

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI
PROF. DR. GÜRAY SAYDAM

**2003-2012 YILLARI ARASINDA EÜTF HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TANI ALAN
KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ GRUBU HASTALARININ KLİNİK
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ DANIŞMANI : PROF. DR. GÜRAY SAYDAM

UZM. DR. ZAFER GÖKGÖZ
HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
İZMİR-2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ.....	5
GENELBİLGİLER	6
Epidemiyoloji.....	6
Kronik Miyeloprolefiratif Neoplazilerde Moleküler Bilgiler ve Patogenez.....	6
Myeloproliferatif Neoplazilerin Sınıflandırılması.....	12
Klasik Myeloproliferatif Neoplaziler	12
Tanı.....	14
Klinik Seyir ve Risk Sınıflandırması	17
Tedavi.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM	24
DEĞERLENDİRME.....	25
BULGULAR	25
TARTIŞMA	35
ÖZET	38
KAYNAKLAR.....	39

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda aldığım yan dal uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocalarım, başta tez danışmanım Prof Dr Güray Saydam'a olmak üzere Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerimiz, Prof Dr Filiz Büyükkeçeci'ye, Prof Dr Murat Tombuloğlu'na ,Prof Dr Seçkin Çağırğan'a, Prof Dr Mahmut Töbü'ye, Doç Dr Ayhan Dönmez'e, Doç Dr Filiz Vural'a ve Doç Dr Fahri Şahin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarıma ayrıca iyi ve kötü günlerimde elini hep omzumda hissettiğim Uzm. Dr Füsün Özdemirkıran'a, hocam Uzm.Dr.Gülten Sop'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren,doğru yolu gösteren aileme, sonsuz destekleri için ablam Şule ve Abim Oktay Eroğlu'na, güleryüzlü yeğenim Eren'e, kızıma Zeynep'ime ve varolduğu için eşim Melis Gökgöz'e teşekkür ederim.

Uzm.Dr.Zafer Gökgöz

İzmir 2013

KISALTMALAR

KMPN.....	Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler
Ph.....	Philedelphia
G-CSF.....	Granüosit Koloni-Stimule edici Faktör
JAK.....	Janus Kinaz
MAP kinaz	Mitojen-aktive protein (MAP) kinaz
STAT.....	Sinyal Transdüseri ve Aktivatörü
PV.....	Polisitemia Vera
ET.....	Esansiyel Trombositemi
PMF	Primer Myelofibrozis
MDS.....	Myelodisplastik Sendrom
KML.....	Kronik Myelositer Lösemi
MPH.....	Myeloproliferatif hastalıklar
AML.....	Akut Myelositer Lösemi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KNL	Kronik Nötrofilik Lösemi
KEL/HES.....	Kronik Eozinofilik Lösemi/Hipereozinofilik Sendrom
MPN.....	Myeloproliferatif neoplaziler
JH1.....	JAK homoloji 1 (JH1)
EpoR.....	Eritropoetin Reseptör (EpoR)
MPL	Trombopoetin reseptör
G-CSFR.....	Granüosit Koloni-Stimule edici Faktör Reseptörü
PI3K-AKT	Fosfatidilinozitol 3-Kinaz-AKT
RARS-T	Ring Sideroblast Refrakter Anemi -Trombositoz

SOCSSitokin Sinyalleme Supresörleri
PDGFRATrombosit kökenli büyüme faktörü alfa reseptörü
SMSistemik mastositoz
MDS/MPN.....Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif Neoplazi
PVÇG.....Polisitemia Vera Çalışma Grubu
GISTGastrointestinal Stromal HücreTümörleri
KEL-NOS.....Kronik Eozinofilik Lösemi-başka türlü tanımlanmamış
NK.....Doğal öldürücü
SVT.....Splanchnik Ven Trombozu
IFN.....İnterferon
ELN.....Avrupa Lösemi Ağı
NSAİİ.....Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
ASA.....Asetilsalisik asit

1-GİRİŞ :

KMPN, kemik iliğindeki multipotansiyel kök ve öncül hücrelerde ortaya çıkan aşırı hücre yapımı sonucu periferik kanda olgun hücrelerin artışı ile karakterize hastalıklardır (1). Bu artış klonal ve malign bir artıştır (2). Eritroid, miyeloid ve/veya megakaryositik serilere ait hücrelerin sitokin bağımlı ya da sitokine aşırı duyarlı olarak kalıcı artışı izlenir (3). İlk defa Damashek 1951 yılında kronik miyeloproliferatif hastalık terimini ortaya koymuş bu hastalık altında PV, PMF, KML 'yi ve eritrolösemiye tarif etmiştir (4) . 61 yıl önceki bu sınıflamaya daha sonra çeşitli hastalıklar eklenmiş ve çıkartılmıştır. En son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında yaptığı sınıflamada kronik miyeloproliferatif Hastalıklar terimini Kronik Miyeloproliferatif “Neoplaziler” terimiyle değiştirmiştir (5).

KMPN grubu hastalıkların en önemli ortak özellikleri arasında lösemik dönüşüm tromboz ve kemik iliğinde fibrozis vardır. Hayati önem taşıyan bu üç ortak özelliğin önlenmesi ve geciktirilmesi tedavinin ana amacını oluşturmaktadır.

Son yıllarda moleküler ve genetik alanlarında görülen gelişmeler hastalığın tanısını koymada kolaylıklar getirmiş ve tedaviyi yönlendirmede de önemli kazançlar sağlamıştır. Ancak yine de lösemik dönüşüm ve kemik iliği fibrozisini tam olarak önleyebilecek bir tedavi yoktur.

2003-2012 yılları arasında EÜTF Hastanesi Hematoloji Polikliniğine ayaktan başvuran Ph (-) KMPN hastalarının yaş, cins, fizik muayene bulguları, tromboz hikayesi ve hastalıkla ilgili tedavileri gibi değerlerini geriye yönelik inceledik. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında erken tanının önemi, hastaların yakın izlemi ve tedavilerinin yakın

takibi yapılarak bu bağlamda yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik bilgiler elde etmeyi hedefledik.

2- GENEL BİLGİLER

1951 yılında William Dameshek'in miyeloproliferatif hastalıklar terimini ortaya attıktan sonraki yıllarda görülen gelişmeler, spesifik moleküler defektlerin tespiti biyokimyasal belirteçlerin tanıda yer almasıyla ayırıcı tanı yelpazesi genişlemiş ve DSÖ 2008 yılında Miyeloid Kanserler Sınıflamasını geliştirmiştir. Çalışmamızın dahil olduğu hastalıklar grubu, kronik miyeloid hastalık/neoplaziler alt başlığı altında Ph (-) olan hastalıklardır. Bunlar PV, ET, PMF, KNL, KEL-NOS, Mastositoz ve KMPN sınıflandırılmayan vardır. PV, ET, PMF, Ph (-) klasik KMPN 'dir.

Epidemiyoloji

KMPN'ler sık görülen hematolojik neoplazilerdir ve genellikle yaşlı popülasyonu etkilerler. 2001 – 2003 yılları arasında Kuzey Amerika Merkezi Kanser Birliği kayıtlarına göre nüfusun %82'sini içine alan bir çalışmada yaşa göre ayarlanmış insidans 100.000 'de 2,1 olarak rapor edilmiş (6) . Sublinik seyreden bir çok olgu da hesaba katılacak olursa bu oranın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet ve beyaz ırkın bilinen risk faktörleri olduğu ayrıca KMPN hastalarının yakınlarının 5-7 kat oranında aynı hastalıklara yakalanma riski olduğu bilinmektedir (7,8).

Kronik Miyeloprolefiratif Neoplazilerde Moleküler Bilgiler ve Patogenez

KML'de 9. ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyon, t(9;22) (q34;q11) (9), klonal eozinofilinin bazı formlarındaki FIP1L1-PDGFR α mRNA (10) ve bazı sistemik mastositoz olgularındaki *kit* mutasyonlarından (11) köken alan *BCR-ABL* tekrar düzenlenmesi, PV hastalarının çoğunda ve ET veya PMF hastalarının %50'si veya daha

azında Janus kinaz 2 mutasyonları (*JAK2V617F*) keşfedilene kadar moleküler KMPN anomalileri ile ilgili bilgilerimiz oldukça azdı (9). *JAK216* ve *MPL17*'de ek mutasyonlar rapor edilmiştir (Tablo 1) (12). Bu alleller tirozin kinaza bağımlı hücrel sinyal yollarıyla JAK-STAT yolağının belirleyici aktivasyonu sonucu fonksiyonel hale gelmektedirler. Dikkat edilirse mutasyon gösteren kinazlar bu patolojilerde görülen ortak mekanizmanın bir parçası olduğu görülür. Tirozin kinaz inhibitörü imatinibin KML'deki etkinliğinde görüldüğü gibi tedavideki geçerli hedefleri işaret ettiği düşünülmektedir (13).

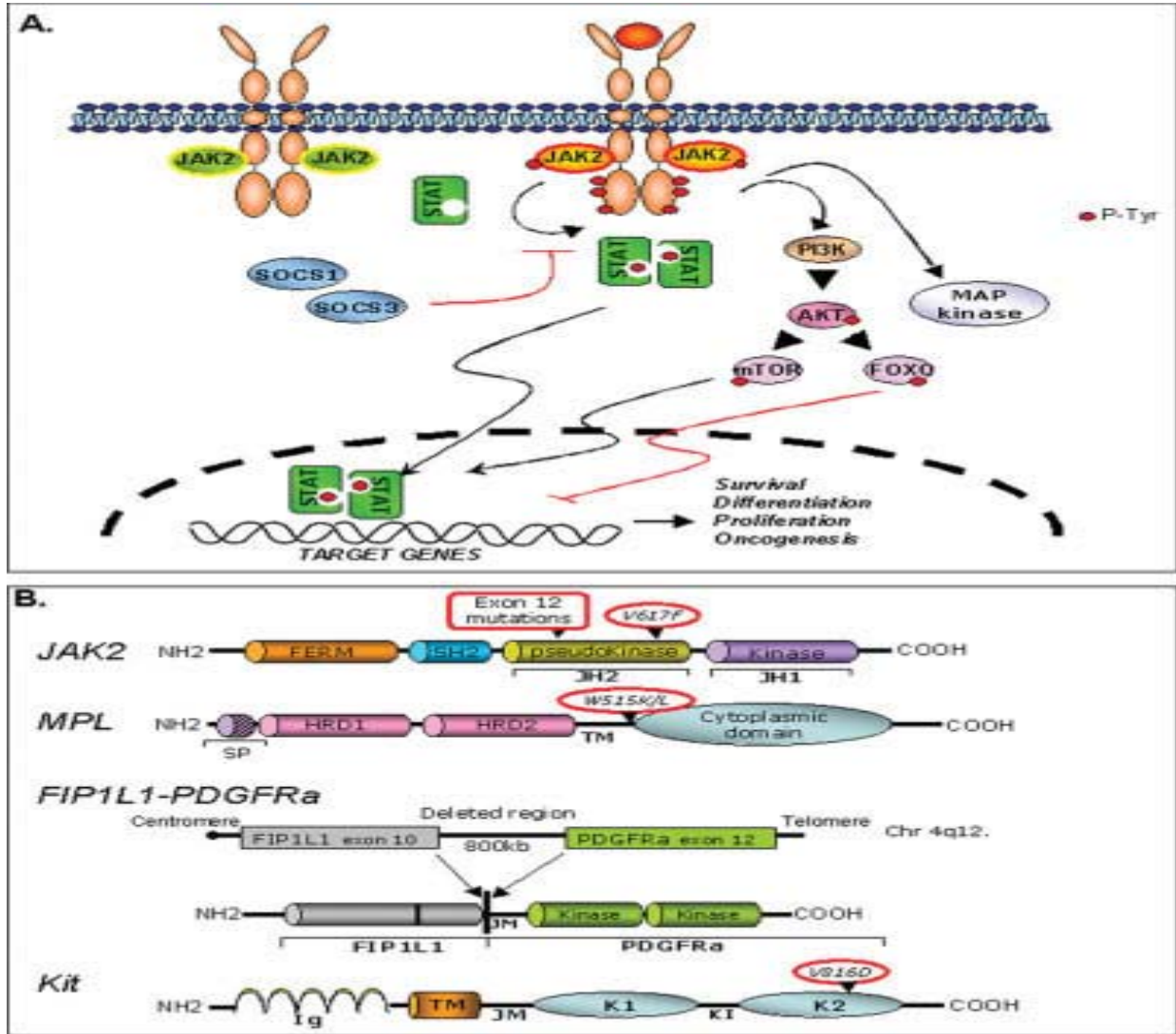
Tablo 1. KMPN 'de görülen mutasyonlar

GENETİK ANOMALİ	HASTALIK	SIKLIK
BCR-ABL	Kronik myelositer lösemi	≈%99
JAK2V617F	Polisitemia vera	>%95
	Esansiyel trombositemi	≈%60
	Primer myelofibrozis	≈%60
	MPN, sınıflandırılmayan	≈%20
	Ring sideroblastlı refrakter anemi ve trombositoz (RARS-T)	≈%50
JAK2 ekson 12	Polisitemia vera	≈%2
MPLW515L/K*	Primer myelofibrozis	≈%8
	Esansiyel trombositemi	≈%8 †
PDGFRA içeren	Eozinofilili myeloid neoplaziler	Bilinmiyor
	Mast hücre hastalığı	Bilinmiyor
PDGFRβ içeren	Eozinofilili myeloid neoplaziler	Bilinmiyor
FGFR1 içeren	Eozinofilili myeloid neoplaziler	Bilinmiyor
KIT içeren (en sık D816V)	Mast hücre hastalığı	Bilinmiyor

* W515A veya S505N gibi diğer nadir mutasyonlar rapor edilmiştir.

† *JAK2V617F*-negatif hastalarda

Janus kinaz ailesinin üyeleri JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2-Tyk2' dir. Bu enzimler iki simetrik kinaz-benzeri alan içerir bu alanlar C-terminal (JH) 1 alanı ve JH 2 alanlarıdır (14). JH1 'in tirozin kinaz aktivitesi varken JH2 JH1 i baskılar. Genel olarak JAK'lar tip 1 veya tip 2 sitokin reseptörlerinin (Örn: EpoR), MPL, G-CSFR ve interferon-gamma reseptör sitoplazmik kuyruğunun inaktif durumuyla ilişkilidir. Reseptörün liganda bağlanması JAK 'ın yapısını üç boyutlu olarak değiştirir tirozin reseptörleri fosforile olur ve JAK'ı aktive eder. Fosforile olan JAK'lar reseptörlerin sitoplazmik bölgesindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonuna yol açar ve sonuç olarak transkripsiyon STAT (MAP) kinaz ve PI3K-AKT yollarının aktivasyonuna neden olmaktadır (15) (Şekil 1A). Aktive STATlar nükleusa dimerize ve transloke olur ve burada birçok hedef genin aktifleştirici bölgesinde spesifik konsensüs sekanslarına bağlandıktan sonra transkripsiyonu düzenlerler (Şekil 1A). Sürecin bütünü protein tirozin fosfatazlar, SOCS ve aktive STAT'ın protein inhibitörleri tarafından sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır (16,17). *JAK2V617F* mutasyonu 14. eksonda 1849 pozisyonunda G nükleotidinin T nükleotidine yer değiştirmesi ve bunun sonucunda 617. kodonda valinle fenilalaninin yer değiştirmesidir; mutasyon JH2 psödo-kinaz alanında lokalizedir ve JAK2'nin oto-inhibitör kontrolünün kaybına neden olduğuna inanılmaktadır (Şekil 1B). Sonuç olarak mutasyona uğramış JAK2 ligandın reseptörüne bağlanmasından bağımsız olarak fosforillenmiştir; gerçekten de mutasyonun sitokin-bağımlı hücre dizilerinin içine girmesi, MPN hastalarındaki hematopoetik progenitörlerin in vitro büyüme modelini taklit eden sitokinden-bağımsız hücre büyümesi ve sitokin hipersensitivitesi ile sonuçlanır.



Şekil 1A: : Normal hematopoetik hücrelerde, sitokinler sitoplazmik alanlarla ilişkili JAK2 moleküllerine sahip hücre yüzey tip-1 reseptörlerine bağlanıp onları aktive ederler ve sinyal iletimi başlar.

Şekil 1B: MPN ile ilişkili en sık rastlanan genetik anomalilerin şematik sunumu.

Özellikle mutasyona uğramış JAK2'nin fonksiyon kazanımı endojen eritroid koloni oluşumu fenomeni için mekanik bir açıklama sunmaktadır. Örneğin PV ve diğer klasik MPN'lerin ayırıcı özelliği olan ilave eritropoetinin yokluğunda eritroid progenitörlerinin spontan olarak in vitro hemoglobine koloniler üretme kapasitesi gibi. *JAK2V617F* mutasyona uğramış hücrelerin transplantasyonu alıcı farelerde PV-benzeri fenotipi uyarmış,

lökositöz buna eşlik etmiş ve sonuçta miyelofibrotik transformasyonu işaret eden değişiklikler meydana gelmiştir (18,19). *JAK2V617F* mutasyon sıklığı PV’de %95’in üstünde, ET veya PMF’de %60, trombositözün eşlik ettiği RARS-T %40-50 olduğu saptanırken, bu oran AML veya MDS’de çok düşüktür (20). En yüksek V617F allel yükü PV hastalarında bulunmakta bunu PMF ve ET hastaları izlemektedir. Ancak tek bir V617F mutasyonunun klasik MPN’de olduğu gibi değişik klinik antiteteler için nasıl bir temel oluşturacağı netlik kazanmamıştır. *JAK2V617F*’nin dışında bu grup hastalıklarda “pre-*JAK2*” mutasyona uğramış hücrelerin varlığını destekleyen kanıtlar mevcuttur (21). Önceden *JAK2V617F*-pozitif olup MPN’den AML’ye dönüşüm gösteren hastalardaki lösemik blastlarda *JAK2V617F* mutasyonunun sıklıkla negatif olması bunu desteklemektedir (22). *JAK2V617F* mutasyonu klasik MPN’nin bir parçasıdır, ancak patogenezdaki pozisyonu ve fenotipik çeşitlilikteki rolü açıklık kazanmamıştır. PV, ET ve PMF’nin farklı hastalıklar veya farklı görüntüler ya da tek bir hastalığın farklı fazları olduğu sonucuna varılabilir. *JAK2V617F*-pozitif ET hastalarının fenotipinin “inkomplet veya atipik” PV’ye benzediği öne sürülmüştür (23).

PV olduğu düşünülen ve *JAK2V617F* mutasyonuna sahip olmayan hastalarda 12. ekson *JAK2* kısa bölümünde multiple genetik anomali (ör. mutasyonlar, delesyonlar, insersiyonlar) saptanmıştır (Şekil 1B). PV hastalarının %2’den azından sorumlu olan bu mutasyonlar, V617F alleline benzer şekilde otonom hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını etkiler (24). MPN’de başka bir anomali 515. kodondaki somatik mutasyonlarla temsil edilir ve *JAK2V617F*’de olduğu gibi, erken myeloid ve lenfoid öncülleri içerir. MPL (myeloproliferatif lösemi virüs onkogen homolog) adıyla anılan sitokin trombopoetin reseptörüdür ve erken hematopoetik progenitörler ile megakaryositik kökenli hücrelerde yüksek oranda eksprese edilirler (25). En sık rastlanan ve sitoplazmik jukstamembran parçasında lokalize olan iki *MPL* mutasyonu, W515L (triptofan yerine lösin yerleştirilmesi) ve W515K (triptofan yerine

lizinin yerleştirilmesi; (şekil 1B) tarafından temsil edilir. Bu iki mutasyon %9 oranında *JAK2V617F*-negatif ET vakasında ve PMF hastalarının %5-11'inde saptanmışlardır. Bazı az gürülen MPL mutasyonları da (ör *MPLW515S*, *W5151A* ve *MPLS505N*, kalıtsal ailesel trombositozda farke edilmiştir.) rapor edilmiştir (26). *MPLW515L* hücre serilerinde sitokine-bağımlı büyüme ve trombopoetini duyarlılığını uyararak; temel olarak aktive olan JAK-STAT/ERK/Akt sinyal yollarını yaratmakta, ve farelerde PMF-benzeri hastalığa neden olmaktadır. *JAK2V617F* transplantasyon modeliyle uyumsuz olarak, *MPLW515L* tarafından uyarılan hastalıkların hepsi PMF'ye benzeyen hızlı fatal seyir, belirgin trombositoz, lökositoz, hepatosplenomegali ve kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir. Bazı hastalarda multipl *MPL* mutasyonları veya eř zamanlı olarak *JAK2V617F* alleli tanımlanmıştır.

SM, tirozin kinaz reseptör c-Kit katalitik alanında lokalize D816V mutasyonu ortaya çıkar (şekil 1B). 4q12 kromozomunda lokalize olan *kit* tarafından kodlanan C-Kit, hematopoetik progenitörlerden köken alan mast hücrelerinin oluşumu ve farklılaşmasına katılan önemli bir sitokin, kök hücre faktörünün reseptörüdür; SM, gastrointestinal stromal hücre tümörleri (GIST), akut lösemi ve germ hücre tümörlerinde D816V dışında kalan diğer aktive edici *kit* mutasyonları tanımlanmıştır. D816V ve diğer homolog mutasyonlar sıçan modellerinde STAT5/PI3K/AKT sinyal yolunun ve insan SM'ye benzeyen fenotipin aktivasyonu yoluyla mast hücre dizilerinde büyüme faktöründen bağımsız büyüme ve hücre farklılaşmasını uyarır (27).

PDGFR α kodlayan gen klonal eozinofili ile ilişkili en az dört genetik anomali içinde yer almaktadır (28). En sık gürülen anomali *PDGFR α* 'nın lokalize olduğu 4q12 kromozomundaki karyotipik olarak gizli mikrolelesyona bağlıdır ve kimerik *FIP1L1-PDGFR α* füzyon genine neden olur (şekil 1B). İkincisi, kesme noktasının lokalize olduğu 12.

eksonda *PDGFRα* tarafından kodlanan otoinhibitör aktivitenin bozulmasının sonucu olarak anormal şekilde aktive olan tirozin kinazı kodlar; temel olarak aktif olan tirozin kinaz otonom eozinofil progenitör proliferasyonunu sağlar; in-vitro transforme edici özelliklere sahiptir ve transplante edilen farelerde eksprese edildiğinde yaygın eozinofil proliferasyonu ile myeloproliferatif hastalıkları uyarır. Hematopoetik kök hücre kompartmanı seviyesinde füzyon geni gösterilmiştir. (29).

Miyeloproliferatif Neoplazilerin Sınıflandırılması

2008 DSÖ miyeloid neoplaziler sınıflandırması beş ana antite içermektedir (Liste 1) (30). Sıralaması bu incelemenin dışında kalan AML ve MDS ile bunların farklı alttipleri; KMPN; MDS/MPN örtüşen kategori; ve eozinofili ve özel moleküler anomalilerle ilişkili Miyeloid Neoplaziler. AML kemik iliği ve/veya periferik kanda \geq %20 blast hücresi varlığı yada belirli sitogenetik anomalilerle tanımlanmaktadır. MDS' ler esas olarak hem kemik iliği hem de periferik kanda monositöz yokluğunda her seride displazi varlığına dayanılarak tanınır ve KMPN'den ayrılırlar.

DSÖ 2008 sınıflandırılmasındaki önemli bir değişiklik "hastalık" yerine "neoplazi" ifadesinin yer almasıdır.

Dört "klasik" KMPN (KML, PV, ET ve PMF), KNL, KEL-NOS, SM ve sınıflandırılmayan MPN formlarını içeren diğer "klasik olmayan" KMPN'lerden ayırt edilmelidir.

LİSTE 1. Dünya Sağlık Örgütü 2008 Myeloid Neoplazi Sınıflandırılması

- 1. Akut myeloid lösemi (AML) ve ilgili prekürsör neoplaziler**
- 2. Myelodisplastik sendromlar (MDS)**
- 3. Myeloproliferatif neoplaziler (MPN)**

- 3.1. Kronik myelositer lösemi (KML), BCR-ABL1 pozitif
- 3.2. Polisitemia vera (PV)
- 3.3. Esansiyel trombositemi (ET)
- 3.4. Primer myelofibrozis (PMF)
- 3.5. Kronik nötrofilik lösemi (KNL)
- 3.6. Kronik eozinofilik lösemi, başka şekilde sınıflandırılmamış (KEL-NOS)
- 3.7. Mastositoz
- 3.8. Myeloproliferatif neoplazi, sınıflandırılmayan (MPN-u)

4. Myelodisplastik/Myeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN)

- 4.1. Kronik myelomonositik lösemi (KMML)
- 4.2. Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)
- 4.3. Atipik kronik myeloid lösemi, BCR-ABL1 negatif
- 4.4. Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazi, sınıflandırılmayan
- 4.5. Ring sideroblastlı refrakter anemi ve trombositoz

5. Eozinofili ile myeloid ve lenfoid neoplaziler ve PDGFR α , PDGFR β veya FGFR1 anomalileri

- 5.1. Myeloid ve lenfoid neoplazmlarla ilişkili PDGFR α yeniden düzenlemesi
- 5.2. Myeloid neoplazmlar ile PDGFR α yeniden düzenlemesi
- 5.3. Myeloid ve lenfoid neoplazmlar ile FGFR1 anomalileri

Klasik Myeloproliferatif Neoplaziler

PV ve ET daha ılımlı seyirleri olan hastalıklardır. Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında yaşam süresinde hafif bir azalma görülür. PMF'da ise hastalık ciddi bir seyir gösterir ve yaşam süresi belirgin şekilde etkilenmektedir. Multipotent hematopoetik kök hücreden köken almaları, rölatif olarak normal selüler maturasyon, klinik belirtide çarpıcı örtüşme (PMF haricinde) ve PV ve ET olgularında post-polisitemik veya post-trombositemik

myelofibrozise (veya daha az sıklıkla birbirine) dönüşüm eğilimi ve AML'ye transforme olma olasılığı gibi bir takım ortak özellikleri vardır (31).

Tanı

KMPN 'ler periferik kan hücrelerinin sayısındaki artışla karakterize olan aynı zamanda birbirleri arasındaki anlamlı fenotipik örtüşmeler farklı KMPN'lerin tanısında her zaman zorluk yaratmıştır. Moleküler genotipleme 2008 DSÖ tanısıl kriterleri içinde yer almaktadır (32) ve *JAK2* veya *MPL* mutasyonu testleri MPN tanı çalışmalarında standart tetkikler haline gelmiştir (Tablo 2). Klonal KMPN'nin tanısını kesin olarak koymak için bu tetkikler aslında yeterlidir ve reaktif süreçlerin olasılıklarını ortadan kaldırmaktadır. *JAK2* ekson12 mutasyonları PV dışında bırakılmamış ve hiçbir PV hastasında *MPL* mutasyonuna rastlanmasa da bu mutasyonlar farklı MPN formlarının ayırıcı tanısında yardımcı olmamaktadırlar.

PV hastalarının %2 sinden daha azında *JAK2* ekson 12 anomalileri mevcut iken DSÖ kriterlerine göre eritrosit kütle artışı olan hastalarda *JAK2V617F* mutasyonunun gösterilmesi olguların %95'inden fazlasında tanıyı koydurur. *JAK2* mutasyonunun yokluğunda PV tanısının halen savunulabilir olup olmadığı tartışmalıdır (33).

ET tanısındaki en önemli kriter trombosit sayısının $450 \times 10^9/L$ 'nin üstünde olmasıdır. Bu değer DSÖ 2001 sınıflama sisteminde kullanılan değerden ($600 \times 10^9/L$), düşüktür. 2001 sınıflandırılmasındaki eşik değer trombosit sayısı düşük olan klasik ET olgularının gözden kaçmasına neden oluyordu. Öyle ki trombosit sayısı $600 \times 10^9/L$ 'nin altında olan olguların bir kısmında *JAK2V617F* mutasyonunun saptanması bu düşüncüyü desteklemiştir. *BCR-ABL*'nin FISH veya PCR analizi sonucu KML'nin dışlanması zorunludur. *JAK2V617F* pozitifliği veya *MPL* mutasyonu kümülatif olarak ET olgularının %60 – 70'inden sorumludur.

Bu nedenle kemik iliği morfolojisi ET tanısında önemli bir yere sahiptir. Kemik iliği sellülaritesi normaldir veya hafifçe artmıştır ve morfolojik anomalileri olmayan, geniş, matür görünümlü ve biyopsi boyunca yayılmış çok sayıda megakaryosit bulunmaktadır. Bu görünüm, tipik olarak PV’de bulunan panmyelozisten ve PMF’de belirgin fibrozisin olmadığı başlangıç evrelerinde dahi görülen, atipik nükleus – sitoplazma oranı ve hiperkromatik, bulboz veya düzensiz olarak katlanmış nükleus gösteren, sıklıkla anormal olarak sıkı kümeler halinde bulunan megakaryositlerle birlikte giden granülositik hiperplaziden farklıdır.

PMF tanısı için kemik iliğinin histopatolojik tanısı gereklidir. Her ne kadar ilerlemiş retikülin veya kollajenik fibrozis tipik olarak klasik PMF evrelerine eşlik etmekteyse de diğer MPN’lerde de retikülin fibrozisi bulunabilir. Aynı zamanda kan yaymalarındaki lökoeritroblastik özellikler ile immatür myeloid hücreler, normoblastlar ve gözyaşı eritrositler PMF için çok karakteristiktir. Anemi, splenomegali ve laktat dehidrogenaz seviyesi yüksekliği diğer tanısal kriterlerdir.

Tablo 2. 2008 DSÖ “Klasik” MPN Tanısal Kriterleri

KRİTERLER	POLİSİTEMİA VERA	ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ	PRİMER MİYELOFİBROZİS
Majör kriterler	<p>1. Hgb >18.5 g/dL (erkek) veya >16.5 g/dL (kadın) veya Hgb veya Hct yaş, cinsiyet veya yerleşim yerinin yüksekliğine göre 99 persentilin üstünde veya Hgb >17 g/dL (erkek) veya >15 g/dL(kadın) (eğer temel değere göre ≥ 2 g/dL artış belgelenmiş ve kalıcı artış varsa ve demir eksikliğinin düzeltilmesine bağlanmıyorsa) veya ortalama normal öngörülen değer $> \%25$ üstünde eritrosit hacmi artışı</p> <p>2. JAK2V617F veya benzer mutasyon varlığı</p>	<p>1. Süregen trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9/L$</p> <p>2. Esas olarak megakaryositik dizide proliferasyon ile matür megakaryosit sayısında artış gösteren kemik iliği Nötrofil granülopoz veya eritropoezde belirgin artış veya sola kayma yok</p> <p>3. DSÖ'nün PV, PMF, KML, MDS veya diğer myeloid neoplazi kriterlerini karşılamıyor olması</p> <p>4. JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin gösterilmesi veya reaktif trombositoz bulgusunun olmaması</p>	<p>1. Megakaryosit proliferasyonu ve atipiye* eşlik eden retikülin ve/veya kollajen fibrozisi veya Retikülin fibrozisinin yokluğunda, megakaryosit değişikliklerine kemik iliği sellüleritesindeki artış, granülositik proliferasyon ve sıklıkla eritropoez azalması eşlik etmelidir (ör, pre-fibrotik sellüler-faz hastalık)</p> <p>2. DSÖ'nün KML, PV, MDS veya diğer myeloid neoplazi kriterlerini karşılamıyor olması</p> <p>3. JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin gösterilmesi veya reaktif kemik iliği fibrozisi bulgusunun olmaması</p>
Minör kriterler	<p>1. Yaşa göre hipersellülarite, üç dizide artış (panmyelozis) gösteren kemik iliği</p> <p>2. Düşük serum Epo seviyesi</p> <p>3. Endojen Eritroid koloni oluşumu</p> <p>—</p>	—	<p>1. Lökoeritroblastoz</p> <p>2. Serum LDH artışı</p> <p>3. Anemi</p> <p>4. Palpabl splenomegali</p>
Tanısal bileşenler	Her iki majör kriter + 1 minör kriter veya ilk majör kriter + 2 minör kriter	Her 4 kriter karşılanmalıdır	Her 3 majör kriter + 2 minör kriter

* Küçük – büyük megakaryositler ile anormal nükleer/sitoplazmik oran ve hiperkromatik, bulboz veya düzensiz katlanmış nükleuslar ve yoğun kümeleşme

Tablo 3. Şüpheli MPN ile ilgili tanısal çalışmada *JAK2V617F* genotipleme kullanımının gerekçeler

Klinik MPN Şüphesi	
JAK2V617F	
Pozitif	Negatif
Büyük olasılıkla PV, ET, PMF	PV: olasılığı çok düşük; JAK2 eks 12 mutasyon testi
	ET veya PMF: halen olası, MPL mutasyonu testi
Bunlar arasında ayırım yapmak veya diğer nadir KMPNlerden ayırmak için diğer DSÖ kriterlerini kullanın	
	Tanıyı doğrulamak ve/veya reaktif durumlardan veya diğer nadir KMPNlerden ayırmak için diğer DSÖ kriterlerini kullanın

Klinik Seyir ve Risk Sınıflandırması

Tromboz, hemoraji, post-polisitemik veya post-trombositemik myelofibroze dönüşüm ve AML transformasyonu klasik MPN'in klinik olarak en önemli komplikasyonlarını oluşturmaktadır. Trombotik olayların çoğu tanı anında veya tanıdan önceki iki sene içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte Polisitemide Düşük-doz Aspirin Avrupa İşbirliği (ECLAP) çalışması ve İngiltere Medikal Araştırma Konseyi Primer Trombositemi-1 (MRC PT-1) çalışması hastalık sırasında kümülatif tromboz oranının, hastanın düşük-risk veya yüksek-risk kategorisinde olup olmasına bağlı olarak, PV ve ET'de sırasıyla %2.5 - %5.0 arasında ve hasta yılı başına %1.9 - %3 arasında değiştiğini göstermiştir (34-36). Önceden kardiyovasküler bir olaya sahip olan PV veya ET hastalarını konu alan geniş retrospektif çalışmada hesaplanan tekrarlama oranı %5.6 hasta-yılı ve 10 yılda kümülatif

olasılık %49.9 idi (37). Arteriyal tromboz tüm kardiyovasküler olayların %60 – 70’inden sorumludur ve akut miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme ve periferik arteriyal oklüzyonu içermektedir. PV hastaları arasında daha sık rastlanan ve venöz sistemi içeren olaylar alt ekstremite derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve splanknik ven trombozunu (portal ven trombozu, mezenterik trombozis ve Budd-Chiari sendromuna neden olan hepatik ven trombozunu içeren SVT) kapsamaktadır. KMPN hastaları arasında SVT prevalansı oldukça yüksektir; bununla birlikte, özellikle PV tanısında eritrosit hacmindeki artış önemli bir kanıt oluşturduğundan, eritrosit sayısını güvenilir hale getiren ve hipersplenizmden kaynaklanan hemodilüsyon tanıyı zorlaştırmaktadır. Son veriler diğer nedenlere bağlanamayan SVT hastalarının en az %40’ında *JAK2V617F* mutasyonu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, *JAK2V617F* genotiplemesi bu durumlarda ilk seçilecek testtir (38).

MPL mutasyonuna sahip nadir SVT hastaları da rapor edilmiştir. Mikrodolaşım tutulumu daha tipik olarak ET ile birliktelik gösterebilir, eritromelalji (trombüsa bağlı oklüzyon nedeniyle ekstremiteelerde kırmızılık ile karakterize yanıcı tarzda ağrı, sıcaklık, arteriolar fibrozis ve tipik olarak aspirine duyarlılık), geçici iskemik ataklar, görme veya duymada geçici kayıplar, tekrarlayan baş ağrısı ve periferik parestezi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Mikrodolaşım hastalıklarının gerçek insidansını tahmin etmek pek mümkün değildir. Klasik KMPN’lerde tromboz patogenezi multifaktoriyaldir; PV’de eritrosit kitlesi artışına bağlı anormallikler, anormal trombosit fonksiyonu ve trombositler ile lökositler ve endotelial hücreler arasındaki etkileşim olası faktörlerdir; bununla birlikte, trombositoz ve hematokrit artışı (%52’ye kadar) trombozun ortaya çıkışıyla belirgin bir ilişki içinde değildir (39,40).

PV’da yaşa bağlı olarak mortalite oranı artar. Genç hastalarda ve 50 yaşın üstündeki hastalarda mortalite referans gruba göre sırasıyla 1.6-kat ve 3.3-kat daha fazla görülmektedir.

Tanıdan sonraki ilk on yıldan itibaren ET hastalarındaki sürvi oranı genel populasyona göre yaklaşık iki kat azalmaktadır. PV veya ET hastalarında kısalan yaşam süresinin ana nedenleri, ECLAP çalışmasının gözlem koluna dahil edilen 1638 hastadaki total ölüm sebeplerinin %41 ve %13'ünden sorumlu olan trombotik olaylar ve myelofibrozis veya AML'ye dönüşümdür . İleri yaş (60 yaş üstü) ve önceden geçirilmiş tromboz hikayesi hem PV hem de ET'de birçok çalışmada doğrulanmış standart risk faktörleridir (34-36). Bunlardan birinin varlığı durumunda hasta yüksek-risk altında iken ikisinin de olmadığı durumlarda düşük-riskli grupta yer almaktadır. Hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, sigara veya hemostatik faktörlerdeki genetik değişiklikler gibi genel kardiyovasküler risk faktörlerinin rolü halen tartışmalıdır ancak, bu anormalliklerden birine sahip olan hastalar orta-risk kategorisinde değerlendirilmeli ve hem tıbbi müdahaleler hem yaşam tarzı değişiklikleri yakından izlenmelidir.

PMF'de beklenen ömür yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş populasyondan %31 daha düşüktür, gençler daha uzun yaşar ancak bu hastalarda ortalama yaşam süresi 5 yıldır. En önemli ölüm nedenleri portal hipertansiyon veya hepatik-splenoportal tromboz sekelleri, trombositopeni, pulmoner hipertansiyon, trombozlar, splenik havuzlanmaya bağlı kalp yetmezliği, enfeksiyonlar veya hemostatik defektlerden kaynaklanan kanama ve AML 'ye dönüşümdür. (45).

Post-polisitemik veya posttrombositomik miyelofibrozise transformasyon PV ve ET'nin klinik seyrinin geç evrelerinde ortaya çıkan doğal dönüşümü temsil etmektedir. PV tanısından 15 yıl sonra hesaplanan oran yaklaşık %5 iken (45), ET'de veriler yetersizdir.

Tedavi

Çalışmamızın hasta popülasyonu PV, ET ve PMF hastalarımızdan oluştuğundan tedavi bölümünde bu hastalıkların tedavilerine yer verildi.

a. Polisitemia Vera: Tipik Polisitemia Vera hastası sıklıkla ortaya çıkan trombotik ya da hemorajik olaylara bağlı olarak genelde semptomatiktir. Tedavinin ana amacı hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını yada sonuçlarını durdurmak ya da geriletmek olmalıdır. PVÇG 'na göre flebotomiyle erkeklerde Hct %45 in, kadınlarda ise %42 'nin altında tutulmalıdır ve tedavinin temeli buna dayanır (46, 47) . Ancak bazı özel gruplarda tedavi şu şekillerde değerlendirilebilir; (48,49,50,51)

- Yaş 60 'ın üzerinde ve daha önce tromboz hikayesi var ise tedaviye hidroksiüre eklenebilir. Bu durumda doz ayarlaması için minimum 7 gün beklenmelidir.
- Eğer hastanın hikayesinde gastrointestinal sistem kanaması ve intolerans gibi kontrendike bir durum yok ise düşük doz (75- 100 mg) asetilsalisilik asit tedaviye mutlaka eklenmelidir (52) .
- IFNa alternatif tedavilerden biridir, gebe kadında, pruritusi olan hastada,diğer tedavilere refrakter olan hastalarda kullanılabilir.
- Trombotik komplikasyonlar için uygun dozda antikoagülan tedavi başlanması uygun olacaktır ancak bu sürenin ne kadar olacağı konusunda randomize bir çalışma yoktur (53,54) .
- Kanama epizodları PV 'da sık görülmesine karşın majör kanama epizodları nadirdir. Kanamalar yüksek doz aspirin kullanımı, antikoagülan kullanımı yada yüksek trombosit sayısına bağlı gelişebilir.
- Pruritus PV hastalarının % 40 – 50'sini etkiler.Bazen hastayı doktora getiren sebep olarak dikkat çeker (55). Antihistaminikler, H2 reseptör blokerleri, fotokemoterapi,danazol ve IFNa pruritus tedavisinde denenebilir.

- Eritromelalji PV ‘nın ve ET’nin patognomonik mikrovasküler bir komplikasyonudur . El ve ayak parmaklarında yanma, eritem, siyanoz solukluk ile kendini gösterir. 400,000/m³L. ‘nin üzerinde olan trombosit değerleri genelde aktivasyonla birlikte. Gözlemsel çalışmalar eritromelaljinin düşük doz (50-100 mg) asetilsalisilik aside dramatik bir cevap verdiğini ayrıca miyelosupresyonla trombosit sayısının normale dönmeside tedaviyi sağlar (56, 57, 58).

ELN kriterlerine göre hidroksiüre tedavisine yanıt durumu;

Tam yanıt — Flebotomisiz Hct < % 45 trombosit sayısı < 400,000/microL, lökosit < 10,000/microL, görüntülemeyle dalak normal boyutlarda olmalı ve hastalık ilişkili semptomlar görülmemeli.

Kısmi Yanıt — Tam yanıt olmaması ya da flebotomisiz hct < %45 ya da tam yanıt kriterlerinin 3 veya daha fazlasının bulunması.

Yanıtsızlık — Parsiyel cevap kriterlerinin sağlanamaması.

b.Esansiyel Trombositoz : ET hastalarında aslında normal bir yaşam beklentisi vardır ancak şu durumlarda tedavi endikasyonları doğar. En sık görülen semptomlar vazomotor semptomlardır ve düşük doz aspirin ile kolayca kontrol alınabilir (59,60) . 60 yaşın üzerinde daha önce trombositozu olan hastalar majör trombotik hadiseler için daha riskli bir durumdadır ve bu hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır (61,62) . NSAİİ kullanımından ve yüksek doz aspirin kullanımından kaçınılarak kanama komplikasyonları azaltılabilir. Trombosit sayısının 400,000/ microL ‘nin altında tutulması trombotik olay riskinin azaltılması için önemli bir sınırdır (61,63) .

- Düşük riskli, yani; yaşı 60 'ın altında daha önce tromboz veya hemoraji öyküsü olmayan trombosit sayısı $< 1500 / \text{microL}$ saptanan hastalarda asetilsalisik asit tedaviye eklenmelidir (64) .

- Yüksek riskli, yani; yaşı 60 'ın üzerinde daha önce tromboz ve kanama hikayesi olan hastalar da ise trombosit sayısı $400,000/\text{microL}$ altı hedef alınarak hidroksiüre tedavisine başlanması önerilmektedir (61,63,65).

Anegralide ve hidroksiüre'nin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği 809 hastanın dahil edildiği bir çalışmanın 39 aylık takip sonuçlarına göre; anegralide aspirin kolunda hemoraji vasküler tromboz, arteriyel tromboz, vasküler nedenlerden ölüm,miyefibrozise ilerleme hidroksiüre aspirin koluna göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur bu nedenlerle hidroksiüre birinci basamak tedavi olarak tercih edilmelidir (66) .

Alfa interferon trombositozu diğer tüm miyeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi azaltır ancak küratif değildir. Hastaların %75-88 'inde hematolojik yanıt alınır (67,68) .

Pipobroman oral piperazine derivesi alkilleyici bir ilaç, sadece Avrupa'da kullanımda ve PV ve ET 'nin tedavisinde $0.8 \text{ to } 1.0 \text{ mg/kg/gün}$ olarak kullanılıyor. Hidroksiüre ile kullanımında artmış akut lösemi riski bildirilen bu ilacın klinik kullanımı yaygın değil (69) .

Oral radyoaktif fosfor (^{32}P) tedavisi $2,3 \text{ milikuri/m}^2$ dozunda 12 haftada bir uygulanabilir ancak ^{32}P 'nin bir çok merkezde kullanımı yoktur.

Tromboaferez tedavisi geçici bir çözüm sağlar ve akut ciddi trombotik yada hemorajik komplikasyonlar (hayatı tehdit edici organ disfonksiyonları, edinilmiş von Willebrand hastalığı, perioperatif olarak trombosit sayısının normalize edilmesi) için kullanılır (70, 71) .

c.Primer Miyelofibrozis: Allojeneik periferik kök hücre nakli PMF için şu anda küratif olabilecek tek tedavi yöntemidir. Bu yöntem yaşı 60 'ın altında olan ve HLA tam uyumlu donörü olan hastalarla sınırlıdır ayrıca yüksek transplant mortalitesiyle birlikte.

- Androjenler; fluoksimesterone 10 mg oral günde 2 defa ve prednisone 30mg/gün ve danazol 200-800 mg/gün olarak uygulanabilir. Özellikle anemi üzerinde pozitif etkileri vardır.

- Hidroksiüre dalak boyutlarında küçülme, trombositoz, lökositoz ve konstitusyonel semptomlarda gerileme gibi önemli etkileri olan bir ajandır. (72). JAK2617F mutasyonu olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği düşünülmektedir (73).

- Splenektomi, tekrar eden splenik infarktları olan, transfüzyon bağımlı olan ,refrakter trombositopenisi, portal hipertansiyonu, hiperkatabolik semptomları olan hastalarda planlanabilir (74).

- Dalak irradiyasyonu splenektomi adayı olamayan hastalarda 3 -6 aylık geçici bir fayda sağlayabilir.

-IFNa fibroblast ve kemik iliği progenitör hücrelerin in vitro ortamda proliferasyonunu azaltarak etki gösterir ve PMF 'de kullandığımız tedavilerden biridir (75). IFNa 'nın pegile formu ile ilgili daha iyi sonuçlar ve daha az yan etki insidansı beklenebilir ancak bu konuyla ilgili yeterli çalışmalar yok.

- Talidomid tek ajan olarak ya da prednizonla birlikte kombine edilerek uygulanabilir. 50 mg/gün başlanıp hastanın hemogram değerlerine ve toleransına göre doz arttırılıp azaltılabilir.Konstitusyonel semptomlarda azalma,transfüzyon bağımlılığında azalma,

hemoglobin, lökosit, trombosit değerlerinde kısmi düzelme görülebilir. Maximum tolere edilebilir doz 100 mg/gün kabul edilir (76, 77).

- Lenalidomid, Talidomid analogu bir ilaçtır tek başına ve prednizonla kombine edilerek kullanılabilir. Lenalidomid özellikle del 5 (q) tanılı hastalarda 10 mg/gün olarak başlanabilir ve bu hastalarda önerilir (78).

-Ruxolitinib selektif JAK1/JAK2 inhibitörü kullanıma yeni giren bir ajandır.Özellikle ciddi konstitusyonel semptomları ve masif splenomegalisi olan hastalarda kullanımı önerilir bu hastalarda semptomlarda hızlı düzelmeye,dolaşımda bulunan inflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır.Bu etkilerin ise JAK sinyal işretçilerinden olan fosforile STAT3 yoluyla olduğu ve ayrıca bu etkinin JAK2617F mutasyonundan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Ancak kemik iliği fibrozisini geri döndürmesi ya da genetik yada moleküler düzeyde düzelmeye sağlanması gibi etkileri yoktur (79). Ruxolitinib'in PV ve ET 'daki kullanımları ile ilgili yeterli data henüz yoktur.

-Pomalidomide ,Etanersept, İmatinib mesilat, Everolimus, Bortezomib halen araştırma aşamasında olduklarından ve henüz rutin pratikte yer almadıklarından dolayı çalışmamızda detaylı bilgiyle yer vermedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi İç hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ph(-) KMPN tanısı ile izlenmekte olan ve DSÖ kriterlerini karşılayan 18 yaş üstü 114 hasta (39 PV, 23 PMF, 52 ET tanılı olgu) 18 yaş üstü, çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alındı (Tarih:05.10.2012 karar no: 12-9.1/3). Çalışmaya katılan hastaların DSÖ kriterlerine uygunluğu doğrulandı. İlk tanı sırasındaki yaş,cinsiyet,başvuru yakınması, klinik ve laboratuvar bulguları (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit,

ferritin, eritropoetin düzeyleri, sitogenetik ve moleküler incelemeleri hematoloji poliklinik hasta takip programı taranarak kaydedildi.

DEĞERLENDİRME

Çalışmada değerlendirmeye alınan veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Sonuçlar sayı yüzde tabloları ve ortalama standart sapma istatistikleri ile özetlendi.

BULGULAR

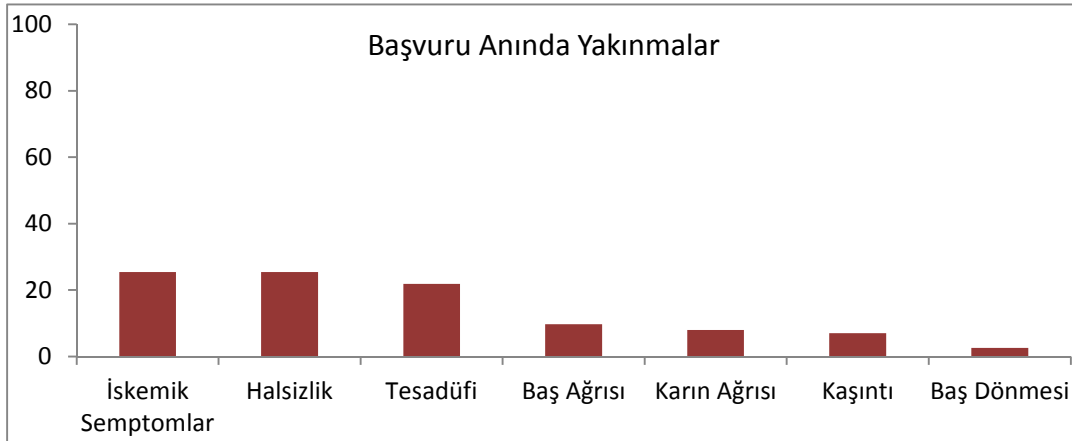
Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında izlenmekte olan, 2008 DSÖ kriterlerine göre tanı alan 114 MPN hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 58'si (%49,1) kadın , 56'sı (%50,9) erkekti (Tablo 4), tanı anında ortalama hasta yaşı 52, en geç hastanın yaşı 18 iken en yaşlı hastamızın yaşı 79 olarak saptandı standart sapmamız ise $\pm 13,4$ olarak belirlendi.

Tablo 4. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam
	58	56	114

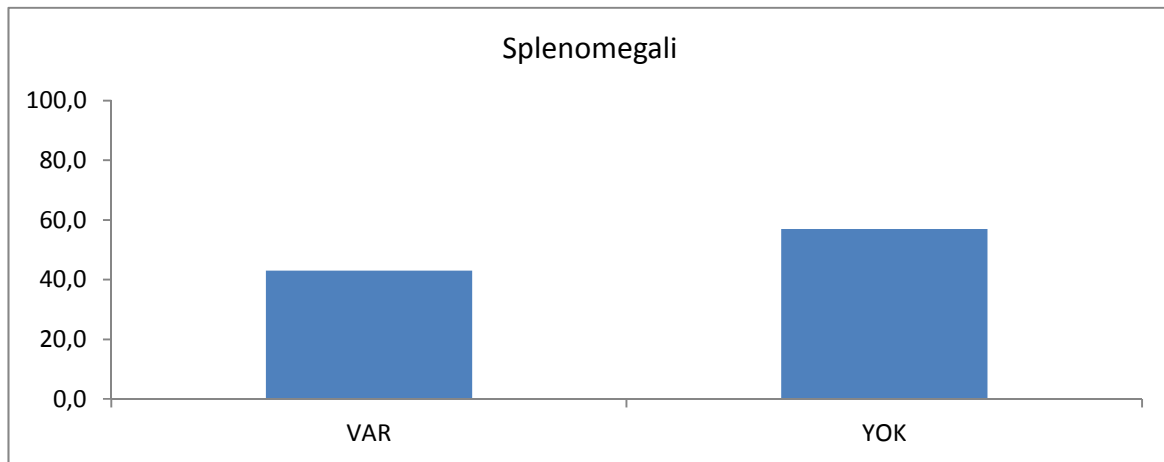
Başvuru anında hastaların semptomları incelendiğinde %25,4 'ünün yani 29 hastanın iskemik semptomlar ile (görme kaybı, parezi, Budd-Chiari sendromu, arteriyel trombozlar gibi) , yine %25,4 ünün halsizlik, % 9,7 'sinin baş ağrısı, % 8,7 'sinin karın ağrısı, % 7,01 'inin kaşıntı , % 2,6 sının baş dönmesi %21,9 'unun ise tesadüfen yapılan tetkikler ile tanı aldığını saptadık.

Grafik 1. Hastaların Başvuru Anında Yakınmaları



Hastalarımızın tanı anında yapılan fizik muayenelerini değerlendirdiğimizde hastaların %43 'ünde splenomegali vardı, %57 'sinde ise splenomegali saptanmadı (Grafik 2). Tanı gruplarına göre splenomegali oranlarımız şu şekilde bir dağılım göstermiştir. ET hastalarının %61,5 'i, PV hastalarının % 66,6' sı, MF hastalarının %73,6'sının splenomegalisi olduğu sonucuna vardık.

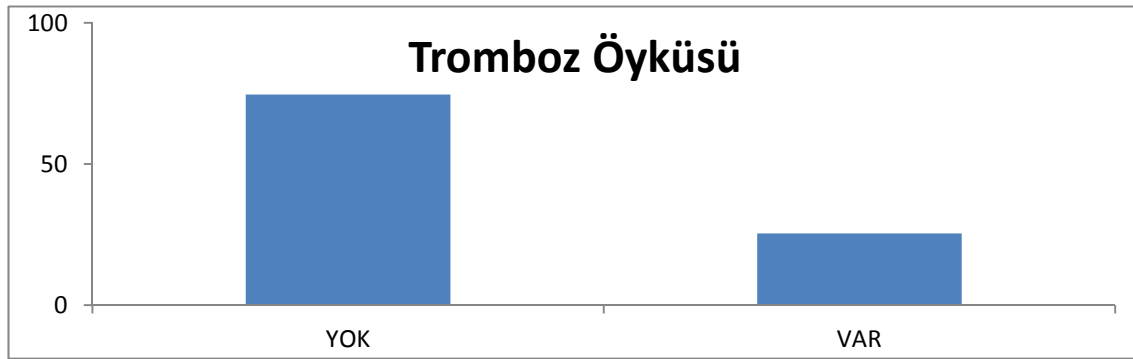
Grafik 2. Tüm hastalarda splenomegali oranları



Tablo 5. Tanıya Göre splenomegali oranları

Tanı	Hasta Sayısı	Splenomegali Oranı %
ET	52	% 61
PV	39	% 66
MF	23	% 73

Grafik 3. Tromboz oranları



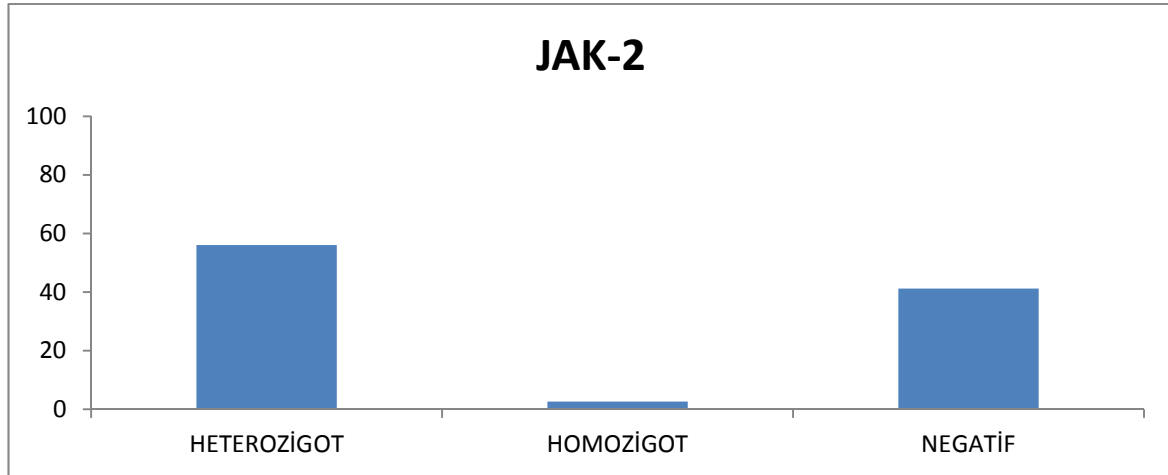
KMPN grubu hastalıkların en önemli komplikasyonlarından biri trombozdur. Hastaların % 25,4 'ünde tromboz hikayesi mevcut iken, % 74,6 sında ise tromboz hikayesi yoktu. Tanı gruplarına göre baktığımızda ise ET 'u olan vakaların %23'ünde ,PV hastalarının %33,3 'ü, MF hastalarının ise %8,6 'sında tromboz hikayesi vardı (Tablo 6).

Tablo 6. Tanıya göre tromboz oranları

Tanı	Hasta Sayısı	Tromboz Oran %
ET	52	23
PV	39	33,3
MF	23	8,6

Hastalarımızın %56 sında Jak-2 heterozigot pozitif, % 2 sinde homozigot pozitif, %42 sinde ise Jak 2 negatif saptandı. Tanılara göre Jak-2 pozitifliği tablo 7’da verildiği şekildedir.

Grafik 4 . Jak 2 pozitifliği oranları



Tablo 7. Tanılara Göre Jak 2 pozitifliği dağılımı

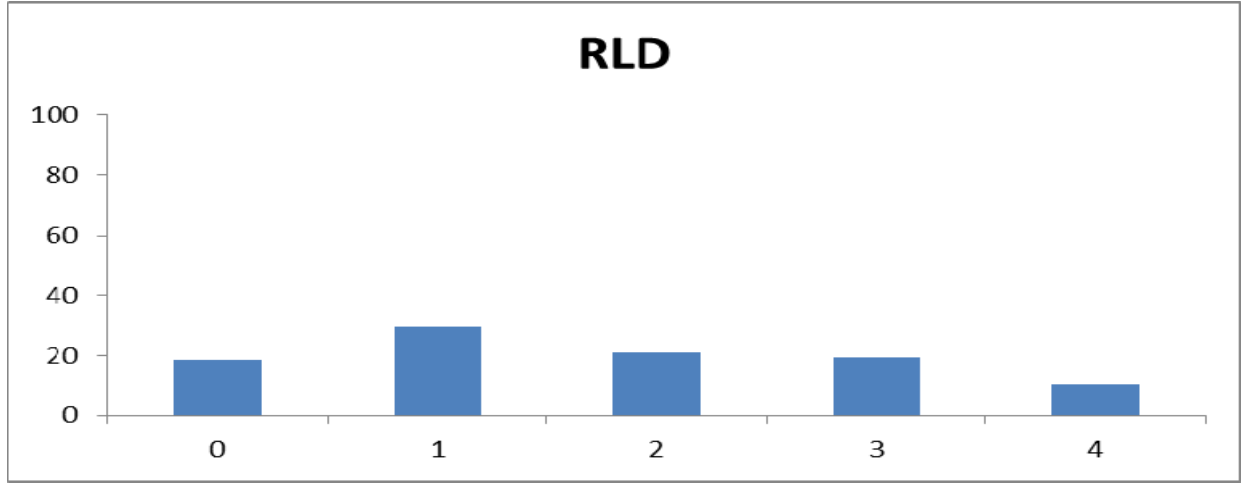
Tanı	Hasta Sayısı	Heterozigot %	Homozigot %	Negatif %
ET	52	% 36,5	% 1,9	% 61,5
PV	39	% 84,6	% 2,6	% 12,8
MF	23	% 61	% 4,3	% 34,7

Retiküler Lif Derecesi dağılımına bakacak olursak Tablo 8 'de ki verilere ulaştığımız görülür.

Tablo 8 . Retiküler Lif Derecesi oranları

RLD	Sıklık	Oran %
0	21	18,4
1	34	29,8
2	24	21,1
3	22	19,3
4	13	11,4
Toplam	114	100

Grafik 5 Retiküler Lif Derecesi Oranları



Kemik iliği hücre yoğunluğu (KİHY); oranlarının, % 67,5 'i hiperselüler, %32,5 'i ise normoselüler olarak rapor edildiğini görüyoruz.

Tablo 9 Kemik İliği Hücre Yoğunluğu

KİHY	Hiperselüler	Normoselüler
	%67,5	%32,5

Sigara kullanım oranları şu şekilde sonuçlanmıştır; hastaların %27,2 'sinin sigara kullandığı %73,8 'inin ise sigara kullanmadığı görülmüştür.

114 hastamızın tanı anında ortalama lökosit sayısı $11.163 \times 10^6 / \mu\text{L}$, ortalama trombosit değeri $901.336 / \mu\text{L}$, ortalama hemoglobin değeri $13,8 \text{ g/dl}$, hematokrit değeri ise %43,1 olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10 Tanı anında laboratuvar Değerleri

Parametre	Lökosit	Trombosit	Hemoglobin
Ort.Değer	11.163 x 10 ⁶ /µL±5600	901,336/ µL±439105	13,8±2,91 g/dl

Tedavi açısından ise çalışmaya aldığımız hastalarımızda şu sonuçlara ulaştık.ET tanılı 52 hastamızın 18 'i (% 34,6) anegralide, 26 'sı (%50) hidroksiüre, 8 'i (% 15,4) de asetilsalisilik asit tedavilerini tekil olarak ya da birlikte veya diğer tedaviler ile kombine halde kullanmaktaydı. ET'de kombine ilaç kullanımları olarak; asetilsalisilik asit ve anegralid kullanan 2 (%3,8) hasta, hidroksiüre ve interferon kullanan 2 (%3,8) hasta hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kullanan 1 (%1,9) hasta, anegralide ve warfarin kullanan 1 (%1,9) hasta mevcut idi (Tablo 11) .

PV tanılı 39 hastamızın 28 'i (% 71) hidroksiüre, 5'i (12,8) asetilsalisilik asit 'i tekli yada diğer ilaçlarla kombine halde kullanmaktaydı. İFNa, anegralide, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin,flebotomiyle ise 1 'er (%2,5) hasta tedavi edilmekteydi. PV'da kombinasyon tedavileri incelendiğinde hidroksiüre ve anegralide 3 (%5,7) hasta, hidroksiüre ve asetilsalisilik asit 3 (%5,7) hasta ve hidroksiüre ve düşük molekül ağırlıklı heparin 1 (%2,5) hasta olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 12) .

PMF tanılı olan hastalarımızın 16 'sı (%69,5) hidroksiüre, 5 'i (%26,2) anegralide, 1 'i (%4,3) asetilsalisilik asit kullanmaktaydı bu grupta yalnızca bir hastamız hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kombinasyon tedavi almaktaydı (Tablo 13) .

Tablo 11. ET tedavi oranları

	ET (%)
Hasta Sayısı	52
Hidroksiüre(%)	26 (50)
Anegralide(%)	18 (34,2)
ASA(%)	6 (15,4)
HU+ASA	1 (1,9)
HU+IFNa	2 (3,8)
HU+WRF	1 (1,9)
ANG+ASA	2 (3,8)

Tablo 12 PV tedavi oranları

	PV (%)
Hasta Sayısı	39
Hidroksiüre(%)	22 (46,1)
Anegralide(%)	1 (34,2)
ASA(%)	5 (20,1)
HU+ASA	3 (7,6)
HU+ANG	3 (7,6)
HU+DMAH	1 (2,5)
FLEBOTOMİ	1 (2,5)
WRF	1 (2,5)
DMAH	1 (2,5)
IFNa	1 (2,5)

Tablo 13 PMF tedavi oranları

	PMF (%)
Hasta Sayısı	23
Hidroksiüre(%)	16 (46,1)
Anegralide(%)	5(34,2)
ASA(%)	1(20,1)
HU+ASA	1 (4,3)

TARTIŞMA

MPN'ler defektif miyeloid hücre regülasyonunun izlendiği bir grup kök hücre hastalığının ortak adıdır. Defektif regülasyon eritrositer, granülositer ve megakaryositer seri hücrelerinin aşırı artmasına neden olmaktadır (80). Bu artış klonal ve malign bir artıştır (2). İlk defa Damashek 1951 yılında kronik miyeloproliferatif hastalık terimini ortaya koymuş bu hastalık altında Polisitemia Vera (PV), Primer Miyelofibrozis (PM), Kronik Miyeloid Lösemi (KML)'yi ve eritrolösemiye tarif etmiştir (4). En son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında yaptığı sınıflamada kronik miyeloproliferatif Hastalıklar terimini Kronik Miyeloproliferatif “Neoplaziler” terimiyle değiştirmiştir (Tablo 2) (5). KMPN grubu hastalıkların en önemli ortak özellikleri arasında lösemik dönüşüm tromboz ve kemik iliğinde fibrozis vardır. Hayati önem taşıyan bu üç ortak özelliğin önlenmesi geciktirilmesi tedavinin ana amacını oluşturmaktadır. KMPN'ler sık görülen hematolojik neoplazilerdir ve genellikle yaşlı popülasyonu etkilerler ve insidans 100.000 'de 2,1 olarak rapor edilmiştir(6). İleri yaş, erkek cinsiyet ve beyaz ırkın bilinen risk faktörleri olduğu ayrıca KMPN hastalarının yakınlarının 5-7 kat oranında aynı hastalıklara yakalanma riski olduğu bilinmektedir. Hastalığın moleküler patogenezi aslında karışıktır ve araştırılması gereken bir çok nokta mevcuttur hedefe yönelik tedavilerin geliştirilememiş olmasının önündeki en büyük engel de belki de bu durumdur. 2008 DSÖ miyeloid neoplaziler sınıflandırması beş ana antite içermektedir (Tablo 2) (30). Sıralaması bu incelemenin dışında kalan AML ve MDS ile bunların farklı alttipleri; Myeloproliferatif Neoplaziler (MPN); Myelodisplastik/Myeloproliferatif Neoplazi (MDS/MPN) örtüşen kategori; ve eozinofili ve özel moleküler anomalilerle ilişkili Miyeloid Neoplaziler. AML kemik iliği ve/veya periferik kanda \geq %20 blast hücresi varlığı yada belirli sitogenetik anomalilerle tanımlanmaktadır. MDS' ler esas olarak hem kemik iliği hem de periferik kanda monositoz yokluğunda her seride displazi varlığına dayanılarak tanınır ve MPN'den ayrılırlar. Hastalıkların seyrini

inceleyecek olursak PV ve ET ılımlı seyirleri olan hastalıklardır. Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında yaşam süresinde hafif bir azalma görülür. PMF’da ise hastalık daha ciddidir yaşam süresi belirgin şekilde azalmıştır. PV ve ET olgularında post-polisitemik veya post-trombositemik myelofibroze (veya daha az sıklıkla birbirine) dönüşüm eğilimi ve AML’ye transforme olma olasılığı gibi özellikler de vardır (31). MPN grubu hastalıkların tanısını koymak için moleküler ve genetik testler, kemik iliği biopsisi ve DSÖ’nün belirttiği tanı kriterleri ile mutlaka kullanılmalıdır aksi halde bazı süreçleri reaktif proseslerden ayırtmak zor olabilir.

MPN grubu hastalıkların tanı anında başvuru semptomları literatürde; yorgunluk % 81 ,kaşıntı % 52, gece terlemeleri %49, kemik ağrıları %44, ateş %14, kilo kaybı ise %13 olarak belirtilmiştir (81). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ise literatürle uyumsuz olarak, hastaların %25,4 ‘ünün yani 29 hastanın iskemik semptomlar ile (görme kaybı, parezi, Budd-Chiari sendromu, arteriyel trombozlar gibi) , yine %25,4 ünün halsizlik (yorgunluk), % 9,7 ‘sinin baş ağrısı, % 8,7 ‘sinin karın ağrısı, % 7,01 ‘inin kaşıntı , % 2,6 sının baş dönmesi %21,9 ‘unun ise tesadüfen yapılan tetkikler ile tanı aldığını saptadık. Bu bulguların rastlantısal olduğunu düşünmekteyiz.

MPN ‘lerin önemli bir fizik muayane bulgusu olan splenomegali PV’da 39 hastamızın %66’sında, ET ‘lu 52 hastamızın % 61’inde, 23 MF hastamızın % 73 ‘ünde splenomegali vardı. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Xin CH ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmaya göre PV ‘da splenomegali oranını % 61,9 olarak belirtmişler (82). Varki ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptığı çalışmada 88 PMF hastasında splenomegali oranı %89 olarak belirtilmiştir bu oran bizim sonuçlarımıza göre daha yüksek saptanmakla birlikte hasta sayısının fazla olmasına bağlanabilir. ET ‘da ise % 50 oranında bildirilen splenomegali oranınının (83) bizim bulduğumuz oranların altında olduğunu gördük.

Tromboz oranları; ET 'da Chistolini A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %9, Bellucci S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %29 oranında saptanmıştır biz bu oranı %23 olarak literatürle uyumlu olabilecek şekilde saptadık (84,85). PV hastalarımızın %33,3 'ünde saptadığımız tromboz oranı Xin CH ve arkadaşlarının 71 hastalık grubunda %47,8 olarak rapor edilmiş olmakla birlikte literatürde daha düşük oranlarda bildirilmiştir (82) . MF hastalarımızın ise %8,6 'sında tromboz hikayesi vardı Barbui ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %7,2 olarak belirtilmiştir (86) .

Jak-2 pozitifliği PV hastalarımızda %87,2 idi, Pardanani A ve arkadaşları bu oranı 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada %95 olarak belirtmişlerdir bizim oranlarımızın daha düşük olması laboratuvar bağımlı olabilir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ET oranı %41 olarak belirtilmiş (87) bizim çalışmamızda ise bu oran %37,4 olarak saptandı. Bu verimizin literatürle uyumlu olduğunu saptadık.MF hastalarımızın %65,3 ünde Jak-2 pozitifliği saptadık bu veri Jones AV ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %43 olarak saptanmıştır. Literatürde diğer çalışmalar incelendiğinde bu oranın en yüksek %57 olduğu dikkat çekmektedir.

Biz çalışmamızda bazı verilerin literatürle uyumlu bazılarının ise uyumsuz olduğunu gördük . Bu durumun genetik tetkiklerin yıllar içinde gelişmesi ve bunların yapıldığı labaratuvarların standardize edilmemiş olmamasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca tanı anında semptomların çalışmamız ile diğer çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermesi irksal farklılıkların hastalıkların farklı semptomlar ile ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

ÖZET

Kronik myeloproliferatif neoplazmlar (KMPN), kemik iliğinde bir veya daha fazla myeloid hücre serisinin (eritroid, granülositik, megakaryositik), farklılaşma ve olgunlaşma kusuru olmaksızın, kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize pluripotent hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır . İlk defa Damashek 1951 yılında kronik miyeloproliferatif hastalık terimini ortaya koymuş bu hastalık altında PV, PMF, KML 'yi ve eritrolösemiye tarif etmiştir . 61 yıl önceki bu sınıflamaya daha sonra çeşitli hastalıklar eklenmiş ve çıkartılmıştır. En son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında yaptığı sınıflamada kronik miyeloproliferatif “Hastalıklar” terimini Kronik Miyeloproliferatif “Neoplaziler” terimiyle değiştirmiştir. KMPN grubu hastalıkların en önemli ortak özellikleri arasında lösemik dönüşüm tromboz ve kemik iliğinde fibrozis vardır. Hayati önem taşıyan bu üç ortak özelliğin önlenmesi ve geciktirilmesi tedavinin ana amacını oluşturmaktadır. Her ne kadar, son yıllardaki gelişmeler, KMPN'ın moleküler temeline ışık tutmuş olsalar da, bu hastalıkların patofizyolojisini açıklayacak yeni patogenetik mekanizmalara gerek duyulmaktadır. Bu karmaşık mekanizmaların açıklanamamış olması nedeniyle tedavide de hedefe yönelik ajanlar tirozin kinaz inhibitörleri dışında henüz keşfedilememiştir.

Bu çalışmada 2003-2012 yılları arasında EÜTF Hastanesi Hematoloji Polikliniğine ayaktan başvuran Ph (-) KMPN hastalarının yaş, cins, fizik muayene bulguları, tromboz hikayesi ve hastalıkla ilgili tedavileri gibi değerlerini geriye yönelik inceledik. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında erken tanının önemi, hastaların yakın izlemi ve tedavilerinin yakın takibi yapılarak bu bağlamda yaşam kalitelerinin arttırılmasına yönelik bilgiler elde etmeyi hedefledik.

Biz bulgularımızın bir kısmının literatürle uyumlu olduğunu bir kısmının ile uyumlu olmadığını gördük.Hastaların tedavilerinin optimal koşullarda yapılması gereken zamanda uygun ajanların tedaviye eklenmesi ya da çıkartılması, tanı yöntemlerinin uluslararası standardizasyonun sağlanması için retrospektif bilgilerin özenle takibi ve saklanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Özcan M, Acarsoy M. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması, Hematolog, Şubat 2012.
2. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):573-82
3. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1723-35
4. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6:372–375
5. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
6. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45–52.
7. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24577 first-degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008;112: 2199–2204.
8. Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 2007;25: 5630–5635.
9. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290–293.

10. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201–1214
11. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10560–10564.
12. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472–3476.
13. Delhommeau F, Pisani DF, James C, Casadevall N, Constantinescu S, Vainchenker W. Oncogenic mechanisms in myeloproliferative disorders. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2939–2953.
14. Saharinen P, Silvennoinen O. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction. *J Biol Chem* 2002;277:47954–47963.
15. Mertens C, Darnell JE, Jr. SnapShot: JAK/STAT signaling. *Cell* 2007;131:612.
16. Starr R, Hilton DJ. Negative regulation of the JAK/STAT pathway. *Bioessays* 1999; 21:47–52.
17. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signaling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003;3:900–911.
18. Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine RL, Lee BH, Gilliland DG. Expression of Jak2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood* 2006;107:4274–4281.
19. Lacout C, Pisani DF, Tulliez M, Gachelin FM, Vainchenker W, Villeval JL. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood* 2006;108:1652–1660.
20. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006;108:2173–2181.

21. Skoda R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:1–10.
22. Theoharides A, Boissinot M, Girodon F, et al. Leukemic blasts in transformed JAK2–V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2–V617F mutation. *Blood* 2007;110:375–379.
23. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1945–1953.
24. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;111:1686–1689.
25. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115:3339–3347.
26. Williams DM, Kim AH, Rogers O, Spivak JL, Moliterno AR. Phenotypic variations and new mutations in JAK2 V617F negative polycythemia vera, erythrocytosis, and idiopathic myelofibrosis. *Exp Hematol* 2007;35:1641–1646.
27. Harir N, Boudot C, Friedbichler K, et al. Oncogenic Kit controls neoplastic mast cell growth through a Stat5/PI3-kinase signaling cascade. *Blood* 2008;112:2463–2473.
28. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007;14:37–42.
29. Wilkinson K, Velloso ER, Lopes LF, et al. Cloning of the t(1;5)(q23;q33) in a myeloproliferative disorder associated with eosinophilia: involvement of PDGFRB and response to imatinib. *Blood* 2003;102:4187–4190.
30. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092–1097.
31. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP, et al. 20_ yr without leukemic or fibrotic transformation in essential thrombocythemia or polycythemia vera: predictors at diagnosis. *Eur J Haematol* 2008;80:386–390.

32. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.). WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th Edition. IARC, Lyon. 2008.
33. Wang YL, Vandriss K, Jones A, et al. JAK2 Mutations are present in all cases of polycythemia vera. *Leukemia* 2008;22: 1289.
34. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224–2232.
35. Tefferi A. Primary myelofibrosis. *Cancer Treat Res* 2008;142:29–49.
36. Policitemia GIS. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995;123:656–664.
37. 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;93:208–218.
38. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008;111:4922–4929.
39. Landolfi R, Di gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020–2028.
40. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007; 136:249–259.
41. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159–166.
42. 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. *Blood* 2007;109:2310–2313.
43. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840–846.
44. Tefferi A. Primary myelofibrosis. *Cancer Treat Res* 2008;142:29–49.

45. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224–2232.
46. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1144-9.
47. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management *Blood*. 2002;100(13):4272.
48. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2000;109(2):141.
49. Finazzi G, Barbui T, How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(12):5104.
50. Finazzi G. Risk stratification, staging, and treatment of patients with polycythemia vera: Italian and European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia data. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):276
51. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008;22(8):1494.
52. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T, European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114
53. Ruggeri M, Gisslinger H, Tositto A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, Heis N, Castaman G, Missiaglia E, Lechner K, Rodeghiero F. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2002;71(1):1.
54. De Stefano, V, Za, T, Rossi, E, et al. Recurrent venous thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Clin Leukemia*. 2007; 1:339.
55. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115(3):619.

56. Landolfi R, Ciabattoni G, Patrignani P, Castellana MA, Pogliani E, Bizzi B, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood*. 1992;80(8):1965.
57. Michiels JJ Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):441.
58. van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(4):357.
59. Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, van Vliet HH. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology*. 1993;43(6):1107.
60. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med*. 1985;102(4):466.
61. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990;66(3):549.
62. Randi ML, Fabris F, Cella G, Rossi C, Girolami A. Cerebral vascular accidents in young patients with essential thrombocythemia: relation with other known cardiovascular risk factors. *Angiology*. 1998;49(6):477.
63. Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol*. 1997;56(3):168.
64. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP. Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia; does number matter?. *Blood*. 2006;108(7):2493.
65. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863.
66. Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):85.
67. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):463

68. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990
69. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*. 1998;91(2):616.
70. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher*. 2002;6(1):36.
71. Duvall D. Therapeutic cytapheresis: Too many platelets, too many white blood cells. *J Clin Apher*. 2010;
72. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1233.
73. Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardanani A, Tefferi A. The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2008;83(5):363.
74. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kröger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A, European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761.
75. Tefferi A, Elliot MA, Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Call TG, Dispenzieri A. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001;97(6):1896
76. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534.

77. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, Demory JL, Ilariucci F, Volpe A, Bordessoule D, Grossi A, Le Bousse-Kerdiles MC, Caenazzo A, Pecci A, Falcone A, Broccia G, Bendotti C, Bauduer F, Buccisano F, Dupriez B. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):424.
78. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007;21(8):1827.
79. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117.
80. Kim J, Haddad RY, Atallah E. Myeloproliferative neoplasms. *Dis Mon*. 2012 Apr;58(4):177-94.
81. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007;109(1):68.
82. Xin CH, Xu JQ, Sui JR, Wang XL. Analysis on 71 patients with polycythemia vera. 2012 Jun;20(3):667-70.
83. Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein L, Shattil S, Benz E, Heslop H. Hoffman Hematology Basic Principles and Practice 5.th edition Elsevier
84. Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A, la Verde G, Ferrazza G, Dragoni F, Vitale A, Arcieri R, Mandelli F. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica*. 1990;75(6):537

- 85.** Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*. 1986;58(11):2440.
- 86.** Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, Alvarez-Larrán A, Rambaldi A, Finazzi G, Barosi G. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):778-82.
- 87.** Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulos D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T, Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. [Blood](#). 2005 Sep 15;106(6):2162-8.