET’li hastalar yorgunluk, kilo kaybı ve gece terlemeleri ve muayenede splenomegali dahil olmak üzere PV’ye benzer semptomlar bildirirler. PV’ye benzer şekilde ET, hastaların %2 ila %4’ünde trombotik olay riskini artırır. Özellikle ET; burun kanaması, dişeti kanaması, kolay morarma gibi hemorajik komplikasyonlarla gelebilir. Gastrointestinal kanama gibi majör kanamalar genellikle nadirdir. Ancak, trombosit sayısı son derece yüksek olan hastalarda ($1,5 \times 10^6/\text{mL}$) edinilmiş Von Willebrand Hastalığının (VWD) sonucu olarak görülebilir.¹³⁴

Yorgunluk en sık görülen MPN semptomudur. PV ve ET'de yorgunluk, pulmoner vaskülatör içindeki mikrotromboza ikincil olarak , dalak sekestrasyonu ve tromboz ile ilgili ağrıdan kaynaklanabilir.¹³⁴

Karın ağrısı (ET, %38.2; PV, %43.0; MF, %63.0) ve erken doyma (ET, %53.2; PV %62.1; MF, %75.5) dahil olmak üzere karınla ilgili semptomlar MPN hastaları arasında oldukça yaygındır.¹³⁴

En sık görülen nörolojik semptom migrene benzeyen baş ağrısıdır. Mikrovasküler disfonksiyon baş ağrıları , konsantrasyon sorunları , baş dönmesi şeklinde kendini gösterebilir. Uykusuzluk ve cinsellikle ilgili şikayetler semptomların kökenleri, artan hiperviskozite ve trombosit disfonksiyonunun bir sonucu olarak ET, PV ve ET/PV sonrası MF'ye özgü komplikasyonlara bağlanabilir. Akut felçler, kavernöz sinüs trombozu ve korteks ve spinal kolonlarda ekstrapredüller hematopoez, hafif ila şiddetli nörolojik disfonksiyona neden olabilir. Daha yaygın olarak, intrakraniyal mikrovaskülatör içindeki tromboz, konsantrasyon güçlüğü ve baş dönmesi gibi daha belirsiz nörolojik semptomlarla sonuçlanır. Depresyon, konsantrasyon sorunları, gece terlemeleri ve ekstremitelerde karıncalanma dahil olmak üzere diğer nörolojik semptomlarla ilişkilidir.¹³⁴

Kaşıntı ET'de %40,6 oranında görülmektedir. JAK2V617F mutasyonunun aktivasyonunun bir sonucu olarak bazofilleri indükleyebileceği tahmin edilmektedir.¹³⁵ Kırmızı kan hücresi ortalama alyuvar hacmi (MCV) ve kaşıntı arasındaki negatif korelasyonlar, demir eksikliği anemisi ile olası bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür.¹⁰¹ MPLW515 mutasyonu varlığı ve lökositoz olması da kaşıntı şikayeti ile korelasyon göstermiştir.¹³⁶

Ateş ET'de %17, kilo kaybı %23,4 ve gece terlemeleri %51.3 oranında görülür.¹³⁴. Ateş ve gece terlemeleri, interlökin 1a, 2, 4, 6, 8 ve TNF-alfa dahil olmak üzere dolaşımdaki endojen pirojenlerin yüksek seviyelerinin bir sonucu olarak gelişebilir ve prostaglandinlerin uyarılmasına yol açar¹³⁷. Splenomegali, artan karın çevresi nedeniyle erken doyma ile birlikte kapsüller gerilme veya enfarktüslerden kaynaklanan ağrı ile

sonuçlanabilir. Yüksek sitokin seviyeleri, diğer malignitelerde gözlemlendiği gibi kaşeksiye de katkıda bulunabilir¹³⁴.

Tanı anında belirlenen majör trombotik olayların prevalansı ET için %10 ila %29 arasında değişmektedir¹³⁸. Komplikasyonlar venöz, arteriyel veya her ikisi olabilir ve hastalığın latent fazlarına göre tanı anında sık görülür. Dermal arteriollerde tekrarlayan trombüslerinin neden olduğu eritromiyalji ekstremitelerde eritem ve yanıcı ağrı ile kendini gösterir. Kan hücreleri tarafından eksprese edilen yüksek prokoagülan ve proteolitik özellikler, inflamatuvar sitokin seviyelerinde yükselme, hiperviskozite ve endotelial adezyon reseptörlerinin upregülasyonu trombozun altta yatan patofizyolojisini oluşturur¹³⁹. Dijital arterlerin iskemik atakları daha sonra küçük sınırlı nekroz bölgelerine veya palpe edilebilen arteriyel pulsasyonlarla periferik gangrene kadar ilerleyebilir.¹⁴⁰

Arteriyel tromboz, merkezi sinir sistemini (iskemik inme, geçici iskemik atak-TIA) ve kardiyovasküler sistemi (miyokard enfarktüsü, kararsız angina, periferik arter tıkanıklığı) etkiler. Venöz olaylar başında en sık DVT ve PTE gelir. Belirgin kanama trombozdan daha az sıklıkta görülür.^{141,142}

Geçici tipik veya atipik iskemik ataklar, konvülsiyonlar ve ani geçici bilinç kaybı, iskemik bir mekanizmadan kaynaklanır. Bazen görme bozukluğu, diplopi atakları ve ani geri dönüşlü bulanık görme atakları olarak kendini gösterir. Tüm bu semptomlar, antiagregan ajanlara karşı spesifik bir geri dönüşlülüğü veya en azından duyarlılığı paylaşır ve arteriyel sistemde göze çarpan ateromatöz lezyonların yokluğunda, daha çok genç ET hastalarında ortaya çıkar.¹⁴⁰

PVSG kriterlerine göre teşhis edilen 809 ET hastasından oluşan bir grupta, ET hastalarının %36'sının tanı anında asemptomatik olduğu görülmüştür.¹⁴³

2.3.4 Laboratuvar Değerlendirme ve Tanı

2016 WHO kriterlerine göre ET tanısı için majör faktörler; sebat eden trombosit sayısı $>450 \times 10^9/L$, kemik iliği biyopsisinde artan sayıda büyümüş hiperlobule çekirdekleri olan olgun megakaryositler ile birlikte esas olarak megakaryosit soyunun

proliferasyonunu gösteren bulguların olması (nötrofil granülopoezde veya eritropoezde anlamlı olmayan artış veya sola kayma ve retikülin liflerinde çok nadiren 1. derece artış), BCR-ABL pozitif KML, PV, PMF, MDS veya diğer miyeloid neoplazmalar için WHO kriterlerini karşılamamak, JAK2 ,CALR veya MPL mutasyon varlığı olmasıdır. Minör faktör ise klonal bir belirteç varlığı veya reaktif trombositoz için kanıt yokluğu olmasıdır. ET tanısı için 4 majör kriterin tamamının veya ilk 3 majör kriterin ve minör kriterin karşılanması gerekir⁵.

Trombositozu değerlendirirken, JAK2V617F mutasyonunun saptanması, altta yatan bir MPN'nin varlığını doğrular, fakat ET'li hastaların %50'sinde JAK2V617F negatif olduğu için, olmaması ET olasılığını dışlamaz¹⁴⁴. Diğer JAK2V617F pozitif MPN, prezentasyonda ET'yi taklit edebilir. Bu nedenle, ET'nin doğru bir morfolojik teşhisini yapmak ve onu prefibrotik PMF dahil olmak üzere diğer miyeloproliferatif neoplazmalardan ayırt etmek için sıklıkla kemik iliği biyopsisi yapmak gereklidir.¹⁴⁵

Trombositeminin eşlik ettiği PRE- MF'in aksine, ET'de sellülaritede anlamlı bir artış ve önemli bir sola kaymış nötrofil granülopoezi yoktur. En göze çarpan farklar megakaryopoez ile ilgilidir, çünkü gerçek ET'de yoğun kümelenme olağandışıdır, ancak kemik iliği biyopsisinde megakaryositlerin az ya da çok rastgele dağılımı mevcuttur. ET'de, geniş ölçüde lobüle (geyik boynuzu benzeri) çekirdeklere sahip büyük ve dev olgun megakaryositlerin baskınlığı vardır.¹⁴⁶ Bu özellikler, prefibrotik-erken kronik idiyopatik myelofibrozisdeki megakaryositlerin anormal hipolobülasyonlu (bulut benzeri) ve hiperkromatik çekirdeklerinden belirgin bir nükleer anomali ile sonuçlanan çarpıcı olgunlaşma kusurları ile farklılık gösterir. ET'de retikülin fibrozisinde önemli bir artış yoktur.¹⁴⁷

ET'li hastalarda platelet agregasyonu bozulmuştur. İndükleyici ajanlara karşı azalmış agregasyon yanıtının aksine, ET'li bazı hastalarda spontan agregasyon veya trombosit hiperagregasyonu bulunmuştur. Spontan trombosit agregasyonu ile trombotik eritromelalji arasında ilişki saptanmıştır. Fakat trombosit hiperagregabilitesi, ET'li

hastalarda yapılan farklı çalışmalarda çok değişken bulunmuş ayrıca ilişkisiz klinik durumlarda da tanımlanmıştır.¹⁴⁸

2.3.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz

ET, hayatta kalma, MF'a ilerleme ve blastik faza dönüşüm açısından daha iyi prognozlu bir hastalıktır. ET'deki kümülatif majör tromboz insidansı,PMF öncesi PV'den daha düşüktür ¹⁴⁹.ET'li hastaların çoğunda normal bir yaşam beklentisi vardır.¹⁵⁰ Medyan sağkalım ortalama 20 yıldır.Tüm miyeloproliferatif hastalıklar arasında, esansiyel trombositemi, mutasyondan bağımsız olarak en düşük mortaliteye sahip olan hastalıktır.

109

Tanıdan 10 yıl sonra ET 'nin lösemik transformasyona dönüşüm riski %1'dir.³⁴ Lökositöz ve sitopeniler, sitoredütif ajanlara maruz kalma gibi çeşitli tedavi yöntemleri, splenektomi gibi müdahaleler, lösemik transformasyon riski ile değişken şekilde ilişkilendirilmiştir. ¹⁵¹ Ancak sağkalım risk sınıflandırması içinde kalan faktörlerden etkilenir.¹⁵²

ET'nin morfolojik tanısını kesin olarak belirlemek gerekir. Çünkü lösemiye veya ET sonrası miyelofibroze dönüşüm riski, ET ile karıştırılabilecek diğer bozukluklar (örn., erken/prefibrotik primer miyelofibroza) ile oldukça farklılık gösterir.¹⁵³

CALR mutasyonlu hastalar, triple negatif ve JAK2 mutasyonlu vakalarla karşılaştırıldığında lösemik transformasyon için daha düşük risk altındadır.³⁴

MPL pozitif hastalar, diğer mutasyonlara kıyasla daha yüksek bir myelofibroza dönüşüm riskine sahiptir.¹⁰⁹

ET sonrası MF, önceden belgelenmiş WHO kriterlerine göre ET teşhisini ve kemik iliği fibrozisinin varlığını gerektiren IWG-MRT konsensüs kriterlerine göre tanımlanır.¹⁵⁴

Tablo 4: IWG-MRT (Uluslararası Miyelofibrosis Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu)'a göre postesansiyel trombositemi miyelofibroz kriterleri

Postesansiyel trombositemi miyelofibroz kriterleri
Gerekli kriterler:
1-WHO kriterleri tarafından tanımlanan şekilde önceden kesin bi esansiyel trombositemi tanısı olması
2-Kemik iliği fibrozu derece 2-3 (0-3 ölçeğinde) veya derece 3-4 (0-4 ölçeğinde)*
Ek kriterler (iki tane gereklidir):
1-Anemi ** ve bazal hemogloblin seviyesinden 2 mg/ml düşüş
2-Lökoeritroblastik periferik kan yayması
3-Artan splenomegali, palpe edilebilen splenomegalide >5 cm'lik bir artış (dalağın ucunun sol kostamarjinal hattın uzaklığı) veya yeni palpe edilebilen splenomegali gelişmesi
4-Referans seviyesinin üstünde artmış olan LDH seviyesi
5-Konstitüsyonel semptomlardan en az birinin gelişmesi(6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, gece terlemesi, 37,5 derece üzerinde ateş)
*Avrupa sınıflandırmasına göre Derece 2-3: Kollajenizasyon kanıtı olmayan yaygın, genellikle kaba lif ağı (negatif trikrom boyası) veya kollajenizasyon alanları olan yaygın, kaba lif ağı (pozitif trikrom boyası). Standart sınıflandırmaya göre Derece 3-4:Geniş keşismelerle retikülünde yaygın ve yoğun artış, bazen sadece kollajen ve/veya fokal osteoskleroz fokal demetleri veya yaygın ve yoğun inretikülün artışı, sıklıkla önemli osteoskleroz ile ilişkili
**Yaş ve cinsiyet göre anemi tanımı

Tedavi ile hastalık kontrol altında olan vakalarda takipte kan sayımlarındaki değişiklik (yüksek veya düşük) hastalığın progrese olduğunu göstermesi anlamında dikkatli olmamızı gerektirir. Nedenin belirlenmesinde kemik iliği biyopsisi yardımcı olabilir. Bacak ağrısı/şişmesi, ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı ve ani başlangıçlı işlevsel motor kayıp veya konuşma bozukluğu tromboembolik hastalığı düşündürmelidir.⁴⁰

Daha büyük kohort çalışmalarında, ET sonrası MF kümülatif riski 10 yılda %3.9 (3.7 × 1000 kişi-yılı insidans) ve 15 yılda %9.3 kadar yüksektir. Genel olarak, myelofibrotik transformasyona kadar geçen medyan süre, ET tanısından itibaren yaklaşık 7-16 yıldır.⁶³

JAK2V617F'nin varlığı, artan tromboz riski ve daha düşük ET sonrası MF riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵³ ET'de CALR mutasyon varlığı yaş, erkek cinsiyet, daha yüksek

trombosit sayısı, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha düşük lökosit sayısı ve daha düşük trombotik olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵⁵

Yapılan bir çalışmaya göre fibrotik progresyon için ileri yaş, anemi ve JAK2V617F'nin olmaması risk faktörleridir. Lösemik dönüşüm için risk faktörleri ise tromboz öyküsü ve aşırı trombositozdur.¹⁵³

2.3.6.Tedavi

Esansiyel trombositeminin tedavisinde riske dayalı IPSET (International Prognostic Score of Thrombosis) adlı bir puanlama sistemi için oluşturulmuştur.Bu puanlama sistemi yaşı kullanır. 60 yıldan fazla (1 puan), tromboz öyküsü (2 puan), kardiyovasküler risk faktörleri (1 puan) ve JAK2 mutasyon durumu (2 puan) ile tromboz riski ile ilişkili toplam puana ulaşılır. Düşük risk, toplamda 2 puandan az olarak tanımlanır (yılda %1,03 hasta); orta risk, 2 puan (yılda %2,35 hasta); ve 2 puandan fazla yüksek riskli (yılda %3.56 hasta) hasta olarak tanımlanır. Diğer risk faktörleri ; lökositoz, semptomların varlığı, alel yükü, diğer eşzamanlı mutasyonlar net tanımlanmamıştır ve bu nedenle bu puanlama sistemine dahil edilmemiştir.¹⁵⁶

Tablo 5:IPSET Tromboz Modeli

IPSET Tromboz Modeli:	
Risk Faktörleri:	
Hastanın yaşı >60	1 puan
Kardiyovasküler risk faktörleri*	1 puan
Geçirilmiş tromboz öyküsü	2 puan
JAK2V617F mutasyonu varlığı	2 puan
* Kardiyovasküler risk faktörleri: Diyabet, hipertansiyon ve sigara öyküsü Düşük risk: 0 veya 1 puan Orta Risk: 2 puan Yüksek risk: 3-6 puan	

2018 ASH toplantısında sunulan son veriler, JAK2 mutasyonunun yaşa bağlı olarak hem venöz (genç hastalar) hem de arteriyel (genç ve yaşlı hastalar) tromboz riskine katkıda bulunduğunu vurgulamıştır.¹⁵⁷

CALR mutasyonunu barındıran ET'li hastalar, JAK2V617F ve MPLW515 mutasyona uğramış hastalara kıyasla azalmış tromboz riski içerir.^{158,159} IPSET değişkenleri arasında CALR genotipinin eklenmesinin, skorun öngörücü gücünde anlamlı değişiklik göstermediği ortaya çıkmıştır.¹⁶⁰

ET'li hastaların tedavisi için mevcut endikasyonlar büyük ölçüde bazı randomize çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. 1995'te yürütülen bir denemede ("Bergamo denemesi") yüksek riskli hastalara HU verildiğinde 27 ayda tromboz oranı %24'ten %3.6'ya önemli ölçüde azalmış ve sitoredüksiyonun koruyucu etkisi doğrudan kanıtlanmış olmuştur.¹⁴¹

Vasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan düşük doz aspirin alan 809 hastayı randomize eden Primer Trombositemi-1 (PT-1) çalışmasında arteriyel trombozu, majör kanamayı ve myelofibroza ilerlemeyi azaltmada HU anagrelidden daha üstün saptanmıştır. Tersine, anagrelid venöz olayların önlenmesinde daha iyi performans göstermiştir.¹⁴²

2013 yılında tamamlanan ANAHYDRET çalışması, tanısı WHO kriterlerine göre yapılmış, daha önce tedavi görmemiş ET'li yüksek riskli 259 hastayı içermiştir, böylece PT-1 çalışmasına kayıtlı olan ET'yi taklit eden prePMF'li hastalar hariç tutulmuştur; hastaların anagrelid veya HU almak üzere randomize edildiği çalışmada, anagrelidin arteriyel ve venöz trombozu azaltmada HU daha düşük etkili olmadığını ve kanamada anlamlı bir artış yapmadığını göstermiştir.¹⁶¹

Anagrelid , CALR mutasyonu olan hastalarda etkinliği azalmış olsa da ikinci basamak tedavi seçeneğidir.¹⁶² Günde iki kez 0,5 mg'lık bir başlangıç oral dozunda uygulanır. Fosfodiesteraz-III'ü inhibe ederek, megakaryositlerin trombositlere olgunlaşmasını azaltarak etkisini gösterir.¹⁶¹ Anagrelid, zaman içinde kemik iliği fibrozunun artmasıyla ilişkilidir. Postesansiyel trombositemik myelofibroza (PET MF)

dönüşüm anlamına gelmez. Bu tablo anagrelidin kesilmesi ve HU'nun eklenmesiyle eski haline dönme eğilimindedir.¹⁴² Anagrelid aritmileri ve ödemi tetikleyebileceğinden, kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.⁴⁰ Yapılan bir çalışmada anagrelid alan hastalar daha yüksek arteriyel tromboz, kanama komplikasyonları ve fibrotik progresyon insidansı yaşamıştır.¹⁴²

Lösemik transformasyona sebep olması sebebiyle busulfan, IFN- α veya HU ile ilgili hiçbir kanıt bulunamamış fakat pipobroman ile ilgili ilişki saptanmıştır.¹⁶³

Düşük doz aspirin tedavisinin ET ile ilişkili vazomotor (mikrovasküler) rahatsızlıkları hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir. ET'deki vazomotor semptomlar baş ağrısı, sersemlik, geçici nörolojik veya oküler rahatsızlıklar, kulak çınlaması, atipik göğüs içerir rahatsızlık, parestezi ve eritromelalji (eritem ve sıcaklıkla ilişkili ayaklarda veya ellerde ağrılı ve yanma hissi) olarak sayılabilir.¹⁶⁴

ET'li çok düşük riskli hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri olmadıkça günde bir kez düşük doz aspirin tedavisi dışında başka bir tedaviye ihtiyaç yoktur. Düşük riskli PV veya JAK2 mutasyonlu ET'si olan tüm hastalarda majör kontrendikasyon olmaması koşuluyla düşük doz aspirin (81 mg/gün; aralık 40-100 mg/gün) kullanılması önerilir. Esansiyel trombositemi için genel olarak trombosit sayısı 1 milyon/ μ l'nin üzerinde olup 40-60 yaşları arasındakiler de dahil olmak üzere düşük riskli ET hastalarında sitoredüktif tedavi önerilmemektedir.¹⁶⁵

Aspirine yanıt vermeyen vakalarda trombosit düşürücü ajanlar (örn. hidroksiüre) tedavide düşünülebilir, ancak bu durumda hedef trombosit sayısında önemli olan, semptomların hafiflediği düzey olmalıdır yani mutlaka $400 \times 10^9/L$ olması şartı yoktur. Aksi takdirde sitoredüktif tedavi 40-60 yaşları arasındakiler de dahil olmak üzere düşük riskli ET hastalarında tavsiye edilmez.¹⁶⁵ Yine de sitoredüksiyon sırasında önerilen trombosit hedef değerleri $450 - 600 \times 10^9/L$ arasında tutmaktır.¹⁶⁶

ET ve aşırı trombositozu olan hastalarda aspirin kullanımı VWD nedeniyle kanama komplikasyonlarına yol açabilir; bu nedenle, $>1000 \times 10^9/L$ trombosit varlığında, ristosetin kofaktör aktivitesine bakılması önerilir. Eğer sonuç $<20\%$ aktivite gösterirse

aspirin tedavisine ara verilmelidir. Öte yandan, aşırı trombositoz yüksek riskli hastalığı tanımlamaz. Sitoredüktif tedavinin kullanımını için şart oluşturmaz.⁷⁵ Trombositozun herhangi bir hastada, özellikle de “aşırı trombositoz” ile başvuran hastalarda sitoredüksiyonunun gerekip gerekmediği sorusu halen tartışılmaktadır. Bununla birlikte, çoğu uzmana göre, trombositozun tromboz ile ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmadığından, trombosit sayısının normalleştirilmesi bir tedavi hedefi olarak görülmemelidir; bu nedenle, trombosit sayısı $1500 \times 10^9/L$ 'ye kadar olan, aksi takdirde asemptomatik düşük riskli hastalarda sitoredüksiyona başlanması önerilmez. Eğer trombosit sayısı 2 milyonu aşarsa, herhangi bir durumda mikrovasküler semptomlar mevcutsa veya kanama bulguları varsa, sitoredüktif tedavi başlanabilir. Yüksek trombositozun hızla azaltılmasının gerektiği durumlarda tromboferez bir seçenektir.¹¹⁰

Yerleşik ilk sıra sitoredüktif tedavi, genellikle 500-1000 mg/gün başlangıç dozunda başlanan oral antineoplastik ajan hidroksiüredir.¹⁶⁷ Alternatif bir birinci basamak tedavi, IFN-a'dır. İki ilaç arasındaki seçim bireysel olarak yapılmalıdır. Bazı çalışmalar, IFN-a'nın özellikle 40 yaşın altındaki veya çocuk doğurma potansiyeli olan hastalar için endike olduğunu düşünürken, bazıları endikasyonu 60 yaşa kadar uzatmıştır.¹⁶⁶ IFNa, ET'de rekombinant bir formda 3×10^6 /milyon ünitelik bir başlangıç dozunda, subkutan olarak, haftada üç kez verilir. Ya da daha fazla tolere edilebilir olan pegile formda Peg IFN-a, 90 mcg subkutan olarak haftada bir veya daha düşük dozlarda uygulanabilir.¹⁶⁸

ET hastalarının yaklaşık %20'si zamanla HU intoleransı veya dirençli hale gelir. İkinci basamak tedaviler Anagrelid ve IFNa'yı içerir.¹⁶⁷ Pipobroman veya busulfan gibi ilaçlar, yaşlı hastalarda çoklu tedaviye yanıtızlık durumu dışında önerilmez.⁸⁵

PV ve ET'de Peg IFN-alfa (haftada 90 µg SC) ile ilgili daha önceki iki çalışmada, JAK2V617F alel yükünde azalmaların eşlik ettiği %80'lik hematolojik remisyon (moleküler remisyon oranı %5-10) bildirmiştir.^{169,170} Haftada bir kez 45µg'de subkutan Peg- IFN-alfa başlanır, tolere edilirse haftada 180 µg'ya kadar doz titre edilir.⁷⁵ Yorgunluk, grip benzeri semptomlar (çok yaygın), mielosupresyon, depresyon ve otoimmün hastalıkları tetiklemesi önemli yan etkileridir. İnterferonun en iyi rolü hala

tartışılmaktadır çünkü bir grup hastada, altta yatan mutasyondan bağımsız olarak uzun süreli remisyonları ve tam moleküler yanıtları sağlayabildiği ortaya çıkmıştır.^{171,172}

Peg-IFN, HU dirençli veya intoleransı olan ET'li hastalarda önerilmiştir; ET'deki yanıtlar CALR mutasyon varlığında daha yüksektir.¹⁷³

ET tanılı yaş > 60 yaş ancak JAK2 mutasyonu olmayan ve tromboz öyküsü olmayan orta riskli hastalarda sitoredüktif tedavi zorunlu olmamakla birlikte bu gibi durumlarda tedavi bireyselleştirilebilir.⁷⁵

Bugüne kadar ilaç tedavisinin ET veya PV'de sağkalımı iyileştirdiği veya lösemik/fibrotik dönüşümü önlediği gösterilmemiştir; tedavide öncelikli amaç trombotik komplikasyonları önlemeye yönelik olmalıdır.⁷⁵ Konstitüsyonel semptomların ve progresif miyeloproliferasyonun (örn. artan splenomegali) kontrolü diğer önemli hedeflerdir.⁸⁵

Akut venöz tromboemboli tedavisi için tercihen terapötik dozlarda DMAH (Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin) kullanılmalıdır.¹⁷⁴ İlk 3-6 aydan sonra antikoagülan tedavi süresi, bireysel kanama komplikasyonları riski ve trombotik olayın tekrarlama riski göz önüne alınarak belirlenmelidir.¹⁷⁵

Splanknik ven trombozu genel popülasyonda (0.7 ila 2.7/100.000 kişi-yıl) çok nadirdir.¹⁷⁶ MPN tüm splanknik ven trombozunun %10' unu ve Budd-Chiari sendromunun %50-60'ının nedenini oluşturur.¹⁷⁷ MPN'ler splanknik veya serebral venlerde olmak üzere, atipik bölge ven trombozunun önemli bir nedensel faktörüdür.¹¹¹ PVT'nun üçte biri MPN'lere bağlıdır ve splanknik ven trombozu ilk belirtisi olabilir.¹⁷⁸ Bu durumda her zaman JAK2 ve CALR mutasyonlarının taranması önerilir.¹⁷⁹

Hamile olan genç kadınlarda mevcut tedavi önerileri arasında “çok düşük riskli” veya “düşük riskli” hastalık için günde bir kez aspirin ve yüksek riskli hastalık için Peg-IFN- α yer almaktadır. Hem aspirin hem de IFN- α tedavisinin hamilelik sırasında kullanım için güvenli olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁰

2.4.Primer Miyelofibrozis

PMF ilk olarak 1879'da Heuck tarafından tanımlanmıştır. Anemi, splenomegali, artmış olgunlaşmamış granülositler, progenitör hücreler, eritroblastlar ve periferik kanda gözyaşı şeklindeki kırmızı kan hücrelerinin görüldüğü , belirgin kemik iliği retikülin ve kollajen birikiminin olduğu osteosklerozun eşlik ettiği hastalık olarak tanımlanır.^{181,182}

2.4.1.Epidemiyoloji

PMF, kronik miyeloproliferatif hastalıklar arasında en az görülenidir. Bir çalışmada, yılda 100.000'de 1.5 tahmini insidans bildirilmiştir . Bu insidans rakamı, Batı Avustralya ve Kuzey İsrail'de bildirilenlerden daha yüksektir.PMF, esas olarak orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde görülür. Ortanca sunum yaşı 67'dir.¹⁸³ Hastaların yaklaşık yüzde 5'i ve yüzde 17'si sırasıyla 40 ve 50 yaşından önce tanı almaktadır.¹⁸⁴ Bu durum çocuklukta nadirdir , çocukluk çağındaki hem ailesel hem de idiyopatik formlar konjenital anomaliler ve kromozom anormallikleri ile ilişkili olabilir.^{185,186}

2.4.2.Patogenez

Myelofibroz, PV ve ET'ye benzer özelliklere sahip klinik olarak önemli bir MPN'dir. MF etkisiz bir hematopoez durumunu ve ilerleyici kemik iliği yetmezliğini temsil eder. Prognozu, kısmen AML'ye ilerleme nedeniyle diğer MPN'lerden daha kötüdür . Şu anda, kemik iliği nakli tek potansiyel küratif tedavidir.⁴⁰

Myelofibroz sınıfı 2 gruba ayrılır; Primer myelofibroz (öncesinde net bir MPN veya başka hastalık yok) ve Sekonder myelofibroz (PV veya ET gibi başka bir hastalıktan ilerlemiş). Mutasyon spektrumu ET'ye benzer, genetik analiz dağılımı JAK2 (%65), CALR (%25) ve MPL (%7) mutasyonlarını gösterir ve geri kalanı triple negatif olarak adlandırılır.^{187,188}

PMF'li hastalarda myeloid, lenfoid ve eritroid soylarda monoklonal artışlar vardır, bu da olası bir kök hücre kaynaklı mutant bir klonun hastalık sürecini başlattığını düşündürmektedir.¹⁸⁹ Ayrıca klonal, neoplastik, monosit kaynaklı fibrositlerin MF patofizyolojisinde rol oynadığı ortaya çıkmıştır.¹⁹⁰ Revize edilmiş 2016 WHO

sınıflandırmasında Pre- MF kavramı ve PMF'nin erken bir aşaması olarak kabul edilmektedir. Pre- MF (PMF öncesi), belirgin retikülin fibrozu olmaksızın megakaryositik proliferasyon ve atipi, yaşa göre kemik iliği selüleritesinde artış ve granüosit proliferasyonu ile karakterizedir. Aşık PMF bu özelliklerin çoğunu taşıırken, çoğunlukla 2. veya 3. derece kemik iliği fibrozu ile karakterize edilmektedir.^{191,192}

JAK-STAT aktivasyonu, gen ekspresyonunu değiştirir, böylece sitokin ve büyüme faktörü ortamında fibrozisin şekillenmesine sebep olur.¹⁹³ PMF genellikle, MPL-JAK-STAT eksenindeki mutasyonlarla karakterize edilir. Anormal megakaryositlerin multilobüle çekirdekli kümelenmesi başlatıcı faktördür. Bu anormal hücrelerin hücre adezyon molekülü P-selektin'i normal konum olan agranül membranından ziyade intrasitoplazmik vakuollerinde ve sınır membran sisteminde eksprese eder.¹⁹⁴ Böylece P-selektin'in , nötrofillerin ve eozinofillerin megakaryositlerin sitoplazmasına girmesine aracılık etmesine ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast gibi sitokinlerin salınımını uyarmasına izin verir. Aktive sitokin yolları fibrozis, neoanjiyogenez ve osteoskleroza yol açar.¹⁹⁵

PMF, "prefibrotik" ve "fibrotik" olarak sınıflandırılır.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ ET veya PV'li hastaların yaklaşık %15'i, ET sonrası veya PV sonrası MF olarak adlandırılan benzer belirtilerle PMF benzeri bir fenotipe dönüşür.^{199,200} PMF dahil MPN'deki somatik mutasyonlar "sürücü" ve "diğer" mutasyonlar olarak sınıflandırılır; sürücü mutasyonlar JAK2, CALR ve MPL;diğer mutasyonlar ASXL1,SRSF2,U2AF1 şeklinde gruplandırılır.^{201,202} Genellikle sürücü mutasyonlarının MPN fenotipi için gerekli olduğu düşünülürken, "diğer" mutasyonların hastalığın ilerlemesine ve lösemik dönüşüme katkıda bulunduğuna inanılır.^{203,204} Araştırmalar; ASXL1, JAK2 ve TET2'de mutasyonları olan hastaların AML'ye dönüşme olasılığının daha yüksek olduğunu ve ASXL1 mutasyonlarının en belirleyici olduğunu göstermektedir.²⁰⁵ Triple negatif hastalar daha kötü sağkalıma sahiptir.¹⁰⁹ Çoğunlukla epigenetik modifiye (ASXL1, TET2, DNMT3A), spliceosome (SF3B1, SRSF2, U2AF1), DNA hasar onarımı (TP53, ATM) ve

sitokin sinyalleme düzenleyicileri (CBL, SH2B3) dahil olmak üzere bu genlerde mutasyonlar taşırlar.^{206,207}

PMF'deki miyeloproliferasyon başlangıçta kemik iliğinde baskındır ve daha sonra dalak gibi ekstramedüller organlarda genişleme gösterir.¹⁵³ Tüm MPN'ler, özellikle PMF, inflamatuvar sitokinlerin yüksek plazma seviyelerinin gösterdiği gibi önemli bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir.¹⁹⁵ Bu inflamatuvar sitokinler, mutasyona uğramış ve mutasyona uğramamış hematopoietik hücreler tarafından sentezlenir. Ayrıca mezenkimal stromal hücreler gibi hematopoietik olmayan hücreler tarafından da etkilenebilir.²⁰⁸ Dahası, özellikle, JAK2V617F progenitörlerinin, JAK2V617F somatik mutasyonlu hematopoetik kök hücreler (HSC) için uygun bir ortam sağlayarak nestin1 hücrelerinin apoptotik ölümünü indükleyen IL1b'yi salgıladığı gösterilmiştir.²⁰⁹ İnflamatuvar sitokinler, JAK2V617F HSC'lerin ve progenitörlerin dalakta kolonizasyonunu destekleyerek ekstramedüller hematopoezde rol oynar.²¹⁰ Retikülin olarak da bilinen kolajen tip 3 ve kolajen tip 1 (COL-1), PMF'deki kemik iliği fibrozunun baskın hücre dışı bileşenleridir.²¹¹ Bu matris bileşenleri, malign klona ait olmayan kemik iliği fibroblastları tarafından üretilir. Bu kolajen birikimi, habis kök hücre popülasyonundan türetilen anormal megakaryosit ve monositler tarafından fibrojenik sitokinlerin salınmasının bir sonucudur. TGF- β , PMF dahil olmak üzere çeşitli klinik bozukluklarda ilik fibrozu gelişiminde önemli yer alan bir sitokindir.²¹² TGF- β , osteoprotegerin ekspresyonunu ve protein sentezinin artışını regüle eder ve matris biyosentezini artırarak ve matris degradasyon oranını azaltarak kemik iliği fibrozunu desteklemiş olur.²¹³

Ekson 14'teki JAK2V617F, PMF'deki en yaygın mutasyon iken, ekson 12'deki mutasyon PV sonrası MF hastalarının %2-3'ünde JAK2 bildirilmiştir.²¹⁴ JAK2V617F sinyal aktivasyonu ve hematopoietik hücrelerin transformasyonu için MPL gereklidir. MPL'nin transmembran bölgesindeki mutasyonlar (örn. MPLW515L), JAK-STAT sinyallemesinin yapısal aktivasyonunun yanı sıra ERK/MAPK ve PI3K/AKT yolları yoluyla JAKSTAT'ın artan aktivasyonuna yol açar.²¹⁵

PMF'li hastalarda JAK2V167F'den sonra bulunan en yaygın ikinci mutasyon olan CALR, MPL'nin sinyal rolünün aksine protein katlanması ve kalsiyum depolanmasında yer alan endoplazmik retikulumun (ER) bir şaperonudur. Mutant CALR proteini, MPL ile JAK-STAT sinyalleşmesinin yapıcı aktivasyonuna neden olmak için arayüz oluşturur.^{216,217} Sonuç olarak, CALR mutasyonları, MPL'ye bağımlı yollar ile PMF'yi indükler.²¹⁸

PMF hastalarının yüzde 40'ında , en yaygın olarak del 20q-, 13q-, trizomi +8, +9, del 12p- ve kromozom 1 ve 7'de sitogenetik anormallikler görülür.²¹⁹ PV sonrası PMF, ET sonrası MF'den ya da PMF'dan daha yaygın sitogenetik anormallikler ile ilişkilidir. Ancak sitogenetik bulgular tanıdan ziyade prognoz ve tedavi kararları için daha önemlidir.²²⁰

2.4.3.Klinik Bulgular

Semptomlar PV ve ET hastalarıyla örtüşmesine rağmen, miyelofibrozu hastalarda yorgunluk ve kilo kaybı daha şiddetli yapısal semptomlar olarak yer alır. Ekstramedüller hematopoezin neden olduğu daha yüksek splenomegali (%90) ve hepatomegali (%70) oranlarına sahiptirler.¹³⁴

Hastaların yaklaşık %25'i tanı anında asemptomatiktir. Splenomegaliye bağlı olarak yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, kaşıntı, kilo kaybı ve erken doyumluk şikayetleri olabilir.¹⁸² Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastalar ateş, gece terlemesi ve kemik ağrısı ile başvurabilir. Hepatomegali hastaların çoğunda mevcuttur ve hemen hemen tüm hastalarda tanı anında splenomegali saptanır. Splenoportal kan akımındaki büyük artış, hepatik vasküler kompiyansın azalması ve hepatik ven trombozu gelişimi portal hipertansiyon, asit, özofagus ve gastrik varislere yol açabilir . PMF başta gastrointestinal, santral sinir, pulmoner ve genitoüriner sistemler olmak üzere ekstramedüller hematopoez ile kitlelerin büyümesine veya organ fonksiyonlarında azalmaya bağlı semptomlarda belirginleşmeye neden olabilir. PMF'li hastalarda arteriyel ve venöz tromboz riski PV ve ET'de gözlemlenenden daha düşük bir oranda artar.¹¹⁴

PMF'deki klinik belirtileri derin anemi, bariz hepatosplenomegali, konstitusyonel semptomlar (örneğin, yorgunluk, gece terlemesi, ateş), kaşeksi, kemik ağrısı, dalak

enfarktüsü, kaşıntı, tromboz ve kanamadır.²²¹ Etkif olmayan eritropoez ve ekstramedüller hematopoeze sebep olan splenomegali aneminin ana nedenleridir. Hastalık komplikasyonları arasında varis kanaması veya aside neden olabilen semptomatik portal hipertansiyon ve plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon veya yaygın ekstremitte ağrısına yol açabilen hepatosplenik olmayan ekstramedüller hematopoez yer alır.¹⁹⁵

Tanı anında yapısal semptomların prevalansı %27-35'tir. ^{222,223} MF hastalarının yapısal semptomlarıyla ilgili bir çalışmada; yorgunluk %84, kemik ağrısı %47, ateş %18, kaşıntı %50 , gece terlemeleri %56 oranında bildirilmiştir. ²²⁴ Anemi derecesi, tedavi toksisitesi, komorbidite, yaş ve MF şiddeti ile açıklamak yetersiz kalır. ²²⁵

Karakteristik laboratuvar bulguları, kemik iliğindeki fibrin liflerine eritrositlerin çarpması ile meydana gelen gözyaşı damlası şeklinde eritrositler (dakrositler), çekirdekli kırmızı hücreler, lökositler içeren bir lökoeritroblastik periferik yaymayı içerir. Kemik iliği aspirasyonu "dry tap " (kuru) bulgusu verebilir. ²²⁶ Olguların %30'dan fazlasında tanı anında dolaşımdaki blast hücreleri mevcuttur.²²⁷ 55 yaşından genç hastalarda daha az şiddetli anemi, daha yüksek splenomegali insidansı ve daha düşük trombositopeni oranı mevcuttur. ²²⁸ Belirgin splenomegali, hipersplenizme bağlı anemi ve trombositopeniyi de sebep olur. MF ile ilişkili anemi esas olarak etkisiz hematopoezden kaynaklanır, ancak normal hematopoietik dokuda kollajen fibrozis gelişmesi ve hipersplenizm eşlik etmesi anemi gelişiminde katkıda bulunur.¹⁰³

Pulmoner hipertansiyon, tromboembolik hastalık için kanıt yokken ortaya çıkabilir ve kötü prognoz göstergesidir. Pulmoner veya plevral ekstramedüller hemopoez nadiren ortaya çıkar.Enfeksiyon ya da tromboembolik olaylar eşlik eder. ²²⁹

PMF'nin nörolojik komplikasyonları çok nadirdir. En yaygın nörolojik belirtiler, ekstramedüller hematopoietik kitleler tarafından omurilik basısına bağlı gelişir.Serebral hemisferlerin ve kauda ekinanın kompresyonuna ilişkin izole vakalar mevcuttur.¹¹⁴

2.4.4 Laboratuvar Değerlendirme ve Tanı

Hastalığın klinik belirtileri yapısal semptomlardan (yorgunluk, kaşeksi, gece terlemesi) semptomatik anemi, kaşıntı, tromboz, kanama, enfeksiyonlar ve hepatosplenomegali arasında değişir.²³⁰ Mayo Clinic 1.282 PMF hastasından oluşan geniş bir seride (ortalama yaş: 65 yıl) başvuru sırasında transfüzyon bağımlı hastaların oranı %33, palpabl splenomegali %72 ve konstitüsyonel semptomlar %29 oranında bildirilmiştir.²³¹

2016 revize edilmiş WHO sınıflandırmasına dayalı olarak, PMF iki ayrı klinik gruba ayrılır: pre-fibrotik MF ve fibrotik MF.⁵ Bu ayrım, ET'nin Pre- PMF'den ayırt edilmesini sağlamıştır.²³²

Tablo 6: Primer Miyelofibrozu için tanı kriterleri

Prefibrotik PMF
<i>Majör Kriterler</i>
1- Artmış atipik megakaryositler, fibrozis derecesi ≤ 1 , artmış selülarite ve granülopoezis
2- PV, ET, KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazmaların dışlanması
3- JAK2, CALR veya MPL mutasyonları veya diğer klonal belirteçler veya reaktif kemik iliği fibrozisi kanıtı
<i>Minör Kriterler</i>
1- $WBC \geq 11 \times 10^9/L$
2-LDH yüksekliği
3-Anemi
4-Splenomegali
** Tüm majör ve 1 $\geq$ minör kriterlerin karşılanması ile tanı konur.

Fibrotik PMF
<i>Majör Kriterler</i>
1- Artmış atipik megakaryositler, fibrozis derecesi > 1
2- PV, ET, KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazmaların dışlanması
3- JAK2, CALR veya MPL mutasyonları veya diğer klonal belirteçler veya reaktif kemik iliği fibrozisi kanıtı
<i>Minör Kriterler</i>
1- WBC $\geq 11 \times 10^9/L$
2-LDH yüksekliği
3-Anemi
4-Splenomegali
5-Lökoeritroblastozis
** Tüm majör ve 1 $\geq$ minör kriterlerin karşılanması ile tanı konur.

Periferik kan lökoeritroblastozu (çekirdekli kırmızı hücrelerin, olgunlaşmamış granülositlerin ve dakriyositlerin varlığı) PMF'nin tipik ancak değişmez olmayan bir özelliğidir. Pre- PMF, her zaman lökoeritroblastoz tablosu göstermeyebilir.²³³ PMF'deki kemik iliği fibrozu genellikle JAK2,CALR veya MPL mutasyonları ile ilişkilidir.^{187,234}

Pre- PMF, sunum ve mutasyon profilinde ET'ye benzer trombositoz sıklıkla vardır (her ikisi de JAK2'yi ifade edebilir, CALR veya MPLmutasyonları) ve bu nedenle, ikisini ayırt etmek için dikkatli kemik iliği morfolojisi incelemesi gereklidir.^{149,235} ET'deki megakaryositler gevşek kümeler halinde dağılır, büyük ve olgun görünürken, pre-PMF'dekiler sıkı kümeler, hiperkromatik ile anormal olgunlaşma, ve düzensiz katlanmış çekirdekler halindedir.²³⁶

TABLO 7: IWG-MRT, polisitemi vera sonrası ve esansiyel trombositemi sonrası miyelofibrozu için önerilen kriterler

Polisitemia vera sonrası miyelofibrozu (PV sonrası MF)	Esansiyel trombositemi sonrası miyelofibrozu (ET sonrası MF)
Kesin kriterler	Kesin kriterler
1-WHO tanımlı önceden olan PV tanısı	1-WHO tanımlı önceden olan ET tanısı
2- Kemik iliği fibrozu derecesi $\geq 2b$	2- Kemik iliği fibrozu derecesi $\geq 2b$
Ek kriterler (iki tanesi olmalı)	Ek kriterler (iki tanesi olmalı)
1-Anemi veya flebotomi ihtiyacı kaybı	1-Anemi veya flebotomi ihtiyacı kaybı
2-Lökoeritroblastik kan yayması bulgusu	2-Lökoeritroblastik kan yayması bulgusu
3-Artan splenomegali	3-Artan splenomegali
4-Konstitüsyonel semptom gelişmesi	4-Konstitüsyonel semptom gelişmesi
	5-LDH artışı

Dolaşan CD34+ hücrelerinin sayısı, splenomegalinin ilerlemesi sırasında artma eğilimindedir ve periferik kana salınan olgunlaşmamış miyeloid ve eritroid hücrelerin, özellikle myeloid patlamaların sayısını yansıtır.²³⁷

Kemik iliği biyopsisinin dikkatli değerlendirilmesi PMF tanısı için esastır. Örnek kalitesi yeterli olmalıdır ve ideal olarak patolog hastanın yaşı, splenomegali varlığı, periferik tam kan sayımı (CBC), yayma bulguları, mutasyon durumu ve herhangi bir sitogenetik bulgu hakkında bilgi sahibi olmalıdır.²³⁸

Fibrotik iliği olan bir hastayı değerlendirirken “triple negatif” hastalarda, sekonder veya reaktif nedenler (örneğin otoimmün bozukluklar, osteopatiler, enfeksiyon veya diğer maligniteler) dikkate alınmalıdır. Burada "myelofibrozu", kemik iliği fibrozu veya miyeloproliferatif durumdaki herhangi bir artışı tanımlamak için kullanılabilir. Sekonder, neoplastik olmayan kemik iliği fibrozu çeşitli durumlarda görülür. Bunlardan bazıları sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, juvenil idiyopatik artrit, sjögren sendromu ve antifosfolipid sendromu gibi inflamatuvar veya otoimmün durumlar; tüberküloz ve HIV gibi hastalıklar; osteopetroz, primer veya sekonder hiperparatiroidizm, osteomiyelit, Paget hastalığı, vitamin D eksikliği veya fibrozis gibi kemik metabolizması ilişkili

durumlar ve kanserler veya diğer çeşitli ilaç maruziyetleridir.²³⁹⁻²⁴¹ Kemik iliği fibrozu ile ilişkili kanserler arasında adenokarsinomlar (meme, kolon, farklılaşmamış), akut lenfoblastik lösemi, kronik miyeloid lösemi, sistemik mastositoz, sarkomlar, lenfomalar (Hodgkin lenfoma ve yaygın büyük b hücreli lenfoma), miyelom ve tüylü hücreli lösemi bulunur.^{239,240} PMF'nin histopatolojik özellikleri sekonder MF ile karşılaştırıldığında benzer olabilir. PMF daha sık displastik megakaryositler, granülositik hiperplazi, daha yüksek derecede kollajen fibrozisi ve daha yüksek dereceli retikülin fibrozu ile ilişkilidir.^{239,241,242}

Tüm PMF hastalarında transfüzyon ihtiyacı hemoglobin ve trombosit parametrelerinin hastalık riski ve komorbiditelerine göre bireyselleştirilmelidir. Hemoglobini en az 7 g/dl hedef değerde tutulmalıdır. Ancak kalp hastalığı veya semptomatik anemisi olan hastalarda bu eşik yükseltilmelidir. Aşırı demir yüklenmesi kanıtı olan hastalar için demir şelasyonu düşünülse de; MF'de şelasyonun rolü hala belirsizliğini korumaktadır.²⁴³

2.4.5.Hastalık Dönüşümü ve Prognoz

PMF için başlıca ana kötü prognostik lösemik transformasyon riski oluşturan faktörler; yaş >65 konstitüsyonel semptomların varlığı, anemi (Hb <10 g/dL), lökositoz (WBC sayısı >25 x 10⁹/L), trombositopeni (<100 x 10⁹/L), periferik yaymada ≥%1blast sayısı, kemik iliği fibrozu derecesi, olumsuz karyotip, sürücü mutasyon varlığı (triple negatif hasta) myeloid gen mutasyonlarıdır.¹³²

Klinik pratikte PMF'de üç prognostik model kullanılmaktadır. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) 2009 yılında IWG-MRT tarafından ilk tanı anında değerlendirilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada geliştirilmiştir. IPSS, düşük sağ kalım için Tablo 9 'da gösterildiği gibi 5 bağımsız öngörücü faktör, 4 risk grubunu (düşük, orta 1, orta 2 ve yüksek) tanımlar ve buna karşılık gelen medyan sağkalımlar belirtilmiştir.¹³²

Tablo 8: IPSS skorlaması

IPSS	Risk grupları
Risk faktörleri	Düşük risk: 0 puan (medyan sağkalım, 11,3 yıl)
Yaş>65 (1 puan)	Orta-1 risk: 1 puan (7,9 y)
Konstitüsyonel semptom (1 puan)	Orta -2 risk :2 puan (4.0 y)
Hemoglobin <10 g/dl (1 puan)	Yüksek risk : ≥3 puan(2,3 y)
WBC sayısı >25 x10 ⁹ /L (1 puan)	IPSS tanı anında sağkalımı tahmin eder.
Periferik kan blast ≥%1 (1 puan)	

IWG-MRT daha sonra, aynı prognostik değişkenleri kullanan ancak hemoglobine 1 yerine 2 puan veren Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemini (DIPSS) geliştirdi. DIPSS skoruna hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda bakılabilmesi IPSS'ye olan üstünlüğüdür. Ayrıca PMF hastalarının takibi sırasındaki DIPSS riskinin oranı, lösemik dönüşüm risklerini de öngörebilir.^{244,245}

Tablo 9:DIPSS skorlaması

DIPSS	Risk grupları
Risk Faktörleri	Düşük risk: 0 puan (medyan sağkalım, >20 yıl)
Yaş>65 (1 puan)	Orta-1 risk: 1-2 puan (14,2 y)
Konstitüsyonel semptom (1 puan)	Orta -2 risk :3-4 puan (4.0 y)
Hemoglobin <10 g/dl (2 puan)	Yüksek risk : 5-6 puan (1,5 y)
WBC sayısı >25 x10 ⁹ /L (1 puan)	DIPSS klinik izlemde herhangi bir zamanda bakılabilir.
Periferik kan blast ≥%1 (1 puan)	

DIPSS skorlamasına, 3 ek bağımsız risk faktörü dahil edilerek DIPSS-plus skorlaması oluşturulmuştur. Eklenen faktörler; olumsuz karyotip, 100x 10⁹/L'den düşük trombosit sayısı ve transfüzyon gereksinimi olmasıdır. Yeni prognostik model, DIPSS-

plus, 4 risk grubunu tanımlar.²²² Klinik uygulamada kullanılan PMF için prognostik modeller esas olarak klinik ve hematolojik parametrelere dayansa da, son gözlemler sürücü mutasyonunun genel sağkalım ve lösemik dönüşüm riski üzerinde bağımsız bir etkisi olduğunu göstermektedir.^{246,247}

Tablo 10:DIPSS-plus skorlaması

DIPSS-Plus	
Risk Faktörleri	Düşük risk 0 puan (medyan sağkalım ,15 y)
DIPSS skoru (DIPPS düşük=0 puan, DIPPS orta-1=1 puan, DIPPS orta-2=2 puan, DIPSS yüksek=3 puan)	Orta 1 risk :1 puan (6,6y)
RBC transfüzyon ihtiyacı (1 puan)	Orta 2 risk:2-3 puan (2,9 y)
PLT sayısı ,<100x10 ⁹ /L (1 puan)	Yüksek risk :4-6 puan (1,3 y)
Olumsuz karyotip* (1 puan)	DIPSS-plus klinik izlemde herhangi bir zamanda bakılabilir.
* +8,-7/7q,i(17)q,-5/5q,12p-,inv(3), 11q23	

Laboratuvar parametrelerine ek olarak ağırlıklı olarak genetiğe dayanan Mutasyon Gelişmiş Prognostik Puanlama Sistemleri (MIPSS 70, MIPSS 70-plus ve MIPSS 70-plus sürüm 2.0) en son geliştirilmiş prognostik skorlama göstergeleridir.^{248,249}

.Geliştirilmiş olan puanlama sistemleri allojenik nakil için PMF hastalarını seçmekte yol göstericidir. ET/PV sonrası MF ile ilgili olarak IPSS, DIPSS ve DIPSS-plus prognostik skorları uygulandığında, DIPSS en doğru risk sınıflandırma modeli olarak bulunmuştur.²⁰⁰

MIPSS70, MIPSS70+ ve MIPSS70+ versiyon 2.0, nakil kararı vermayla doğrudan ilgili olması için 70 yaş ve altı hastalarda geliştirilmiştir. MIPSS70, üç genetik (CALR tip 1/like mutasyon yokluğu; özellikle ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, veya IDH2 olmak üzere yüksek moleküler risk mutasyonlarının ≥ 1 varlığı; ve ≥ 2 yüksek moleküler risk mutasyonlarının varlığı) ve altı klinik risk faktörü (hemoglobin <10 g/dl—1 puan) dahil olmak üzere dokuz değişkene sahiptir. Diğer klinik risk faktörleri lökositler $>25 \times 10^9/l$

(2 puan), trombositler $< 100 \times 10^9/l$ (2 puan) , dolaşımdaki blast $\geq \%2$ (1 puan) , kemik iliği fibrozu derecesi ≥ 2 (1 puan) ve yapısal semptomların olmasıdır (1 puan). Buna göre; 0-1 düşük, 2-4 orta ve ≥ 5 toplam puan yüksek risk kategorisi olarak tanımlandı.²⁵⁰

MIPSS70+, mutasyonlara ve MIPSS70'e dahil edilen bazı klinik risk değişkenlerine ek olarak sitogenetik bilgileri içerir . PMF hastalarını içeren bir çalışmada medyan genel sağkalım CALR mutasyonlu hastalarda 17.7 yıl, JAK2 mutasyonlu hastalarda 9.2 yıl, MPL mutasyonlu hastalarda 9.1 yıl ve üçlü negatif hastalarda 3.2 yıl olarak saptanmıştır.¹³² Hastalarda en sık görülen ölüm nedenleri enfeksiyon, tromboz, ilerleyici kemik iliği yetmezliğinin neden olduğu kanama ve hastaların %10 ila %20'sinde görülen akut lösemidir.²⁵¹ AML'ye dönüşüm vakaları primer AML'ye göre daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve sağkalım tipik olarak aylarla sınırlıdır. Myelofibrozu, diğer miyeloproliferatif hastalıklardan daha kötü bir genel prognoza (5,9 yıllık medyan sağkalım) sahiptir.¹⁰⁹ Özellikle, üçlü negatif hastalarda, CALR mutasyonlu veya JAK2 mutasyonlu hastalarla karşılaştırıldığında çok daha yüksek lösemik dönüşüm insidansı olduğu görülmüştür.²⁴⁷ Daha yüksek derecelerde kemik iliği fibrozisinin benzersiz klinik ve moleküler yönlerle ilişkili olduğu ve PMF'li hastalarda bağımsız bir olumsuz risk etmeni teşkil ettiği saptanmıştır.²⁵²

2.4.6. Tedavi

Bazı tartışmalara rağmen, PMF için mevcut ilaç tedavileri iyileştirici değildir. JAK inhibitörleri, kemik iliği fibrozunun tersine çevrilmesi veya tam- kısmi remisyonların indüklenmesi gibi, hastalık modifiye edici aktivite göstermemiştir.²⁵³ Allojenik kök hücre nakli, tedavi edebilen veya ömrü uzatabilen tek tedavi yöntemidir. DIPSS-plus a göre yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir. Maalesef MF'deki allojenik nakil şu anda en az %50'lik bir nakille ilişkili ölüm oranı ile ilişkilidir.²⁵⁴

Hem “çok düşük” hem de “düşük” riskli hastalıkta, semptomların yokluğunda tek başına gözlem önerilir. Bu tür hastalarda ilk tercih edilen ilaçlar semptomatik splenomegali için; HU²⁵⁵ semptomatik anemi için ; androjen preparatları , prednizon²⁵⁶,

danazol ²⁵⁷, talidomid $\pm$ prednizon ²⁵⁸⁻²⁶⁰ lenalidomid $\pm$ prednizon ^{261,262} ; ruksolitininib, hidroksiüre gibi konvansiyonel ilaç tedavisine dirençli olan splenomegali , hepatosplenik olmayan EMH , şiddetli yapısal semptomları olan cerrahi olmayan adaylar için splenik radyoterapi ²⁶³ önerilen tedavi seçenekleridir.

Lökositoz (lökosit sayısı $> 25 \times 10^9$ g/dl) veya belirgin trombositoz (trombosit sayısı $> 1000 \times 10^9$ g/dl). Lökositoz veya trombositozu azaltmak için sitoredüktif tedavi endike ise, ilk tercih edilen ilaç HU'dir.¹⁶⁷ Bir yıllık HU kullanımı sonrası intolerasyon ,mielosupresyon, mukokutanöz ülser gelişen hastalarda IFN- α kullanımı , MF ile ilişkili splenomegali tedavisinde sınırlı değere sahiptir.²⁶⁴

MF ile ilişkili anemi için spesifik bir ilacın seçimi, genel toksisite profiline ve bireysel hastada beklenen risklere göre karar verilmelidir. Prostat hastalığı veya eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda androjen preparatlarından kaçınılmalıdır. Talidomid kanıtlanmış grade 2 periferik nöropati olan hastalar ve diyabeti olup grade 1 nöropatisi olup komplikasyon riski taşıyanlarda kullanımı yakın takip ile izlenmelidir. Del(5q31) varlığında lenalidomid kullanılabilir. Henüz MF ile ilişkili anemide talidomid ile tedaviye kısa süreli prednizon kombinasyonu tedavisini önermek için yeterli kanıt yoktur.¹⁶⁷

MF ile ilişkili splenomegali için birinci basamak tedavi HU'dir. ⁸⁵ MF'de ruksolitininib tedavisinin başlıca faydaları, splenomegalide azalma ve MF ile ilişkili semptomların düzelmesi olduğundan bu sonuçlar ile birlikte ruksolitininib hidroksiüreye rakip tedavi olmuştur.^{265,266}

Yapılan çalışmalar MF'de ruksolitininib tedavisinin kesilmesi sırasında şiddetli yoksunluk semptomlarının ortaya çıktığını ("ruksolitininib yoksunluk sendromu") saptamıştır. Hastalık semptomlarının akut relapsı, hızlanmış splenomegali, sitopenilerin kötüleşmesi ve septik şok durumlar görülmüştür. Ayrıca, birkaç rapor ruksolitininibi ciddi fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirmiştir. ²⁵³ MF'de ruxolitininib anti-tümör aktivitesine sahip değildir ve kemik iliği fibrozunu tersine çevirdiği veya sitogenetik veya moleküler remisyonları indüklediği gösterilmemiştir. Etki mekanizması, inflamatuvar sitokinleri baskılayabildiği nonspesifik yollara dayanmaktadır. İlacın terapötik değerinin, graft

versus host hastalığı ve sekonder hemofagositik lenfhistiositoz dahil olmak üzere diğer inflamasyonla ilgili bozukluklarda etkili olduğu gösterilmiştir.²⁶⁷⁻²⁶⁹

Ruxolitinib, orta-2 veya yüksek riskli olan hastalarda MF ile ilişkili splenomegali için birinci basamak tedavi olarak önerilir. Orta-1 risk grubunda olan diğer hastalarda ve MF ile ilişkili splenomegali tedavisine ihtiyaç duyan düşük riskli hastalarda, birinci basamak tedavi olarak HU önerilir. HU dirençli splenomegali, HU intoleransı, orta 1 risk grubunda olup splenomegali ilişkili semptomları (lokalize ağrı, beslenme intoleransı) yoğun olanlarda ruksolitinib ilk sıra tedavi olarak tercih edilebilir.¹⁶⁷

Orta-1 risk hastalığı olan hastalar için yönetim seçenekleri arasında genellikle gözlem, ruksolitinib veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli (ALLO-SCT) yer alır.¹²⁵ Bununla birlikte, orta-1 riskli hastalığı olan ve <65 yaşında olan hastaların tedaviye dirençli, transfüzyona bağlı anemi, olumsuz sitogenetik, periferik kanda >%2 blast patlama veya DIPSS-plus tarafından tanımlanan olumsuz sitogenetik özellikleri varsa, transplantasyon için düşünülmesi önerilir.²⁷⁰

Mevcut kılavuzlar, orta-2 veya yüksek riskli hastalığı olan hastalarda allojenik kök hücre naklini (ALLO-SCT) önermektedir.⁸⁵ Allo-SCT'den sonraki sonuç üzerinde moleküler genetiğin etkisi üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışmada ,analiz edilen hasta sayısı az olması sebebiyle ön değerlendirmede ASXL1 mutasyonları olan hastalar, tüm gelenlerden daha düşük bir nakil başarı oranına sahiptir. Bu çalışma, Allo-SCT'nin ASXL1 mutasyon modeliyle ilişkili risklerin üstesinden gelemeyeceğine dair hiçbir kanıt olmadığını savunmuştur.²⁷¹

Orta ve yüksek riskli hastalarda yapılan bir araştırmaya göre , sürekli yüksek lökosit ve trombosit sayıları olan hastalarda ruksolitinibe hidroksiüre eklenmesinin, kümülatif toksisitelerde bir artış olmaksızın, her iki ajanın tek başına uygulanmasından daha iyi hematolojik kontrol sağladığı görülmüştür.²⁷²

Tıbbi tedaviye, özellikle HU, ruksolitinib veya deneysel tedavilere dirençli olduğu kanıtlanan semptomatik ve ilerleyici splenomegali hastalarında, splenektomi değerlendirilmesi gereken bir seçenektir.²⁷³ Splenektomi endikasyonları arasında splenik

karın ağrısı, semptomatik portal hipertansiyon, şiddetli trombositopeni ve sık kırmızı kan hücresi transfüzyon ihtiyacı yer alır. ²⁷⁴

Splenektomi sonrası hastalar için hemophilus influenzae tip b, pnömokok hastalığı ve meningokok aşıları gerekmektedir. Herpes zoster virüsü tedavi ile ilişkilendirildiğinden, ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda herpes zoster enfeksiyonu açısından dikkat edilmelidir. ^{275,276} İnaktive edilmiş zoster aşısı ve antiviral profilaksi düşünülebilir. Ayrıca tüm MF hastalarının her yıl influenza aşısı ve her on yılda bir Tdap(tetanoz, difteri ve boğmaca) aşılarını olmaları önerilmektedir. ²⁴³

Dalak ışınlaması (5-10 fraksiyonda 100 cGy) dalak boyutunda geçici azalmaya neden olur fakat şiddetli pansitopeniye sebep olabilir.²⁷⁷ MF ile ilişkili pulmoner hipertansiyon tanısı Tc- 99 m kükürt kolloid sintigrafisi ile doğrulanır ve tek fraksiyon (100 cGy) tüm akciğer ışınlaması ile tedavi etkili olduğu gösterilmiştir.²⁷²

Pomalidomid, ikinci nesil bir immünomodülatör ilaçtır. Faz 2 randomize bir çalışmada, anemili hastaların %25'i tek başına veya prednizon ile kombinasyon halinde kullanılan ilaca yanıt vermiştir. ²⁷⁸ Tek ajanlı pomalidomidin sonraki bir faz 2 çalışmasında, anemi yanıtı yalnızca JAK2V617F mutasyon varlığında saptanmıştır. Hastaların %58'inde trombosit yanıtı görülsede, dalak boyutunu küçültmede sınırlı etkinliği saptanmıştır. ^{279,280}

3.GEREC VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Çalışma retrospektif, tanımlayıcı ve kesitseldir.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalına bağlı hematoloji polikliniğinde Ocak 2012 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında 2016 WHO kriterlerine göre PV, ET ve PMF tanısı alan, takip ve tedavileri düzenlenen 363 hasta retrospektif olarak incelendi.

Araştırmamızın planlaması şu şekilde yapıldı:

- Mayıs-Haziran 2021 → Konu ve kaynak seçimi, tez önerisi sunumu ve kabulü
- Haziran-Temmuz 2021 → Etik kurul onayı, veri toplama ve veri girişi
- Temmuz 2021 - Mart 2022 → İstatistiksel analizler, tez yazımı

3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Çalışma Grupları

Çalışmaya 18 yaş üstü Ocak 2012 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında 2016 DSÖ kriterlerine göre PV, ET ve PMF tanısı alan ve izlemde olan 363 hasta dahil edildi.

18 yaşından küçük olan, gerekli demografik ve klinik bilgileri hastane kayıtlarında yer almayan ve dış merkezde takipli olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

- Bağımlı değişkenler: kemik iliği fibrozis dereceleri, myelofibroza dönüşüm oranları, totalde tromboz geçirme oranları , transfüzyon bağımlılık oranları, sağkalım analizleri

- Bağımsız değişkenler: yaş, cinsiyet, tanı, kardiyovasküler risk faktörleri, JAK 2 CALR MPL mutasyon analizleri, splenomegali, hepatomegali, sekonder malignite öyküsü ve periferik kan parametreleri

3.5. Veri Toplama Araçları ve Çalışma Materyali

Verilere DEÜ Hastanesi elektronik dosya sistemi kayıtları (Probel Hbys) taranarak ulaşıldı. Veriler, KVKK gözetilerek hazırlandı ve hasta bilgileri anonimleştirildi. Hastaların laboratuvar verileri, ISO 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından retrospektif olarak alındı.

Çalışmada kullanılan test ve ölçekler; IPSET ve IPSS skorlamasıdır.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Hasta dosyaları geriye yönelik olarak incelendi ve değerlendirildi. Bu değerlendirme için standart bir form hazırlandı. Bu form içerisinde hastaların demografik (ad, soyad, yaş, cinsiyet, özgeçmiş) ve klinik verileri (tanı anındaki USG bulguları, laboratuvar, JAK2V617F ile CALR, MPL gen mutasyonu ve kemik iliği biyopsi bulgularını tanımlayan bilgiler), verilen tedavi seçenekleri kayıt edildi. Hastaların hastalık sürecinde eşlik eden diğer kardiyovasküler riskler, geçirdikleri tromboembolik olaylar (geçmişteki olanlar ve tedavi sırasındaki olanlar ayrı olarak) gözden geçirildi. Hastaların uygun kriterlere göre aldıkları sitoredüktif tedavilerin etken maddeleri, sadece antiplatelet tedaviler kaydedildi. Tanı anındaki kardiyovasküler risk faktörleri; hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı olarak tanımlandı. Batın görüntülemeleri ile tespit edilen organomegaliler kaydedildi. Karaciğer boyutlarının 16 cm ve dalak boyutlarının 13 cm'den büyük olması organomegali olarak değerlendirildi. Hastaların kemik iliği biyopsilerinde WHO kriterlerine uyum arandı. Biyopsilerde fibrozis derecesi kayıt edildi.

Hastaların takipte lösemik tranformasyon dönüşüm oranları, myelofibrozu gelişimi, tranfüzyon bağımlılık oranları kaydedildi. Hastaların geçirdikleri tromboembolik olaylar arteriyel ve venöz olarak ayrı ayrı incelendi. İncelenen arteriyel tromboembolik olaylar; akut koroner sendromlar, geçici iskemik ataklar, serebrovasküler olaylar ve periferik arter hastalıkları olarak değerlendirildi. Venöz tromboembolik olaylar ise ;periferik vasküler derin ven trombozu, portal ven trombozu, splenik ven trombozu ve pulmoner emboli olarak rapor edildi. Hastaları IPSET ve IPSS skorumaya sistemlerine göre risk gruplarına ayrıldı.

Bu risk faktörlerinin ve klinik bulguların tromboembolik olaylar ile ilişkileri istatistiksel olarak araştırıldı. Tüm hastaların genel sağkalım (OS) süresi ay olarak hesaplandı. Tüm hastalarda >65 yaş, anemi, lökositoz ,mutasyon analizlerinin ve totalde tromboz öyküsü varlığının OS üzerine etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastalık grupları bazında 10 yıllık sağkalım analizleri elde edildi. ET ve PMF hastaları JAK2 pozitif olan ve olmayanlar (CALR, MPL, Triple Negatif) şeklinde gruplandırılarak yüzde oranları ortaya çıkarıldı. JAK2 mutasyonu bakılmadan PV tanısı alan hastalar için JAK 2 mutasyon analizi eksik veri olarak belirtildi. JAK2 ve diğer mutasyon analizleri eksik veriler çıkarılarak ayrıca triple negatif olanlar belirtilerek analiz edildi. Hastalık takibinde lösemiye transforme olanlar da kaydedildi.

3.7. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 26.0 (IBM Inc. Armonk, NY, ABD) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, minimum-maksimum ve çeyreklerarası aralık (IQR); nominal ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (KolmogorovSmirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent Sample T testi

kullanılırken; bağımsız grupların niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Genel sağkalım (OS), tanı ile ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı. İki grubun sağkalımları karşılaştırılırken istatistiksel anlamlı fark log-rank testi ile test edildi. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer Regresyon analizi (Backward yöntemi) uygulandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Etik Kurul Onayı

▼ Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.06.2021 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:2021/19-14). Onay örneği ekler kısmında sunulmuştur.



4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 363 olgunun 197'si erkek (%54,3) , 166 'sı (%45,7) ise kadındı. Hastaların yaşları 18 ile 93 arasında olup ortalama yaş 58 idi. Hastaların %63,4'ünü ET hastaları , %28,7 PV hastaları, %8 ini PMF hastaları oluşturuyordu . Her hastanın tanı anında alınan hemogram ve biyokimya sonuçları kaydedildi. Tablo 11 'de laboratuvar verileri ve demografik özelliklere yer verilmiştir.

Tablo 11: Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Verileri			
	Toplam Sayı (n=363)		
Ortanca Yaş (Yaş aralığı)	58(18-93)		
Erkek/Kadın	197/166 (%54,3/%45,7)		
MPN alt grupları			
ET	230 (%63,4)		
PV	104 (%28,7)		
PMF	29 (%8)		
Laboratuvar Verileri			
	PV	ET	PMF
Hemoglobin düzeyi (g/dl) (mean±sd)	17,1±2,2	13,5 ±1,91	11,4±2,3
Hematokrit yüzdesi (%) (mean±sd)	52,8±7,3	41,4±5,74	35,4±7,3
MCV (fL) (mean±sd)	83,3±10,9	83,1±9,4	82,4±8
Lökosit sayısı (x10 ⁶) (mean±sd)	12,2±6,8	11,2±4,8	15,6±14,9
Trombosit sayısı (x10 ⁶) (mean±sd)	420,1±198,5	864,5±404,9	413,4±272
Nötrofil sayısı (mean±sd)	8,8±6,2	7,8±4,2	12,5±14
Lenfosit sayısı(mean±sd)	2,2±0,8	2,3±1,2	2,1±1,3
Monosit sayısı (mean±sd)	0,6±0,4	0,6±0,4	0,6±0,7
Bazofil sayısı (mean±sd)	0,1±0,2	0,08±0,09	0,1±0,2
LDH düzeyi (mean±sd)	276,5±139	295,1±143,3	584,2±369,4
AST düzeyi (mean±sd)	24,3±9,2	25,3±20,9	24,5±11,5
ALT düzeyi (mean±sd)	26,9±17,4	25,1±25,4	22±18,6
BUN düzeyi (mean±sd)	16±5,5	17,1±9,1	19,6±7,8
Kreatinin düzeyi (mean±sd)	0,9±0,4	0,9±0,4	0,9±0,3
Albumin düzeyi (mean±sd)	4,4±0,3	4,3±0,4	4,3±0,3

Tablo 12: Mutasyon analizlerinin genel hasta dağılımı							
	JAK2 n =226		CALR n =67		MPL n =88		TRİPLE NEGATİF
	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	n =196 %
ET n=230	148 %65,4	78 %34,5	25 %37,3	42 %62,6	6 %6,8	82 %93,1	21 %10,7
	JAK2 n =101		CALR n =15		MPL n =22		
	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	n =90 %
PV n=104	86 %85,1	15 %14,8	0 %0	15 %100	0 %0	22 %100	4 %4,4
	JAK2 n =25		CALR n =9		MPL n =11		
	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	Pozitif(n) %	Negatif(n) %	n=21 %
PMF n=29	15 %60	10 %40	3 %33,3	6 %66,6	1 %9	10 %90,9	3 %14,3

PV tanılı 104 hastanın eksik veriler çıkartıldığında JAK2 pozitiflik oranı %85,1 olarak saptandı. Yalnızca altı hastada exon 12 testi bakılabilmiş ve sadece iki tanesinde pozitiflik mevcuttu. ET tanılı 230 hastada eksik veriler çıkartıldığında JAK2 pozitiflik oranı %65,4 saptandı. PMF tanılı 29 hastanın eksik veriler çıkartıldığında JAK2 pozitiflik oranı %60 saptandı. ET hastalarında eksik veriler çıkartıldığında CALR pozitiflik oranı %37,3 , PMF hastalarında ise %33,3 saptandı. PMF’de tip 1 pozitifliği %22,2 saptandı. ET hastalarının %16,4’ü Tip1 pozitif, %19,4’ü Tip2 pozitif, %1,5’u minör pozitif saptandı. ET hastalarında eksik veriler çıkartıldığında MPL pozitiflik oranı %6,8 , PMF hastalarında ise %9 saptandı. ET hastalarının %3,4’ü W515K %3,4’ü W515L mutasyonu saptandı. ET tanılı hastalarda eksik veriler çıkartıldığında triple negatiflik oranı %10,7, PV hastalarında %4,4 ve PMF hastalarında %14,3 saptandı. ET ‘de CALR pozitif hastaların %60’ı erkek, %40 ‘ kadın hastalardan oluşmaktadır.

Hastaların tanı öncesi tromboembolik olay öyküleri ve tedavi sırasında geçirdikleri tromboembolik olaylar analiz edilmek üzere kaydedildi. Altmış altı

hasta (%18,2) tanı almadan önce tromboembolik olay geçirmişti. Takibinde tromboembolik olay geçiren hasta sayısı 75 idi (%20,7) . Tanı anında kanama bulgusu mevcut olan yalnız üç hastamız olduğu görüldü. Üç hasta da ET tanılı idi. Bu hastaların bir tanesinin tanı anı plt değeri elimizde mevcut olmayıp kliniğinin hemorajik SVO ile prezente olduğu, diğer iki hastadan bir tanesinin tanı anı dış eti kanaması şikayeti olduğu görüldü.Tanı anı plt değeri $920 \times 10^3 / \text{uL}$ idi. Diğer hasta üst gis kanama şikayeti ile başvurmuş olup tanı anı plt değeri $860 \times 10^3 / \text{uL}$ idi. Ayrıca ayaklarında peteşiyel döküntüleri mevcuttu.

Bütün hastaların içinde hayatları boyunca tromboz öyküsü mevcut olan 130 hasta (%35,8) mevcuttu. Toplamda 92 hastada (%25,3) arteriyel tromboz, 42 hastada (%11,5) venöz tromboz mevcuttu. Kırk bir hastada (%11,3) iskemik SVO, 51 hastada (%14) miyokard enfarktüsü, 11 hastada (%3) derin ven trombozu, 11 hastada (%3) periferik arter hastalığı, yedi hastada (%2) pulmoner tromboemboli, 17 hastada (%4,7) portal ven trombozu, sekiz hastada (%2) TİA, yedi hastada (%2) splenik ven trombozu mevcuttu.Toplamda 15 hastada (%4) atipik trombozlar (retinal ven-arter trombozu, serebral ven trombozu, üst ekstremité arteriyel-venöz tromboz, budd chiari,mezenter arter embolisi gibi) saptandı. Otuz beş hastada (%9,6) eşlik eden sekonder malignitelerin mevcut olduğu saptandı. Eksik veriler göz önüne alınarak yapılan analizde 27 hastada (%8,2) tanı anında konstitüsyonel semptomların mevcut olduğu görüldü. Yine eksik veriler göz önüne alınarak yapılan analizde 78 hastada (%23) kaşıntı şikayeti mevcuttu.Özellikle PV hastalarında %41,4 oranında kaşıntı şikayeti mevcuttu. Kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan sigara tüketimi eksik veriler göz önüne alındığında 82 hastada (%35,6) mevcuttu. Çalışmaya alınan 363 hastanın 205'inde (%56,5) hipertansiyon, 72'sinde (%19,8) diabetes mellitus ve 51'inde (%14) koroner arter hastalığı öyküsü tespit edildi.Tablo 13 'de demografik ,klinik, labaratuvar parametreleri dahil mutasyon alt analiz gruplarına ait sayısal analizlere yer verilmiştir.

Tablo 13: Demografik ve Klinik Özellikler, Laboratuvar Parametreleri				
Değişkenler	MPN	PV	ET	PMF
<i>Sayı, n</i>	363	104	230	29
Demografik Özellikler				
<i>Yaş, medyan, (IQR)</i>	58(23)	55(22)	58(25)	59(21)
<i>Kadın/Erkek</i>	166/197	35/69	118/112	13/16
Klinik Özellikler				
<i>Aile hikayesi yok/eksik veri</i>	55/308	12/92	38/192	5/24
<i>Tanı anı tromboz var/yok</i>	66/297	19/85	44/186	3/26
<i>Takibinde tromboz var/yok</i>	75/288	30/74	42/188	3/26
<i>Arteriyel tromboz var/yok</i>	92/271	30/74	58/172	4/25
<i>Venöz tromboz</i>	42/321	13/91	27/203	2/27
<i>Arteriyel+venöz tromboz</i>	14	4	10	0
<i>Tanı anı kanama</i>	3	0	3	0
<i>Konstitüsyonel semptom var/yok/eksik veri</i>	27/301/35	4/96/4	13/196/21	10/9/10
<i>Kaşıntı var/yok/eksik veri</i>	78/258/27	41/58/5	34/179/17	10/9/10
<i>Sekonder malignite var/yok</i>	35/328	12/92	21/209	2/27
<i>Splenomegali var/yok/eksik veri</i>	158/170/35	47/45/12	86/123/21	25/2/2
<i>Hepatomegali var/yok/eksik veri</i>	123/204/36	42/49/13	65/144/21	16/11/2
<i>Hipertansiyon var/yok</i>	205/158	60/44	135/95	10/19
<i>Diyabet var /yok</i>	72/291	22/82	41/189	9/20
<i>SVO var/yok</i>	41/322	15/89	24/206	2/27
<i>Sigara tüketimi var/yok/eksik veri</i>	82/148/133	29/44/31	50/92/88	3/12/14
Mutasyon Analizleri				
<i>JAK2 Pozitif/negatif/eksik veri</i>	249/103/11	86/15/3	148/78/4	15/10/4
<i>MPL W515K Pozitif/W515L pozitif/negatif/eksik veri</i>	4/3/114/242	0/0/22/82	3/3/82/142	1/0/10/18
<i>CALR Tip1/Tip 2/Minör/negatif/eksik veri</i>	13/14/1/63/272	0/0/0/15/89	11/13/1/42/163	2/1/0/6/20

Çalışmaya dahil edilen 363 hastanın 129'unda (%35,5) eşlik eden tromboz mevcuttu. Tromboz olan grupta yaş medyan değeri 62 (IQR=21), tromboz olmayan grupta yaş medyan değeri 55(IQR=22) idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Tromboz olan grupta WBC medyan değeri 10,6 (IQR=4,9), tromboz olmayan grupta WBC medyan değeri 10,5(IQR=5,4) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,854$). Tromboz olan grupta HGB değeri ortalaması 14,5 ($\pm 4,5$) olup,

tromboz olmayan grupta HGB ortalaması 14,2($\pm$ 3,4) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,419$). Tromboz olan grupta PLT medyan değeri 572(IQR=428) olup, tromboz olmayan grupta PLT medyan değeri 683(IQR=449) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (**$p=0,007$**). Eksik veriler çıkarıldığında tromboz olan grupta LDH yüksek olan hasta sayısı 50 (%57,5) olup, tromboz olmayan grupta LDH yüksek olan hasta sayısı 107 (%67,7) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,110$). Eksik veriler çıkartıldığında tromboz olan grupta JAK 2 pozitif olan hasta sayısı 101 (%80,8) olup, tromboz olmayan grupta JAK 2 pozitif olan hasta sayısı 148 (%65) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (**$p=0,002$**).Tablo 14’de diğer analiz sonuçlarıyla birlikte yer verilmiştir.

Tablo 14:Tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Değişkenler	Tüm hastalar (n:363)	Tromboz var (n=130)	Tromboz yok (n=233)	p
Yaş,medyan(IQR)	58(23)	62 (21) ^a	55 (22) ^a	<0,001
WBC,medyan(IQR)	10,5(5,4)	10,6(4,9) ^a	10,5(5,4) ^a	0,854
HGB (mean , $\pm$)	14,3 $\pm$ 2,75	14,5 $\pm$ 4,5 ^b	14,2 $\pm$ 3,4 ^b	0,419
PLT,medyan (IQR)	614(485)	570(424) ^a	684(450) ^a	0,007
LDH yüksekliği,n,%	157(64,1)	50(57,5) ^c	107(67,7) ^c	0,110
SM ,n,%	158(48,2)	55(48,7) ^c	103(47,9) ^c	0,895
JAK-2,n,%	248(80,5)	101(80,8) ^c	148(65) ^c	0,002
Kemik iliği fibroz,n, %	256(85)	86(84,3) ^c	170(85,4) ^c	0,798

a=Mann-Whitney U test b=Independent Sample T-test c= Pearson ki-kare test

PV hastaları içinde yapılan değerlendirmede tromboz olan 43 hastada yaş ortalaması 61,9 ($\pm$ 12,4) , tromboz olmayan grupta yaş ortalaması 50,9 ($\pm$ 12,6) olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (**$p<0,001$**). Tablo 15’de diğer analiz sonuçlarıyla birlikte yer verilmiştir.

Tablo 15: PV hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Değişkenler	PV hastaları (n=104)	Tromboz var (n=44)	Tromboz yok (n=60)	p
Yaş(mean,±)	55,4±13,6	61,9±12,4 ^b	50,9±12,6 ^b	<0,001
WBC,medyan(IQR)	10,2(5,2)	11(6,6) ^a	10,7(5,3) ^a	0,540
HGB, medyan(IQR)	17,1(2,2)	17,4(1,2) ^a	16,9(2,7) ^a	0,887
LDH yüksekliği,n,%	44(59,5)	17(53,1) ^c	27(64,3) ^c	0,333
SM ,n,%	47(51,1)	18(50) ^c	29(51,8) ^c	0,867
Kemik iliği fibroz,n,%	64(81)	25(78,1) ^c	39(83) ^c	0,589

a=Mann-Whitney U test b=Independent Sample T-test c= Pearson ki-kare test

ET hastaları içinde trombozu olan 80 hastanın JAK2 pozitiflik sayısı 59 (%75,6),tromboz olmayan hastaların JAK2 pozitiflik sayısı 89 (%60,1) olup gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmiştir (**p=0,02**). ET hastaları içinde trombozu olan hastalarda plt sayısı medyan değeri 712 (IQR=465),tromboz olmayan hastaların plt sayısı medyan değeri 830 (IQR=424) olup gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmemiştir (p=0,062). Tablo 16’da diğer analiz sonuçlarıyla birlikte yer verilmiştir.

Tablo 16:ET hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Değişkenler	ET hastaları (n=230)	Tromboz var (n=80)	Tromboz yok (n=150)	P
Yaş,medyan(IQR)	58(25)	60(21) ^a	56,5(26) ^a	0,149
WBC,medyan(IQR)	10,3(5,2)	10,2(5,4) ^a	10,5(5,1) ^a	0,237
HGB (mean,±)	13,5±1,9	12,8±2,07 ^b	13,5±1,83 ^b	0,076
PLT,medyan (IQR)	770(453)	712(465) ^a	830(424) ^a	0,062
LDH yüksekliği,n,%	90(61,6)	29(58) ^c	61(63,5) ^c	0,513
SM ,n,%	86(41,1)	32(45,1) ^c	54(39,1) ^c	0,409
JAK-2,n,%	148(65,5)	59(75,6) ^c	89(60,1) ^c	0,02
Kemik iliği fibroz,n, %	163(84,5)	55(85,9) ^c	108(83,7) ^c	0,689

a=Mann-Whitney U test b=Independent Sample T-test c= Pearson ki-kare test

PMF hastaları içinde tromboz var olan ve olmayan gruplar arasında yaş,WBC sayısı,HGB düzeyi, PLT sayısı,LDH yüksekliği,splenomegali varlığı ve JAK 2 pozitifliği açısından hiçbir parametrede anlamlılık saptanmamıştır. Tablo 17’ de diğer analiz sonuçlarıyla birlikte yer verilmiştir.

Tablo 17:PMF hastaları içinde tromboz bulunan ve bulunmayan hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Değişkenler	PMF hastaları (n=29)	Tromboz var (n=6)	Tromboz yok (n=23)	P
Yaş,medyan(IQR)	59(21)	66(31) ^a	59(20) ^a	0,804
WBC,medyan(IQR)	10,8(10,5)	11,2(8,4) ^a	10,8(10,6) ^a	0,611
HGB (mean,±)	11,4±2,3	11,9(1,4) ^b	11,2(2,5) ^b	0,567
PLT (mean,±)	413,4±272	326,5±226,7 ^b	440,9±284,8 ^b	0,380
LDH yüksekliği,n,%	23(92)	5(83,3) ^c	18(94,7) ^c	0,369
SM ,n,%	25(92,6)	5(83,3) ^c	20(95,2) ^c	0,326
JAK-2,n,%	15(60)	4(80) ^c	11(55) ^c	0,615

a=Mann-Whitney U test b=Independent Sample T-test c= Pearson ki-kare test

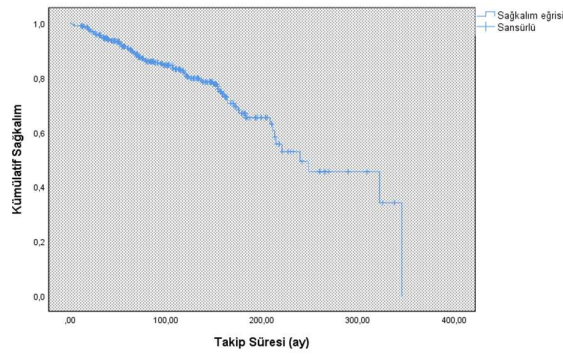
Tüm hastalara antiplatelet tedavi olarak asetilsalisilk asit tanı anında başlanmıştır. Sadece antiplatelet tedavi ile izlem tüm hastaların 42'si (%11,5), PV hastalarının 18'i (%17,3) , ET hastaların 23'ü (%10) ,PMF hastalarının ise sadece bir tanesidir (%3,4). Sitoredüktif tedavi olarak hidroksiüre verilen hastalar tüm hastaların %85,7'si , PV hastalarının %82,7 si ,ET hastalarının %86,5'u, PMF hastalarının ise %89,7'sinin oluşturmaktadır. Anagrelid tedavisi alan tüm hastaların %21,2 ' si, PV hastalarının %4,8 'i, ET hastalarının %31,3 'ü olarak analiz edilmiştir.Ruksolitinib tedavisi alan PMF hastalarının %51,7 'sini oluşturmaktadır.Tedavi izlem sürecinde toplamda dört hasta bir dönem danazol, toplamda altı hasta talidomid ve bir hasta da lenalidomid almıştır.İzlem sürecinde iki hasta EPO , bir hasta eltrombopag ve bir hasta oksimetalon tedavisi almıştır. Tablo 18'de verilen tedavilere yer verilmiştir.

Tablo 18:Tüm hastaların tedavi analizleri								
	MPN		PV		ET		PMF	
	n=363	%	n=104	%	n=230	%	n=29	%
Sitoredüktif Tedavi Alan								
<i>Hidroksiüre</i>	311	85,7	86	82,7	199	86,5	26	89,7
<i>Anagrelid</i>	77	21,2	5	4,8	72	31,3	0	0
<i>Peg-IFN alfa2a</i>	48	13,2	12	11,5	33	14,3	3	10,3
<i>Ruksolitinib</i>	49	13,5	11	10,6	23	10	15	51,7
<i>Danazol</i>	4	1,1	1	1	0	0	3	10,3
Talidomid	6	1,7	0	0	2	1	4	13,8
Lenalidomid	1		0		0		1	
EPO	2	0,6	0		0		2	
Eltrombopag	1		0		1		0	
Oksimetalon	1						1	
Sadece Antiplatelet tedavi	42	11,5	18	17,3	23	10	1	3,4
IPSET Risk skorlaması								
<i>Düşük</i>	82	23,7	11	12,1	63	27,5	8	30,8
<i>Orta</i>	51	14,7	9	9,9	38	16,6	4	15,4
<i>Yüksek</i>	213	61,6	71	78	128	55,9	14	53,8
IPSS Skorlaması								
<i>Düşük</i>							3	16,6
<i>Orta-1</i>							7	38,8
<i>Orta-2</i>							4	22,2
<i>Yüksek</i>							4	22,2

Eksik veriler çıkartıldığında hesaplanabilen hastalarda IPSET risk skorlamasına göre PV hastalarının %78 ‘i yüksek riskli , %9,9 orta riskli,%12,1 ‘i düşük riskli gruptadır. ET hastalarının ise %55,9 ‘ yüksek riskli, %16,6 ‘sı orta riskli, %27,5’i düşük riskli gruptadır. PMF hastalarının %53,8’i yüksek riskli, %15,4 ‘ü orta riskli gruptadır . IPSS risk skorlaması eksik veriler göz önüne alınarak hesaplanabilen PMF hastalarında %38,8’si orta-1 risk ,%22,2’si orta-2 risk, %22,2’si yüksek risk ve %16,6’sında düşük risk saptanmıştır.

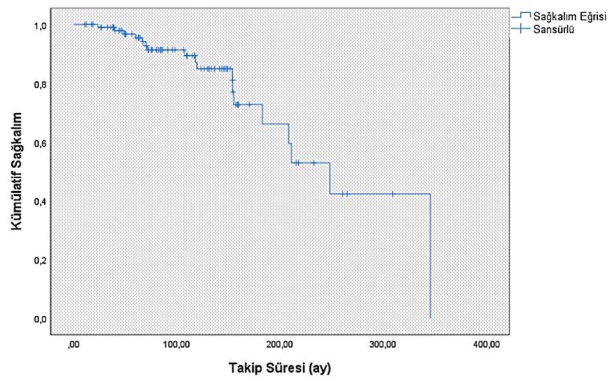
Tüm hastaların ortalanca genel sağkalım süresi (OS) 239,4 ay (min. 0,92-max. 345,4) olarak izlenmiştir. %78,2 hasta hayatta kalmıştır. 10 yıllık sağkalım %85,1 olarak saptanmıştır.

Şekil 4:Tüm hastaların genel sağkalımı



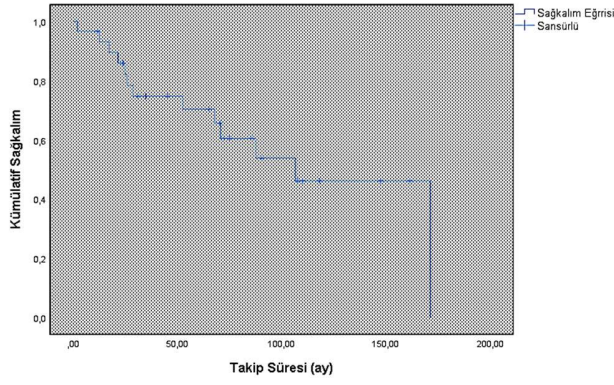
PV'li 104 hastanın ortalanca genel sağkalım süresi (OS) 248.2 ay (min.11-max.345.4) saptanmıştır. %82,7 oranında hasta hayatta kalmıştır.10 yıllık sağkalım %90,3 saptanmıştır.

Şekil 5:PV'li hastaların genel sağkalımı



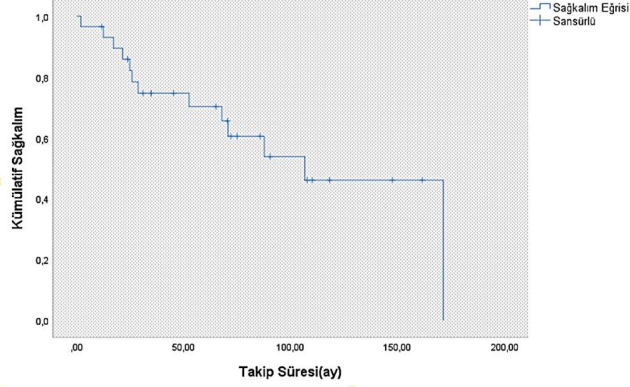
ET'li 230 hastanın ortalanca genel sağkalım süresi (OS) 322,5 ay (min.0,92-max.337,7) saptanmıştır. %79 oranında hasta hayatta kalmıştır. 10 yıllık sağkalım %86 saptanmıştır.

Şekil 6:ET'li hastaların genel sağkalımı



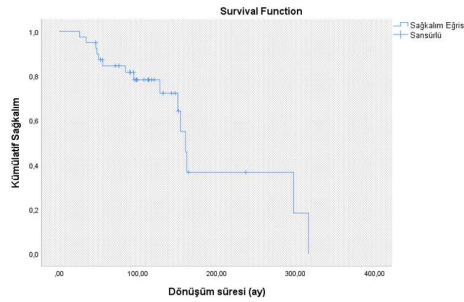
PMF'li 29 hastanın ortalanca genel sağkalım süresi (OS) 106,6 ay (min.1,9-max.171,1) saptanmıştır. % 55,2 oranında hasta hayatta kalmıştır. 10 yıllık sağkalım %58,6 saptanmıştır.

Şekil 7:PMF’li hastaların genel sağkalımı



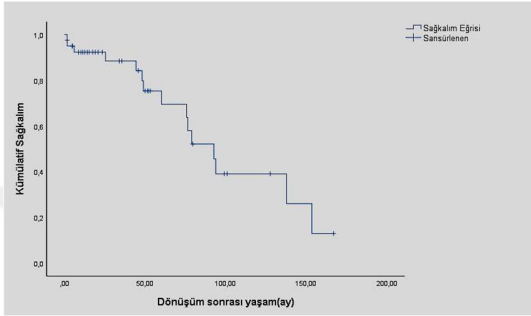
Başlangıçta miyelofibrozu olmayıp (n=275) bizde olan takip sürecinde kemik iliğinde miyelofibrozu bulguları saptanan hasta sayısı 40 (%14.5) saptanmıştı. Bu hastaların sekizi (%8) 97 PV hastası içinden klinik takibimiz sürecinde miyelofibroza dönüşmüştü. Kalan 32 hasta (%18) 178 ET hastası içinden klinik izlemde miyelofibroza dönüşen hastalardı (Tablo 19). Takibimizde başlangıçta miyelofibrozu olmayan hastaların ortalama dönüşüm süresi 160.4 ay saptanmıştı. ET hastalarının ortalama dönüşüm süresi 160.4 ay olup, PV hastalarının ortalama dönüşüm süresi 161.9 aydı.

Şekil 8: Takibimizde başlangıçta miyelofibrozu olmayan hastaların ortalama dönüşüm süresi



Takibimizde miyelofibroza ilerleyen hastaların dönüşüm sonrası ortalama sağkalımı (OS) 92,7 ay (min.71,6-max.113,7) saptanmıştı.

Şekil 9: Takibimizde miyelofibroze dönüşen hastaların dönüşüm sonrası ortalama sağkalımı



Tablo 19: Takibimizde myelofibroz oranları						
	Myelofibroz gelişen		Myelofibroz gelişmeyen		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
PV	8	8,2	89	91,8	97	100
ET	32	18	146	82	178	100

Tablo 20: Mutasyon analizlerinin cinsiyet dağılımı				
	JAK-2 pozitif n =249	CALR pozitif n=28	MPL pozitif n=7	TRİPLE NEGATİF pozitif n=28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kadın	106(%42,6)	13(%46,4)	7(%6,1)	16(%57,1)
Erkek	143(%57,4)	15(%53,5)	0(0)	12(%42,9)

CALR pozitif hastaların %53,5'i , JAK2 pozitif hastaların %57,4'ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Toplamda 363 hastamızın 6 tanesinde (%1,6) takibinde

lösemik transformasyon gelişmiştir. Tablo 25’de ET hastalarında CALR pozitif ve negatif hastaların demografik, labaratuvar ve klinik değişkenleri karşılaştırıldığında plt değeri CALR pozitif grupta daha yüksek saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır (p=0,058).CALR pozitif grupta beyaz küre düzeyi daha düşük saptansada istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,104)Tromboz öyküsü CALR pozitif grupta daha az sayıda görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır(p=0,799).

Tablo 21:ET hastaları içinde CALR pozitif ve negatif hastaların demografik,labaratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Değişkenler	ET hastaları (n=230)	CALR pozitif (n=25)	CALR negatif (n=42)	P
Yaş (mean,±)	49,5±15,1	51,6±14,9 ^b	48,2±15,2 ^b	0,368
WBC,medyan,(IQR)	10,9(5,8)	10,7(4,5) ^a	10,9(5) ^a	0,104
HGB(mean,±)	12,7(1,8)	13,5(1,5) ^b	13,1(1,9) ^b	0,446
PLT medyan,(IQR)	906(570)	989(637) ^a	828(551) ^a	0,058
LDH yüksekliği,n,%	34(77,3)	15(60) ^d	17(94,4) ^d	0,127
Tromboz öyküsü varlığı,n,%	17(25,8)	6(24) ^c	11(26,8) ^c	0,799

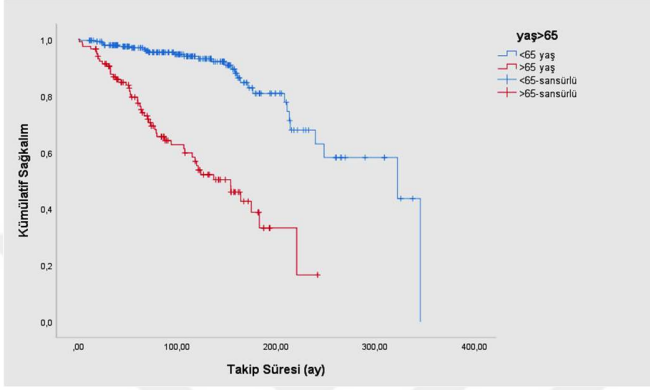
a=Mann-Whitney U test b=Independent Sample T-test c= Pearson ki-kare test d=Fisher’s ki- kare testi

MPL mutasyonu ile kaşıntı şikayeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,118).

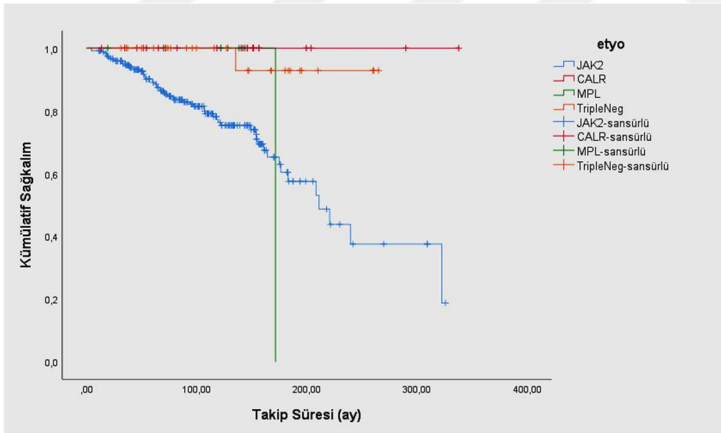
Tüm hastalar arasında >65 yaş olmanın ortalama sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. 65 yaş altı hastaların sağkalımı daha uzundu (**p<0,001**). JAK2, CALR, MPL mutasyon analizlerinin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. JAK2 mutasyon pozitifliği olanların

sağkalımı daha kısıydı ($p<0,001$). Tanı anında anemi varlığının sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Aneminin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterildi ($p<0,001$).

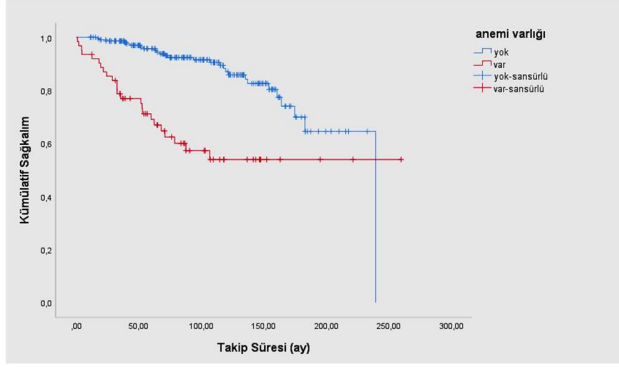
Şekil 10: >65 yaş üstü olmanın sağkalım üzerine etkisi



Şekil 11: Mutasyon analizlerinin sağkalım üzerine etkisi

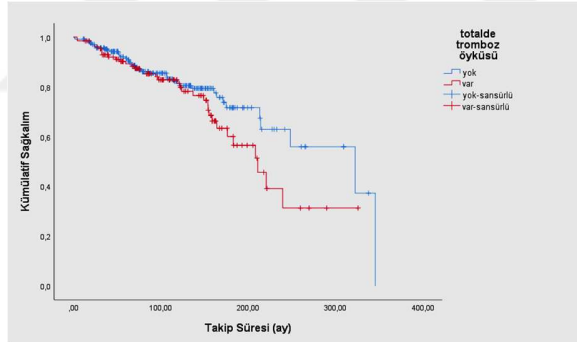


Şekil 12: Aneminin sağkalım üzerine etkisi

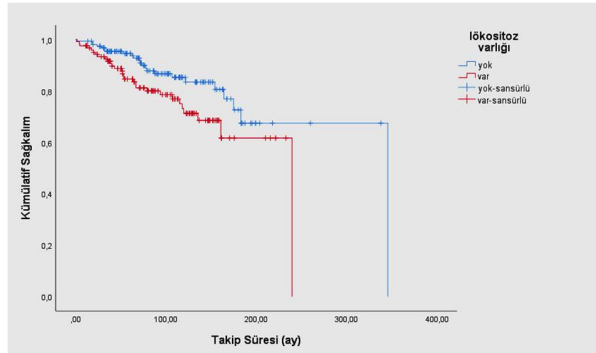


Tanı anında lökositöz varlığının sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Lökositöz varlığının sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu saptandı ($p=0,021$). Geçirilmiş tromboz öyküsü varlığının genel sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Sağkalım üzerine istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,143$).

Şekil 13: Tromboz öyküsünün sağkalım üzerine etkisi



Şekil 14: Lökositöz varlığının sağkalım üzerine etkisi



Geriye doğru çoklu regresyon analiziyle (Backward) ; prognostik değerlendirme için yaş >65 ,tromboz öyküsü, lökositoz varlığı,anemi varlığı ,mutasyon analizi farklılığı analize dahil edildi. Doğrusallık varsayımları, normal dağılımlı hatalar ve ilişkisiz hatalar kontrol edilerek yerine getirildi. Tüm modeller için beta ağırlıkları ve önem değerleri Tablo 22'de sunuldu. İki modelde anlamlı bulundu. Çoklu analizde yaş >65,tromboz öyküsü varlığının ve mutasyon analizi farklılığının prognoz üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptandı.

Tablo 22:Lineer regresyon analizine göre modeller arası farklılıklar				
	B	Std.er.	Beta	p
Model 1				
Yaş >65	-14,894	7,222	-,133	,040
Anemi varlığı	-15,454	8,361	-,117	,066
Lökositoz varlığı	-3,211	6,780	-,030	,636
Mutasyon analiz farklılığı	12,529	3,899	,215	,001
Tromboz öyküsü	18,321	7,133	,163	,011
Model 2				
Yaş >65	-14,841	7,209	-,133	,041
Anemi varlığı	-15,638	8,338	-,118	,062
Tromboz öyküsü	18,344	7,121	,163	,011
Mutasyon analiz farklılığı	12,929	3,800	,221	,001

5.TARTIŞMA

MPN grubu hastalıklarının insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Çalışmamızda ortalanca yaş 58 olup K/E oranı 0.84'tü. PV olgularımızın ortalanca yaşı 55 olup, K/E oranı 0.5'ti. Literatürde PV tanısındaki medyan yaş 61 ile 65 yaş arasında değişmektedir .²⁸¹ İnsidansının erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹¹ Çalışmamızda cinsiyet oranları paralellik gösterirken, medyan yaş daha düşüktü. ABD,

Avrupa ve Avustralya araştırmalarına göre ET tanısındaki medyan yaş 54 ile 73 arasında değişmektedir.²⁸¹ Bizim çalışmamızda ET hastalarının medyan yaşı 58 olup, kadın erkek oranı benzerdi (K:%51,3,E:%48,6). Medyan yaş literatür verilerine paralellik göstermekteydi. Yapılan çalışmaların bir kısmında 30 yaş civarındaki kadın hastalarda insidans artış gösterilmesine rağmen çalışmaların geneline bakıldığında cinsiyetler arasında fark olmadığı görülmüştür.²⁸² Literatürde PMF tanısındaki medyan yaş 65 ile 76 arasında değişmektedir.²⁸¹ EMBASE’de yayınlanmış kapsamlı literatür çalışmalarına göre erkeklerde (0,32-0,9/100.000) kadınlara göre (0,-0,7/100.000) yıllık insidans daha yüksek bulunmuştur.²⁸³ Bizim çalışmamızda medyan PMF yaşı 59 olup, erkeklerde daha sıklıkla (%55,1, %44,8). Çalışmamızdaki PMF hastaları literatüre göre kısmen daha genç yaşlardaydı. Genel tetkik amaçlı laboratuvar analizlerinin giderek artması ve hasta sayımızın az oluşu etken faktör olabilir.

JAK2 mutasyonu MPN’de rastlanan en sık mutasyondur. PV hastalarımızda JAK2 pozitiflik oranı %85,1’i. Yalnızca altı hastada exon 12 testi bakılabilmüş ve sadece iki tanesinde pozitiflik saptandı. JAK 2 pozitifliğimiz ET hastalarında %65,4, PMF tanılı hastalarda ise %60’tı. Ülkemizde 232 MPN hastasından yapılmış tek merkezli çalışmada JAK2 pozitiflik oranı PV ‘de %95 , ET’de %68 , PMF’de %77 saptanmıştır.²⁸⁴ Yine ülkemizde yapılmış 708 MPN hastasından oluşan çok merkezli çalışmada JAK2 mutasyonu PV hastalarında %75.1, ET hastalarında % 51.5, ve PMF hastalarında %50.4 saptanmış ; eksik veriler çıkartıldığında PV hastalarında JAK2 pozitiflik oranı %86 olarak rapor edilmiştir.⁹⁸ Literatüre göre PV’li tüm hastalar %96 oranında JAK2 mutasyonunu barındırır. %3’ü oranında da JAK2’nin ekson 12’sinde somatik aktive edici mutasyonlar gösterir. Ayrıca ET ve PMF’de de JAK2 sırasıyla %55 ve %65 mutasyon oranlarıyla oluşur.²⁷⁴ Çalışmamızda her JAK2 negatif hastamızdan exon 12 mutasyonu hastane koşulları sebebiyle çalışılamamış olması PV için JAK2 mutasyon oranı paralellik gösterse de kısmen düşük kalmış olabilir. ET hastalarımızda tanı anındaki medyan yaş, tanı anındaki tromboz ve kanama insidansı literatür bulguları ile uyumlu bulunmuştu.^{142,281,138,274} Ancak JAK2 pozitiflik oranı biraz daha yüksektir. Tanı anında kanama

tromboza göre daha nadirdi (%1,3). PMF hastalarımızda tanı anında tromboz insidansı , JAK2 mutasyon pozitifliği ve medyan yaş literatürle uyumluydu. ^{281,274,139,285} Tanı anında kanamayla teşhis alan hastamız yoktu. Birçok PMF hastasında, özellikle hastalığın daha ileri evrelerinde, sıklıkla transfüzyon bağımlı olan anemi derecesi vardır. Bu nedenle majör kanama atakları önceden var olan anemiye kötüleştirerek olumsuz sonuçları hızlandırarak ölümcül olabilir. ²²³ Bizim çalışmamızda 29 PMF hastamızın medyan yaşı genç , tanı anı medyan Hgb düzeyi 11,45 olup ; tanı anında IPSS'ye göre %46'sının orta-1 risk grubunda olmaları ve daha ileri evre olmamaları ayrıca hasta sayısı azlığı sebebiyle kanama bulgusuna rastlanmamış olabilir.

MayoClinic ABD (n=329) ve İtalya Floransa Üniversitesi'nden (n=274) dahil edilen PMF'li 603 hastada yapılan çalışmada 49 hastada (%8,1) MPL mutasyonu gösterilmiştir. Mayo Clinic grubundan katılan 329 hastadaki MPL pozitifliklerinin 18 hastasını (%72) W515L en yaygın mutasyon olarak oluşturmaktaydı. Dört hastada (%16) W515K, 25 hastada (%7,6) MPL exon 10 mutasyonu, bir hastada (%4) W515R ve 2 hastada (%8) yeni mutasyonlar(L513insandQ516-P518insAAAA) mevcuttu. ²⁸⁶ İran' da yapılmış olan çok merkezli 105 hasta içeren 15 tanesinin ET tanısı olduğu bilinen çalışmada %4,76'sında MPL (W515L/K) mutasyonu saptanmıştır. ²⁸⁷ Beş yıllık izlemde 172 hastalık retrospektif bir analizde 24 PMF hastası içerisinde %4,2 MPL pozitifliği görülmüştür. ²⁸⁸

Çin'de yapılmış olan 9 yıllık 178 ET hastasının retrospektif analizinde %40 CALR pozitifliği saptanmıştır. ²⁸⁹ Lin ve ark. 172 hastalık retrospektif bir analizde 68 ET hastasının %11,8' i CALR pozitifdir. ²⁸⁸ Yine Çin'de yapılmış tek merkezli 410 hastadan yapılmış retrospektif analizde 72 PMF hastasının sadece %7,7'sinde CALR mutasyonu pozitifdir. ²⁹⁰ CALR mutasyonları PV'de nadirdir, ancak PMF'li hastaların %25-35'inde ve ET'li hastaların %15-24'ünde meydana gelir. Ayrıca MPL mutasyonları ET hastalarının yaklaşık %4'ünde, PMF hastalarının %8'inde ve nadiren PV'de meydana gelir. ⁷⁵ Çalışmamızda 104 PV hastasında MPL ve CALR pozitifliği hiç saptanmadı. ET hastalarında üç hasta (%3,4) W515K pozitifliği, üç hastada (%3,4) da W515L pozitifliği saptanmıştı. PMF hastalarımızda ise sadece birinde W515K pozitifliği (%9) mevcuttu.

CALR mutasyonu ET li hastalar içinde %19,4 oranla en yüksek Tip2 pozitifliğinden oluşturmaktaydı. PMF’de CALR pozitifliği %33 ve %22,2 oranla en yüksek Tip1 pozitifliği görüldü. Özellikle MPL pozitiflik oranı PMF hastalarında literatürdeki bazı çalışmalarla paralellik gösterse çoğu çalışmaya göre yüksek oranda saptanmıştır. PMF hasta sayımızın azlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer analizler ise literatür ile paralellik göstermektedir.

Mayo Clinic ve İtalyan grubu tarafından 826 hasta ile yapılan bir çalışmada, medyan sağkalım oranları ET için yaklaşık 20 yıl, PV için 14 yıl ve PMF için 6 yıl olarak bildirilmiştir.¹⁰⁹ Doksan yedi PV hastasının sağkalım analizlerini içeren bir çalışmada PV için 10 yıllık sağkalım oranı %83 saptanmış olup aynı çalışmada 105 ET hastası için %84, 14 PMF hastası içinse %46 olduğu rapor edilmiştir.²⁹¹ Başka bir çalışmada da PV için %77 , ET için %83, PMF için %29 saptanmıştır. Dahil edilen tüm MPN hastalarında ise 10 yıllık sağkalım oranı %60 saptanmıştır.²⁹² Retrospektif olarak 111 MPN hastası içeren ülkemizde yapılmış çalışmada ortalama sağkalım süresi PV’li olgularda 21.3 ± 3.6 yıl (1-29 yıl), ET’li olgularda 12.7 ± 0.3 yıl (1-13 yıl) iken PMF’li olgularda 7.4 ± 1.5 yıl (0.5-12 yıl) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada cox regresyon analizi ile ileri yaşta ($p < 0.05$), anemisi olan olgularda ($p < 0.05$) ve erkek cinsiyette ($p > 0.05$) sağkalım daha kısa bulunmuştur. PMF’nin modern serilerde medyan sağkalım 4 ila 5.5 yıl arasında değişmektedir.²⁹³ Ülkemizde yapılmış retrospektif başka bir analizde 16 PMF hastasının medyan OS’si 70.3 (14.0-126.7) ay olarak belirlenmiştir.²⁹⁴ Bizim çalışmamızda ise PMF’nin 10 yıllık sağkalımı %58,6 olup; uzun olması hasta medyan yaşının genç olmasına, orta-1 risk grubunun çoğunluğu oluşturmamasına, tanı anı anemi varlığı, tromboz öyküsü gibi olumsuz faktörlerin düşük olmasına bağlanabilir. PV veya ET’li hastaların yaşam beklentisi esas olarak tromboz, kanama, myelofibroza veya lösemiye dönüşüm gibi hastalıkla ilgili komplikasyonlardan etkilenir.²⁹³ PV ve ET için 10 yıllık sağkalım analizleri literatürle benzer bulunmuştur.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalar MPN hastalarında sağkalımı etkileyen başlıca faktörleri; artan yaş (>65 yaş), lökositoz, venöz tromboz ve anormal karyotip olarak

tanımlanmıştır. (Tefferi A, 2013). PV üzerinde yapılan 1545 hastalı geniş bir çalışmada, ileri yaş (>67 yaş), lökositoz ($\geq 15 \times 10^9/L$), tromboz öyküsü ve anormal karyotip, sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.¹⁶³ ET ile ilgili olarak, 867 hastayı kapsayan IWGMRT çalışması, ileri yaş (>60 yaş), lökositoz ($\geq 11 \times 10^3/uL$) ve tromboz öyküsünün sağkalım için önemli olduğunu bulmuştur.²⁹⁵ Serimizde de tek değişkenli analizde tanı yaşı >65 olması , anemi varlığı (kadında Hgb<12 g/ dL erkekte Hgb<13 g/ dL), mutasyon analizinde JAK2V617F pozitifliğinin sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterildi (**p<0,001**). Lökositoz varlığı ($11 \times 10^3/uL$) sağkalım üzerine olumsuz etki gösterdi (**p=0,021**). Anormal karyotipte JAK2V617F pozitifliğinden sonra triple negatif mutasyonun olumsuz etkisi olduğu görüldü. CALR ve MPL analizi göreceli olarak daha az sayıda hastada çalışılabilirdi için takipte etkisini kaybetti. Tromboz öyküsünü varlığı log rank analizde sağkalım üzerine anlamlı fark gösterse de istatistiksel analizde anlamlı bulunmadı (p=0,143). Kademli lineer regresyonda backward yöntemine göre iki modelde yaş>65 (**p=0,041**), tromboz öyküsü (**p=0,011**), mutasyon analizi varlığı (**p=0,001**) sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü.

ET'de mutant CALR; genç yaş, erkek cinsiyet, daha yüksek trombosit sayısı, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha düşük lökosit sayısı ve daha düşük trombotik olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁵Yapılan bir çalışmada 402 ET hastasının 114 tanesinde CALR pozitif olup genç yaş, erkek cinsiyet, daha yüksek trombosit sayısı, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha düşük lökosit sayısı ve daha düşük trombotik olay ile ilişkisi saptanmıştır.²⁹⁶ Bizim serimizde ET hastalarımızdan 25 tanesinde CALR pozitif olup; %60 erkek hasta oranı ile literatüre uyum sağlamaktadır. CALR pozitif grupta plt düzeyi daha yüksek saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.CALR pozitif grupta beyaz küre düzeyi daha düşük saptansada istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.Tromboz öyküsü CALR pozitif grupta daha az sayıda görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.CALR mutasyonu değerlendirebildiğimiz hasta sayımızın az olması etken olabilir.

Literatüre göre MPL pozitif hastalar, diğer mutasyonlara kıyasla daha yüksek bir myelofibroza dönüşüm riskine sahiptir.¹⁰⁹ MPLW515 mutasyonu varlığı ve lökositoz olması da kaşıntı şikayeti ile korele edilmiştir.¹³⁶ Fakat bizim serimizde MPL mutasyonu ile kaşıntı şikayeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.(p=0,118) MPL pozitif hasta sayımızın azlığı sebebiyle de miyelofibroza dönüşüm arasında anlamlılık değerlendirilmemiştir.

Sekonder malignite insidansı literatürdeki çalışmalarda %8 ile %20 arasında bildirilmiştir.^{297,251} Bizim çalışmamızda %9,6 saptanarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Lösemik ve fibrotik transformasyon oranları tüm MPN'lerde sırasıyla %3.8-14.2 ve ET ve PV'de %10.3-12.5 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁹ Bizim serimizde lösemiye dönüşüm oranı %2 olup literatüre göre düşüktü. Altı hastanın hepsi AML'ye transforme oldu. Sadece bir hasta PMF olup diğerleri ET tanılıydı. ET tanılı sadece bir erkek hastada takibinde KLL tanısı aldığı saptandı. 10 yıllık sürede lösemik transformasyon geliştirme oranı PMF'de PV ve ET'ye göre yüksektir (%20 x %4 x %1).³² Serimizdeki beş ET hastası önce myelofibroza dönüşüp lösemik transformasyon geliştirdi. Oranlardaki farklılıklar verilerin retrospektif olup, izlemiden çıkmış hastalardan kaynaklanmış olabilir.

BCR-ABL negatif MPN'ler içinde JAK2, CALR, MPL sürücü genlerinin saptanmaması ET'li hastaların yaklaşık %10'unda , PMF'li hastaların %5-10'unda görülmekte olup triple negatif olarak tanımlanmaktadır.²⁹⁸ PMF tanılı 254 hasta içeren yapılmış başka bir çalışmada %8,7 oranda triple negatiflik saptanmıştır.²⁴⁶ Bizim serimizde ET'li hastalardaki triple negatiflik oranı çalışmalarla uyumluydu. PMF hastalarında triple negatif olmanın sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmekte olup, PMF hastalarımızın %14 'ünde saptanmış, sağkalım üzerine olumsuz etkisi JAK2'den sonraki sırada gösterilmiştir. Fakat serimizde CALR ve MPL mutasyon analizinin az sayıda hastada çalışılması sebebiyle triple negatife oranla sağkalım üzerine etkileri çok sağlıklı değerlendirilememiştir. PV hastalarında JAK2V617 exon 14 %96 ve exon 12 %3 pozitif olarak moleküler analiz edilir. Bir vaka örneğinde 67 yaşında erkek

bir hastada yapılan klinik ve labaratuvar analizler sonucu PV tanısı düşünülmüş olup mutasyon analizinde triple negatif saptanması üzerine Yeni Nesil Dizileme (NGS) kullanılarak mutasyonlar ve anormallikler için 38 gen analiz yapıldığında DNMT3A'da %23 alel yükü ile patojenik olarak saptanmıştır.²⁹⁹ PV hastalarının büyük çoğunluğunda JAK2 mutasyonları bulunmasına rağmen, JAK2'nin 12 veya 14. ekzonunda mutasyonu olmayan hastalarda “gerçek” PV tanısı konulması, bu fenotipe neden olan diğer mutasyonların araştırılmasını akıla getirmektedir. JAK2, CALR ve MPL'deki somatik mutasyonlar MPN ve PV'nin çoğunda bulunsun da, birçok hasta aynı zamanda DNA metilasyonunun (TET2, DNMT3A ve IDH1/2) veya kromatin yapısının (ASXL1 ve EZH2) epigenetik düzenleyicilerinde somatik mutasyonlar barındırır. Bu mutasyonlar, JAK2V617F'nin edinilmesinden önce veya sonra meydana gelir.³⁰⁰ DNMT3A, hastaların %7-10'ununda tespit edilir. TET2'den sonra MPN'de sıklıkla mutasyona uğramış genidir.^{301,302} Bizim serimizdeki triple negatif dört PV hastasının bir tanesinde exon 12 çalışılabilmiş ve negatif saptanmıştır. Dört hastada hastane imkanları dahilinde NGS paneli çalışılmadığı için ne yazıkki daha ayrıntılı analize ulaşılamamıştır.

MPN'lerde klinik süreçte myelofibroza dönüşüm, lösemik transformasyon gelişimi ve tromboz ile sonuçlanabilir. Bu süreci etkileyen kardiyovasküler riskler, anormal karyotip analizi, trombositoz varlığı, anemi varlığı, ileri yaş olmak gibi faktörler çokça çalışmada ele alınmış etkileri gözlemlenmiştir. Birden fazla faktör olmasına rağmen dönüşüm hızını etkilediği bildirilen en tutarlı faktör lökositoz $>15 \times 10^3$ /uL varlığıdır.³⁰³

Myelofibroza dönüşüm ET'de PV hastalarına göre çok daha az sıklıkta görülür ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan bir olaydır.^{303,304} Genel olarak, myelofibrotik transformasyona kadar geçen medyan süre, ET tanısından itibaren yaklaşık 7-16 yıldır.⁶³ İtalya'da yapılmış 605 ET hastası içeren çalışmada hastalar myelofibroza dönüşümde IWG-MRT kriterlerine göre değerlendirilmiş olup 17 hasta (%2,8) medyan 9 yıllık süreçte myelofibroza dönüşmüştür.³⁰⁵ Cervantes ve ark. yaptıkları 195 ET hastasını içeren bir çalışmada 13 hastada (%6,6) medyan 8 yıllık süreçte myelofibroz tesbit etmiştir. Hiçbir hastada konstitüsyonel semptom saptanmamış ve değerlendirilebilir hiçbir vakada kemik

iliğinde veya periferik kanda kromozom anormallikleri gösterilmemiştir.³⁰⁴ Passamonti ve ark. yapmış olduğu PV'li 647 hastadan oluşan bir kohortta, 68 hasta (%10,5) IWG-MRT kriterlerine göre medyan 13 yıllık sürede miyelofibroz gelişmiştir. Myelofibroz sonrası medyan sağkalım süresi 5,7 yıl olarak sonuçlanmıştır.³⁰³ PV ve ET hastalarında sağkalım üzerine prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada 15 yıllık myelofibroza dönüşüm riski 396 PV hastasında %6 , 435 PV hastasında ise %4 bulunmuştur.¹⁵² Bizim çalışmamızda başlangıçta myelofibrozu olmayan 275 hastadan 40'ı (%14,5) myelofibroza dönüşmüştür. Başlangıçta myelofibrozu olmayıp izlemde myelofibroz bulguları saptanan hasta oranı ET'li olgularda %18'di. ET hastaları içinde medyan 160,4 ay sürede hastalarımızın myelofibroza dönüştüğü analiz edildi. ET hastalarımızın myelofibroza dönüşüm sonrası medyan sağkalımı 92,7 ay olarak rapor edildi. Başlangıçta myelofibrozu olmayıp izlemde myelofibroz saptanma oranı PV'de ise %8,2 idi. PV hastaları içinde medyan 161,9 ay sürede hastalarımızın myelofibroza dönüştüğü analiz edildi. PV hastalarımızın myelofibroza dönüşüm sonrası medyan sağkalımı 48,9 ay olarak raporlandı. Bazı hastaların genç yaşta tanı alması genel olarak medyan sağkalım sürelerinin uzun olması myelofibroza dönüşüm süresini uzatmış olabilir. Ayrıca myelofibroza dönüşümde medyan sürenin uzun olması hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile myelofibroza dönüşümden şüphelenilse de hastaların kemik iliği biyopsisi olmayı reddetmesi ve ertelemesine bağlanabilir.

JAK2V617F'nin varlığı artan tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir¹⁵³. İleri yaş (60 yaş üstü) ve önceden geçirilmiş trombotik olaylar, ET hastalarında vasküler komplikasyonların oluşumunu öngörebilen iki bağımsız risk faktörüdür.^{306,307} ET'de tromboz için ortaya çıkan risk faktörü olarak tanı anındaki lökositozu bildiren yayınlar da mevcuttur.^{308,307} Passamonti ve ark.'ının Esansiyel trombositemide tromboz, myelofibroz ve lösemi için prognostik faktörleri değerlendirdikleri 605 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; lökositoz izlemde veya tanıda tromboz için risk faktörü olmayıp, 60 yaş üstü ($p<0,001$) ve tanı anında tromboz öyküsünün ($p=0,03$) tromboz üzerinde anlamlı etkisi gösterilmiştir.³⁰⁵ Bizim çalışmamızda tanı yaş medyan değeri ile tromboz gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,149$). Lökositoz ile tromboz arasında bir ilişki

saptanmadı ($p=0,237$). Lökositoz için üst limit $11 \cdot 10^3/uL$ alınmıştır. Antiplatelet tedavi kendi başına ET'de lökosit trombosit etkileşimlerini azaltabileceğinden ⁴⁶, bu tedavi çalışmamızdaki hastalarda ET'de trombozu azaltabilmiş olabilir. Bu çalışmadaki tüm hastalar antiplatelet tedavi almıştır. İki merkezli bir çalışmada ET'deki JAK2 mutasyonları ile arteriyel tromboz ilişkisi sınırda anlamlılık göstermiştir ($p=0,05$). Aynı çalışmada venöz tromboz ile sadece ET hastalarının analizinde ($n=502$) JAK2 mutasyonu açısından ($p<0,001$; OR 2,4, %95 CI 1.4-4.1) anlamlı ilişki saptanmıştır.¹⁵⁷ Bazı yazarlar JAK2 V617F ile tromboz arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir ancak bu bazı çalışmalarda doğrulanmamıştır.^{309,310} Farklı hasta seçimleri ve çalışma tasarımları bu farklılıklarda rol oynamış olabilir. ET tanılı 439 hastada yapılan çalışmada JAK2'nin trombozu öngörmede önemli bir rolü bulunamamış fakat bu durumun eksik veriler sebebiyle sadece 277 ET hastası üzerinde değerlendirilebildiği için çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmış olabileceği vurgulanmıştır. Mevcut çalışmadaki bulgular, ET'deki tromboz ile JAK2 V617F'in arasında bir ilişki olduğuna dair önceki raporların, mutasyon varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olan lökositozdan dolayı bir etki olabileceğini düşündürmektedir.³⁰⁷ Bizim çalışmamızda JAK2 mutasyonun tromboz üzerine etkisi anlamlı ($p=0,02$) fakat tromboz olmayan grup lehine sonuçlandı. Çalışmamızda tromboz olmayan grupta olan hastaların anamnezde belirtilmeyen tromboz öyküleri olabileceği düşünülerek bu şekilde sonuçlanmış olabileceği düşünülmüştür.

PV hastalarında tromboza eğilim yaratan risk faktörleri; sık flebotomi ihtiyacı, ileri yaş ve önceden tromboz öyküsüdür. Trombosit sayısındaki artış ,hematokrit düzeyi, artan tromboz riski ile ilişkilendirilmemiştir.³¹¹ ET'de artan tromboz olaylarında JAK2V617F mutasyonunun rolü üzerine birçok çalışma ve üç meta-analiz yayınlanmış olmasına rağmen, PV'de çok az veri mevcuttur.³¹² PV'de JAK2V617F mutasyonunun trombotik komplikasyonlarda çok önemli bir rol oynadığı kanıtlayan yayınlar vardır. PV'de kan pıhtılaşma aktivasyonunun patogenezi trombositlerin, eritrositlerin ve lökositlerin çeşitli anomalilerinin yanı sıra endotel hücrelerinin işlev bozukluğunu içeren çok faktörlü bir hadisedir. ³¹³ Fakat PV ile ilgili olarak, 338 PV hastasını içeren prospektif bir çalışmada JAK2mut allel yükü veya lökositoz ve tromboz arasındaki korelasyon anlamlı

bulunmamıştır. Aynı çalışmanın farklı değişkenleri içeren çok değişkenli analizinde (hemoglobin düzeyi, dalak büyüklüğü, lökositoz, JAK2 allel yükü, trombosit sayısı, önceki tromboz öyküsü) yalnızca ileri yaşın tromboz üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ($p=0.01$).³¹⁴ Bazı araştırmacılar, lökosit sayısının ve JAK2V617F alel yükünün PV'deki tromboembolik komplikasyonlar için önemli risk faktörleri olabileceğini bulmuşlardır, ancak bu parametrelerin risk tahmini ve yönetiminde nasıl dikkate alınacağı hala belirsizdir⁷. Bizim çalışmamızda PV hastalarında tromboz açısından yaş açısından medyan değer olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$).

PMF için yüksek JAK2V617F allel yükü, artmış tromboz ve kanama riski ile ilişkilendirilmiştir.³¹⁵ PMF'li hastalarda arteriyel ve venöz tromboz riski de PV ve ET'de gözlenenenden daha az derecede de olsa artmaktadır. Tanıdan sonraki ilk dört yıl içinde hastaların %12'sinde trombotik olay gelişir.²⁸⁵ Bizim çalışmamızda tromboz riskinde etkili JAK2 , lökositoz , yaş ve diğer faktörler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Bizim serimizde ET ve PV'li hastaların yaklaşık %56 ve %78'si risk sınıflamasına göre yüksek risk grubunda sınıflandırılmış olup, PV hastalarının %82,7' si ve ET hastalarının %90'ı siteoredüktif tedavi almıştır. PMF hastalarının IPSET'e göre %53,8'i yüksek riskli olup %93 'ü siteoredüktif tedavi almıştır. IPSS skorlamasına bakıldığında hastaların %38,8'si orta-1 risk grubunda gözüktse de eksik veriler sebebiyle sadece 18 hastada değerlendirme yapılabildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm hastalara verilen ilk basamak tedavi büyük oranda hidroksiüre olmuştur (%85,7). İntolerasyon veya direnç gelişmesi halinde ET hastalarında ikinci tercih anagrelid, PV hastalarında ise Peg-IFNalfa 2'dir. Ruksolitinib PMF'de ikinci tercihtir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-BCR-ABL negatif MPN olgularının İzmir ve çevresindeki genel demografik özellikleri diğer çalışmalar ile benzerdi.

2-Hastalarda literatür çalışmalarına benzer oranda JAK2V617F mutasyonu izlendi.

3-İleri yaştan tromboembolik olay riskini artırdığı görüldü. JAK2V617F mutasyonun çalışmamızda tromboz olmayan grupta anlamlı yüksek çıkmış olması retrospektif analiz sebebiyle tromboz öykülerinin kayıp verilerine bağlandı.

4- Çalışmamızda en sık kullanılan sitoredüktif tedavi hidroksiüre idi.Bütün hastalar aspirin almaktaydı.

5-İstatiksel olarak değerli olan çoklu regresyon analizinde >65 yaş, tromboz öyküsü varlığı ve mutasyon analizi farklılığının sağkalım üzerinde prognostik öneminin olduğu görüldü.

6-CALR pozitif ET hastalarının daha çok erkek cinsiyette görüldüğü literatürle uyumlu bulundu. İstatiksel olarak anlamlı çıkmasada CALR pozitif grupta daha düşük lökosit değerleri, daha yüksek trombosit sayısı ve daha düşük tromboz öyküsü olduğu görüldü.

7-Bütün hastaların içinde hayatları boyunca tromboz öyküsü %35,8 hastada mevcuttu. Tüm hastalarda %25,3 arteriyel tromboz, %11,5 venöz tromboz mevcuttu.

KAYNAKÇA

Pathol Anat l Virchows 18798:475–4

1. Dameshek W. Miyeloproliferatif sendromlar üzerine bazı spekülasyonlar [editorial]. *Kan.* 1951;6(4):372-375. Accessed November 20, 2021.
2. Baikie AG CBWBK et al. A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. :1165-1166.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *American Journal of Hematology.* 2016;91(1):50-58.
4. Aruch D MJ. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol* . Published online 2016:150-160.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
6. Swerdlow SH. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. : *International Agency for Research on Cancer.* Published online 2017.
7. Büyükaşık Y, Ali R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: Diagnosis, clinical course, and current management. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2018;48(4):698-710.
8. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Lösemi* . 2013;27:1874-1881.
9. Berlin NI. Polisitemilerin teşhisi ve sınıflandırılması. *Semin Hematol* . 1975;12:339.
10. up to date. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polycythemia-vera?search=polisitemia%20vera&source=search_result&selecte.
11. Anía BJ SVSJ et al. Minnesota sakinleri arasında polisitemi vera insidansındaki eğilimler. *Ben J Hematol.* Published online 1994:47-89.
12. Johansson P. Polisitemi vera ve esansiyel trombositemi miyeloproliferatif bozuklukların epidemiyolojisi. *Semin Tromb Hemost.* 2006;32:171.
13. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2017;377:895-896.
14. Thiele J, Kvasnicka H.M, Muehlhausen K, Walter S, Zankovich R, Diehl V. Polycythemia rubra vera versus secondary polycythemias. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. *Pathol Res Pract.* 2001;197:77-84.

15. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P et al. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the “early” prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:336-342.
16. Pratt JJ, Khalid SK. Non-anaemic iron deficiency—a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016;96:618-628.
17. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118:3222-3227.
18. Verdon F, Burnan B, Stubi CLF, Bonard C, Graff M, Michaud A et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326:1124.
19. Beutler E, Larsh S.E., Gurney C.W. Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med*. 1960;52:378-394.
20. Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, Hutchison R.E, Mohi M.G. Conditional expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood*. 2010;115:3589-3597.
21. Lu X, Huang L, Lodish H. Dimerization by a cytokine receptor is necessary for constitutive activation of JAK2V617F. *J Biol Chem*. 2008;283:5258-5266.
22. Rampal R, Al Sharrouf F, Abdel Wahab O, Patel P.J, Brunel P.J, Mermel H.C et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014;123:123-133.
23. Baxter E.J, Scott M.L, Campbell P.J, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-1061.
24. Kralovics R, Passamonti F, Buser S.A, Teo S.S, Tiedt R, Passweg R.J et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352:1779-1790.
25. James C, Ugo V, Couedic L.P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-1148.
26. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol*. 2011;86:668-676.
27. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda R, Green A, Girodon F et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 2011;117:2813-2816.

28. Lasho TL PATA. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1189-1190.
29. Broseus J, Park J, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood*. 2014;124(26):3964-3966.
30. Wendling F, Varlet P, Charon M, Tambourin P. MPLV: a retrovirus complex inducing an acute myeloproliferative leukemic disorder in adult mice. *Virology*. 1986;149(2):242-246.
31. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Current Treatment Options in Oncology*. 2018;19(2). doi:10.1007/s11864-018-0529-x
32. Mannelli F. Acute myeloid leukemia evolving from myeloproliferative neoplasms: Many sides of a challenging disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3):1-13. doi:10.3390/jcm10030436
33. Chaligné R, James C, Tonetti C, et al. Evidence for MPL W515L/K mutations in hematopoietic stem cells in primitive myelofibrosis. Published online 2007. doi:10.1182/blood-2007
34. Li B, Mascarenhas JO, Rampal RK. Leukemic Transformation of Myeloproliferative Neoplasms: Therapeutic and Genomic Considerations. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13(6):588-595.
35. Cervantes F; Tassies D; Salgado C; Rovira M; Pereira A; Rozman C. Actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. Disorders. *Acta Haematol*. Published online 1991:124-127.
36. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444.
37. Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? *Leukemia Research*. 2013;37(2):214-220. doi:10.1016/j.leukres.2012.10.020
38. Hasselbalch HC, Thomassen M, Riley CH, et al. Whole blood transcriptional profiling reveals deregulation of oxidative and antioxidative defence genes in myelofibrosis and related neoplasms. Potential implications of downregulation of Nrf2 for genomic instability and disease progression. *PLoS ONE*. 2014;9(11).
39. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zylicz Z. Paraneoplastic itch: An expert position statement from the special interest group (SIG) of the international forum on the study of itch (IFSI). *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(3):261-265.
40. Parnes A, Ravi A. Polycythemia and Thrombocytosis. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2016;43(4):589-605.

41. Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: Risk assessment and risk-guided management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(7):1215-1227.
42. Italiano G, Policitemia S. *Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years.*; 1995.
43. Lison A, Oliterno RM, Avid WD, Ankins H, Erry J, Pivak LS. *The New England Journal of Medicine IMPAIRED EXPRESSION OF THE THROMBOPOIETIN RECEPTOR BY PLATELETS FROM PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA A BSTRACT Background The Cause of Polycythemia Vera*. Vol 26.; 1998.
44. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*. 2005;128(3):275-290.
45. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. Published online 2005.
46. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. *Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera.*; 2004.
47. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, et al. Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):434-437.
48. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2005;129(4):553-560.
49. Jerry L.Spivak. How I treat polycythemia vera | Elsevier Enhanced Reader. Blood. Published 2019. Accessed November 27, 2021
50. Szepietowski JC. *Acta Dermato-Venereologica*. Published online 2018.
51. Landolfi R, Leonardo •, Gennaro D, et al. IM-ORIGINAL Polycythemia vera: gender-related phenotypic differences. *Intern Emerg Med*. 2011;12:509-512.
52. Stein BL, Rademaker A, Spivak JL, Moliterno AR. Gender and Vascular Complications in the JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Article ID*. 2011;2011.
53. BY ROE E. WELLS JR t AEWM. INFLUENCE OF FLOW PROPERTIES OF BLOOD UPON VISCOSITYHEMATOCRIT RELATIONSHIPS *. *Journal of Clinical Investigation*. 1962;41.
54. Vannucchi M.A, Kiladjian J.J, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. Published online 2015:426-435.

55. Bessman JD. Microcytic Polycythemia Frequency of Nonthalassemic Causes. Published online 2015. Accessed December 2, 2021.
56. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. Published online 2008.
57. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: What Do We Know?
58. Azzato EM, Bagg A. Molecular genetic evaluation of myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37(S1):61-71.
59. Murphy S. Polycythemia vera. Disease-a-Month. Published 1992. Accessed December 2, 2021.
60. Prchal JF, Adamson JW, Murphy S, Steinmann L, Fialkow PJ. Polycythemia Vera THE IN VITRO RESPONSE OF NORMAL AND ABNORMAL STEM CELL LINES TO ERYTHROPOIETIN. *The Journal of Clinical Investigation*. 1978; (61):1044-1047
61. Schulman JC Z. Regulation of erythropoiesis in polycythemia vera, in Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI(eds). *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders Philadelphia, PA, Saunders*. Published online 1995.
62. Adamson JW, Singer JW, Catalano P, et al. Polycythemia Vera FURTHER IN VITRO STUDIES OF HEMATOPOIETIC REGULATION. *The American Society for Clinical Investigation*. 1980;(66);1363-1368
63. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer Journal*. 2015;5:366.
64. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, et al. Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *Am J Hematol*. 2015;90:434-437.
65. Barraco D. et al. Cytogenetic findings in WHO-defined polycythaemia vera and their prognostic relevance. *BrJHaematol* 2017 (in press). Published online 2017.
66. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica*. 2017;102(9):1511-1518.
67. Barosi G, MRTJCF, CPVS 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,oi:101038/sj.leu2404914;published online. Published online 2007:437-438.

68. Al Assaf C, van Obbergh F, Billiet J, et al. Analysis of phenotype and outcome in essential thrombocythemia with CALR or JAK2 mutations. *Haematologica*. 2015;100(7):893-897.
69. Gowin K, Coakley M, Kosiorek H, Mesa R. Discrepancies of applying primary myelofibrosis prognostic scores for patients with post polycythemia vera/essential thrombocytosis myelofibrosis. *Haematologica*. 2016;101(10):e405-e406.
70. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-2731.
71. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Published online 2016.
72. Hidalgo López JE, Carballo Zalate A, Verstovsek S, Wang S, Hu S, Li S, Xu J, Zuo W, Tang Z, Yin C et al. Bone marrow findings in blast phase of polycythemia vera. *Annals of Hematology*, 97(3), 425–434 | 10.1007/s00277-017-3211-7. *Ann Hematol* . Published 2018. Accessed December 2, 2021.
73. Gawel WB, Helbig G, Boral K, Kyrz-Krzemień S. Acute Lymphoblastic Leukemia Transformation in Polycythemia Vera: A Rare Phenomenon. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2016;32:62-65.
74. Kennedy J.A, Atenafu G.E, Messner A.H, Craddock K, Brandwein J, Hipton J et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. Published online 2013:2725-2733.
75. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Published online 2020.
76. Michiels J.J, Bernaman Z, Schroyens W, Koudstaal P, Lindemans J, Neumann H.A et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 17. Published online 2006:528-544.
77. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood*. 2012;119(15):3595-3603. doi:10.1182/blood-2011-06-359224
78. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881.

79. Barbui T, Rgen Thiele J, Passamonti F, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. Published online 2012.
80. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018;8:3.
81. Chievitz E& TT. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand* 172. Published online 1962:513-523.
82. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera A bs t r ac t. *N Engl J Med*. 2012;368:22-33.
83. Michiels J.J, Bernaman Z, Schroyens W et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-544.
84. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis On behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology.
85. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29:761-770.
86. Editor C, Tefferi A, Barbui T. CME Information: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management.
87. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, 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):1363-1369.
88. Hernández-Boluda JC, Alvarez Larran A, Gomez M, Angona A, Paula A, Bellosillo B et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* . 2011;152:81-88.
89. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *British Journal of Haematology*. 2016;172:786-793.
90. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera A BS TR AC T. *N Engl J Med*. 2015;372:426-461.

91. Maria Vannucchi A, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol*. 2017;96:1113-1120.
92. Landolfi R, di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109:2446-2452.
93. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-5859.
94. Landolfi R, Leonardo •, Gennaro D, et al. IM-ORIGINAL Polycythemia vera: gender-related phenotypic differences.
95. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai Kutti S, Andreasson B. The impact of peripheral blood values and bonemarrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2011;86:148-155.
96. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan M, Peterson P, Berk PD, Wasserman Lr. A Polycythemia Vera Study Group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997;34:17-23.
97. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe R, Pabinger I, Bergmann F, Petrides E.P, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol*. 2014;93:1953-1963.
98. Soyer N, Haznedaroğlu İC, Cömert M, et al. Kronik miyeloproliferatif neoplazi tanılı türk hastaların geriye dönük ve çok merkezli analizi. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34(1):27-33.
99. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, et al. *Gastroduodenal Lesions in Polycythaemia Vera: Frequency and Role of Helicobacter Pylori*.
100. Popat U, FALE et al. High levels of circulating CD34 cells, dacrocytes, clonal hematopoiesis, and JAK2 mutation differentiate myelofibrosis with myeloid metaplasia from secondary myelofibrosis associated with pulmonary hypertension. *Blood* 2006;107(9). Published online 2006:3486-3488.
101. Diehn F, Tefferi A. *Pruritus in Polycythaemia Vera: Prevalence, Laboratory Correlates and Management*. Vol 115.; 2001.
102. Tefferi A FR. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 99. Published online 2002:2627.

103. Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. REVIEW JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia*. Published online 2011.
104. Quintás A, Quintás-Cardama Q, Abdel-Wahab O, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 122. Published online 2013:893-901.
105. Wright CA TA. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 66. Published online 2001:152-159.
106. Costa V, Canver MC, Harris RM, Rand JH, Greenblatt MB, Matthew Greenblatt CB. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol* 95. Published online 2020:E114-E117.
107. Wasserman LR GH. Surgery in polycythemia vera. *N Engl J Med* . 1963;269:1226-1230.
108. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. Published online 2008.
109. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-2513.
110. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Reviews*. 2020;42.
111. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Clark Hoagland H. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(1):22-28.
112. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* . 2004;350:1211-1219.
113. List AF AADDS. Myelodysplastic syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology 11 th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins*. Published online 2004:2207-2234.
114. Joa~ J, Forjaz J, Lacerda DE, Oliveira SN, Ferro JM. Chronic myeloproliferative diseases. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;120:1073-1081.
115. Casadevall N, Vainchenker W, Lacombe C, et al. *Erythroid Progenitors in Polycythemia Vera: Demonstration of Their Hypersensitivity to Erythropoietin Using Serum Free Cultures*. Vol 59. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/59/2/447/586696/447.pdf>
116. Dai CH, Krantz SB, Means RT, Hom ST, Gilbert HS. *Polycythemia Vera Blood Burst-Forming Units-Erythroid Are Hypersensitive to Interleukin-3*.

117. Kobayashi S, Teramura M, Hoshino S, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H. *Circulating Megakaryocyte Progenitors in Myeloproliferative Disorders Are Hypersensitive to Interleukin-3*. Vol 83.; 1993.
118. Kawasaki H, Nakano T, Kohdera U, Kobayashi Y. *Hypersensitivity of Megakaryocyte Progenitors to Thrombopoietin in Essential Thrombocythemia*. Vol 68.; 2001.
119. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;108(7):2435-2437.
120. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *National Health Service Trust*. 2007;356:459-468.
121. Olthof SG, Fatrai S, Drayer AL, Tyl MR, Vellenga E, Schuringa JJ. Downregulation of Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) in CD34 Cells Promotes Megakaryocytic Development, Whereas Activation of STAT5 Drives Erythropoiesis. 2008;26:1732-1742.
122. Beer PA, Green AR. *Pathogenesis and Management of Essential Thrombocythemia*.; 2009. http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2009/1/621/645646/621_628ash.pdf
123. Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, et al. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2006;108:346-352.
124. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112(6):2199-2204.
125. Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. Published online 2008.
126. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood*. 2006;107(5):1864-1871.
127. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;112(3):844-847.
128. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-149.

129. Guglielmelli P, PABG et al: Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl W515L/K mutation. *Br J Haematol*. 2007;137:244-247.
130. Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, Gold LI, Opas M. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochemical Journal*. 2009;417(3):651-666.
131. Jang MA, Choi CW. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2020;35:1-11.
132. Neoplasms M, Rumi E, Cazzola M. Review Series Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Published online 2017.
133. Mudireddy M, Barraco D, Hanson CA, Pardanani A, Gangat N, Tefferi | Ayalew. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2017;92:454-459.
134. Geyer H, Mesa RA. Assessing disease burden in patients with classic MPNs. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2014;27(2):107-119.
135. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica*. 2009;94(11):1537-1545.
136. Vaa BE, Wolanskyj AP, Roeker L, et al. Pruritus in primary myelofibrosis: Clinical and laboratory correlates.
137. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1356-1363.
138. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: Prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007;33(4):313-320.
139. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778-782.
140. Brière JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:3:10-17.
141. Ergio S, Ortelazzo C, Uido G, et al. *HYDROXYUREA FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND A HIGH RISK OF THROMBOSIS*; 1995.
142. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. *Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia*. Vol 353.; 2005.

143. Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladjian JJ, Brière J. Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leukemia and Lymphoma*. 1996;22(SUPPL. 1):149-160.
144. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: Contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(11):627-637.
145. Kvasnicka HM, Thiele J. Classification of Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Disorders-Morphology as the Yardstick of Classification. *Pathobiology*. 2007;74:63-71.
146. Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman J. Bone marrow histopathology in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders: A forgotten pearl. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2006;19(3):413-437.
147. Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, Zankovich R, Diehl V. Follow-up Examinations Including Sequential Bone Marrow Biopsies in Essential Thrombocythemia (ET): A Retrospective Clinicopathological Study of 120 Patients. *J Hematol*. 2002;70:283-291.
148. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia and Lymphoma*. 1996;22(SUPPL. 1):71-78.
149. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(2):15.
150. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Corths MT. *Life Expectancy of Patients With Chronic Nonleukemic Myeloproliferative Disorders.*; 1991.
151. Huang J, Li CY, Mesa RA, et al. Risk Factors for Leukemic Transformation in Patients With Primary Myelofibrosis.
152. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *American Journal of Medicine*. 2004;117(10):755-761.
153. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: A international study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3179-3184.
154. Barosi G, Mesa R, Thiele J, Cervantes F, Campbell P, Verstovsek S 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;22:437-438.

155. Lasho T.L, Finke C, Tischer A, Pardanani A, Tefferi A. Mayo CALR mutation type classification guide using alpha helix propensity. *Am J Hematol*. 2018;93:128-129.
156. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Published online 2012.
157. Guglielmelli P, GNCG et al. Mutations and Thrombosis in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Mayo-Careggi Alliance Study. *ASH meeting 2018, abstract 3040*. Published online 2018.
158. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123:1552-1555.
159. Rumi E, PDFVKTHAMJ et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-1551.
160. Gangat N, Wassie EA, Lasho TL, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia: Prognostic interaction with age and thrombosis history. *European Journal of Haematology*. 2015;94(1):31-36.
161. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial Key Points. Published online 2013.
162. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, Bucelli C, Fabris S, Cortelezzi A. Anagrelide and Mutational Status in Essential Thrombocythemia. *BioDrugs*. 2016;30(3):219-223.
163. Tefferi A et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874-1881.
164. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-544.
165. Godfrey AL, Campbell PJ, Maclean C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol*. 2018;36:3361-3369.
166. Rumi E, Cazzola M. How I Treat How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. Published online 2016.

167. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069.
168. Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Review of Hematology*. 2019;12(3):159-171.
169. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *J Clin Oncol*. 2009;27:5418-5424.
170. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-3072.
171. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon α -2a. *Blood*. 2006;108(6):2037-2040.
172. Verger E, Cassinat B, Aur' A, et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. Published online 2015.
173. Yacoub A MJKH et al. Pegylated interferonalfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resis-tant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134:1498-1509.
174. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the.
175. de Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: Incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372-380.
176. Hernandez-Gea V DGALFRPSRGPI. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. Published 2019. Accessed December 28, 2021.
177. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120:4921-4928.
178. Chait Y CBCHD et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2005;129:553-560.

179. Roques M, Park J.H, Minello A, Bastie J.N, Girodon F. Detection of the CALR mutation in the diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2015;169:601-603.
180. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy: Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol*. 2009;84:629-630.
181. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2003;17(5):1211-1226.
182. Hoffman R, Rondelli D, Mesa RA, Vannucchi AM. *Biology and Treatment of Primary Myelofibrosis Myeloproliferative Disorders*.
183. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. *Population-Based Incidence and Survival Figures in Essential Thrombocythemia and Agnogenic Myeloid Metaplasia: An Olmsted County Study, 1976-1995*. Vol 61.; 1999.
184. Visani G, Petti M, Ricci P, et al. *Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia: Clinical and Haematological Parameters Predicting Survival in a Series of 133 Patients*. Vol 75.; 1990.
185. Bonduel M, Sciuccati G, Torres AF, Pierini AN, Gallo G. *Familial Idiopathic Myelofibrosis and Multiple Hemangiomas*. Vol 59.; 1998.
186. Mallouh AA, Rahman Sa'di A. *Agnogenic Myeloid Metaplasia in Children*.; 1992.
187. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms A Contemporary Review. *JAMA Oncol*. 2015;1:97-105.
188. Hobbs GS, Rampal RK. Clinical and molecular genetic characterization of myelofibrosis. *Current Opinion in Hematology*. 2015;22(2):177-183.
189. Reeder TL, Bailey RJ, Dewald GW, Tefferi A. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(5):1981-1983.
190. Verstovsek S, Manshouri T, Pilling D, Bueso-Ramos C, Newberry K, Prijic S et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med*. 2016;213(9):1723-1740.
191. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Chronic myelomonocytic leukemia. World Health Organization Classification of Tumours – Pathology & Genetics: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *IARC Press; Lyon*. Published online 2001:49-52.
192. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Chronic myelomonocytic leukemia. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. *IARC Press; Lyon*. Published online 2017:82-86.

193. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of Cell Science*. 2004;117:1281-1283.
194. Schmitt A, Jouault H, Guichard J, Wendling F, Drouin A, Cramer EM. *Pathologic Interaction between Megakaryocytes and Polymorphonuclear Leukocytes in Myelofibrosis*.; 2000.
195. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8520-8530.
196. Mudireddy M, Shah S, Lasho T, Barraco D, Hanson C.A, Ketterling R.P et al. *Prefibrotic versus Overtly fibrotic Primary Myelofibrosis: Clinical, Cytogenetic, Molecular And prognostic Comparisons*.; 2017.
197. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis Key Points. Published online 2017.
198. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Rumi E, Rosti V, Delaini F et al. The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2016;91:E454-E455.
199. Barosi G, Mesa R.A, Thiele J, Cervantes F, Campbell P.J, Verstovsek S et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Work-ing Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22:437-438.
200. Tefferi A, Saeed L, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Gangat N. Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Nature Publishing Group*. 2017;31.
201. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861-1869.
202. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv*. 2016;1:105-111.
203. Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Szuber N et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2018;2:370-380.
204. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, Begna KH, Patnaik MM, Hanson CA et al. Chronic myeloproliferative neoplasms Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*. 2018;32:1200-1210.

205. Song J, Hussaini M, Zhang H, Shao H, Qin D, Zhang X et al. Comparison of the Mutational Profiles of Primary Myelofibrosis, Polycythemia Vera, and Essential Thrombocythosis. *Am J Clin Pathol*. 2017;147:444-452.
206. Langabeer SE. Chasing down the triple-negative myeloproliferative neoplasms: Implications for molecular diagnostics. *JAKSTAT*. 2016;5(2-4):e1248011.
207. Pettit K, Kandarpa M, Robinson D, Wu YM, Chinnaiyan A, Talpaz. Genomic Landscape and Clinical Features of Triple-Negative Myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018AD;18:268.
208. Plo I. p53 at the crossroads of MPN treatment. *Blood*. 2014;124(5)(10):668-669.
209. Arranz L, Sánchez-Aguilera A, Martín-Pérez D, Isern J, Langa X, Tzankov A et al. Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms. *Nature*. 2014;512(1):78-81.
210. Neoplasms M, Vainchenker W, Kralovics R. Review Series Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Published online 2017.
211. Bock O, Neuse J, Hussein K, Brakensiek K, Buesche G, Buhr T et al. Aberrant collagenase expression in chronic idiopathic myelofibrosis is related to the stage of disease but not to the JAK2 mutation status. *American Journal of Pathology*. 2006;169(2):471-481.
212. Dong M, Blobe GC. Role of transforming growth factor-beta in hematologic malignancies. *Blood*. 2006;107:4589-4596.
213. Chagraoui H, Komura E, Tulliez M, Giraudier S, Vainchenker W, Wendung F. Prominent role of TGF- β 1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. *Blood*. 2002;100(10):3495-3503.
214. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review.
215. Lu X, Levine R, Tong W, Wernig G, Pikman Y, Zarnegar S et al. *Expression of a Homodimeric Type I Cytokine Receptor Is Required for JAK2V617F-Mediated Transformation.*; 2005.
216. Cazzola M. Mutant calreticulin: when a chaperone becomes intrusive. Published online 2016. *Inside Blood*, 2016, 127(10);1307-1317-1325
217. Vainchenker W CSPI. Recent advances in understanding myelofibrosis and essential thrombocythemia. *F1000Res*. 2016;5.
218. Zahr AA, Salama ME, Carreaau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica*. 2016;101(6):660-671.

219. Zhou A, Oh ST. Prognostication in MF: From CBC to cytogenetics to molecular markers. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2014;27(2):155-164.
220. Hussein K, van Dyke DL, Tefferi A. Conventional cytogenetics in myelofibrosis: literature review and discussion. *European Journal of Haematology*. 2009;82:329-338.
221. Yalew A, Efferi T. *Review Articles Medical Progress MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA*. Vol 342.; 2000.
222. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, 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*. 2011;29(4):392-397.
223. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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):2895-2901.
224. Mesa RA, Schwager S, Radia D, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia Research*. 2009;33(9):1199-1203.
225. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The Burden of Fatigue and Quality of Life in Myeloproliferative Disorders (MPDs) An International Internet-Based Survey of 1179 MPD Patients. *Cancer* . 2007;109:68-76.
226. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management.
227. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, et al. *Splenectomy and Risk of Blast Transformation in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia*.; 1998.
228. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. *Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia in Young Individuals: Disease Characteristics, Prognostic Factors and Identification of Risk Groups*.
229. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001;120(3):801-808.
230. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(1):25-33.
231. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(4):599-610.

232. Barbui T TJPFREBERM et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3179-3184.
233. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol.* 2010;85:62-69.
234. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia.* 2018;32:1189-1199.
235. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera.
236. Barbui T TJPF et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3179-3184.
237. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, et al. *Diagnostic and Clinical Relevance of the Number of Circulating CD34 Cells in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia.*; 2001.
238. Raya JM, Moreno MS, Acevedo A, Ferrandez A, Fraga M, Garcia JF et al. Pathology reporting of bone marrow biopsy in myelofibrosis; application of the Delphi consensus process to the development of a standardised diagnostic report. *J Clin Pathol.* 2014;67(7):620-625.
239. Lekovic D, Gotic M, Skoda R, et al. Bone marrow microvessel density and plasma angiogenic factors in myeloproliferative neoplasms: clinicopathological and molecular correlations. *Ann Hemato.* 2017;96:393-404.
240. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol.* 2007;139(3):351-362.
241. Soundar EP, Berger D, Marcogliese A, Srivaths L. Secondary Bone Marrow Fibrosis in Children And Young Adults: An Institutional Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):97-101.
242. Vergara-Lluri ME, Piatec C, Pullarkat V, Siddiqi IM, Connell C, Feinstein D et al. Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2014;45(11):2183-2191.
243. Garmezzy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Reviews.* 2021;45.
244. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, 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.
245. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857-2858.
 246. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28:1472-1477.
 247. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062-1069.
 248. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognosticscore system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36:310-318.
 249. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, et al. U2AF1 mutation types in primary myelofibrosis: phenotypic and prognostic distinctions. *Leukemia*. 2018;32(10):2274-2278.
 250. Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi AM. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018;8:72.
 251. Stein BL, Moliterno AR, Tiu R v. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options.
 252. Guglielmelli P, Rotunno G, Pacilli A, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients.
 253. Tefferi A. Perspectives JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood*. 2012;119(12):2721-2730.
 254. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(3):358-367.
 255. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients.
 256. Silverstein MN. Agnogenic Myeloid Metaplasia. Acton Mass. *Publishing Science Group*. Published online 1975:126.
 257. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J*. 2007;13:377-383.

258. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. *Thalidomide Treatment in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia.*; 2002.
259. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide Therapy for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Cancer*. 2006;106:1974-1984.
260. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101:2534-2541.
261. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108(4):1158-1164.
262. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al. Lenalidomide Plus Prednisone Results in Durable Clinical, Histopathologic, and Molecular Responses in Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27:4760-4766.
263. Tefferi A, Brugnara C. CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management.
264. Tefferi A EMYS et al. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001;97:1896-1897.
265. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-931.
266. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Published online 2015.
267. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: A steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(7):826-831.
268. Zandvakili I CCAACRETA. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience. *Am J Hematol*. 2018;93:E123-E125.
269. Slostad J HPHCCKPJTA. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single patient experience. *Am J Hematol*. 2018;93:E47-E49.
270. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Published online 2015.
271. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, et al. Impact of Molecular Genetics on Outcome in Myelofibrosis Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1095-1101.

272. Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002;118:813-816.
273. Barosi G, Vannucchi AM, de Stefano V, et al. Identifying and addressing unmet clinical needs in Ph-neg classical myeloproliferative neoplasms: A consensus-based SIE, SIES, GITMO position paper. *Leukemia Research*. 2014;38(2):155-160.
274. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:145-162.
275. Aktimur SH, Akkoyunlu GK, Malkan UM, Demirel NY, Turgut M, Haznedaroğlu I. Varicella Zoster Infection Associated with Pharmacological JAK-STAT Inhibition via Ruxolitinib in Myeloproliferative Diseases. *J Med Res Health Educ*. 2017;1(2):10.
276. King AC, Husu M, Mauro MJ, Rampal RK. Treatment-Related Infections and Risk Factors in Patients with Myeloproliferative Neoplasms Treated with Ruxolitinib. *Blood*. 2016;128(22):1930.
277. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 1998;103:505-511.
278. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide Is Active in the Treatment of Anemia Associated With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27:4563-4569.
279. Begna KH, Pardanani A, Mesa R, et al. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis. 2012;87:66-68.
280. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia*. 2011;25:301-304.
281. Shallis RM, Zeidan AM, Wang R, Podoltsev NA. Epidemiology of the Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2021;35(2):177-189.
282. Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y, Selinger HA. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *American Journal of Hematology*. 2008;83(5):359-362.
283. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology*. 2014;92(4):289-297.
284. Payzin KB, Savasoglu K, Alacacioglu I, et al. JAK2 V617F mutation status of 232 patients diagnosed with chronic myeloproliferative neoplasms. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2014;14(6):525-533.

285. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Arellano-Rodrigo E, Granell M, Domingo A, Montserrat E. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*. 2006;20:55-60.
286. Pardananani A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia*. 2011;25:1834-1839.
287. Shams SF, Ayatollahi H, Sadeghian MH, et al. *Prevalence of MPL (W515K/L) Mutations in Patients with Negative-JAK2 (V617F) Myeloproliferative Neoplasm in North-East of Iran*. Vol 13.; 2018.
288. Lin X, Huang H, Chen P. Retrospective analysis of the clinical features of 172 patients with BCR-ABL1-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Molecular Cytogenetics*. 2020;13(28):2-7.
289. H Dong , Fu RH,Ju MK,Sun T,Liu XF,Xue F et al. Gene mutation spectrum and clinical characteristics analysis of 178 patients with essential thrombocytosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;14(40):837-842.
290. He ZP,Tian HY,Tan M,Wu Y. Clinical Analysis of Driver Mutations in Patients with Ph Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;26(3):842-848.
291. Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C, Najman A. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: Life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2012;49(3-4):170-176.
292. Maynadié M, Maynadié M, Girodon F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or (Burgundy, France). *Haematologica*. 2011;96(1):55-61.
293. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G, San Matteo P. REVIEW Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders.
294. Akyol P, Yıldız A, Afacan Öztürk HB, et al. Disease and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms: 11-year single center experience. *Acta Oncologica Turcica*. 2021;54(2):206-216.
295. Passamonti F, Rgen Thiele J, Girodon 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. Published online 2012.

296. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol*. 2014;89:121-124.
297. Khanal N, Giri S, Upadhyay S, Shostrom VK, Pathak R, Bhatt VR. Risk of second primary malignancies and survival of adult patients with polycythemia vera: A United States population-based retrospective study. In: *Leukemia and Lymphoma*. Vol 57. Taylor and Francis Ltd; 2016:129-133.
298. Xu B, Langabeer S, James S, et al. Triple-Negative Essential Thrombocythemia: Clinical-Pathological and Molecular Features. A Single-Center Cohort Study.
299. Islam MS. Triple Negative Polycythemia Vera: A Diagnostic Challenge and DNMT3A Mutation may be an Early Event. *Annals of Hematology & Oncology*. 2019;6(11).
300. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-2228.
301. Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, et al. DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. Published online 2011.
302. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Rampal R, Lasho TL, Levine RL, Tefferi A. DNMT3A mutational analysis in primary myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and advanced phases of myeloproliferative neoplasms. Published online 2011.
303. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. Published online 2008.
304. Cervantes F, Alvarez-Larrá A, Talarin C, Gó Mez M. *Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia Following Essential Thrombocythaemia: Actuarial Probability, Presenting Characteristics and Evolution in a Series of 195 Patients*.
305. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *haematologica* |. 2008;93(11):1645.
306. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. *Incidence and Risk Factors for Thrombotic Complications in a Historical Cohort of 100 Patients With Essential Thrombocythemia.*; 1990.
307. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. 2007;109:2310-2313.
308. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2732-2736.

309. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005;19:1847-1849.
310. Wolanskyj AP, LTSS et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol*. 2005;131:208-213.
311. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. *Polycythemia Vera. A Clinical Study of 141 Patients*.
312. Falanga A, Marchetti M. *Thrombotic Disease in the Myeloproliferative Neoplasms*. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2012/1/571/1501907/bep00112000571.pdf>
313. Falanga A, Marchetti M. *Thrombotic Disease in the Myeloproliferative Neoplasms*. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2012/1/571/1501907/bep00112000571.pdf>
314. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, 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*. Published online 2010.
315. Bertozzi I, Bogoni G, Biagetti G, et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden.
316. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Tomas Ganz, Hoffman R. Chronic myeloproliferative neoplasms Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*. 2018;32:2105-2116.

