



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PHİLADELPHİA NEGATİF KLASİK KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE SEKONDER MALİGNİTELERİN SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Özge Nuran Akay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PHİLADELPHİA NEGATİF KLASİK KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE SEKONDER MALİGNİTELERİN SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Özge Nuran Akay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Eğitim aldığım süre boyunca bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Yürüyen, Prof. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL'e ve tüm hocalarıma,

Tezimin her aşamasında emeği olması yanında tüm asistağım süresi boyunca destek olan tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN'e, tezim süresince bilgi, birikimi ile yardımcı olan İTF Hematoloji Kliniği'nde görevli Doç.Dr İpek YÖNAL HİNDİLERDEN ve hastanemiz Hematoloji Kliniği'nde görevli Uzm. Dr. Elif AKSOY'a,

Bilgilerine ihtiyaç duyduğumda her zaman ulaşabildiğim, bana ve tüm asistan arkadaşlarıma bilgi ve birikimlerini aktaran, meslektaşlarına ve hastalarına olan davranışları ile hekimlikte örnek aldığım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA, Yard. Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tanımaktan mutluluk duyduğum, desteklerini esirgemeyen, bana örnek olmuş olan Doç. Dr. Mesut YILMAZ ve Uzm. Dr Seher Yıldız TACAR'a

Asistanlığım süresince bana en çok destek olan çok sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Öznur BAYKAL, Dr. Ecem GÜLEÇ BOZKURT, Dr. Serpil DİNÇ ve Dr. Elif Büşra ÖZBEN ve İç Hastalıkları Kliniğinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitimim süresince bana destek olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Özge Nuran AKAY

İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……... i

İÇİNDEKİLER ..……..ii

KISALTMALAR ……...v

TABLO LİSTESİ ……vii

ŞEKİL LİSTESİ ……...x

ÖZET ……...……...……...xi

ABSTRACT……xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1

2. GENEL BİLGİLER……2

2.1.MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER ……2

2.1.1.Tanım…….....2

2.1.2.Epidemiyoloji ……....2

2.1.3. Patogenez ……3

2.1.4. Ek Genetik Anormallikler ……....5

2.1.5. Genotip Fenotip Korelasyonları ……...5

2.1.6 Klinik Belirtiler……..7

2.1.6.1. ET'nin Klinik Belirtileri ……7

2.1.6.2. PV'nin Klinik Belirtileri ……8

2.1.6.3. PMF'nin Klinik Belirtileri ……9

2.1.7. Tanı ……...9

2.1.8. Eritrositoz ve Trombositozun Diğer Nedenleri …….....10

2.1.9. Prognoz ……..14

2.1.9.1. PV ve ET'de Sağkalım ……...14

2.1.9.2. PV ve ET'de Tromboz ……15

2.1.10. PMF'de Prognoz ……..16

2.1.11. Tedavi ……..18

2.1.11.1. ET ve PV'de Tedavi ……...18

2.1.11.2. PMF'de Tedavi ……..22

2.1.11.2.1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ……...25

2.1.12. Özel Durumlar ……26
2.1.13. MPN'ler ile Sekonder Malignite Arasındaki Olası Mekanizmalar …....26
2.1.13.1. Genetik Duyarlılık ……..27
2.1.13.2. Kronik İnflamasyonun Etkisi ……...30
2.1.13.3. İmmün Deregülasyon ……...30
2.1.13.4. İlaç Etkisi ……31
3. MATERYAL ve METOD ……..……34
3.1.HASTA SEÇİMİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ ……...34
3.2.ETİK KURUL ONAYI……..35
3.3.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER ……35
4.BULGULAR ……..36
4.1.TÜM OLGULARIN NİTEL VE NİCEL VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ ……36
4.2. MPN TANISI SONRASI GELİŞEN SEKONDER SOLİD VE HEMATOLOJİK KANSER VE ÖNCESİNDE GELİŞEN SOLİD KANSER TÜRLERİ ……...42
4.3. MPN TANISI ÖNCESİNDE VEYA SONRASINDA SOLİD MALİGNİTE SAPTANAN VE SAPTANMAYAN GRUPLARIN ANALİZİ ……...45
4.4. MPN TANISI SONRASINDA SOLİD KANSER SAPTANAN VE SAPTANMAYAN GRUPLARIN ANALİZİ ……....48
4.5. SEKONDER SOLİD KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE İLAÇ ETKİSİNİN ANALİZ EDİLMESİ ……51
4.6. MPN TANISI ÖNCESİ VEYA SONRASINDA SOLİD KANSER GELİŞMİŞ HASTALARIN VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ ……55
4.7. MPN TANISI SONRASINDA SOLİD KANSER GELİŞMİŞ HASTALARIN VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ ……...58
4.8. TÜM HASTALAR İLE MPN TANISI ÖNCESİ VEYA SONRASI SOLİD KANSER GELİŞEN HASTALARIN SAĞKALIM ANALİZLERİ …..…….....62
5.TARTIŞMA …….....71
6.SONUÇ …….....81
7.KAYNAKLAR ……..82
8.EKLER ……..88

8.1. EK 1 (ETİK KURUL KARAR FORMU) ……88
9. ÖZGEÇMİŞ ……...90

KISALTMALAR

AML: Akut Mileloid Lösemi

BCC: Bazal Hücreli Karsinom

CALR: Kalretikülin

DIPSS-Plus: The Dynamic International Prognostic Scoring System

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin Ven Trombozu

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

ER: Endoplazmik Retikulum

ET: Esansiyel Trombositemi

HKHT: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

HU: Hidroksiüre

GA: Güven Aralığı

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IO: İnsidans Oranı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KMML: Kronik Miyelomonositik Lösemi

KRF: Kardiyovasküler Risk Faktörleri

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MPN: Miyeloprolifetatif Neoplazi

NMCK: Non-Melanom Cilt Kanseri

OS: Ortalama Sağkalım

ÖRN: Örneğin

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PE: Pulmoner Emboli

PMF: Primer Miyelofibroz

PV: Polisitemia Vera

RUX: Ruoksolitinib

SCC: Skuamoz Hücreli Karsinom

SHM: Sekonder Hematolojik Malignite

SM: Sekonder Malignite

SK: Solid Kanser

SVO: Serebrovasküler Olay

TERT: Telomeraz Ters Transkriptaz

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TP53: Tümör Proteini P53

VAF: Varyant Alel Frekansı

TABLO LİSTESİ

Tablo I: MPN'lerin Revize Edilmiş 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması

Tablo II: Kronik ve Blast Faz MPN'nin Mutasyonel Manzarası Ve Moleküler Anormalliklerin Prognostik Önemi

Tablo III: PV, EV, PMF İçin Revize Edilmiş 2016 Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri

Tablo IV: Eritrositozun Ayırıcı Tanısı

Tablo V: Trombositoz Ayırıcı Tanısı

Tablo VI: Kemik İliği Fibrozis Nedenleri

Tablo VII: ET'de Sağkalım ve Tromboz İçin Prognostik Modeller

Tablo VIII: PV'li hastada Risk Grubuna Göre Kardiyovasküler Olay Gelişimi

Tablo IX: PV ve ET'de Tedavi Seçeneklerinin Riske Dayalı Tabakalandırılması

Tablo X: Tüm Hastaların Nicel Verilerinin Analizi

Tablo XI: Tüm Hastaların Nitel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

Tablo XII: Tüm Hastaların Mutasyon Durumu ve Tanı Gruplarına Göre Analizi

Tablo XIII: Tanı Grupları Arası JAK Pozitifliği Anlamlılığının İkili Gruplar Halinde Değerlendirilmesi

Tablo XIV: Tüm Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

Tablo XV: Atipik Bölge Tromboz Yerleri ve Tüm Kohort İçindeki Sıklığı

Tablo XVI: Tüm Hastaların İlaç Maruziyeti ve Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Tablo XVII: Tanı Grupları Arasında İlaç Kullanımındaki Anlamlılığın İkili Gruplar Halinde Değerlendirilmesi

Tablo XVIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrası Gelişen Solid Kanser Ana Grupları

Tablo XIX: MPN Tanısı Öncesi ve Sonrası Gelişen Solid Kanser Alt Tipleri

Tablo XX: Tanı Gruplarına Göre Sekonder Solid Kanser Alt Grupların Analizi

Tablo XXI: MPN Tanısı Sonrası Gelişen Hematolojik Malignite Alt Tipleri

Tablo XXII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nicel Verilerinin Analizi

Tablo XXIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nitel Verilerinin Analizi

Tablo XXIV: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Tromboz Dağılımı

Tablo XXV: Solid Kanser Gözlenen Hastalarda Atipik Bölge Tromboz Yerleri ve Sıklığı

Tablo XXVI: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Mutasyon Durumları

Tablo XXVII: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nicel Verilerinin Analizi

Tablo XXVIII: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Solid Kanser Tanısı Olan Hastaların Nitel Verilerinin Analizi

Tablo XXIX: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Tanısı Alan Hastaların Mutasyon Durumları

Tablo XXX: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişen Hastaların Tromboz Dağılımı

Tablo XXXI: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Solid Kanser Gelişen Hastaları Tedavi Kombinasyonları

Tablo XXXII: Hastaların Aldıkları Tedavilerin Sekonder Solid Kanser Gelişimine Etkisi

Tablo XXXIII: Takip Süresince Maruz Kalınan Sitoredüktif Tedavi Sayısının Solid Kanser Gelişimine Etkisi

Tablo XXXIV: Monoterapi ve İkili Tedavilerin Sekonder Solid Kanser Gelişimine Etkisi

Tablo XXXV: Tedavi Seçeneklerinin Solid Kanser Alt Tiplerinin Oluşumuna Etkisi

Tablo XXXVI: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Nicel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

Tablo XXXVII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Yaş grubu ve Cinsiyet Verilerinin Analizi

Tablo XXXVIII: MPN Tanısı Öncesi ve Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Mutasyon Durumlarının Analizi

Tablo XXXIX: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

Tablo XL: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Nicel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

Tablo XLI: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Yaş grubu ve Cinsiyet Verilerinin Analizi

Tablo XLII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Mutasyon Durumlarının Analizi

Tablo XLIII: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

Tablo XLIV: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişen Hastaların Tanı Grupları Arasında İlaç Maruziyetlerinin Karşılaştırılması

Tablo XLV: Tanı Gruplarına Göre 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımı

Tablo XLVI: Malignite Gelişen Hastaların 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımıo XLV: Tanı Gruplarına Göre 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımı

Tablo XLVI: Malignite Gelişen Hastaların 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımı

Tablo XLVII: Tüm Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tahmini Yaşam Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

Tablo XLVIII: MPN Tanısı Sonrasında Hematolojik ve Solid Malignite Gelişmiş Hastaların Sağkalım Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

Tablo XLIX: Tanı Gruplarına Göre Tüm Sekonder Malignitelerin Ortalama ve Ortanca Sağkalım Süreleri

Tablo XL: Sekonder Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarının Ortalama ve Ortanca Takip Süresi

Tablo XLI: Tanı Gruplarına Göre Sekonder Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyenlerin Ortalama ve Ortanca Değerleri

Tablo XLII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Sağkalım Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

Tablo XLIII: Tanı Gruplarına Göre Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyenlerin Ortalama ve Ortanca Sağkalım Süreleri

Tablo XLIV: Tanı Gruplarına Göre MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Tahmini Sürenin Ortalama ve Ortanca Değeri

Tablo XLV: Tanı Gruplarına Göre MPN Tanısından Sekonder Malignitelerin Gelişimine Kadar Geçen Tahmini Sürenin Ortalama ve Ortanca Değeri

ŞEKİLLER

Şekil I: Polisitemi Vera, Esansiyel Trombositemi ve Primer Miyelofibroziste JAK2, CALR ve MPL Mutasyonlarının Göreceli Dağılımı.

Şekil II: MF'de Tedavi Kararı Vermek İçin Riske Dayalı Tabakalandırma

Şekil III: Tüm Hastaların Kümülatif Sağkalımının Kaplan Meier Testiyle Analizi

Şekil IV: Tanı Gruplarına Göre Sağkalımın Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

Şekil V: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Malignite Gelişiminin Sağkalıma Etkisinin Kaplan Meier Analiziyle Gösterilmesi

Şekil VI: Sekonder Malignite Gelişen PV Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil VII: Sekonder Malignite Gelişen ET Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil VIII: Sekonder Malignite Gelişen PMF Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil IX: MPN Tanısı Sonrasında Sekonder Solid Kanser Gelişen Hastaların Sağkalımının Kaplan Meier ile Analizi

Şekil X: Sekonder Solid Kanser Gelişen PV Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil XI: Sekonder Solid Kanser Gelişen ET Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil XII: Sekonder Solid Kanser Gelişen PMF Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

Şekil XIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan Hastaların Sağkalımının Kaplan Meier Analiziyle Değerlendirilmesi

Şekil XIV: PV Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği

Şekil XV: ET Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği

Şekil XVI: PMF Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği

Şekil XVII: MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

Şekil XVIII: MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Tanı Gruplarına Göre Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

Şekil XIX: MPN Tanısından Sekonder Malignite Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Tanı Gruplarıma Göre Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF), kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyonla ve JAK2 V617F, CALR, MPL mutasyonları ve diğer alt klonlara ait somatik mutasyonlarla karakterize klasik kronik miyeloproliferatif neoplazilerdir (MPN). MPN'lerin AML (Akut Miyeloid Lösemi) ve MDS'ye (Miyelodisplastik Sendrom) dönüşme riskleri yanı sıra önemli sorunlardan biri de hastalık seyrinde sekonder malignite (SM) gelişme riskidir. Çalışmamızda MPN'li hastalarda hematolojik ve solid SM gelişme sıklığını, sekonder solid kanser (SK) risk faktörlerini ve SM gelişiminin sağkalıma etkisini ortaya koymaya çalıştık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 1995-2022 yılları arasında, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alınarak Ph-negatif MPN tanısı konulmuş, 18 yaşından büyük, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takipli 565 ve İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden takipli olan 448 hasta dahil edildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Pearson Chi Square Test ve Fisher's Exact Test). Normal dağılım göstermeyen nicel verilerimiz Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. PV, ET ve PMF'de sağ kalım verileri Kaplan-Meier analizi ile elde edildi.

Bulgular: Toplamda 1013 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 380'i (%37,5) PV, 419'u (%41,4) ET, 214'ü (%21,1) PMF tanılı olup ortanca tanı yaşı 54 (12-88) olarak, ortanca takip süresi 77 ay (2-429) sekonder SK gelişimine kadar geçen ortanca süre ise 59,5 ay (1-312) olarak saptanmıştır. Tüm kohort incelendiğinde %49,1'i (n=497) kadın, %50,9'u (n=516) erkek cinsiyettedir. 1013 MPN tanılı hastanın 83'ünde (%8,2) SK saptanmış, 67 hastada (%6,6) MPN tanısından sonra 72 SK gelişmiştir. Sekonder SK'lerın %64,2'si (n=43) karsinom, %23,9'u (n=16) non melanom cilt kanseri (NMCK), %3,0'ı (n=2) NMCK ve karsinom, %3,0'ı (n=2) melanom, %4,5'i (n=3) sarkom, %1,5'i (n=1) ise nöroendokrin tümördür. ET ve PV'de en fazla karsinom, ikinci sıklıkla NMCK, PMF'de ise en fazla NMCK görüldüğü saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir (p=0,107). 34 hastada sekonder hematolojik malignite (SHM) geliştiği saptanmış olup bunların %76,5'i (n=26) myeloid kökenlidir.

Sekonder SK grubunda 65 ve üzeri yaştaki hastaların sıklığı gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %44,8, %26,1 p=0,001). Sekonder SK gelişmiş hastaların %64,2'si (n=43), sekonder SK gelişmeyen hastaların %50'si (n=473) erkek cinsiyettedir (p=0,025). JAK2 V617F, MPL ve CALR mutasyonu ile sekonder SK gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Sekonder SK gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre arteriyel tromboz sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %37,3, %25,3; p=0,030). Sitoredüktif tedavi almadan izlenen hastaların %5,7'sinde SK gelişmiş olup monoterapi veya çoklu tedavi olarak ayırmaksızın hayatının bir döneminde hidroksiüre (HU) maruziyeti olan hastaların %7'sinde, ruksolitinib (RUX) alanların %5,3'ünde, anagrelid alanların %4'ünde, interferon (IFN) bazlı tedavi alanların ise %2,1'inde SK gelişmiştir. MPN tanısı sonrası SK gelişimi, HU monoterapisi alan grupta HU almayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,046). RUX alan 5 hastanın hepsinde NMCK geliştiği saptanmış olup RUX almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (P=0,009). NMCK gelişen 18 hastanın 17'sinin HU'ye maruz kaldığı saptanmıştır. SM gelişen grupta gelişmeyene göre tahmini ortalama sağkalım (OS) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla OS: 168 ay, %95 GA: 142-194 ay ve OS: 290 ay, %95 GA 261-319 ay, p<0,001).

Sonuç: SK gelişiminde 65 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyette olmak ve HU maruziyeti risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Sekonder SK gelişimi ile arteriyel tromboz sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. MPN tanılı hastalarda OS, SM gelişen hasta grubunda gelişmeyenlere göre anlamlı düşük saptanmıştır. Hasta grubumuzda SHM hariç tutulduğunda sekonder SK gelişen hastalarda OS, SK gelişmeyen gruba göre istatistiksel fark bulunmasa da daha düşük saptanmıştır.

ABSTRACT

İntroduction and Objective: Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are classical chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) characterised by stem cell-derived clonal myeloproliferation and somatic mutations of JAK2 V617F, CALR, MPL and other subclones. In addition to the risk of transformation of MPNs into AML (Acute Myeloid Leukaemia) and MDS (Myelodysplastic Syndrome), one of the important problems is the risk of secondary malignancy (SM) development in the course of the disease. In our study, we tried to reveal the frequency of haematological and solid SM development, secondary solid cancer (SC) risk factors and the effect of SM development on survival in patients with MPN.

Material and Method: In our study, 565 patients followed up in the Hematology Clinic of Health Sciences University Istanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital and 448 patients followed up in the Outpatient Clinic of ITF Department of Internal Medicine, Division of Hematology who were diagnosed with Ph-negative MPN between 1995 and 2022 based on 2016 World Health Organization (WHO) criteria, older than 18 years of age were included. Cross-tabular statistics were used to compare qualitative variables (Pearson Chi Square Test and Fisher's Exact Test). Quantitative data that did not show normal distribution were evaluated with Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests. Survival data in PV, ET and PMF were obtained by Kaplan-Meier analysis.

Results: A total of 1013 patients were included and 380 (37,5%) of these patients were diagnosed with PV, 419 (41,4%) with ET and 214 (21,1%) with PMF. The median age at diagnosis was 54 years (12-88), the median follow-up period was 77 months (2-429) and the median time to secondary SC development was 59,5 months (1-312). When the whole cohort was analysed, 49,1% (n=497) were female and 50,9% (n=516) were male. Of the 1013 patients diagnosed with MPN, 83 patients (8,2%) had SC, and 67 patients (6,6%) developed SC after MPN diagnosis. Of the secondary SCs, 64,2% (n=43) were carcinoma, 23,9% (n=16) were non melanom skin cancer (NMSC), 3,0% (n=2) were NMSC and carcinoma, 3,0% (n=2) were melanoma, 4,5% (n=3) were sarcoma, and 1,5% (n=1) were neuroendocrine tumours, SC was detected before the diagnosis of MPN. It was found that carcinoma was most

common in ET and PV, NMSC was second most common, and NMSC was most common in PMF, but no statistically significant difference was obtained (p=0,107). 34 patients had secondary haematological malignancy (SHM) and 76,5% (n=26) were of myeloid origin. The frequency of patients aged 65 years and over was found to be statistically significantly higher in the secondary SC group compared to the non-developed group (44,8% and 26,1%, respectively p=0,001). 64,2% (n=43) of patients with secondary SC and 50% (n=473) of patients without secondary SC were male (p=0,025). No statistical significance was found between JAK2 V617F, MPL, CALR mutation and secondary SC development. The frequency of arterial thrombosis was statistically significantly higher in patients who developed secondary SC compared to the group who did not (37,3%, 25,3%, respectively; p=0,030). SC developed in 5,7% of patients who were followed up without cytoreductive therapy, and regardless of monotherapy or multiple therapy. SC developed in 7,0% of patients who were exposed to hydroxyurea (HU), 5,3% of patients who received ruxolitinib (RUX), 4% of patients who received anagrelide, and 2,1% of patients who received interferon (IFN)-based therapy at some point in their lives. The development of SC after MPN diagnosis was significantly higher in the group receiving HU monotherapy compared to the group not receiving HU (p=0,046). However, all 5 patients who received RUX developed NMSC, which was statistically significant compared to the group who did not receive RUX (P=0,009). It was found that 17 of 18 patients who developed NMSC were exposed to HU. The estimated mean survival time was statistically significantly lower in the group that developed SM compared to the group that did not develop SM (OS: 168 months 95% CI: 142-194 months and OS: 290 months 95% CI: 261-319 months, p<0,001, respectively).

Conclusion: Being over 65 years of age, male gender and HU exposure were found to be risk factors for the development of SC. A significant association was also found between the development of secondary SC and the frequency of arterial thrombosis. In patients diagnosed with MPN, OS was found to be significantly lower in patients who developed SM compared to those who did not. In our patient group, OS was found to be lower in patients who developed secondary SC excluding SHM compared to the group who did not develop SC, although no statistical difference was found.

GİRİŞ VE AMAÇ

PV, ET ve PMF kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyonla ve JAK2 V617F, CALR, MPL mutasyonları ve diğer alt klonlara ait somatik mutasyonlarla karakterize klasik kronik MPN'lerdir (1). MPN'ler yavaş ilerleyen hastalıklar olmalarına rağmen, hastalarda yaşam boyu tromboz, kanama gibi komplikasyonların gelişmesine ek olarak, AML ve MDS'ye dönüşme riskleri vardır (2). Ayrıca lenfoma gibi diğer hematolojik malignitelerde artış bildirilmiştir (3). MPN'lerde önemli sorunlardan biri de hastalık seyrinde solid malignite gelişme riskidir. Yapılan bazı çalışmalarda MPN tanılı hastalarda sekonder SK gelişme riskinin arttığı saptanmışken (3,4), bazı çalışmalarda ise MPN tanılı hastalar ile SM gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (5).

Bu çalışmada iki merkezde takip altında olan philadelphia-negatif MPN tanılı hastaların demografik bilgileri, tromboz gelişimleri, mutasyon durumları ve sekonder SK gelişime kadar geçen süre ile sağkalımları incelendi. Bunun yanı sıra esas olarak MPN tanısı sonrası gelişen sekonder SK öncelikli olmak üzere MPN tanısı öncesinde ve sonrasında gelişmiş tüm SK'larin tipleri, sıklığı, sekonder SK gelişiminde kullanılan ilaçların rolü, SHM tipi, gelişen tüm SM'lerin sağkalıma etkisi, SHM hariç tutulduğunda SK gelişiminin sağkalıma etkisinin araştırılması planlandı.

Oldukça büyük bir kohortun (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden takipli 565, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli 448 olgu olmak üzere toplam 1013 philadelphia negatif MPN tanılı olgu) demografik özellikleri yanında, genel sağkalım, uzun takip sürecinde sekonder malignite gelişimi (hematolojik/solid kanser), sıklığı, risk faktörleri (örn. JAK2V617F, mutasyonu ve kullanılan HU, RUX gibi sitoredüktif tedavi ile ilişkileri araştırıldı. Ülkemizde daha önce bu kadar geniş olgu serisini araştıran bir çalışma yapılmamış olup iki merkezli yaptığımız bu çalışma ile MPN'nin sekonder SK gelişimi üzerine etkisini ve sekonder SK gelişiminin sağkalıma etkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

2.1.1. Tanım

2016 yılında DSÖ sınıflandırmasında MPN ana kategorisi (Tablo1) PV, ET ve PMF gibi hastalıkları içeren yedi hastalıktan oluşmaktadır. (1). "BCR-ABL1-negatif MPN'ler" şemsiye terimi, bu hastalıkları yine MPN kategorisinde yer alan ve moleküler olarak BCR-ABL1 füzyon onkogeni ile tanımlanan kronik miyeloid lösemiden (KML) nozolojik olarak ayırmak için kullanılır. PV, ET ve MF son aşamaya kadar farklılaşmış hücrelerin aşırı üretimi ve blast-faz MPN olarak da adlandırılan AML dönüşme potansiyeli ile karakterize kronik miyeloid kök hücre hastalıklarıdır. (6)

Tablo I: MPN'lerin Revize Edilmiş 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması

- Kronik Miyeloid Lösemi, BCR-ABL 1 pozitif
- Kronik Nötrofilik Lösemi
- Polisitemia Vera
- Primer Miyelofibrozis
  - Prefibrotik / Erken evre miyelofibrozis
  - Aşikar primer miyelofibrozis
- Esansiyel Trombositemi
- Kronik Eozinofilik Lösemi, başka şekilde sınıflandırılmamış
- Miyeloproliferatif hastalık, sınıflandırılamayan

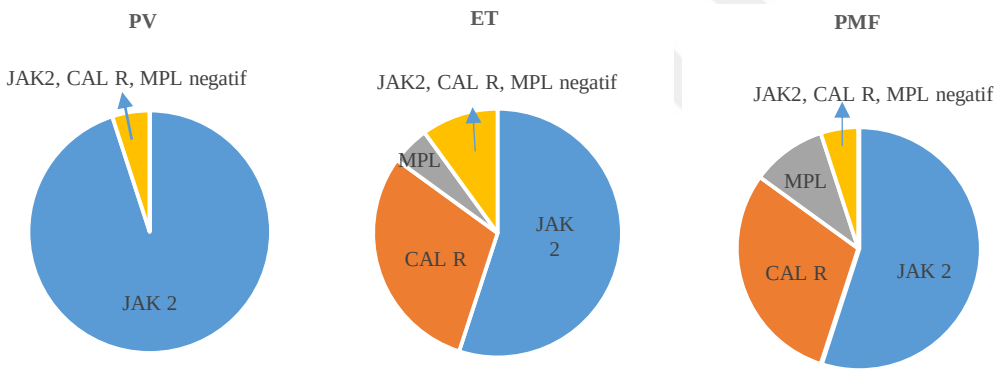
2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan 34 çalışmanın meta-analizine göre PV, ET ve PMF için yıllık insidans oranları (IO) sırasıyla 100.000'de 0,84, 1,03 ve 0,47'dir. (7) 2001-2012 yılları arasındaki SEER verilerinin bir analizi, yaşa göre düzeltilmiş IO' ların PV için en yüksek (her bir milyon kişi-yılında 10,9) ve ET (IO = 9,6) ve PMF için (IO =3,1) nispeten daha düşük olduğunu bulmuştur. Üç MPN için tanı sırasındaki ortanca yaş 65-70 arasında değişmektedir. Özellikle 60 yaşından genç kadınlarda daha sık görülen ET dışında, PV ve PMF daha yaygın olarak erkeklerde teşhis edilmektedir. Her üç MPN için IO'lar Hispanik beyazlar, Asya-Pasifik Adalılar ve siyahlar arasında Hispanik olmayan beyazlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (8). 2008-

2010 yıllarını kapsayan iki büyük ABD sağlık tarama verilerine göre yaygınlık oranları PV için 100.000 kişide 44-57, ET için 100.000'de 38-57 ve MF için 100.000'de 0,3-5,7 arasında değişmektedir (9).

2.1.3. Patogenez

JAK2 V617F PV, ET ve PMF'de yüksek oranda tekrarlayan somatik mutasyon olarak tanımlanmıştır. Baz çifti 1849 (G→T)'deki bir nokta mutasyonu, ekzon 14'ün kodon 617'sinde normal valinin fenilalanin ile yer değiştirmesine (V617F) neden olur. Bu mutasyon JAK2'nin oto-inhibitör psödokinaz alanını etkileyerek JAK2 kinaz aktivitesinin inhibisyonunu hafifletir ve devamlı JAK-STAT sinyalizasyonuna neden olur. JAK2 V617F, PV hastalarının ≈%95- 98'inde ve ET ve PMF hastalarının %50- 60'ında bulunur; diğer miyeloid neoplaziler nadiren JAK2 mutasyonlarını eksprese ederler. JAK2 geninin 12. ekzonundaki küçük çerçeve içi insersiyon ve delesyonlar (örn. kodonlar 530 ve 540s), V617F mutasyonu negatif olan PV hastalarının yaklaşık %3'ünü oluşturur (6, 10, 11) (Şekil I).



Şekil I: Polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibroziste JAK2, CALR ve MPL mutasyonlarının göreceli dağılımı. Her üç mutasyon da JAK-STAT sinyal ekseninin konstitütif aktivasyonuna yol açar.

JAK2 V617F mutasyonu multipotent hematopoietik progenitörde veya hematopoetik kök hücrede ortaya çıkar. Miyeloid kökenli tüm hücrelerde saptanabilirler ancak B ve NK hücrelerinde ve daha nadiren T hücrelerinde de bulunabilirler. Ek olarak Budd-Chiari sendromu tanılı MPN veya MF hastalarında splanknik venlerde ve dalağın endotel hücrelerinde de tespit edilmiştir. JAK2 V617F, JAK2 geninin bulunduğu 9. kromozomun kısa kolunu (9pLOH) içeren uniparental

disomi nedeniyle heterozigot durumdan homozigot duruma dönüşebilir. MPN hastalarının granülositlerindeki JAK2 V617F varyant alel frekansı (VAF) büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir. VAF genellikle ET'de düşük (örn. %50'nin altında), PV ve PMF'de yüksektir. Benzer şekilde çok yüksek VAF'ler genellikle post- PV veya post-ET MF'de gözlenir (11).

Trombopoetin reseptörü MPL'yi kodlayan gendeki aktive edici mutasyonlar (en sık MPL W515 L/K) ET hastalarının %5'inden azında ve PMF'li bireylerin %10 kadarında saptanır (Şekil 1). Ekzon 10'daki bu mutasyonlar (nadir S505N varyantı dahil) jukstamembran, intrasitozolik kısımda meydana gelir ve reseptörü aktif dimerik konfigürasyonda stabilize eder. Kalretikülin (CALR) geni ekzon 9'daki mutasyonlar, JAK2/MPL mutasyonu olmayan hastaların çoğunda bulunmuştur ve ET ve MF tanılı hastaların %20-35'inde saptanır (Şekil 1). 50'den fazla mutasyon tipi tanımlanmış olmasına rağmen, CALR varyantları 2 baskın alt tipe ayrılır: MF hastalarında daha yaygın olan Tip 1 (52 baz çifti delesyonu) ve ET'de daha yaygın olan Tip 2 (5 baz çifti insersiyonu) mutasyonu. Tüm ekzon 9 mutasyonları, kodlama dizisinde +1 çerçeve kaymasına neden olur ve proteinin endoplazmik retikulumdan (ER) salgılanmasını önlemekten sorumlu KDEL motifinden yoksun modifiye karboksi terminali ile sonuçlanır. Ayrıca mutant CALR C-terminal bölgesi çoklu kalsiyum bağlama bölgelerinin kaybına yol açan daha büyük bir pozitif yük kazanır. Başlangıçta CALR-mutant hücrelerin neden yapısal JAK-STAT sinyali sergilediği belirsiz olsa da son araştırmalar mutant CALR'nin trombopoetin reseptörü MPL'nin hücre dışı alanına bağlanarak JAK-STAT ekseninin aktivasyonuna yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Mutant CALR C terminalinin pozitif yükü ve proteinin lektin aktivitesi bu neomorfik onkojenik aktiviteye aracılık etmek için gereklidir (11). Bu bulgular, mutasyona uğramış bir ER şaperon proteininin bir sitokin reseptörünü aktive ederek hücresel dönüşüme yol açtığı yeni bir paradigmayı vurgulamaktadır.

LNK (SH2B3) JAK2'nin negatif düzenleyicisi olup normalde STAT aktivasyonunu engelleme işlevi görür. LNK mutasyonları ET/MF hastalarının %1-2'sinde ve nadiren idiyopatik eritrositoz hastalarında saptanmıştır. Sekonder LNK mutasyonları JAK2 veya CALR mutant hastalarda hastalık progresyonu olduğunda da ortaya çıkabilir. ET veya PMF hastalarının yaklaşık %10'u JAK2, MPL veya CALR sürücü mutasyonlarını göstermez ("triple negatif" MPN hastaları

olarak adlandırılır) (bkz. Şekil 1). Bu hastaların bazıları preklinik deneylerde değişken onkojenik aktiviteye sahip alternatif somatik JAK2 veya MPL mutasyonları sergiler; bazı hastalar sürücü mutasyon kanıtı olmaksızın sitogenetik anormallikler sergiler; bazı hastalarda ise klonal hematopoez kanıtı bulunamaz. Nadir hastalar, kalıtsal trombositoz ile uyumlu olarak germ hattında bulunan alternatif JAK2 veya MPL mutasyonları sergiler (11).

2.1.4. Ek Genetik Anormallikler

MPN hastalarından oluşan geniş bir kohortun ekzom sekanslaması hem PV hem de ET'deki medyan mutasyon sayısının 6,5; MF'de 13 olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum MF'nin daha ileri evre ve genetik olarak heterojen bir hastalık olmasıyla ilişkilidir. JAK2, CALR ve MPL'nin yanı sıra, epigenetik düzenleyiciler (TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, IDH1 ve IDH2), uçbirleştirme mekanizmasının bileşenleri (SF3B1, SRSF2, U2AF1), sinyal iletimi (CBL, SH2B3 [LNK]) ve tümör baskılayıcı işlevi (TP53) kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır. Kronik faz MPN'de tanımlanmasına rağmen, TP53 edinimi genellikle MF'nin blast fazı hastalığına dönüşümü de dahil olmak üzere hastalığın hızlanmasıyla ilişkilidir (11) (Tablo II).

2.1.5. Genotip Fenotip Korelasyonları

Klinik olarak farklı üç MPN'de JAK2 V617F mutasyonunun yüksek prevalansı, PV, ET ve PMF arasındaki fenotipik çeşitliliğe hangi faktörlerin katkıda bulunduğu sorusunu gündeme getirmektedir. JAK2 V617F mutant alel yükündeki farklılıklar muhtemelen fenotipe etki etmektedir. Yüksek düzeyde JAK2 V617F ekspresyonu gösteren fare retroviral nakil modellerinde belirgin eritrositoz ile seyreden PV benzeri bir fenotip gösterilmiştir. Buna karşılık, daha fizyolojik seviyelerde JAK2 V617F ekspresyonuna sahip transgenik modeller ET ve PMF'ye benzeyen fenotiplerle sonuçlanmıştır. ET hastalarında JAK2 V617F için pozitiflik, JAK2 V617F negatif ET hastalarına kıyasla daha yüksek hemoglobin ve daha düşük trombosit sayıları ile PV benzeri bir fenotiple seyretme eğilimindedir.

Konağın genetik geçmişi de hastalık prezentasyonunu etkileyebilir. Fare nakil modellerinde, fare türüne bağlı olarak farklı fenotipler gözlenmiştir. C57Bl/6 farelerde, JAK2 V617F ile transdüklenmiş hücrelerle yapılan transplantasyon ağırlıklı olarak eritrositoz ile karakterize PV benzeri bir hastalıkla sonuçlanmıştır.

Bununla birlikte, Balb/C farelerinde, benzer deneyler sadece eritrositoz değil aynı zamanda lökositoz ve müteakip myelofibrozis gelişimi gösteren fareler ile sonuçlanmıştır (11).

Tablo II: Kronik ve Blast Faz MPN'nin Mutasyonel Manzarası ve Moleküler Anormalliklerin Prognostik Önemi

Mutasyon	Kromozom Lokasyonu	Sıklık	Patogenetik İlişki	Prognoz
JAK2 (Janus kinaz 2): V617F	9p24	PV: ≈96% ET: ≈55% PMF: ≈65%	Anormal miyeloproliferasyona ve progenitör hücre büyüme faktörü aşırı duyarlılığına katkıda bulunur	CALR mutasyonlu (PMF) hastalara kıyasla yüksek tromboz riski ve orta derece prognoz.
JAK2 ekzon 12 mutasyonu	9p24	PV: ≈3%	Eritroid miyeloproliferasyonuna katkıda bulunur.	JAK2 V617F mutasyonlu PV olanlarla karşılaştırıldığında daha genç yaş, artmış ortalama hemoglobin/ hematokrit ve daha düşük ortalama beyaz kan hücresi ve trombosit sayıları. Her iki JAK2 mutasyonu da benzer oranda tromboz, miyelofibrozise evrilme, lösemi ve PV'de ölümle ilişkilidir.
CALR (Calreticulin): ekzon 9 delesyon ve insersiyonları	19p13.2	PMF: ≈25% ET: ≈20% PV: 0%	Vahşi tip CALR çoğunlukla endoplazmik retikulumda bulunan çok işlevli bir Ca2+ bağlayıcı protein şaperonudur.	JAK2 mutasyonu ve triple negatif PMF'e kıyasla daha iyi sağkalım. JAK2 mutasyonuna kıyasla daha düşük tromboz riski (ET, PMF). JAK2 mutasyonlu ET'ye kıyasla lösemik ve miyelofibrozise dönüşümde fark yok. CALR Tip 1/Tip 1 benzerinde, CALR tip 2/tip 2 benzeri ve JAK2 V617F mutasyonuna (PMF) kıyasla daha iyi genel sağkalım.
MPL: MPN-ilişkili MPL mutasyonları ekzon 10 ile ilgilidir.	1p34	ET: ~3% PMF: ~10%	Megakaryositik miyeloproliferasyona katkı sağlar.	CALR mutasyonlu (PMF) hastalara kıyasla daha yüksek tromboz riski ve orta derece prognoz
LNK, veya SH2B3 (membrana bağlı bir adaptör protein): MPN ile ilişkili mutasyonlar monoaleliktir ve ekzon 2 ile ilgilidir.	12q24.12	PV: nadir ET: nadir PMF: nadir BF-MPN: ≈10%	Vahşi tip LNK, JAK2'nin negatif düzenleyicisidir.	
TET2 (TET onkogen ailesi üyesi 2): mutasyonlar birkaç ekzon içerir	4q24	PV: ≈16% ET: ≈5% PMF: ≈17% BF-MPN: ≈17%	TET proteinleri 5mC'nin, demetillenmiş DNA'yı tercih eden 5hmC 'ye dönüşümünü katalize eder. TET1 ve TET2 bu katalitik aktiviteyi gösterir. IDH ve TET2 mutasyonları ortak patojenetik etkiyi paylaşabilir.	
ASXL1 ekzon ekzon 12 mutasyonları	20q11.1	ET: ≈3% PMF: 13% BF-MPN: ≈18%	Vahşi tip ASXL1, normal hematopoez için gereklidir ve transkripsiyon faktörlerinin koaktivasyonu ve transkripsiyonel baskılamada rol oynayabilir.	Daha düşük genel sağkalım ve lösemisiz sağkalım (PMF). En uzun sağkalım CALR (+)/ASXL1(-) hastalarda (medyan 10,4 yıl) ve en kısa CALR(-)/ASXL1(+) hastalarda (medyan 2,3 yıl) ALR(+)/ASXL1(+) için veya CALR(-)/ASXL1(-) hastalar (PMF) için orta düzey sağkalım (medyan 5,8 yıl)
IDH1/IDH2 (izositrat dehidrogenaz): ekzon 4 mutasyonu	2q33.3/15q 26.1	PV: ≈2% ET: ≈1% PMF: ≈4% BF-MPN: ≈20%	IDH mutasyonları izositratın 2-KG'ye dönüşüm aktivitesinin kaybını indükler ve 2-KG'nin 2-HG'ye dönüşümünde işlev görür. 2-HG, mutant IDH ekspresyonlu hücrelerde bozulmuş TET2 fonksiyonunun aracısı olabilir.	Daha düşük lösemisiz sağkalım (PMF)

EZH2 (enhancer of zeste homolog 2): mutasyonlar birkaç ekzon içerir	7q36.1	PV: ≈3% PMF: ≈7% MDS: ≈6%	Vahşi tip EZH2, histon metiltransferazın bir parçasıdır (polikomb baskılayıcı H3 Lys-27 ile ilişkili kompleks 2 trimetilasyon). MPN ile ilişkili EZH2 mutasyonları lenfoma ile ilişkili EZH2 mutasyonlarının işlev kazanmasına tezat olarak tümör baskılayıcı olabilir.	Genel sağkalımda azalma (PMF)
DNMT3A (DNA sitozin metiltransferaz 3a):en sık mutasyonlar amino asit R882'i etkiler	2p23	PV: ≈7% PMF: ≈7% BF-MPN: ≈14%	DNA metil transferazlar DNA metilasyonunun oluşturulması ve sürdürülmesi için gereklidir.	
CBL (Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene): ekzon 8/9 mutasyonu	11q23.3	PV: nadir ET: nadir MF: ≈6%	CBL, degradasyon için mutant kinazları işaretleyen bir E3 ubikitin ligazdır. Dönüştürme aktivitesi bu işlevin kaybedilmesini gerektirir.	
IKZF1 (IKAROS family zinc finger 1)	7p12	KF-MPN: nadir BF-MPN: 19%	IKZF1 bir transkripsiyon düzenleyicisi ve tümör supresörüdür.	
TP53 (tumor protein p53): Ekzon 4'ten 9 a kadar	17p13.1	PMF: ≈4% BF-MPN ≈27%	Hücre döngüsünün durması, apoptoz ve DNA onarımını düzenleyen genleri hedef alan bir tümör baskılayıcı protein	Lösemik transformasyonla ilişkili (PMF).
SF3B1 (splicing factor 3B subunit 1): çoğunlukla ekzon 14- 15	2q33.1	PMF: ≈7%	SF3B1, RNA spliceosome'un bir bileşenidir. SF3B1 mutasyonları halka sideroblastlar ile yakından ilişkilidir.	
SRSF2 serine/arginine-rich splicing factor 2): ekzon 2	17q25.1	PMF: 17%	SRSF2, RNA spliceosome'un bir bileşenidir, disfonksiyonu alternatif kırpılmada(splicing) defekte neden olur.	Genel sağkalımda, lösemisiz sağkalımda azalmaya neden olur (PMF).
U2AF1 (U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1)	21q22.3	PMF: 16%	U2AF1,pre-mRNA işleme ile ilgili U2 snRNP yardımcı faktörünün bir alt birimidir.	Anemi ilişkilidir (PMF).
Triple negatif (JAK2, MPL, veya CALR Mutasyonu negatif)				JAK2- ve/veya CALR mutasyonlu PMF hastalarına kıyasla daha düşük lösemisiz sağkalım, CALR mutasyonlu PMF hastalarına kıyasla daha düşük genel sağkalım.

F-MPN = blast faz MPN; KP-MPN= kronik faz MPN; ET = .Esansiyel trombositemi; 5hmC = 5-hidroksimetiltirozin; 5mC = 5-metiltirozin; MF hem PMF hem post-ET/PV miyelofibrozisi içerir. MPN = miyeloproliferatif neoplazi; PMF = primer myelofibrosis; PV = polisitemi vera; 2-KG = 2-ketoglutarat; 2-HG = 2-hidroksiglutarat

2.1.6 Klinik Belirtiler

2.1.6.1. ET'nin Klinik Belirtileri

Hastaların yarısı kadarı semptom olmadan insidental trombositoz ile başvurabilir. Vazomotor semptomların sıklığı seriler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu tür mikrovasküler rahatsızlıklar baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, göğüs ağrısı, görme bozuklukları (amarozis fugaks, scintillating scotomata, oftalmik migren), eritem ve sıcaklıkla birlikte ellerde veya ayaklarda yanıcı ağrı olarak kendini gösteren eritromelalji olarak ortaya çıkabilir. Kanamanın yanı sıra arteriyel (örn. serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı) ve venöz (derin ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel tromboflebit) tromboz insidans

oranları değişmekle birlikte, tanı ve takipte majör tromboz veya kanama oranı %10' dan azdır. Batın (örn. mezenterik, portal, hepatik ven trombozu [Budd-Chiari sendromu]) ve merkezi sinir sistemi (örn. serebral venöz sinüs trombozu; retinal ven veya arter trombozu) gibi olağandışı bölgelerin trombozu da gözlenmektedir. Prefibrotik MF'li hastaların dahil edilme potansiyeli ile ET için kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklar, hastaların %10'dan azından neredeyse yarısına kadar değişen splenomegali (tipik olarak hafif) oranlarındaki değişkenliği açıklayabilir (12).

150 ET hastasının dahil olduğu bir çalışmada, medyan trombosit sayısı 1000×10^9/L ($454\text{-}3460\times10^9$/L) saptanmıştır. Trombositoz derecesi ile tromboz riski arasında bir korelasyon yoktur. Ancak trombosit sayısı $1000\text{-}1500 \times 10^9$/L arası olan hastalar, edinilmiş von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı olarak artmış kanama riski altındadır. Edinilmiş vWH, von Willebrand faktör proteininin hemostatik olarak en etkili bileşenleri olan büyük von Willebrand faktör multimerlerinin trombositlere bağlanmasındaki artışa ve plazmadan uzaklaştırılmasına bağlıdır. Ristosetin kofaktör aktivitesinde azalma (örn. <%30) ve multimer analizinde yüksek moleküler ağırlıklı von Willebrand multimerik proteinlerinde kayıp bulunması tanının konulmasına yardımcı olabilir. Bu tip ET hastaları aspirin kullanımı konusunda uyarılmalıdır ve kanama ataklarını azaltmak için sitoredüksiyon gerekebilir (12).

2.1.6.2. PV'nin Klinik Belirtileri

PV'li hastaların çoğunda insidental olarak hemoglobin/hematokrit yüksekliği tespit edilir. Artan kan viskozitesi hipertansiyon, fasiyal pletore, funduskopik muayenede retinal venlerde dolgunluk ve konjonktival küçük damarlarda konjesyon, eritromelalji (ET'ye benzer), splenomegali (hepatomegaliden daha sık), tofüslü gut gibi bir dizi fizik muayene bulgusuna yol açabilir. Nispeten yaygın şikayetler arasında yorgunluk, akuajenik pruritus (ılık banyo veya duş sonrası kaşıntı), baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, sersemlik, baş dönmesi ve epigastrik rahatsızlık ve abdominal dolgunluk, erken tokluk gibi tanımlanamayan gastrointestinal semptomlar yer alır. Tinnitus, parestezi ve daha önce bahsedilen görme bozuklukları gibi nörolojik semptomlar da PV'de görülür (12). 1545 PV'li hasta ile yapılan uluslararası bir çalışmada, tanı öncesinde veya tanı sırasında, hastaların %16'sında arteriyel

trombotik komplikasyon, %7'sinde venöz tromboz, %4'ünde majör kanama kaydedilmiştir (13).

2.1.6.3. PMF'nin Klinik Belirtileri

Splenomegali PMF'nin temel bir özelliğidir. Hastalığın ilerlemesiyle dalak büyük boyutlara ulaşabilir (batın sağ tarafına ve pelvik kenara kadar doldurur) ve karın ağrısı (bazen sol omuz ağrısı ile birlikte), erken doyma, kilo kaybı ve dalak enfarktüsü gibi komplikasyonlara neden olabilir. Hepatomegali ile sonuçlanan ekstramedüller hematopoez de yaygındır. Ekstramedüller hematopoezin komplikasyonları arasında portal hipertansiyon, özofageal veya gastrik varisler ve asit bulunur. Ekstramedüller hematopoez karaciğer ve dalağın yanı sıra paravertebral boşluk, lenf düğümleri, retroperiton, akciğerler veya plevra, genitoüriner organlar, deri ve bağırsak gibi diğer bölgeleri de tutabilir. Pulmoner hipertansiyon MF ve diğer MPN'lerde yetersiz teşhis edilebilir ve semptomlarda artış (örn. yorgunluk ve dispne) ve sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Arteriyel ve venöz tromboz insidansı ET ile benzerdir (12).

Philadelphia kromozomu negatif MPN'ler arasında en büyük semptom yükünü MF'li hastalar, sergilemektedir. Splenomegaliye bağlı mekanik semptomlara ek olarak, yorgunluk, gece terlemesi, düşük dereceli ateş, kilo kaybı, kaşıntı, gut ve eklem veya kemik ağrısı (çoğunlukla alt ekstremiteleri tutar) gibi hiperkatabolik bulgu ve semptomlar hastalığın evrimiyle birlikte daha yaygın ve şiddetli hale gelme eğilimindedir (12).

2.1.7. Tanı

Revize edilmiş 2016 DSÖ sınıflandırması, PV, ET ve PMF tanısı için majör ve minör kriterleri belirlemek üzere histopatolojik, laboratuvar ve moleküler verilerin bir kombinasyonunu kullanmaktadır (Tablo III). Önceki 2008 DSÖ kriterlerine kıyasla başlıca değişiklikler şunlardır: 1) Yetersiz veya "maskelenmiş" PV'nin daha fazla tanınmasını sağlayan, daha düşük hemoglobin eşik değerinin kullanılması (erkeklerde >18,5 g/dL'ye kıyasla >16,5 g/dL ve kadınlarda >16,5 g/dL'ye kıyasla >16 g/dL); 2) PV tanısı için tekrarlanan bir kriter olarak kemik iliği morfolojisine verilen önemin artması; 3) uzun vadeli prognozdaki farklılıklar göz önüne

alındığında gerçek ET'yi erken miyelofibroz formlarından ayırmak için PMF'nin "prefibrotik" ve "aşikar" miyelofibroz olarak ayrılması; ve 4) ET ve MF'nin klonal yapısını reaktif trombositoz veya kemik iliği fibrozundan ayırt etmeye yardımcı olmak için mutant CALR gibi yeni klonal belirteçlerin veya diğer miyeloid mutasyonların eklenmesi (14).

Tablo III: PV, EV, PMF İçin Revize Edilmiş 2016 Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri

	PV*	ET**	PMF***
Major Kriter	1. Yüksek hemoglobin konsantrasyonu (erkeklerde >16,5 g/dL; kadınlarda >16,0 g/dL) veya yüksek hematokrit (erkeklerde>%49; kadınlarda>%48) veya artmış kırmızı kan hücresi kütlesi (ortalama normal tahmini değerin>%25 üzerinde) 2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, olgun megakaryositli megakaryositik proliferasyonu içeren her üç seride yaşa göre hipersellülarite (panmyelosis), 3. JAK2 V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyon varlığı	1. Trombosit sayısı ≥450 × 109/L 2. Kemik iliği biyopsisinde büyük olgun ve hiperlobüle nükleuslu megakaryositlerin proliferasyonu. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritropoezde artış yok, retikülin liflerinde çok nadiren veya minör (derece 1) artış 3. BCR-ABL1-pozitif KML, PV, PMFs veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ kriterlerinin karşılanmaması 4. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu	1. Yaşa göre kemik iliği hücreselliğinde artışın, granülositik proliferasyon ve (sıklıkla) azalmış eritropoezin eşlik ettiği, retikülin fibrozis derecesi >1 olmadan megakaryositik proliferasyon ve atipi (PREFIBROTIK)**** 1. Grade 2-3 retikülin ve/veya kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryositik proliferasyon ve atipi (Aşikar PMF) 2. BCR-ABL1-pozitif KML, PV, ET, miyelodisplastik sendromlar ve diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ kriterlerinin karşılanmaması § 3. JAK2 veya CALR veya MPL mutasyonu veya başka bir klonal marker varlığı§§veya reaktif kemik iliği retükülin fibrozis yokluğu§§§
Minör Kriter	Eritropoietin seviyesinin normalin altında olması	Klonal bir marker varlığı veya reaktif trombositozun olmaması	2 ayrı tespitte aşağıdakilerden en az birinin varlığı: - Komorbid bir duruma bağlanmayan anemi - Lökositoz ≥11 × 109/L - Palpabl splenomegali - LDH yüksekliği - Lökoeritroblastoz (sadece aşikar PMF'de)
	*PV tanısı için ya 3 majör kriterin tümü ya da ilk 2 majör kriter artı minör kriterler gereklidir. 2. majör kriter (kemik iliği biyopsisi), sürekli polisitemisi olan mutlak eritrositoz (hemoglobin konsantrasyonu erkeklerde>18.5 g/dL veya kadınlarda>16.5 g/dL ve hematokrit değerleri erkeklerde> %55,5 ve kadınlarda>%49,5) hastalarda, majör kriter 3 ve minör kriter mevcutsa gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, başlangıçtaki MF (hastaların %20'sinde mevcuttur) yalnızca kemik iliği biyopsisi ile tespit edilebilir ve bu bulgu, aşikar MF'ye daha hızlı bir ilerlemeyi öngörebilir (post-PV MF). **ET tanısı için tüm majör kriterlerin veya ilk 3 majör kriter ile minör kriterlerin karşılanması gerekir. ***PMF tanısı, 3 majör kriterin tümünün ve en az 1 minör kriterin karşılanmasını gerektirir. **** İlk majör kriter tanımı sadece prefibrotik/erken MF içindir (aşikar MF için geçerli değildir). §Sadece aşikar miyelofibrozis için (prefibrotik/erken miyelofibrozis için geçerli değildir). §§3 ana klonal mutasyondan herhangi birinin yokluğunda, hastalığın klonal yapısının belirlenmesinde miyeloid neoplazmlarla ilişkili diğer mutasyonların (örn. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2 ve SF3B1 mutasyonları) araştırılması yardımcı olabilir. §§§Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuar durumlar, tüylü hücreli lösemi veya başka bir lenfoid neoplazm, metastatik malignite veya toksik (kronik) miyelopatilere sekoner gelişen minör (derece 1) retikülin fibrozisi		

2.1.8. Eritrositoz ve Trombositozun Diğer Nedenleri

Hemoglobin yüksekliği ile başvuran hastalarda öykü alınırken öncelikle hemokonsantrasyona (örn. yanıklar, ishal, diüretikler) bağlı sahte bir eritrositoz olup olmadığı belirlenmeye çalışılmalıdır. Aile öyküsü; yüksek oksijen afiniteli hemoglobin, 2,3-bisfosfogliserat eksikliği veya methemoglobinemi gibi azalmış p50

(hemoglobinin %50 doymuş olduğu oksijen basınci) ile ilişkili nedenler de dahil olmak üzere eritrositozun konjenital formlarını değerlendirmek için önemlidir. Normal p50 ile ilişkili konjenital eritrositoz formları EPO veya EPO reseptörünü kodlayan genlerdeki mutasyonları ve oksijen algılama yolağında yer alan genlerin mutasyonlarını (örn. VHL, HIF2A ve PHD2) içerir (Tablo 4) (15). Eritrositoz mutasyon panelleri artık bu tür varyantları test etmek için ticari olarak mevcuttur.

Edinsel eritrositozun sekonder tiplerinde (bkz. Tablo IV) sadece kırmızı kan hücreleri artarken, PV'de kırmızı kan hücrelerinin yanı sıra lökosit ve trombosit sayısı da artabilir (çünkü PV pluripotent hematopoetik kök hücre bozukluğudur). Moleküler testler, edinilmiş eritrositoz formlarının değerlendirilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bu klinik bağlamda, JAK2 V617F'nin (PV hastalarının %95-98'inde) veya JAK2 ekson 12 mutasyonunun tanımlanması PV tanısını koydurur. Demir eksikliği ve minör tanı kriteri olan normalin altında EPO seviyesi PV'de yaygın laboratuvar bulgularıdır.

Tablo IV: Eritrositozun Ayırıcı Tanısı

Göreceli Polisitemi (stres eritrositoz, stres polisitemisi, iyi huylu polisitemi, Gaisböck sendromu ve psödopolisitemi)
Azalmış plazma hacmininin sonucu olarak artmış hematokrit ve normal veya azalmış kırmızı kan hücresi (RBC) toplam kütlesi ile karakterize vakalar. Kusma veya ishal, yanıklar, agresif diüretik tedavisi, sıvı alımının azalması, diyabetik ketoasidoz ve böbrek hastalığının neden olduğu hemokonsantrasyon. Stres ve hipertansiyon da plazma hacminde azalma ile ilişkili olabilir.
Konjenital Eritrositoz
A. Azalmış p50 ile ilişkili (hemoglobinin %50'sinin oksijen ile doyduğu, parsiyal oksijen basıncı) i. Mutant yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopati ii. 2,3-Bisfosfogliserat eksikliği iii. Methemoglobinemi **B. Normal p50 ile ilişkili** i. VHL mutasyonları (Chuvash polisitemisi) ii. PHD2 mutasyonları iii. HIF2A mutasyonları iv. EPO reseptör mutasyonları v. EPO fonksiyon kazanımı mutasyonu
Edinilmiş Eritrositoz
A. Primer (klonal): Polisitemi vera (düşük EPO seviyesi ile ilişkili) **B. Sekonder (normal-yüksek EPO seviyeleri ile ilişkili)** **i. Kronik hipoksi durumları** (1) Kronik akciğer hastalığı **(**2) Sağdan sola kardiyopulmoner şantlar (3) Yüksek rakım (4) Tütün kullanımı veya karbon monoksit zehirlenmesi (5) Uyku apnesi veya hipoventilasyon sendromu (6) Renal arter stenozu **ii. Hipoksiden bağımsız** (1) Androjen kullanımı (örn. testosteron; danazol) (2) Eritropoietin kullanımı (3) Böbrek nakli sonrası (4) Anti-VEGF tedavisi (5) Eritropoietin salgılayan tümörler: hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom, (serebellar) hemanjioblastom, uterin leiomyom, meningioma, karsinoid tümör, metanefrik adenom, feokromositoma, paratiroid adenomu (6) POEMS

Eritrositoz gibi, trombositozun değerlendirilmesi de ilk olarak ET'den çok daha yaygın olan reaktif nedenlerin ekarte edilmesine yöneliktir (bkz. Tablo V). Kalıtsal trombositoz formları nadirdir ve somatik MPL W515 L/K ve JAK2 V617F varyantlarından farklı olarak trombopoietin (THPO), gelsolin veya MPL ve JAK2 kodlayan genlerdeki germ hattı mutasyonlarıyla ilişkili olabilir (12).

ET veya PMF'den şüpheleniliyorsa ve JAK2 V617F için moleküler test negatifse, CALR ve/veya MPL mutasyonları için tarama yapılır. Uzman patoloji yorumuyla kemik iliği incelemesi, ET, prefibrotik MF ve aşikar PMF arasında ve miyeloproliferasyonun klonal ve reaktif formları arasında, özellikle de klonal bir belirteç bulunamayan durumlarda (örn. triple negatif hastalar) ayrım yapmak için kritik öneme sahiptir (12).

Periferik kan yaymasında her üç MPN'de de büyük veya dev trombositler görülebilir. PMF'de, dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositler, çekirdekli ve gözyaşı damlası kırmızı kan hücrelerinden (dakrositler) oluşan değişken derecelerde lökoeritroblastoz görülebilir. Kanda dolaşan CD34+ hücrelerinin sayısında artış tespit edilebilir ve bunların sayısı hastalığın şiddetiyle birlikte artar. Kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, kümelenmiş atipik megakaryositler ve hastalığın evresine bağlı olarak farklı derecelerde retikülin (veya kolajen) fibrozisi (ve osteoskleroz) görülür. Post PV ve post ET MF tanısı için daha önce PV veya ET tanısı konduğunun doğrulanması ve kemik iliği fibrozisinin minimal eşiği geçmesini içeren spesifik klinik ve laboratuvar kriterleri belirlenmiştir (Tablo VI) (12).

Tablo V: Trombositoz Ayırıcı Tanısı

Primer (Klonal)	Sekonder (Reaktif)
1.Esansiyel Trombositemi	**1.Enfeksiyon**
	Akut bakteriyel/viral enfeksiyon
	Kronik Enfeksiyon (örneğin: tüberküloz)
2.Diğer Miyeloid Neoplaziler	**2.Malign Olmayan Kan Hastalıkları**
Primer Miyelofibroz	Demir Eksikliği Anemisi
Kronik Myeloid Lösemi	Akut kan kaybı
Del 5q myelodisplastik sendrom	Akut hemolitik anemi
Halka sideroblastlı ve trombositozlu	Kemoterapiyi rebound etki
(MDS)/MPN-RS-T	ITP tedavisini takiben rebound etki
miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar	ETOH ile ilişkili trombositopenin rebound etkisi
	Otoimmün- Enflamatuar Durumlar
	İnflamatuar bağırsak hastalığı
	Vaskülitler
	Romatoid artrit
	Çölyak hastalığı
	Maligniteler
	Lenfoma
	Metastatik kanser
	POEMS
	İlaçlar
	Trombopoietin reseptör agonistleri
	All-trans retinoik asit (ATRA)
	İnterlökin-1β
	Vincristine
	Epinefrin
	Glukokortikoidler
	Doku Hasarı
	Şiddetli travma, yanıklar
	Akut pankreatit
	Miyokard enfarktüsü
	Cerrahi sonrası dönem (örn. CABG)
	Alerjik Reaksiyon
	Egzersiz

CABG =Coronary artery bypass greft; ETOH = alkol; ITP = immün (veya idiyopatik) trombositopenik purpura; MDS = miyelodisplastik sendrom; POEMS = polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve deri (değişiklikleri) sendromu.

Tablo VI: Kemik İliği Fibrozis Nedenleri

Primer Miyelofibrozis
Kronik miyeloid lösemi
Miyeloid Neoplaziler/Bozukluklar
Miyelodisplastik sendromlar
Miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplaziler
Sistemik mastositoz
Kronik eozinofilik lösemiler
Akut miyeloid lösemiler (akut miyelofibrozis/akut megakaryositik lösemi)
Gri trombosit sendromu
Lenfoid Neoplaziler
Tüylü hücreli lösemi
Multipl miyelom
Lenfomalar
Histiositik Ve Dendritik Hücre Neoplazileri
Langerhans hücreli histiyositoz
Hematolojık Olmayan Durumlar
Otoimmün miyelofibrozis
Bağ dokusu hastalıkları
Kronik enfeksiyonlar (örn. tüberküloz)
D vitamini eksikliği (raşitizm)
Renal osteodistrofi
Pulmoner hipertansiyon
Metastatik kanserler (örn. prostat, meme, mide)

2.1.9. Prognoz

2.1.9.1. PV ve ET'de Sağkalım

1545 PV tanılı hastada yapılan bir çalışmada ileri yaş, lökositoz, venöz tromboz ve anormal karyotip sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır. İlk üç parametre, medyan sağkalım süreleri 10,9-27,8 yıl arasında değişen üç risk grubunu tanımlayan bir prognostik model geliştirmek için kullanılmıştır. Lösemiye dönüşümün kümülatif insidansı 10 yılda %2,3, 15 yılda %5,5 ve 20 yılda %7,9 saptanmıştır. İleri yaş, anormal karyotip ve 15×10^9/L veya daha fazla lökosit sayısı lösemisiz sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Lösemik dönüşüm pipobroman veya P32/klorambusil maruziyeti ile

ilişkilendirilmiş, ancak tek ajan HU veya busulfan veya bu iki ilacın kombinasyonu ile ilişkilendirilmemiştir (13).

867 ET hastasını içeren bir çalışmada, 60 yaş ve üzerinde olmak, 11×10^9/L veya daha fazla lökosit sayısı olması ve geçmişte tromboz öyküsü olmak daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişkenlere ağırlıklı puanlar verilmesi temelinde, hastalar önemli ölçüde farklı sağkalım sürelerine sahip üç risk kategorisine ayrılmıştır: düşük (0 puan; medyan sağkalıma ulaşılamamıştır); orta (1-2 puan; medyan sağkalım 24,5 yıl); ve yüksek (3-4 puan; medyan sağkalım 13,8 yıl) (Tablo VII) (16). ET hastalarında lösemik transformasyon insidansı %5'ten azdır.

2.1.9.2. PV ve ET'de Tromboz

ET'de (ve PV'de) tromboz riskinin değerlendirmesi, faz III European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) çalışmasında (Tablo VIII) gösterildiği gibi, hastaları 60 yaş üstü veya tromboz öyküsü olup olmamasına göre düşük ve yüksek risk kategorilerine ayırmaktadır. Belirgin trombositoz (örn. 1500×10^9/L'den fazla trombosit sayısı) trombozdan daha çok, yüksek kanama riski ile ilişkilidir (17).

ET hastaları üzerinde yapılan uluslararası bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri (KRF) ve JAK2 V617F mutasyon durumu; tromboz riskleri sırasıyla %1,03, 2,35 ve 3,56 hasta/yıl olan, düşük, orta ve yüksek riskli hastalardan oluşan üç katmanlı bir prognostik modeli (IPSET-tromboz) geçerli kılmak için kullanılan ek bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (bkz. Tablo VII). IPSET-tromboz gelecekteki vasküler olayları öngörmede iki aşamalı (düşük riskli hastalar %0,95 ve yüksek riskli hastalar %2,86 hasta/yıl) risk sınıflandırmasından daha iyi performans göstermiştir (18).

IPSET-trombozun müteakip analizi düşük riskli hastalar arasında, JAK2 mutasyonu olmayan hastalarda tromboz riskinin KRF yokluğunda (%0,44) KRF varlığına (%1,05) kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, KRF olmaksızın JAK2 mutasyonu varlığında ve hem JAK2 mutasyonu hem de KRF varlığında tromboz riski sırasıyla %1,59 ve %2,57 idi. Bu gözlemler, bağımsız olarak doğrulanan ve hastaları dört risk grubuna ayıran revize IPSET-tromboz skorlama sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır; çok düşük risk (yaş ≤60,

önceden tromboz öyküsü yok ve JAK2 mutasyonu yok); düşük risk (yaş ≤60, önceden tromboz öyküsü yok ve JAK2 mutasyonu var); orta risk (yaş >60, önceden tromboz öyküsü yok ve JAK2 mutasyonu yok) ve yüksek risk (önceden tromboz öyküsü ve/veya yaş >60 ve JAK2 mutasyonu var). CALR mutasyonu, trombozu öngörmede IPSET skorunu değiştirmez (19).

2.1.10. PMF'de Prognoz

DIPSS-Plus (The Dynamic International Prognostic Scoring System), PMF hastalarında risk tahminini iyileştirmek için sekiz klinik ve laboratuvar parametresi kullanmaktadır: 65 yaşından büyük olmak, hemoglobinin 10 g/dL'den az, lökosit sayısı 25×10^9/L'den fazla, dolaşımdaki blast sayısı %1 veya daha fazla, konstitüsyonel semptomlar, olumsuz karyotip, kırmızı hücre transfüzyonu ihtiyacı ve trombosit sayısı 100×10^9/L'den az olması. Olumsuz puan sayısına göre dört risk kategorisi oluşturulmuştur: düşük risk (sıfır olumsuz puan); orta-1 risk (1 olumsuz puan); orta-2 risk (2-3 olumsuz puan); ve yüksek risk (4-6 olumsuz puan) olup sırasıyla medyan hayatta kalma süreleri 180, 80, 35, 16 aydır (13). Çok değişkenli bir analizde, 100 ×109/L'den düşük trombosit sayısı ve olumsuz sitogenetik, lösemisiz sağkalımın bağımsız belirleyicileriydi: düşük risk (olumsuz faktörlerin hiçbiri mevcut değil) ve yüksek risk (en az bir olumsuz faktör mevcut) için 5 ve 10 yıllık lösemi transformasyonu sırasıyla, düşük riskli grup için %6 ve %12 ve yüksek riskli grup için %18 ve %31 olarak sonuçlandı. MIPSS70-Plus prognostik skorlama sistemi, transplantasyona uygun hastalarda risk sınıflandırmasını daha da optimize etmek için klinik ve sitogenetik bilgilere ek olarak mutasyonel verileri (CALR tip-1 mutasyonu yokluğu, yüksek moleküler risk mutasyonu varlığı (örn. ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2) ve iki veya daha fazla yüksek moleküler risk mutasyonu varlığı) entegre eder (20).

Tablo VII: ET'de Sağkalım ve Tromboz İçin Prognostik Modeller

Prognostik Model	Risk Grupları ve Klinik İlgi
Vasküler komplikasyonların öngörülmesi için geleneksel skor (Avrupa LeukemiaNet önerileri)	
Aşağıdaki risk faktörlerinden en az 1 tanesi -Yaş ≥60 -Önceki tromboz veya majör -Kanama -PLT count ≥1500 × 109/L	-Düşük risk: yaş <60 ve tromboz veya major kanama öyküsü olmaması ve PLT<1500 × 10^9 -Yüksek risk: yaş ≥60 ve/ veya tromboz veya major kanama öyküsü ve /veya PLT sayısı ≥1500 × 10^9/L, yani en az 1 3 ana risk faktörü -Düşük riskli hastalar sadece takip edilirken (tek başına gözlem) veya düşük doz aspirin verilirken, yüksek riskli hastalara sitoredüktif tedavi ve düşük doz aspirin verilir.
IPSET-tromboz (ET için Uluslararası Prognostik Skor: Tromboz riskini tahmin eder.)	
Risk Faktörleri -Yaş ≥60 (1 puan) -Önceki tromboz (2 puan) -Kardiyovasküler risk faktörleri (1 puan) -JAK2(V617F) mutasyonu (2 puan)	-Düşük risk: 0-1 puan (trombotik olay olasılığı: %1,03 hasta/yıl) -Orta risk: 2 puan (%2,35 hasta/yıl) -Yüksek risk: ≥3 puan (%3,56 hasta/yıl) Potansiyel terapötik çıkarımlar: 1) Risk faktörü olmayan hastalarda gözlem tek başına yeterli olabilir. 2) Düşük doz aspirin tüm JAK2 (V617F) ve/veya kardiyovasküler risk faktörü olan tüm hastalarda kullanılmalıdır. 3) Ek risk faktörü olmayan yaşlı hastalar (≥60 yaş) sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duymayabilir. 4) Tersine, daha önce tromboz olmayan JAK2-mutant ET ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri olan genç hastalarda (<60 yaş) sitoredüktif tedavi düşünülebilir.
IPSET-tromboz (ET için Uluslararası Prognostik Skor: Sağkalımı öngörür.	
-Yaş ≥60 (2 puan) -Önceki tromboz (1 puan) -Lökosit sayısı >11 × 10^9/L (1 puan)	-Düşük risk:0 (medyan sağkalıma ulaşılamadı) -Orta risk:1-2 puan (medyan sağkalım 24,5 yıl) -Yüksek risk: 3-4 puan (medyan sağkalım 13,8 yıl)
*Kardiyovasküler risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabet ve aktif tütün kullanımı yer almaktadır. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical miyeloproliferatif neoplazmlar. Blood. 129(6):680-692, 2017. Tablo 4.	

Tablo VIII: PV'li hastada Risk Grubuna Göre Kardiyovasküler Olay Gelişimi

Risk grup	Olaylar 100 kişi/yıl
Yaş<65, tromboz öyküsü yok.	2,5
Yaş ≥65, tromboz öyküsü yok.	4,9
Yaş <65, tromboz öyküsü var.	5
Yaş ≥65, tromboz öyküsü var	10,9

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1. ET ve PV'de Tedavi

ET ve PV hastalarında herhangi bir tedaviyle hastalığın doğal seyrinin değiştiği gösterilmemiş olup (örn. post-PV veya post-ET MF'e, AML'ye dönüşüm veya genel sağkalım) tedavideki amaç vasküler olay riskini ve hastalık ilişkili konstitüsyonel semptomları azaltmaktır (21).

ET'de tedavi kararları revize IPSET tromboz risk sınıflamasına göre hastaların çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak sınıflandırılmasına dayanmaktadır (Tablo VII) (22). Çok düşük riskli ET (yaş ≤60, JAK2 mutasyonu yok, önceden tromboz öyküsü yok) hastalar için günde 81 mg aspirin veya tek başına hasta gözlem düşünülebilir. Düşük riskli ET (yaş ≤60, JAK2 mutasyonu var, daha önce tromboz öyküsü yok) veya orta riskli ET (yaş >60, JAK2 mutasyonu yok, daha önce tromboz öyküsü yok) hastaları için günde sadece 81 mg aspirin önerilmektedir. ET'li hastalarda trombozun önlenmesi için düşük doz aspirinin etkinliği randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiş olsa da (23), PV'li hastalarda aspirini araştıran ECLAP çalışmasının sonuçlarının ekstrapolasyonu ve retrospektif analizlerin sonuçları ile desteklenmektedir.

Sitoredüktif tedavi yüksek riskli ET hastalarına (herhangi bir yaşta tromboz öyküsü veya JAK2 mutasyonu olan >60 yaş) veya yeni tromboz, edinilmiş von Willebrand hastalığı veya hastalıkla ilişkili majör kanama belirtileri veya semptomlar, semptomatik ilerleyici splenomegali, ilerleyici lökositoz veya trombositoz, hastalıkla ilişkili semptomlarda kötüleşme (kaşıntı, gece terlemesi, yorgunluk) veya aspirine dirençli vazomotor/mikrovasküler rahatsızlıklar (baş ağrısı, göğüs ağrısı, eritromelalji) gelişen düşük riskli ET formlarına sahip hastalara uygulanmalıdır (24) .

Yüksek riskli ET tanılı 114 hastanın HU kullanmak veya miyelosupresif tedavisiz izlem olarak randomize edildiği bir çalışmada tromboz insidansı HU tedavisiyle önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (%24'e kıyasla %3,6). Yüksek riskli 809 ET hastasının randomize edildiği PT-1 çalışmasında, HU ile birlikte düşük doz aspirin uygulanması anagrelid ile düşük doz aspirin uygulanmasından daha üstün bulunmuştur. Medyan takip süresi 39 ay olan bir çalışmada trombosit sayılarının uzun süreli kontrolü her iki grupta da eşdeğer bulunmuş ve anagrelid ve aspirin

birlikte kullanımının venöz trombozu önlenmede daha iyi olduğu saptanmıştır. Ancak arteriyel tromboz, ciddi kanama ve MF'ye dönüşüm oranları anagrelid ile birlikte aspirin kullanımında anlamlı olarak daha yüksekti. Ek olarak tedavi devamsızlığı anagrelid ve aspirinle anlamlı olarak daha yüksekti. Bu çalışmada ET tanısı Polisitemi Vera Çalışma Grubu kriterlerine göre konulmuştur. Bunu izleyen ANAHYDRET faz III randomize çalışması ve bir meta-analiz, WHO kriterlerine göre tanı konmuş yüksek riskli ET hastalarında trombotik komplikasyonların önlenmesi için ilk basamak tedavi olarak anagrelidin HU'ya göre daha aşağıda olmadığını göstermiştir (25,26).

Faz III ECLAP çalışması PV'li 518 hastayı düşük doz aspirin (günde 100 mg) veya plaseboya randomize etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, düşük doz aspirin ile tedavi (günde 100 mg), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm bileşik sonlanım noktasının rölatif riskinde yaklaşık %60 azalma sağlamıştır. Aspirin grubunda majör kanama epizodu insidansı önemli artış göstermemiştir. Faz III randomize Cyto-PV çalışması, hematokrit hedefini %45'in altında tutmak için daha yoğun tedavinin, hematokrit hedefi %45-50 olanlara göre kardiyovasküler ölüm ve majör tromboz riskinde anlamlı, neredeyse 4 kat azalma ile sonuçlandığını bulmuştur (27,28). Daha düşük bir hematokrit sınırı (%42) kadınlar (erkeklere kıyasla daha düşük kırmızı kan hücresi kütlesine bağlı olarak) veya ilerleyici semptomları olan hastalar için uygun olabilir, ancak bu öneriyi destekleyecek randomize veri mevcut değildir.

51 PV hastası üzerinde yapılan medyan takip süresi 8,6 yıl olan randomize olmayan bir çalışmada flebotomi ile birlikte HU kullanımı, sadece flebotomi ile tedavi edilen hastalara kıyasla tromboz riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Lösemik dönüşüm insidansı, flebotomi için %1,5, HU ile %5,9 olmuştur (istatistiksel olarak anlamlı değildir) (D). Ancak ECLAP çalışması, ileri yaş ve diğer alkilleyici ajanların (örn. P32, busulfan, pipobroman) kullanımını lösemik dönüşüm için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamış ancak HU'yu tanımlamamıştır (29). 65 yaşından genç 285 PV hastasında HU ve pipobromanın ilk basamak tedavi olarak karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, 15 yıllık medyan takipte lösemik transformasyonun kümülatif insidansı HU'ya (%16,5) kıyasla pipobromanda (%34) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplamda, bu sonuçlar ve birkaç retrospektif analizden elde

edilen veriler, PV veya ET'de HU ile lökomojenitenin arttığını göstermemektedir (12).

ET veya PV hastaları için IFN'ler (IFN alfa-2b, PEG- IFN alfa-2a veya PEG-IFN alfa-2b), özellikle genç hastalar veya sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duyan hamile kadınlar için HU'ye alternatif ilk basamak tedavidir (bkz. Tablo IX). IFN-α'ya bir polietilen glikol (PEG) parçasının eklenmesi daha az sıklıkta uygulama, daha fazla ilaç stabilitesi, daha az immünojenisite ve daha az toksisite anlamına gelen daha uzun yarı ömür sağlar ve çoğu uygulayıcı tarafından tercih edilir. Ancak çalışma sonuçları PEG- IFN'ler ile %15-40 oranında tedavi devamsızlığı rapor etmiştir. Toksisiteler arasında miyelosupresyon, grip benzeri semptomlar (örn. yorgunluk, miyalji/artralji), transaminaz yüksekliği, otoimmün fenomenler, hipotiroidizm ve depresyon bulunur (12).

Tablo IX: PV ve ET'de Tedavi Seçeneklerinin Riske Dayalı Tabakalandırılması

Risk grup	ET	PV
Çok Düşük	Gözlem	Uygulanamaz
Düşük	Düşük doz aspirin	Düşük doz aspirin ve flebotomi
Orta	Düşük doz aspirin	Uygulanamaz
Yüksek	Düşük doz aspirin ve sitoredüksiyon Sitoredüksiyon seçenekleri: Hidroksiüre* Veya İnterferonlar (hasta bazlı değişkenlere göre) Veya Anagrelid	Düşük doz aspirin+ flebotomi+sitoredüksiyon Sitoredüksiyon seçenekleri: Hidroksiüre Veya İnterferonlar (hasta bazlı değişkenlere göre) Veya Ruxolitinib: Hidroksiüreye dirençli veya intoleranslı hastalar için
	Yüksek riskli hastada kardiyovasküler risk faktörlerini yönetin; yeni tromboz veya kanama, hastalıkla ilgili ilerleyici belirti ve semptomlar (örn. splenomegali, lökositoz, trombositoz, kaşıntı, gece terlemesi, yorgunluk) açısından izleyin; *Yaşlı hastalar için, busulfan, HU'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir	

PV ve ET hastalarında peg-IFN-α2a çalışmaları, hastaların %75-95'inde tam hematolojik remisyon ve %17-24'ünde JAK2 V617F mutasyonunun tam moleküler remisyonunu sağlamıştır. TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A ve IDH1/2 mutasyonlarının varlığı tam moleküler remisyon elde edilememesiyle ilişkilendirilmiştir (12).

JAK2 mutasyonlu 136 PV hastasını içeren randomize prospektif çalışmada, IFN-α2b, HU'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek moleküler yanıt oranı (%55'e karşı %19) ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı (%66 ve %47) ile

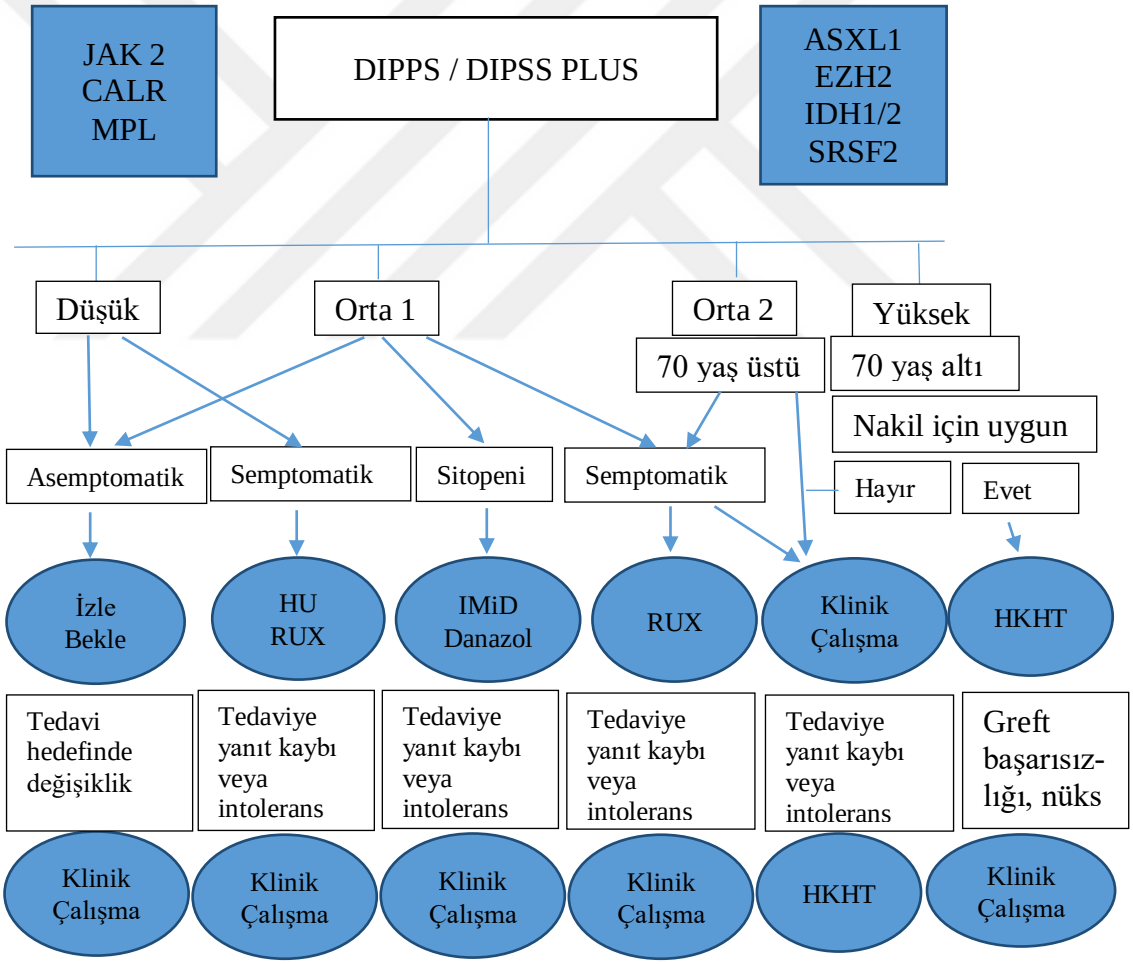
sonuçlanmıştır. ET hastaları arasında, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı JAK2 mutasyonlu ET hastaları için %76 iken, JAK2 mutasyonsuz hastalar için %48'dir. Yüksek riskli PV ve ET'de HU'ya karşı peg IFN-α2a'nın faz III randomize bir çalışması 24 ay sonra yanıt oranlarında anlamlı bir fark göstermese de, PROUD-PV'nin (ve CONTI-PV uzatma çalışmasının) 36 aylık bir güncellemesi, ropeginterferon-α2b'nin HU'ye (mevcut en iyi tedavi) kıyasla üstün ve kalıcı hematolojik ve moleküler yanıt oranları ortaya çıkardığını göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, Avrupa İlaç Ajansı 2018 yılında semptomatik splenomegalisi olmayan PV hastalarının tedavisi için ropeginterferon-α2b (Besremi) için pazarlama ruhsatı vermiştir (12).

PV'li hastalarda HU direnci ve intoleransı için European LeukemiaNet konsensüs kriterleri formüle edilmiştir. 261 PV hastası üzerinde yapılan medyan takip süresi 7,2 yıl olan bir çalışmada HU'ye direnç, ölüm riskinde 5,6 kat artış ve PV sonrası MF ve AML'ye dönüşüm riskinde 6,8 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (30,31). JAK1/JAK2 inhibitörü RUX, RESPONSE çalışmasının sonuçlarına dayanarak HU'ye dirençli veya intoleran PV hastaları için 2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Daresi tarafından onaylanmıştır (30). Çalışmada, splenomegalisi olan ve HU'ya yetersiz yanıt veren veya HU'yu tolere edemeyen 222 flebotomiye bağımlı hasta RUX veya mevcut en iyi tedaviye randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası flebotomisiz hematokrit ko ntrolü ve 32. haftada dalak boyutunda (görüntüleme ile değerlendirildiği üzere) en az %35 azalmaydı. Mevcut en iyi tedaviyle tedavi edilen hastaların %20'sine kıyasla RUX ile tedavi edilen hastaların %60'ında hematokrit kontrolü sağlanmıştır. Dalak hacminde azalma (≥%35), tam hematolojik yanıt ve semptom yükünde en az %50 azalma, RUX grubundaki hastaların sırasıyla %38, %24 ve %49'unda ve mevcut en iyi tedavi grubundaki hastaların sırasıyla %1, %9 ve %5'inde elde edilmiştir. Dört yıllık takip verileri bu hasta popülasyonunda kalıcı yanıt olduğunu göstermektedir (32).

Busulfan, PV veya ET'li yaşlı hastalarda alternatif bir sitoredüktif ajan olarak kullanılabilen bir alkilleyici ajandır. Uzun süreli ciddi miyelosupresyon/aplazi bildirildiği için dozun kan sayımlarına göre ayarlanmasına özel dikkat gösterilmelidir (12).

2.1.11.2. PMF'de Tedavi

DIPSS-(Plus) risk tabakalandırma şeması, tedavi seçeneklerine ilişkin karar verme sürecini yönlendirmek için kullanılır ve tüm risk gruplarında klinik çalışmalar teşvik edilir (Şekil II). Allojenik hematopoetik kök hücre nakli tek küratif yöntemdir ve diğer tüm tedaviler palyatif amaçla kullanılır (33). PMF ile ilgili başlıca klinik sorunlar arasında konstitüsyonel semptomlar, splenomegali, ilerleyici sitopeniler, AML'ye dönüşme potansiyeli (hastaların %15-20'si) ve sağkalımda azalma yer almaktadır. Miyeloproliferatif Neoplazi Semptom Değerlendirme Formu toplam semptom skoru (MPN-SAF TSS 10), tedavi sırasında semptom yükündeki değişiklikleri izlemek için klinik çalışmalara dahil edilen doğrulanmış hasta raporlu sonuç aracıdır.



Şekil II: MF'de Tedavi Kararı Vermek İçin Riske Dayalı Tabakalandırma (IMID = (immünomodulatuvar ilaçlar)

Asemptomatik düşük riskli PMF'li bireyler için tedavi gerekmez ve semptomlar ve hastalığın ilerleme belirtileri açısından düzenli olarak izlenirler (34). Randomize olmayan çalışmalarda düşük veya orta riskli hastalığı olan semptomatik hastalar RUX ile splenomegali ve konstitüsyonel semptomlarda yanıt göstermiştir (35). İnterferonlar MF'nin erken evrelerinde hematolojik yanıt, splenomegalide azalma ve kemik iliği histopatolojisinde iyileşme sağlayabilse de, hastalığın daha ileri formlarında yanıtlar ılımlıdır.

İki faz III randomize çalışmada (çapraz tasarımlı) orta-2 ve yüksek riskli PMF ve post-PV/ET MF hastalarında RUX plaseboya (COMFORT-I) veya mevcut en iyi tedaviye (BAT; COMFORT-II) karşı değerlendirilmiştir. Her iki çalışma da RUX'un dalak boyutunda küçülme, hastalıkla ilişkili semptomlarda iyileşme ve yaşam kalitesinde iyileşme açısından üstün olduğunu göstermiştir. COMFORT-I ve COMFORT-II verilerinin beş yıllık analizi, hastaların %53-59'unda kalıcı dalak yanıtları elde edildiğini göstermiştir (her iki çalışma için medyan 3,2 yıl). Hem COMFORT-I hem de COMFORT-II'de, RUX kollarında medyan genel sağkalım sürelerine ulaşılamamıştır; bunun aksine, COMFORT-I'de plasebo kohortu için medyan genel sağkalım süresi 3,84 yıl ve COMFORT-II'de BAT kolunda 4,1 yıl olmuştur (36,37).

RUX ile tedavi edilen hastaların çoğunda JAK2 V617F alel yükünde veya kemik iliği fibrozunda önemli azalmalar görülmez. JAK2 alel yükünün izlenmesi rutin klinik uygulamanın bir parçası değildir ve hastalık progresyon belirtileri olmadığında seri kemik iliği biyopsilerine gerek yoktur. Yüksek dereceli anemi ve trombositopeni RUX ile yaygındır (genellikle tedavinin ilk 8-12 haftasından sonra düzelir) ve miyelosupresyonu en aza indirirken etkinliği en üst düzeye çıkarmak için dikkatli doz ayarlaması gerektirir. RUX ayrıca herpes zoster, hepatit B virüsünün reaktivasyonu, tüberküloz ve progresif multifokal lökoensefalopati gibi fırsatçı enfeksiyon riskinde artış ile de ilişkilidir. Hastalar tedaviye başlamadan önce aktif enfeksiyon ve latent hepatit veya tüberküloz açısından değerlendirilmelidir (12).

Anemi RUX tedavisinden fayda görmez hatta derinleşebilir. MF ilişkili anemi, etkisiz hematopoez, splenik sekestrasyon, gastrointestinal kanama, otoimmün hemolitik anemi veya beslenme eksiklikleri (örn. B12 vitamini) gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Kırmızı kan hücresi transfüzyonları ile desteğe ek olarak eritropoetin

ve darbepoetin alfa gibi eritropoezi uyarıcı ajanlar MF'li hastaların %45-60'ında yanıt (transfüzyona bağımlı olmamak veya hemoglobinde devamlı artış) göstermiştir (30). Danazol gibi androjenler bireylerin %30'unda anemiyi iyileştirebilir (transfüzyona bağımlı olmayan hastalarda daha yaygındır). Prostat kanseri taraması ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi danazol alan hastalar için önerilmektedir. Düşük doz talidomid (günde 50-200 mg) ve lenalidomid, MF'li seçilmiş hastalarda anemiyi azaltmak için tek başına veya prednizon ile birlikte kullanılan immünomodülatör ilaçlardır. Üç farklı faz 2 çalışmasında tedavi edilen 125 hastanın analizi, lenalidomid ve prednizon kombinasyonunun tek ajan talidomid veya lenalidomidden daha etkili ve daha güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Del(5q) sitogenetik anormalliği miyelodisplastik sendromda gözlenen güçlü yanıtlara benzer şekilde lenalidomid ile daha iyi yanıt oranlarıyla ilişkilidir. Talidomid ilişkili yorgunluk ve nöropati ve lenalidomid ilişkili miyelosupresyon kullanımlarını sınırlamaktadır (12).

Splenektomi ihtiyacı muhtemelen ruxolitinib kullanımıyla birlikte azalmıştır. Bununla birlikte RUX ve HU dirençli semptomatik splenomegalisi olan hastalar splenektomi (veya splenik ışınlama) için aday olabilirler. Mayo Klinik hasta serilerinde splenektominin 1 yıllık faydasının prosedürün endikasyonuna bağlı olduğunu göstermektedir: splenomegali ilişkili rahatsızlık için %67, portal hipertansiyon için %50 ve transfüzyona bağlı anemi için %23. Cerrahi ile ilişkili mortalite %9 ve cerrahi ile ilişkili morbidite %31'dir. Postplenektomi komplikasyonları arasında enfeksiyon, kanama, tromboz, hepatomegali, aşırı trombositoz veya lökositoz ve dolaşımdaki blastlarda artış yer almaktadır (12).

Radyasyon tedavisi hem hepatosplenik hem de hepatosplenik olmayan, spinal kord basısı, plevral efüzyon veya asit, pulmoner hipertansiyon, kardiyak tamponad ve hidronefroz gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilen ekstramedüller hematopoez için bir seçenektir. Splenik ışınlama (5-10 fraksiyonda 100-500 cGy) splenomegalide geçici azalmaya neden olur ancak kalıcı, hayatı tehdit eden pansitopeni ile ilişkili olabilir. Daha düşük radyasyon dozlarının (25 cGy'lik dört günlük fraksiyonda 100 cGy toplam doz) güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (12).

2.1.11.2.1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT), MF için potansiyel olarak iyileştirici tek tedavidir. Transplantasyon adayı hastalar için yaş, performans durumu, majör komorbid durumlar, psikososyal durum, hasta tercihi ve bakıcı(lar)ın varlığı belirleyici faktörlerdir. Miyeloablatif hazırlama rejimi, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimine kıyasla daha yüksek oranda tedaviye bağlı nüks dışı ölümle ilişkiliyken, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi daha yüksek hastalık nüksüyle ilişkilidir. Uzun süreli sağkalım hastaların yaklaşık %30-60'ında görülür ve hazırlık rejimine ve kök hücre kaynağına (uyumlu kardeş donör veya akraba dışı donör) bağlıdır. Prospektif çalışmalarda ve düşük yoğunlukta hazırlık rejimi ile allojenik transplantasyonunun retrospektif analizlerinde, 5 yıllık genel sağkalım ve nüks dışı ölüm oranları %47-67 ve %16-24 arasında değişmektedir. Yaş (>55 yaş) ve donör tipi (HLA-özdeş kardeş donör nakline karşı HLA tam uyumlu akraba dışı donör nakli veya kısmen/uyumsuz akraba dışı donör nakli) genel sağkalım ve nüks dışı ölüm için en önemli prognostik faktörler olmuştur (12).

Analizler, düşük riskli/orta-1 riskli hastalığı olan hastalarda daha düşük mortalite oranlarına ve orta-2/yüksek riskli hastalığı olan hastalarda daha yüksek nüks dışı mortaliteye doğru bir eğilim olduğunu göstermiştir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimli nakil yapılan hastaların çok değişkenli analizinde, yalnızca vahşi tip JAK2 mutasyon durumu, 57 yaş veya üzerinde olmak ve konstitüsyonel semptomların varlığı genel sağkalım için bağımsız öngörücüler olmuştur. 5 yıllık genel sağkalım oranları 0, 1 ve 2 risk faktörünün varlığı için %90, %74 ve %50 olarak saptanmıştır (12).

65 yaş ve altında olup allojenik nakil yapılmış veya konvansiyonel tedavi almış MF'lu 438 hastanın retrospektif analizinde, nakil dışı yöntemlerle tedavi edilenlere kıyasla allojenik HKHT sonrası göreceli ölüm riski 5,6, 1,6. 0,55 ve 0,37'dir. Bu veriler, orta-2 veya yüksek riskli hastalığı olan hastalara nakil önerilmesi gerektiğini, düşük riskli hastalık için nakil dışı tedavi önerilmesi gerektiğini ve risk-yarar oranının daha az net olduğu orta-1 riskli hastalığı olan hastalar için daha bireyselleştirilmiş risk danışmanlığının gerekli olduğunu göstermektedir. Bu tür bireylerde, düşük trombosit sayıları ve potansiyel olarak yüksek moleküler riskli mutasyonların (örn. ASXL1) tanımlanması karar vermeye yardımcı olabilir (33).

Nakil öncesi strateji olarak JAK inhibisyonunun rolü, splenomegaliyi azaltma, hastalık semptomlarını iyileştirme ve proinflamatuar sitokinleri azaltma yetenekleri göz önüne alınarak klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. JAK inhibitörü tedavisinin kesilmesinden sonra hastalık semptomları geri döndüğünden, bu ajanlar genellikle transplantasyon öncesi hazırlığın başlatılmasından hemen önce azaltılır.

2.1.12. Özel Durumlar

PV ve ET varlığında gebelik kadın doğum uzmanına danışılmasını gerektiren daha yüksek riskli bir klinik durumdur. ET'li hastalarda ilk trimester gebelik kaybı riski artmıştır. JAK2 V617F mutasyonu gebelik sonuçları için olumsuz bir prognostik faktördür ve retrospektif analizler düşük doz aspirinin özellikle JAK2 mutasyonlu ET hastalarında gebelik komplikasyonlarında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük riskli gebelikte, gebelik boyunca ve doğum sonrası 6 hafta boyunca düşük doz aspirin önerilir; yüksek riskli gebelikte (önceki mikro dolaşım bozuklukları, iki veya daha fazla kalıtsal trombofilik faktör varlığı, önceki gebelikte ciddi komplikasyonlar, yaş>35 ve trombosit sayısı >1000 × 109/L), gebelik boyunca ve doğum sonrası düşük doz aspirin ile profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilir. İnterferon gebelik sırasında güvenli kabul edilir ve sitoredüksiyon gerektiğinde tercih edilen ajandır; emzirme dönemi de dahil olmak üzere HU'den kaçınılmalıdır. MPN'lerde gözlenen trombohemorajik diyatezler göz önüne alındığında, elektif cerrahi öncesinde kan sayımlarının optimizasyonu (örn. flebotomi veya sitoredüksiyon ile) yüksek önceliklidir. Tromboembolizmin yakın takibi ile birlikte perioperatif ortamda ihtiyaç duyulan profilaktik antiplatelet veya antikoagülasyon tedavisinin türünü ve süresini değerlendirmek için cerrahi ekiple multidisipliner iş birliği yapılması önerilir (12).

2.1.13.MPN'ler ile Sekonder Malignite Arasındaki Olası Mekanizmalar

PMF, ET, PV'yi içeren philadelphia kromozom negatif kronik MPN'ler yavaş ilerleyen hastalıklar olmalarına rağmen, hastalarda yaşam boyu tromboz, kanama gibi komplikasyonların gelişmesine ek olarak, AML ve MDS'ye dönüşme riskine sahiptir (2). PV ve ET için yıllık AML'ye dönüşüm riski %0,4 iken, PMF'de risk %1'i geçmektedir (38).

MPN’lerde önemli sorunlardan biri de hastalık seyrinde solid malignite gelişme riskidir. Yapılan retrospektif çalışmalarda, MPN tanılı hastalarda SM gelişme riskinin genel popülasyon göre arttığı (3,4) ayrıca MPN’lerin lenfoproliferatif hastalıkların gelişmesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (39,40).

İki hastalık arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, arka planı hala aydınlatılabilmiş değildir. Bazı çalışmalar MPN’lerin solid maligniteyi tetiklediğini gösterirken, bazı çalışmalar da iki hastalığın ortak nedenlerle oluştuğunu öne sürmektedir. Ortak genetik risk faktörlerinin varlığı, kanser gelişimine doğal eğilimli olunması, sitotoksik tedaviler, kronik inflamasyon ve immün disfonksiyonu gibi farklı hipotezler öne sürülmektedir (41).

2.1.13.1.Genetik Duyarlılık

JAK2, CALR ve MPL genlerinde veya KML’de BCR/ABL1 füzyon genindeki somatik mutasyonlar MPN'lerin başlamasına neden olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan birkaç yeni epidemiyolojik çalışma, hastalığın önemli bir kalıtsal bileşenini ortaya çıkarmıştır. MPN’li hastaların birinci derece akrabalarında MPN gelişme riskinin 5-7 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu durumun, meme, prostat ve kolorektal kanserde gözlenene kıyasla daha büyük bir ailesel riske tekabül ettiğine dair sonuçlar saptanmıştır (42,43). MPN hastalarının tahmini %5-10'u ailevi vakaları temsil etmektedir (44). MPN aile kümelerinde yapılmış olan birkaç genom çapında ilişkilendirme çalışması, MPN gelişme riskinin artmasıyla ilgili birçok germline genetik varyant tanımlamıştır. Şimdiye kadar tanımlanan en güçlü germline risk faktörleri, JAK2 46/1 haplotip ve telomeraz ters transkriptazın (TERT) varlığıdır (45,46). JAK2 46/1 haplotipi ve TERT rs2736100 A>C SNP sporadik MPN'lerin büyük bir kısmından sorumlu olup JAK2 46/1 haplotipi, özellikle JAK2 V617F-pozitif MPN'ye eğilimlidir (46,47). JAK2V617F mutasyonunun, hematopoietik kök hücrelerde reaktif oksijen türlerinin birikimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu da genomik instabilite ve buna bağlı olarak klonal evrim riski ile ilişkilidir. Bu durum aynı zamanda genel popülasyonda JAK2V617F mutasyonu ile ilişkili olan herhangi bir kanser riskinin artması anlamına gelebilir (48). TERT geni, telomeraz kompleksinin ters transkriptazını kodlar ve anormal telomeraz aktivitesinin birçok kanserin gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı

bilinmektedir (49). TERT genindeki mutasyonlar, telomeraz aktivitesini ve telomer uzunluğunu değiştirerek kemik iliği yetmezliği sendromlarını indükleyebilir ve kanser sıklığını önemli ölçüde artırabilir (50). Ayrıca, ekson veya intron bölgelerinde bulunan birkaç tek nükleotid polimorfizminin telomer uzunluğunu etkilediği ve farklı kanser türleri gelişim riski ile ilişkili olduğu görülmektedir. TERT geninin en yaygın olarak incelenen tek nükleotid polimorfizm varyantları, hem hematolojik hem de solid kanser riski ile ilişkili olan rs2736100 ve rs2736098'dir. rs2736098 mesane ve akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilirken; rs2736100 artan tiroid, mesane ve akciğer kanseri, glioma ve MPN riski ile ilişkilendirilmiştir. PV, ET, PMF ya da JAK2 V617F, CALR gen mutasyonlarının hangisi olursa olsun, TERT rs2736100 varyantı, tüm MPN'ler üzerinde spesifik olmayan etkiye sahip bir germline predispozan faktörü temsil eder (46,50). MPN hastalarında genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, MECOM, HBS1L-MYB, SH2B3 (LNK), TET2, ATM, CHEK2, LINCPINT, ATG2B, GSKIP, RBBP6 genleri ve GFI1B veya ASXL1, DNMT3A, TET2, IDH2 ve NF1 gibi epigenetik düzenleyiciler gibi çoklu genlerde germline mutasyonlar veya yaygın genetik polimorfizmler tanımlanmıştır (10,43,51-53). Bu genler, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını veya apoptozunu düzenleyen önemli hücresel yolaklarda yer alır ve aynı zamanda MPN dışında birçok SK'ye yatkınlık ile ilişkilidir (54,55).

MPN'lerin veya SK'lerin başlangıcına zemin hazırlayabilen diğer genler, DSÖ 2016 yeni "germline yatkınlığına sahip miyeloid neoplaziler" kategorisine dahil edilmiştir; (56) Germline yatkınlığı olan miyeloid neoplaziler en sık olarak AML ve MDS, daha nadiren KML, atipik KML (aKML), kronik miyelomonositik lösemi (KMML) veya PV ve PMF gibi diğer neoplazilerdir. Mutasyona uğramış genler, otozomal dominant kalıtılan CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6 ve GATA2'yi içerir (57). DDX41 geni, RNA uç birleştirmede yer alan RNA helikaz proteinini kodlar. DDX41 mutasyonu olan çoğu hasta AML veya MDS, bazı vakalar KML veya diğer MPN'ler ile presente olur (58,59). Miyeloid neoplazi ve DDX41 germ hattı mutasyonları olan bazı hastaların birinci veya ikinci derece akrabalarında renal hücreli, prostat ve meme gibi SK öyküsü veya SK'lerin geliştiğine dair kayıtlar vardır (59).

Bugüne kadar tanımlanan missense mutasyonların ETV transkripsiyon faktörünün nükleer lokalizasyonunun bozulmasına ve trombositle ilişkili genlerin ekspresyonunun azalmasına neden olan bir etkisi vardır. Germline ETV mutasyonları olan ailelerde rapor edilen hematolojik maligniteler, ağırlıklı olarak B lenfoblastik lösemi/lenfoma (genellikle çocuklarda), aynı zamanda MDS/AML, karışık fenotip akut lösemi, KMML, multiple miyelom ve PV vakalarını içerir. Kolorektal, meme, böbrek ve deri kanserleri ve menenjiyom dahil olmak üzere solid tümörler için ailesel yatkınlık da vardır (60)

GATA2 geni, hematopoietik kök hücrelerin proliferasyonu ve korunmasında çok önemli bir rol oynar ve erken hematopoezin ana düzenleyicisi kabul edilen bir çinko parmak transkripsiyon faktörünü kodlar. GATA2 ekspresyonu hematopoietik hücrelerle sınırlı değildir, aynı zamanda endotelyal, fetal karaciğer ve kalp, plasenta ve merkezi sinir sistemi hücrelerinde de saptanır. GATA2 mutasyonları kalıtsal veya kazanılmış olabilir ve GATA2 birçok hücre soyunun gelişiminde ve işlevinde oynadığı için, mutasyonun hemen hemen tüm taşıyıcılarının, yaşamları boyunca muhtemelen hematolojik veya immünolojik kusurlar geliştirmesi beklenir (61). GATA2 mutasyonu olan bireylerde, sıklıkla HPV kaynaklı intraepitelyal neoplazi başta olmak üzere malign hastalıklar yaygındır. Ancak meme kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve Epstein-Barr ile ilişkili neoplazlerde de artış bildirilmiştir (62). . Germline GATA2 mutasyonu olan hastaların bazal hücreli karsinom gibi cilt kanserleri için yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Yakın tarihli bir rapor, RUX ile ilk tanı ve tedaviden altı yıl sonra yüz derisinde bazal hücreli karsinom geliştiren JAK2V617F pozitif ve GATA2 mutasyonu olan PMF hastasını tanımlamıştır. Hastada, daha önce MDS ve AML hastalarında bildirilen, ancak GATA2-eksikliği sendromu vakalarında olmayan germline GATA2-N317S missense mutasyonu saptanmıştır (63).

2.1.13.2. Kronik İnflamasyonun Etkisi

MPN'ler, aktif lökositler ve trombositlerden enflamasyon ürünlerinin salınması nedeniyle kronik bir enflamatuvar durumla ilişkilidir. MPN'lerdeki kronik enflamasyonun yıkıcı sonuçları; erken ateroskleroz, immün deregülasyon, miyelofibrotik ve lösemik transformasyon ile klonal evrim ve ayrıca SM riskinde

artıştır (64). Epidemiyolojik çalışmalar, kronik inflamasyonun farklı kanser türlerine yatkınlık oluşturduğunu ortaya koymuştur. Kanser riskini artıran kronik enflamasyon biçimleri arasında mikrobiyal enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar (örn. kolon kanseri için inflamatuar barsak hastalığı) ve kaynağı belirsiz inflamatuar durumlar (örn. prostat kanseri için prostatit) yer alır. Non steroid anti-enflamatuar ajanlar, çeşitli tümörlere karşı koruma ile ilişkilidir. Çoğu neoplastik dokunun mikroçevresinde bir enflamatuar bileşen mevcuttur. Enflamasyon ve kanseri birbirine bağlayan iki yol vardır. İntrinsik yolda onkogen aktivasyonu, ekstrinsik yolda enflamatuar ve enfeksiyoz durumlar yer alır. İki yolun kesişme noktasındaki anahtar düzenleyiciler, NF-KB ve STAT3 gibi onkojenik transkripsiyon faktörleri, lökosit infiltrasyonu, tümörle ilişkili makrofajlar, tümör nekroz faktörü (TNF) veya interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinler, CCL2 gibi kemokinlerdir. Sitokinlerin, kemokinlerin, reaktif oksijen ürünlerinin artışı DNA hasarına, DNA tamir proteinlerinde hasara neden olarak tümör başlangıcına katkıda bulunur. Makrofaj infiltrasyonu, TNF, IL1, IL6 gibi sitokinler, VEGF gibi anjiogenik faktörleri uyarır. Anjiogenez de kanser başlangıcına katkıda bulunur (65,66). Son yıllarda, inflamasyonun klonal hematopoezi indükleme yeteneği fazlasıyla gösterilmiştir (67). Klonal hematopoez ile ilişkili ana genler arasında olan DNMT3A ve TET2, kanser gelişimini desteklemede önemli bir role sahiptir (68,69). Bu nedenle, klonal hematopoezin başlangıcının sekonder bir hematolojik kansere yol açabileceğini varsaymak mantıklıdır.

2.1.13.3. İmmün Deregülasyon

MPN'lerde, VEGF ve TGF-beta gibi immünosupresif sitokinlerin salınımı, SM gelişim riski için kritik olabilir (47). VEGF, yüksek immünosupresif güce sahip immün hücreler olan CD4(+) CD25 T hücrelerinin (T-reg) indüksiyonuna ve devamlılığına aracılık eder (70). TGF-beta, T lenfositlerini ve antijen sunan hücreleri, IL 2 üretimini azaltıp, T hücrelerinin IL-2'ye bağlı proliferasyonunu azaltarak, T hücrelerinin olgunlaşmasını engelleyerek ve naif T lenfositlerin işlevlerini kazanmasını önleyerek etkiler. TGF-beta antijen sunan hücreler üzerinde, doku makrofaj aktivasyonunu inhibe etme ve dentritik hücrelerin öncülerden farklılaşmasını teşvik etme gibi güçlü etkilere sahiptir (71).

Bu gözlemler, MPN'lerde kusurlu tümör immün sürveyans sistemini restore etmeyi amaçlayan immün arttırıcı tedavi kullanımını desteklemektedir (48). IFN-alfa, bu süreçlerde yer alan önemli bağışıklık hücreleri (T hücreleri, dendritik hücreler ve NK hücreleri) üzerinde bu etkiyi gösterir ve MPN'lerde SM gelişme riskini potansiyel olarak azaltabilir (72).

2.1.13.4. İlaç Etkisi

MPN'ler ve SM arasındaki en belirgin bağlantılardan biri, tedavinin sitotoksik etkisidir (73). HU, busulfan, pipobroman ile tedavi edilen ET tanılı hastaların %17'sinde AML ve MDS gelişme riski olduğunu bildiren bir çalışma yapılmış olup (74) bu çalışma ile benzer sonuçlanan 1997 ve 2001 yılında yapılan retrospektif çalışmalarda; ET tanılı hastalarda, alkilleyici ajanlarla tedavinin, özellikle AML ve MDS gibi hematolojik malignitelerin riskini artırdığı saptanmıştır (75,76).

Sitotoksik tedaviler ile AML ve MDS gelişme riskinin arttığını belirten çalışmaların yanı sıra solid malignitelerin gelişme riski ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Sitoredüktif tedavinin malignite gelişmine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada HU alan ile almayan hasta gruplarında SM riski benzer bulunmuş ancak HU alan grupta non melanom cilt kanseri gelişim riski 2 kat yüksek saptanmış. Ayrıca non-melanom cilt kanseri (NMCK) riskinin pipobroman ve RUX ile de arttığı saptanmış. Ancak HU, RUX ve pipobromana ek olarak anagrelid, busulfan ve IFN tedavisinin de karsinom ve hematolojik kanser riskini arttırmadığı saptanmıştır (77).

Yakın tarihli çalışmalar, hem PV hem de MF hastalarında (78,79) RUX sonrası dönemde (80) SM'in yüksek insidansını göstermiştir. Porpaczy ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada RUX tedavisi ile agresif lenfoma riskinin 16 kat arttığı saptanmıştır (81). Yine 2020'de MF tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da RUX ile tedavi olan 700 MF hastası izlenmiş ve NMCK en sık SM saptanmış ve NMCK, HU ve RUX'un 5 yıldan daha uzun süre verilmesi ve erkek cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur (78).

HU, DNA sentezi sırasında tüm hücrelerde ortak etkiye sahip olan sitostatik bir ajandır olup bu etki en çok hücre döngüsü yüksek dokularda (örn. hematopoietik doku, oral ve gastrointestinal mukoza ve deri) belirgindir. Başlıca etkisi ribonükleotitleri deoksiribonükleotitlere dönüştüren bir enzim olan ribonükleozit

difosfat redüktaz aktivitesini inhibe etmektir. Böylece DNA sentezini inaktive eder. HU hücre içi deoksiribonükleotid havuzlarını tüketir ve sitotoksik ve antineoplastik S-fazına özgü bir ajan olarak hareket eder. DNA sentezinde yer alan rubonükleotid redüktaz, DNA onarımında da rol oynar (82). HU DNA kırıklarının sayısını artırarak ipliklerin daha uzun süre açık kalmasına neden olur ve DNA polimeraz aktivitesini azaltır, böylece onarım bölgelerinde polimerizasyon hızını yavaşlatır (73,83).

Steckers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HU ile tedavi edilen ET'li hastaların %13'ünde MDS, AML veya solid tümörler geliştirdiği bildirilmiş ve bu hastaların çoğunun 17p delesyonu taşıdığı saptanmış. Dengesiz bir translokasyon veya monozomi 17 veya i(17q) nedeniyle oluşan bu kromozom anormalliği, tümör proteini p53 (TP53) mutasyonu ile ilişkilidir (74). DNA hasarına neden olma, DNA onarımını bloke etme ve TP53 gen aktivasyonunu engelleme yeteneği nedeniyle, HU özellikle kromozom 17'yi içerenler olmak üzere gen mutasyonlarının gelişimi için uygun bir ortam yaratır. HU ve UV radyasyonuna maruz kalma, cilt kanserlerinin başlangıcında birlikte rol oynar. UV-B ışınları, TP53 mutant keratinositlerin (dermo-epidermal bileşke ve saç foliküllerinde görülen) proliferasyonunu sağlar. HU ile epidermisin bazal tabakasında, yüksek keratinosit döngüsü, bozulmuş DNA sentezi ve onarımı, cilt tümörlerinin başlangıç nedenleridir. Bu nedenlerle HU uygulaması sırasında hastalar aşırı güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalı ve oral retinoidler gibi kemopreventif ajanlar kullanmalıdır (84).

Daha önce yapılan birkaç çalışmada ise alınan tedaviden bağımsız olarak MPN'li hastalarla referans popülasyona göre yapılan karşılaştırmada, SM riskinin arttığı saptanmıştır (3,4,85,86).

2011 yılında Danimarka'da Fredericksen ve ark. Tarafından yapılan 729 ET, PV ve KML tanılı hastayı içeren bir çalışmada 3 kohortta da hematolojik ve hematolojik olmayan malignite riskinin arttığı, PV hasta grubunda hematolojik olarak AML ve bununla birlikte non hodgkin lenfoma riskinin arttığı saptanmış. Hematolojik olmayan malignitelerde özofagus, pankreas, akciğer karaciğer, ürogenital kanser, melanom dahil cilt kanseri riskinde artış gösterilmiştir (3). Yine Fredericksen tarafından 2020'de yapılan, daha önce yapılmış 12 çalışmada toplam 65000 hastayı inceleyen bir çalışmada, MPN'li hastalar genel popülasyon ile yaş/cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve yeni gelişen SK riskinin 1,5-3 kat arttığı

gösterilmiş. Özellikle cilt, akciğer, böbrek, tiroid bezi malignitelerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (87).

PV'de SK'lerin arttığını gösteren bu çalışmadan sonra 2015'te ABD'de 3941 PV tanılı hasta grubunun izlendiği bir çalışma yürütülmüş. Bu çalışmadan önce ABD'de PV tanılı hastalarda AML ve MDS haricindeki malignitelerin gelişim sıklığı araştırılmamış olup bu çalışmada PV ile AML ve KML gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve özellikle tiroid ve böbrek malignitesi ve melanom riskinde artış saptanmıştır. SM gelişimi ile erkek cinsiyette ve 60 yaş üzerinde olmak arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (85). Yine 2015 yılında, ABD popülasyonunda PV, ET ve MF tanılı 20250 hastanın ortalama 42 aylık izlemini içeren bir çalışmada NHL, kronik lenfositik lösemi (KLL), melanom, akciğer, böbrek ve tiroid kanser sıklığında anlamlı artış saptanmıştır (86).

Bu çalışmalardan sonra İsveç'te 9379 Philadelphia kromozom negatif MPN tanılı hastada yapılan çalışmada ise normal popülasyona göre tüm non hematolojik, hematolojik malignite riskinde artış saptanmıştır. Bu artış MPN alt gruplarının hepsinde benzer saptanmış olup en fazla non malanom cilt kanseri olmak üzere böbrek, melanom, cilt, pankreas, akciğer, baş boyun, endokrin kanser gelişiminde artış saptanmıştır. (4).

Bu çalışmalarda MPN teşhisinden sonra tanı koyulan kanserlere odaklanılmış olup 2014 yılında yapılmış İsveç'te 1745 ve Norveç'te 468 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MPN tanısından önce malignitesi olanlara odaklanılmış ve bu çalışmada amaç MPN tedavisinin SM gelişimi üzerindeki pozitif etkisini elimine edebilmek olarak belirlenmiştir. Sonuçta MPN tanısı almadan önce başta malign melanom, prostat ve hematolojik (KLL, multiple myelom ve hodgkin lenfoma dahil) malignite gelişim riski yüksek bulunmuş. Alt grup olarak incelendiğinde ise ET ve PMF grubunda anlamlı risk artışı görülmez iken, PV'li hasta grubunda malign melanom ile artmış ilişki bulunmuştur (87).

Bu çalışmaların aksine yapılan bazı çalışmalarda ise MPN tanılı hastalar ile SM gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Örneğin 733 hastada yapılan bir çalışmada melanom dışında hematolojik olmayan malignitede artış saptanmamıştır. (5) Akut lösemiye dönüşüm birçok çalışmada gösterilmiş olsa da diğer malignitelerin gelişme riski ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Karsinojenik potansiyeli olan radyofosfor ve

klorambusilin'in PV tanılı hastalarda malignite gelişimini arttırdığı kesin olarak bilinmektedir (88). Ancak sitoredüktif ilaçlar ile SM gelişimi arasındaki ilişki güçlü olarak saptanamamıştır. Yapılan çalışmalar non randomize olduğu, hastaların seçimi ve izlemi uygun yapılmadığı için daha önceki çalışma sonuçları yanlı olabilir.

3.MATERYAL VE METOT

3.1.HASTA SEÇİMİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ

Çalışmamıza 1995-2022 yılları arasında 2016 DSÖ kriterleri esas alınarak Ph-negatif MPN tanısı konulmuş, 18 yaşından büyük, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takipli 565 ve İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden takipli olan 448 hasta dahil edildi. Retrospektif dizayndaki bu tanımlayıcı çalışmada, MPN tanılı olguların hasta dosyaları ve dijital tıbbi kayıtlarından demografik özellikleri, uzun takip sürecinde SM gelişme durumu (hematolojik/solid kanser), SM gelişme tarihi, MPN tanısı almadan önceki SK bilgileri, tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri, JAK2 V617F, MPL, CALR mutasyon bilgileri, takip süresi ve ölüm veri seti olarak derlendi. Tromboz gelişimi arteriyel ve venöz olarak ayrı ayrı incelendi. Arteriyel ve venöz tromboz gelişen bölgeler de ayrıntılı olarak ele alındı. Venöz tromboz nadiren serebral, splanknik, üst ekstremite, böbrek, over veya retinal damarlar gibi olağandışı yerlerde de ortaya çıktığı için (89) atipik bölgenin trombozu da ayrıntılı incelendi. ET veya PMF hastalarının yaklaşık %10'u JAK2, MPL veya CALR sürücü mutasyonlarını göstermemektedir ve bu grup triple negatif MPN hastaları olarak adlandırıldı. İnterferon ve pegile IFN tedavi ise IFN bazlı tedavi olarak ele alındı. Elde edilen verilere istatistiki analiz uygulandı.

3.2.ETİK KURUL ONAYI

Çalışmız için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 20.09.2021 tarih ve 2021-18-14 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

3.3.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 25.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıp

dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri ile belirlendi. Verilerimiz normal dağılmadığı için medyan, minimum vemaksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Pearson Chi Square Test ve Fisher's Exact Test). Normal dağılım göstermeyen nicel verilerimiz Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. PV, ET ve PMF'de sağ kalım verileri Kaplan-Meier analizi ile elde edildi. Ayrıca SM gelişen grubun sağ kalım verileri de Kaplan-Meier Analizi ile elde edildi. Sonuçlar için $p<0.05$ saptanması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.TÜM OLGULARIN NİTEL VE NİCEL VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ

Çalışmamıza toplamda 1013 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 380'i (%37,5) PV, 419'u (%41,4) ET, 214'ü (%21,1) PMF tanılı olup ortanca tanı yaşı 54 (12-88), ortanca takip süresi 77 ay (2-429), ortanca dalak boyutu 120 cm (70-340), sekonder SK gelişimine kadar geçen ortanca süre ise 59,5 ay (1-312) olarak saptanmıştır. ET'de ortanca tanı yaşı 51 (12-88) saptanmış olup diğer tanı gruplarına göre ortanca yaş istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (P<0,001). PMF tanılı hastaların takip süresi, ortanca 68,5 (2-396) ay ile diğer tanı gruplarına göre daha kısa saptanmış olup bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (P<0,001). Sekonder SK gelişimine kadar geçen süre incelendiğinde PV'de ortanca 51 ay (1-206) olarak saptanmış olup diğer tanı gruplarına göre daha erken sekonder SK geliştiği, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (P=0,811). Tanı grupları arasında dalak boyutu karşılaştırıldığında, PMF grubunda tanı sırasındaki ortanca dalak boyutu diğer gruplara göre belirgin yüksek bulundu (ortanca 178 mm, diğer gruplar herbiri 120 mm; P<0,001) (Tablo X).

Tablo X: Tüm Hastaların Nicel Verilerinin Analizi

	Tüm kohort (n=1013) *ortanca (Min-Maks)*	**PV (n=380 %37,5)** *ortanca (Min-Maks)*	**ET (n=419 %41,4)** *ortanca (Min-Maks)*	**PMF (n=214 %21,1)** *ortanca (Min-Maks)*	
Tanı yası	54 (12-88)	55 (17-84)	51 (12-88)	57 (21-84)	**P<0,001**
Takip süre (ay)	77 (2-429)	75 (6-429)	84 (2-358)	68,5 (2-396)	**P<0,001**
Dalak boyutu (cm)	120 (70-340)	120 (87-260)	120 (75-301)	178 (70-340)	**P<0,001**
Sekonder solid kanser gelişene kadar geçen süre (ay)	60 (1-216)	51 (1-206)	76 (2-204)	72 (11-216)	P=0,811

Kruskal Wallis Test

Min-mak: Mininmum-maksimum

Hastaların nitel verileri incelendiğinde %49,1'i (n=497) kadın, %50,9'u (n=516) erkek olarak saptanmıştır. PV tanılı hastalarda, ET ve PMF tanılı hastalara göre erkek cinsiyet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %67,9, %36,5, %49,1; p <0,001). PMF'li hastaların PV ve ET tanılı hastalara göre

65 yaş altında olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %65,4, %74,7, %74,5; p=0,028). 1013 hastanın SK sıklığı %8,2 (n=83) olup %6,6'sının (n=67) MPN tanısı sonrasında geliştiği görülmüştür. Sekonder SK gelişim sıklığı tanı gruplarına göre incelendiğinde istatiksel fark saptanmamıştır (Tablo XI).

Tablo XI: Tüm Hastaların Nitel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

		Tüm Hastalar n (%)	**PV n (%)**	**ET n (%)**	**PMF n (%)**	
Cinsiyet	Kadın	497 (%49,1)	122 (%32,1)	266 (%63,5)	109 (%50,9)	**P<0,001**
	Erkek	516 (%50,9)	258 (%67,9)	153 (%36,5)	105 (%49,1)	
Yaş grubu	<65	736 (%72,7)	284 (%74,7)	312 (%74,5)	140 (%65,4)	**P=0.028**
	≥65yaş	277 (%27,3)	96 (%25,3)	107 (%25,5)	74 (%34,6)	
Solid Kanser Gelişimi		83 (%8,2)	36 (%9,5)	33 (%7,9)	14 (%6,5)	P=0,436
Sekonder Solid Kanser Sıklığı		67 (%6,6)	31 (%8,2)	26 (%6,2)	10 (%4,7)	P=0,236

Pearson Chi-Square Test

1013 hastanın mutasyon durumu incelendiğinde toplam 1009 hastada JAK2 V617F mutasyonu araştırılmıştır. Hastaların %72,7'sinde (n=728) JAK mutasyonu pozitif saptanmıştır. ET'li hastalarda JAK pozitiflik oranı %64,2, PMF'li hastalarda %73,5, PV'li hastalarda %80,2 saptanmıştır (P<0.001). JAK2 V617F mutasyon pozitifliğinin ikili gruplar halinde değerlendirildiğinde PV grubunda mutasyon sıklığı ET grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken PMF grubuna göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %80,2, %64,2 p<0,001 ve %80,2, %73,5, p=0,059). PMF grubunda JAK2 V617F mutasyon sıklığı ET'ye göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %73,5, %64,2, p=0,019). CALR mutasyonu ise toplamda 164 hastada araştırılmıştır. CALR araştırılan ET'li hastaların %45,3'ü, PMF'li hastaların %36,1'i pozitif saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 106 hastada MPL mutasyonu araştırılmış olup ET tanılı 3 hasta, PMF tanılı 1 hasta MPL pozitif saptanmıştır. Üç mutasyonun negatiflik durumu (JAK2, CALR ve MPL negatif) incelendiğinde, ET tanılı hastaların 37'si (%10,1), PMF tanılı hastaların 16'sı (%8,7) triple negatif olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (Tablo XII ve XIII).

Tablo XII: Tüm Hastaların Mutasyon Durumu ve Tanı Gruplarına Göre Analizi

		Tüm Hastalar n (%)	PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	
JAK Mutasyonu	Negatif	281 (%27,8)	75 (%19,8)	150 (%35,8)	56 (%26,5)	[a] P<0.001
	Pozitif	728 (%72,2)	304 (%80,2)	269 (%64,2)	155 (%73,5)	
CALR Mutasyonu	Negatif	93 (%56,7)		70 (%54,7)	23 (%63,9)	[a] P=0,325
	Pozitif	71 (%43,3)		58 (%45,3)	13 (%36,1)	
MPL Mutasyonu	Negatif	102 (96,2)		76 (%96,2)	26 (%96,3)	[b] P=1,000
	Pozitif	4 (%3,8)		3 (%3,8)	1 (%3,7)	
Triple Negatif	Evet	53 (%9,6)		37 (%10,1)	16 (%8,7)	[a] P=0,596
	Hayır	497 (%90,4)		329 (%89,9)	168 (%91,3)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

Tablo XIII: Tanı Grupları Arası JAK Pozitifliği Anlamlılığının İkili Gruplar Halinde Değerlendirilmesi

	PV vs PMF	PV vs ET	ET vs PMF
JAK Mutasyon pozitifliğinin ikili gruplar halinde p değeri	P=0,059	**P<0,001**	**P=0,019**

Tüm hastaların %35,1'inde (n=356) tromboz geliştiği belirlenmiş olup, %22,9'unda arteriyel tromboz, %9,1'inde venöz tromboz, %3,2'sinde ise arteriyel ve venöz tromboz birlikte gözlenmiştir. Tüm kohortta en sık görülen arteriyel tromboz %10,7 (n=108) ile KAH, 2. olarak %10,0 (n=101) ile SVO olarak saptanmıştır. Tüm kohortta venöz tromboz olarak en sık atipik bölgenin trombozu ve DVT gözlenmiştir (sırasıyla %7,9 ve %2,7). Atipik bölgenin venöz trombozunda %6,8 (n=69) ile en fazla batın içi tromboz ve %1,5 ile serebral ven trombozu gözlenmiştir. Renal ven trombozu ile ovaryan tromboz ise saptanmamıştır. Batın içi tromboz PMF'de %13,1 (n=28), PV'de %5,8 (n=22), ET'de %4,5 (n=19) oranında gözlenmiştir. PV'de %26,8 ile diğer tanı gruplarına göre arter trombozu gelişme eğilimi ve PMF'de %12,6 ile ven trombozu gelişme eğilimi olduğu saptanmıştır (p=0,061). Tromboz gelişme bölgeleri ayrıntılı incelendiğinde PV'de SVO daha fazla oranda gözlenmiş olup (%14,2), ET ve PMF'de ise daha fazla oranda KAH gözlenmiştir (sırasıyla

%11,2-%9,3). Ancak bu oransal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo XIV, Tablo XV).

Tablo XIV: Tüm Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

		Tüm Hastalar n (%)	PV	ET	PMF	
			n (%)	n (%)	n (%)	
Tromboz	Yok	657 (%64,9)	236 (%62,1)	281 (%67,1)	140 (%65,4)	[a]P=0.335
	Var	356 (%35,1)	144 (%37,9)	138 (%32,9)	74 (%34,6)	
Tromboz Grubu	Yok	657 (%64,9)	236 (%62,1)	281 (%67,1)	140 (%65,4)	
	Arter	232 (%22,9)	102 (%26,8)	90 (%21,5)	40 (%18,7)	[a]P=0,061
	Ven	92 (%9,1)	34 (%8,9)	31 (%7,4)	27 (%12,6)	
	Arter+Ven	32 (%3,2)	8 (%2,1)	17 (%4,1)	7 (%3,3)	
Arteryal Tromboz	Yok	749 (%73,9)	270 (%71,1)	312 (%74,5)	167 (%78,0)	[a]P=0,168
	Var	264 (%26,1)	110 (%28,9)	107 (%25,5)	47 (%22,0)	
Venöz Tromboz	Yok	889 (%87,8)	338 (%88,9)	371 (%88,5)	180 (%84,1)	[a]P=0,184
	Var	124 (%12,2)	42 (%11,1)	48 (%11,5)	34 (%15,9)	
Arter Tromboz Yeri	Yok	749 (%73,9)	270 (%71,1)	312 (%74,5)	167 (%78,0)	
	KAH	108 (%10,7)	41 (%10,8)	47 (%11,2)	20 (%9,3)	
	SVO	101 (%10,0)	54 (%14,2)	35 (%8,4)	12 (%5,6)	
	PAH	17 (%1,7)	5 (%1,3)	7 (%1,7)	5 (%2,3)	*
	Batın İçi Tromboz	12 (%1,2)	3 (%0,8)	3 (%0,7)	6 (%2,8)	
	Birden Fazla Bölgenin Trombozu	26 (%2,6)	7 (%1,8)	15 (%3,6)	4 (%1,9)	
Venöz Tromboz Yeri	Yok	889 (%87,8)	338 (%88,9)	371 (%88,5)	180 (%84,1)	
	DVT	27 (%2,7)	11 (%2,9)	14 (%3,3)	2 (%0,9)	
	PE ± DVT	12 (%1,2)	4 (%1,1)	5 (%1,2)	3 (%1,4)	[b]P=0,098
	Atipik Bölge	80 (%7,9)	25 (%6,6)	27 (%6,4)	28 (%13,1)	
	Atipik bölge± DVT	5 (%0,5)	2 (%0,5)	2 (%0,5)	1 (%0,5)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

KAH: Koroner Arter Hastalığı SVO: Serebrovasküler Olay PAH: Periferik Arter Hastalığı DVT: Derin Ven Trombozu PE: Pulmoner Emboli * Hesaplanamadı

Tablo XV: Atipik Bölge Tromboz Yerleri ve Tüm Kohort İçindeki Sıklığı

	Tüm Hastalar	PV	ET	PMF
Batın İçi Venöz Tromboz n (%)	69 (%6,8)	22 (%5,8)	19 (%4,5)	28 (%13,1)
Serebral Venöz Tromboz n (%)	16 (%1,5)	5 (%1,3)	10 (%2,4)	1 (%0,5)

Tüm hastaların ilaç maruziyetlerinin incelenmesinde 1013 hastanın %86'sının sitoredüktif tedavi aldığı %14'ünün almadığı belirlendi. PMF'li hastaların %94,4'ü (n=202), ET'li hastaların %84,7'si (n=355), PVli hastaların %82,6'sı (n=314) sitoredüktif tedavi almıştır. PMF'li hastaların PV ve ET tanılı hastalara göre sitoredüktif tedavi alma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,001). ET ve PV'lilerin sitoredüktif tedavi alma oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hastaların %82'si (n=831) takipleri süresince HU tedavisi almıştır. PMF'li hastaların %90,2'sinin (n=193), PV'li hastaların %81,8'inin (n=311), ET'li hastaların %78'inin (n=327) HU maruziyeti olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001) PMF'li hastaların PV ve ET tanılı hastalara göre HU maruziyeti istaristiksel yüksek anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,006, p<0,001). Hastaların %9,4'ü (n=95) RUX tedavisi almış olup PMF'li hastaların %35'i (n=75) PV'li hastaların %3,9'u (n=15), ET'li hastaların %1,2'si (n=5) takipleri süresince RUX tedavisi almıştır. PMF'li hastaların PV ve ET tanılı hastalara göre RUX maruziyeti yüksek anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, P<0,001). PV ve ET tanılı hastaların RUX maruziyetleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Tüm hastaların %10,3'ü (n=104), ET tanılı hastaların %16,2'si, PMF tanılı hastaların %11,2'si, PV'li hastaların %2,1'i anagrelid tedavisi almıştır. IFN bazlı tedaviyi tüm hastaların %9,3'ü (n=94), ET'lilerin %14,1'i, PMF'lilerin %8,9'u PV'lilerin %4,9'u kullanmış olup ET ve PMF arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ET ve PMF'li hastalarda PV'ye kıyasla IFN bazlı tedavi kullanımı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,020). Lenalidomid maruziyeti olan 8 hasta olup, 7'si PMF tanılı, 1'i ET tanılıdır. Hastaların aldıkları tedavi sırası incelendiğinde PMF tanılı hastaların ET ve PV grubuna göre daha yüksek oranda çok sıra tedavi aldığı gözlenmiş olup (sırasıyla %43,9, %20,2 ve %7,9) istatistiksel olarak sonucuna ulaşılamamıştır (Tablo XVI, XVII).

Tablo XVI: Tüm Hastaların İlaç Maruziyeti ve Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

		Tüm Hastalar	PV	ET	PMF	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sitoredüktif Tedavi	Yok	142 (%14,0)	66 (%17,4)	64 (%15,3)	12 (%5,6)	**[a]P<0.001**
	Var	871 (%86,0)	314 (%82,6)	355 (%84,7)	202 (%94,4)	
Hidroksiüre	Yok	182 (%18)	69 (%18,2)	92 (%22,0)	21 (%9,8)	**[a]P=0.001**
	Var	831 (%82,0)	311 (%81,8)	327 (%78,0)	193 (%90,2)	
Ruksolitinib	Yok	918 (%90,6)	365 (%96,1)	414 (%98,8)	139 (%65,0)	**[a]P<0.001**
	Var	95 (%9,4)	15 (%3,9)	5 (%1,2)	75 (%35,0)	
Anagrelid	Yok	909 (%89,7)	372 (%97,9)	351 (%83,8)	190 (%88,8)	**[a]P<0.001**
	Var	104 (%10,3)	8 (%2,1)	68 (%16,2)	24 (%11,2)	
İnterferon bazlı tedavi	Yok	919 (%90,7)	364 (%95,8)	360 (%85,9)	195 (%91,1)	**[a]P<0.001**
	Var	94 (%9,3)	16 (%4,2)	59 (%14,1)	19 (%8,9)	
Lenalidomid	Yok	1005 (%99,2)	380 (%100)	418 (%99,8)	207 (%96,7)	**[b]P<0.001**
	Var	8 (%0,8)	0 (%0,0)	1 (%0,2)	7 (%3,3)	
Kaç sıra tedavi aldığı	0	141 (%13,9)	66 (%17,4)	63 (%15,0)	12 (%5,6)	
	1	663 (%65,4)	284 (%74,7)	271 (%64,7)	108 (%50,5)	*
	2	171 (%16,9)	24 (%6,3)	71 (%16,9)	76 (%35,5)	
	3	34 (%3,4)	6 (%1,6)	13 (%3,1)	15 (%7,0)	
	4	4 (%0,4)	0 (%0,0)	1 (%0,2)	3 (%1,4)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

**p değeri hesaplanamadı*

Tablo XVII: Tanı Grupları Arasında İlaç Kullanımındaki Anlamlılığın İkili Gruplar Halinde Değerlendirilmesi

	PMF vs PV	PV vs ET	PMF vs ET
Sitoredüktif tedavi	**[a]P=<0,001**	[a]P=0,371	**[a]P=0,001**
Hidroksiüre	**[a]P=0,006**	[a]P=0,181	**[a]P<0,001**
Ruksolitinib	**[a]P<0,001**	[a]P=0,130	**[a]P<0,001**
Anagrelid	**[a]P<0,001**	**[a]P<0,001**	[a]P=0,090
İnterferon Bazlı Tedavi	**[a]P=0,020**	**[a]P<0,001**	[a]P=0,060
Lenalidomid	**[b]P=0,001**	[b]P=1,000	**[b]P=0,001**

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

4.2. MPN TANISI SONRASI GELİŞEN SEKONDER SOLİD VE HEMATOLOJİK KANSER VE ÖNCESİNDE GELİŞEN SOLİD KANSER TÜRLERİ

1013 MPN tanılı hastanın 83'ünde (%8,2) SK saptanmış, 67'sinde (%6,6) MPN tanısından sonra 72 SK gelişmiş olup bunların %64,2'si (n=43) karsinom, %23,9'u (n=16) NMCK, %3,0'ı (n=2) NMCK ve karsinom, %3,0'ı (n=2) melanom, %4,5'i (n=3) sarkom, %1,5'i (n=1) ise nöroendokrin tümördür. Çoklu malignite gelişen 2 hastada BCC ve SCC, 1 hastada BCC ve akciğer karsinomu, 1 hastada BCC ve renal hücreli karsinom görülmüştür. 9 hastada hem MPN tanısı öncesi hem de sonrası SK gelişmiştir. 25 hastada MPN tanısı öncesinde SK saptanmıştır. Bunların 23'ü karsinom, 1'i NMCK, 1'i sarkom olarak belirlenmiş olup (Tablo XVIII) hastaların SK tipleri ayrıntılı olarak Tablo XIX'da gösterilmiştir.

Tablo XVIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrası Gelişen Solid Kanser Ana Grupları

MPN Tanısı Sonrası n (%)	Karsinom	43	%64,2	**MPN Tanısı Öncesi n (%)**	Karsinom	23	%92,0
	NMCK	16	%23,9		NMCK	1	%4,0
	Karsinom+NMCK	2	%3.0				
	Sarkom	3	%4,5		Sarkom	1	%4,0
	Melanom	2	%3,0				
	Nöroendokrin	1	%1,5				

NMCK: Non melanom cilt kanseri

Tablo XIX: MPN Tanısı Öncesi ve Sonrası Gelişen Solid Kanser Alt Tipleri

MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Alt Tipi	**N (%)**	**MPN Tanısı Öncesi Solid Kanser Alt Tipi**	**N (%)**
Baş-boyun	1 (%1,5)	Mesane	6 (%24,0)
Bazal Hücreli Karsinom (BCC)	**11 (%16,4)**	Prostat	3 (%12,0)
Skuamoz Hücreli Karsinom (SCC)	3 (%4,5)	Baş-boyun	4 (%16,0)
Melanom	2 (%3,0)	Meme	2 (%8,0)
Meme	**8 (%11,9)**	Over	2 (%8,0)
Prostat	**8 (%11,9)**	Serviks	1 (%4,0)
Akciğer	**6 (%9,0)**	Akciğer	1 (%4,0)
Mesane	5 (%7,5)	SCC	1 (%4,0)
Böbrek	3 (%4,5)	Böbrek	1 (%4,0)
Mide	3 (%4,5)	Mide	1 (%4,0)
Kolon	2 (%3,0)	Kolon	1 (%4,0)
Rektum	2 (%3,0)	Tiroidpapiller	1 (%4,0)
Karaciğer	1 (%1,5)	Fibrosarkom	1 (%4,0)
Tiroidpapiller	3 (%4,5)		
Tiroidmedüller	1 (%1,5)		
Mezotelyoma	1 (%1,5)		
Liposarkom	1 (%1,5)		
Over	1 (%1,5)		
BCC+SCC	2 (%3,0)		
BCC +akciğer	1 (%1,5)		
BCC + böbrek	1 (%1,5)		
Akciğer + Mesane	1 (%1,5)		
Toplam	**67 (%100)**	**Toplam**	**25 (%100)**

Sekonder SK gelişen hastaların (n=67) alt gruplarına bakıldığında en sık olarak %64,2 oranında karsinom (n=43), %23,9 oranında NMCK (n=16) gelişmiştir. Tanı gruplarına göre incelendiğinde ET ve PV'de en fazla karsinom, PMF'de ise en fazla NMCK görüldüğü saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir (**p=0,107**) (Tablo XX).

Tablo XX: Tanı Gruplarına Göre Sekonder Solid Kanser Alt Grupların Analizi

		Karsinom	Sarkom	NMCK	Melanom	Nöroendokrin	NMCK+ Karsinom
ET	N	19	0	6	0	1	0
	%	%**73,1**	%0,0	%23,1	%0,0	%3,8	%0,0
PMF	N	4	0	5	1	0	0
	%	%40,0	%0,0	%**50,0**	%10,0	%0,0	%0,0
PV	N	20	3	5	1	0	2
	%	%**64,5**	%9,7	%16,1	%3,2	%0,0	%6,5
Toplam	67	43	3	16	2	1	2
	%100	%**64,2**	%4,5	%**23,9**	%3,0	%1,5	%3,0

Fisher's Exact Test ***p= 0,107***
NMCK: Non-melanom cilt kanseri

Toplamda 34 hastada (%3) SHM saptanmış olup %76,5 (n=26) myeloid kökenlidir. En fazla 21 hasta ile (%61,8) AML gelişmiş olup, 4 hastada MDS (%11,8), 1 hastada ise AML ve KMML gelişmiştir. Diğer SHM alt tipleri Tablo XXI'de gösterilmiştir.

Tablo XXI: MPN Tanısı Sonrası Gelişen Hematolojik Malignite Alt Tipleri

MPN Tanısı Sonrası Hematolojik Kanser Alt Grupları	**N (%)**	**MPN Tanısı Sonrası Hematolojik Kanser Alt Tipi**	**N (%)**
Myeloid	26 (%76,5)	Akut Myeloid Lösemi(AML)	21 (%61,8)
Lenfoid	4 (%11,8)	MDS	4 (%11,8)
Plama Hücreli Diskrazi	4 (%11,8)	AML+KMML	1 (%2,9)
		DBBHL	1 (%2,9)
		Hodgkin Lenfoma	1 (%2,9)
		Kronik Lenfositik Lösemi	1 (%2,9)
		Mide Malt Lenfoma	1 (%2,9)
		MGUS	3 (%8,8)
		Smoldering Miyeloma	1 (%2,9)
Toplam	**34 (%100)**	**Toplam**	**34 (%100)**

MDS: Miyelodisplastik Sendrom, BCC: Bazal Hücreli Karsinom, DBBHL: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, MGUS: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati

4.3. MPN TANISI ÖNCESİNDE VEYA SONRASINDA SOLİD MALİGNİTE SAPTANAN VE SAPTANMAYAN GRUPLARIN ANALİZİ

1013 MPN tanılı hastanın 83'ünde (%8,2) SK tanısı olmakla beraber 9 hastada hem MPN tanısı öncesi hem de sonrası SK gelişmiştir. Sonuç olarak 25'inde MPN tanısından önce (%2,5) ve 67'sinde (%6,6) MPN tanısı aldıktan sonra SK saptanmıştır. SK gelişen hastaların ortanca tanı yaşı 64 (37-79), SK gelişmeyen hastaların ortanca tanı yaşı 53,5 (12-88) olarak saptanmış olup bu durum istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,001). SK tanısı alan ve almayan gruplar arasında tanı sırasında lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, dalak boyutu ve hastaların izlem süresi kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo XXII).

Tablo XXII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nicel Verilerinin Analizi

	Solid Kanserli Hastalar (n=83, %8,2) *Ortanca (Min-Maks)*	**Solid Kanser Gelişmeyen Hastalar** (n=930, %91,8) *Ortanca (Min-Maks)*	
Tanı Yası	64 (37-79)	53,5(12-88)	**P<0,001**
Tanı Lökosit	10400 (3900-57260)	10400 (2300-94000)	P=0,723
Tanı Hemoglobin	15,3 (5,8-21)	14,6 (5,5-24,5)	P=0,956
Tanı Hematokrit	44,5 (19-69,5)	44,45 (14-85)	P=0,556
Tanı Trombosit	631000 (64000-2786000)	638500 (28000-2631000)	P=0,683
Dalak Boyutu (cm)	120 (102-320)	120 (70-340)	P=0,363
Takip Süresi (ay)	80 (2-334)	77 (2-429)	P=0,960

Mann Whitney U Test
Min-maks: Minimum- maksimum

SK gelişmiş hastaların %65,1'i (n=54) erkek, SK gelişmeyen hastaların %49,7'si (n=462) erkek olup erkek cinsiyetin malignite gelişimine etkisi istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur (p=0,007). SK gelişen hastaların %48,2'si (n=40) 65 ve üzeri yaştayken, SK gelişmeyen hastaların %25,5'i (n= 237) 65 ve üzeri yaşta bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,001). SK gelişen ve gelişmeyen gruplar tanı gruplarına göre incelendiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nitel Verilerinin Analizi

		Solid Kanserli Hastalar n (%)	**Solid Kanseri Olmayan Hastalar n (%)**	
Cinsiyet	Kadın	29 (34,9)	468 (%50,3)	**P=0,007**
	Erkek	54 (%65,1)	462 (%49,7)	
Yaş grubu	<65	43 (%51,8)	693 (%74,5)	**P<0,001**
	≥65yaş	40 (%48,2)	237 (%25,5)	
Tanı Grubu	PV	36 (%43,4)	344 (%37,0)	P=0,436
	ET	33 (%39,8)	386 (%41,5)	
	PMF	14 (%16,9)	200 (%21,5)	

Pearson Chi-Square Test

SK gelişen 83 hastanın %43,4'ünde, SK gelişmeyen hastaların %34,4'ünde tromboz saptanmıştır. SK gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre arteriyel tromboz sıklığında artış eğilimi saptanmıştır (sırasıyla %34,9 ve %25,3; p=0,054). Venöz tromboz sıklığı, arteriyel ve venöz tromboz yerleri ayrıntılı olarak incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. SK gelişen hastaların %7,2'sinde (n=6) atipik bölgede tromboz gözlenmiştir. Bunların 5'i batın içi, 1'i serebral venöz trombozudur (Tablo XXIV ve XXV).

Tablo XXIV: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Tromboz Dağılımı

		Solid Kanserli Hastalar n (%)	Solid Kanseri Olmayan Hastalar n (%)	
Tromboz Grubu	Yok	47 (%56,6)	610 (%65,6)	[a]P=0,187
	Arter	27 (%32,5)	205 (%22)	
	Ven	7 (%8,4)	85 (%9,1)	
	Arter+Ven	2 (%2,4)	30 (%3,2)	
Arteryal Tromboz	Yok	54 (%65,1)	695 (%74,7)	[a]P=0,054
	Var	29 (%34,9)	235 (%25,3)	
Venöz Tromboz	Yok	74 (%89,2)	815 (%87,6)	[a]P=0,685
	Var	9 (%10,8)	115 (%12,4)	
Arter Tromboz Yeri	Yok	54 (%65,1)	695 (%74,7)	[b]P=0,252
	KAH	13 (%15,7)	95 (%10,2)	
	SVO	10 (%12)	91 (%9,8)	
	PAH	2 (%2,4)	15 (%1,6)	
	Batın İçi Tromboz	2 (%2,4)	10 (%1,1)	
	Birden Fazla Bölgenin Trombozu	2 (%2,4)	24 (%2,6)	
Venöz Trombozun Yeri	Yok	74 (%89,2)	815 (%87,6)	[b]P=1,000
	DVT	2 (%2,4)	25 (%2,7)	
	PE ve veya DVT	1 (%1,2)	11 (%1,2)	
	Atipik Bölge	6 (%7,2)	74 (%8,0)	
	Atipik Bölge± DVT	0 (%0,0)	5 (%0,5)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

KAH: Koroner Arter Hastalığı SVO: Serebrovasküler Olay PAH: Periferik Arter Hastalığı DVT: Derin Ven Trombozu PE: Pulmoner Emboli

Tablo XXV: Solid Kanser Gözlenen Hastalarda Atipik Bölge Tromboz Yerleri ve Sıklığı

	Solid Kanserli Hastalar	Solid Kanser Olmayan Hastalar
Batın İçi Tromboz n (%)	5 (%6,0)	64 (%6,9)
Serebral Venöz Tromboz n (%)	1 (%1,2)	15 (%1,6)

MPN tanılı hastalar SK gelişen ve gelişmeyen gruplar olarak incelendiğinde JAK, CALR ve MPL mutasyonu ile SK sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,821, p=0,097 p=0,211). SK gelişmeyen grupta (n=52, %10,2) gelişen gruba göre (n=1, %2,4) triple negatif mutasyon sıklığı daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo XXVI).

Tablo XXVI: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Mutasyon Durumları

		Solid Kanserli Hastalar n (%)	Solid Kanseri Olmayan Hastalar n (%)	
JAK Mutasyonu	Negatif	24 (%28,9)	257 (%27,8)	[a] P=0,821
	Pozitif	59 (%71,1)	669 (%72,2)	
CALR Mutasyonu	Negatif	5 (%35,7)	88 (%58,7)	[a] P=0,097
	Pozitif	9 (%64,3)	62 (%41,3)	
MPL Mutasyonu	Negatif	5 (%83,3)	97 (%97,0)	[b] P=0,211
	Pozitif	1 (%16,7)	3 (%3,0)	
Triple Negatif	Evet	1 (%2,4)	52 (%10,2)	[a] P=0,163
	Hayır	40 (%97,6)	457 (%89,8)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

4.4. MPN TANISI SONRASINDA SOLİD KANSER SAPTANAN VE SAPTANMAYAN GRUPLARIN ANALİZİ

Ortanca takip süresi 77 ay olan 1013 MPN tanılı hastanın 67'sinde MPN tanısı aldıktan sonra SK saptanmış olup sekonder SK gelişen hastaların ortanca tanı yaşı gelişmeyen gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 63 (37-78),54 (12-88); p<0,001). Sekonder SK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tanı sırasındaki lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, dalak boyutu ve hastaların izlem süresi kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo XXVII).

Tablo XXVII: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan ve Almayan Grupların Nicel Verilerinin Analizi

	Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmiş Hastalar (n=67) *Ortanca (Min-Maks)*	Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmeyen Hastalar (n=946) *Ortanca (Min-Maks)*	
Tanı Yası	63 (37-78)	54 (12-88)	**P<0,001**
Tanı Lökosit	10160 (3900-57260)	10400 (2300-94000)	P=0,457
Tanı Hemoglobin	15,6 (5,8-21)	14,6 (5,5-24,5)	P=0,734
Tanı Hematokrit	45,12 (19-69,5)	44,40 (14-85)	P=0,882
Tanı Trombosit	621000 (80000-2786000)	645500 (28000-2631000)	P=0,803
Dalak Boyutu (cm)	120 (102-320)	120 (70-340)	P=0,658
Takip Süresi (ay)	80 (8-334)	76 (2-429)	P=0,052

Mann Whitney U Test
Min-maks: Mininmum- maksimum

Sekonder SK gelişmiş hastaların %64,2'si (n=43), sekonder SK gelişmeyen hastaların %50'si (n=473) erkek olup, sekonder SK gelişen grupta erkek cinsiyet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,025). Sekonder SK grubunda 65 ve üzeri yaştaki hastaların sıklığı gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %44,8 %26,1 p=0,001). Sekonder SK gelişen ve gelişmeyen gruplar tanı gruplarına göre incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Solid Kanser Tanısı Olan Hastaların Nitel Verilerinin Analizi

		Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmiş Hastalar n (%)	Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmeyen Hastalar n (%)	
Cinsiyet	Kadın	24 (%35,8)	473 (%50,0)	
	Erkek	43 (%64,2)	473 (%50,0)	**P=0,025**
Yaş grubu	<65	37 (%55,2)	699 (%73,9)	
	≥65yaş	30 (%44,8)	247 (%26,1)	**P=0,001**
Tanı Grubu	PV	31 (%46,3)	349 (%36,9)	
	ET	26 (%38,8)	393 (%41,5)	P=0,236
	PMF	10 (%14,9)	204 (%21,6)	

Pearson Chi-Square Test

JAK, MPL ve CALR mutasyonu ile sekonder SK gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Triple negatif olma sıklığı sekonder SK gelişmeyen grupta (n=53, %10,2) gelişen gruba göre (n=0, %0,0) daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Tablo XXIX).

Tablo XXIX: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Tanısı Alan Hastaların Mutasyon Durumları

		Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmiş Hastalar n (%)	Tanı Sonrası Solid Kanser Gelişmeyen Hastalar n (%)	
JAK	Negatif	18 (%26,9)	263 (%27,9)	[a] P=0,853
	Pozitif	49 (%73,1)	679 (%72,1)	
CALR	Negatif	2 (%25,0)	91 (%58,3)	[b] P=0,078
	Pozitif	6 (%75,0)	65 (%41,7)	
MPL	Negatif	1 (%50,0)	101 (%97,1)	[b] P=0,074
	Pozitif	1 (%50,0)	3 (%2,9)	
Triple Negatif	Evet	0 (%0,0)	53 (%10,2)	[b] P=0,061
	Hayır	32 (%100,0)	465 (%89,8)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

Sekonder SK gelişmiş 67 hastanın %44,8'inde (n=40), sekonder SK gelişmeyenlerin %34,5'inde (n=326) tromboz görülmüştür. Sekonder SK gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre arteriyel tromboz sıklığı istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %37,3, %25,3; p=0,030). Venöz tromboz sıklığı, arteriyel ve venöz tromboz yerleri ayrıntılı olarak incelendiğinde SK gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo XXX).

Tablo XXX: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişen Hastaların Tromboz Dağılımı

		MPN Sonrası Solid Kanser Gelişenler n (%)	MPN Sonrası Solid Kanser Gelişmeyenler n (%)	
Tromboz Grubu	Yok	37 (%55,2)	620 (%65,5)	[a]P=0,069
	Arter	24 (%35,8)	208 (%22)	
	Ven	5 (%7,5)	87 (%9,2)	
	Arter+Ven	1 (%1,5)	31 (%3,3)	
Arteryal Tromboz	Yok	42 (%62,7)	707 (%74,7)	**[a]P=0,030**
	Var	25 (%37,3)	239 (%25,3)	
Venöz Tromboz	Yok	61 (%91,0)	828 (%87,5)	[a]P=0,396
	Var	6 (%9,0)	118 (%12,5)	
Arter Tromboz Yeri	Yok	42 (%62,7)	707 (%74,7)	[b]P=0,113
	KAH	10 (%14,9)	98 (%10,4)	
	SVO	10 (%14,9)	91 (%9,6)	
	PAH	2 (%3,0)	15 (%1,6)	
	Batın İçi Tromboz	2 (%3,0)	10 (%1,1)	
	Birden Fazla Bölgede	1 (%1,5)	25 (%2,6)	
Venöz Tromboz Yeri	Yok	61 (%91,0)	828 (%87,5)	[b]P=0,709
	DVT	2 (%3,0)	25 (%2,6)	
	PE ± DVT	1 (%1,5)	11 (%1,2)	
	Atipik Bölge	3 (%4,5)	77 (%8,1)	
	Atipik Bölge ± DVT	0 (%0,0)	5 (%0,5)	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

KAH: Koroner Arter Hastalığı SVO: Serebrovasküler Olay PAH: Periferik Arter Hastalığı DVT: Derin Ven Trombozu PE: Pulmoner Emboli

4.5. SEKONDER SOLİD KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE İLAÇ ETKİSİNİN ANALİZ EDİLMESİ

Tedavisiz izlenen hastaların %5,7'sinde (n=8), HU monoterapisi alan hastaların %7,8'inde (n=49), yalnızca IFN bazlı tedavi alan hastaların %4,5'inde (n=1), HU ve IFN tedavi olan hastaların ise %2,6'sında (n=1) sekonder SK gelişmiş olup RUX ve anagrelid monoterapisi alan hastalarda sekonder SK gelişmemiştir. Diğer ikili ve triple tedavi alan hasta grupları Tablo XXXI'de gösterilmiştir.

Tablo XXXI: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Solid Kanser Gelişen Hastaları Tedavi Kombinasyonları

	MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişimi			
	Yok		Var	
	N	%	N	%
Tedavisiz İzlem	133	%94,3	8	%5,7
Hidroksiüre (HU) monoterapi	576	%92,2	49	%7,8
Anagrelid monoterapi	4	%100,0	0	%0,0
Interferon monoterapi	21	%95,5	1	%4,5
Ruksolitinib monoterapi	7	%100,0	0	%0,0
HU + İnterferon	37	%97,4	1	%2,6
HU +Ruksolitinib	60	%95,2	3	%4,8
HU +Anagrelid	62	%95,4	3	%4,6
HU +Anagrelid+Ruksolitinib	6	%85,7	1	%14,3
HU +Lenalidomid+Ruksolitinib	2	%66,7	1	%33,3

Sitoredüktif tedavi almadan izlenen hastaların %5,7'sinde SK gelişmiş olup monoterapi veya çoklu tedavi olarak ayırmaksızın hayatının bir döneminde HU maruziyeti olan hastaların %7'sinde, RUX alanların %5,3'ünde, anagrelid alanların %4'ünde, IFN bazlı tedavi alanların ise %2,1'inde SK gelişmiştir. IFN alan grupta IFN almayan gruba göre sekonder SK gelişiminde azalma eğilimi gözlenmiştir (p=0,066) (Tablo XXXII).

Tablo XXXII: Hastaların Aldıkları Tedavilerin Sekonder Solid Kanser Gelişimine Etkisi

		MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişimi				
		Yok		Var		
		N	%	n	%	
Sitoredüktif Tedavi	Yok	133	%94,3	8	%5,7	[a]P=0,628
	Var	813	%93,2	59	%6,8	
Hidroksiüre	Yok	173	%95,1	9	%4,9	[a]P=0,317
	Var	773	%93,0	58	%7,0	
Anagrelid	Yok	850	%93,1	63	%6,9	[a]P=0,268
	Var	96	%96,0	4	%4,0	
İnterferon Bazlı Tedavi	Yok	854	%92,9	65	%7,1	[a]P=0,066
	Var	92	%97,9	2	%2,1	
Ruksolitinib	Yok	856	%93,2	62	%6,8	[a]P=0,578
	Var	90	%94,7	5	%5,3	
Lenalidomid	Yok	939	%93,4	66	%6,6	[b]P=0,423
	Var	7	%87,5	1	%12,5	

a :Pearson Chi-Square Test b : Fisher's Exact Test

Hastaların kaç sıra tedavi aldığının sekonder SK gelişimine etkisi analiz edildiğinde istatiksel anlamlılık bulunmamıştır (Tablo XXXIII).

Tablo XXXIII: Takip Süresince Maruz Kalınan Sitoredüktif Tedavi Sayısının Solid Kanser Gelişimine Etkisi

	Sekonder Solid Kanser Gelişmiş Hastalar n (%)	**Sekonder Solid Kanser Gelişmeyen Hastalar n (%)**	
Sitoredüktif Tedavi Yok	8 (5,7)	133 (94,3)	
1	50 (7,5)	613 (92,5)	
2	7 (4,1)	164 (95,9)	P=0,563
3	2 (5,9)	32 (94,1)	
4	0 (0,0)	4 (100)	

Fisher's Exact Test

Sitoredüktif tedavi alan grupta tek basamak ve iki basamak tedavi alan hastaların sekonder SK oluşumuna etkisi incelendi. İlk basamakta HU monoterapisi alan grupta HU monoterapisi almayan (çoklu basamak tedavi alan ya da sitoredüktif tedavi almayan) gruba göre MPN tanısı sonrası SK gelişimi istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %7,8, %4,6 **p=0,046**) (Tablo XXXIV). Hematolojik maligniteler dahil edildiğinde ise HU monoterapisi ile sekonder malignite gelişimi arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p=0,132).

Tablo XXXIV: Monoterapi ve İkili Tedavilerin Solid Kanser Gelişimine Etkisi

		MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişimi				
		Yok n (%)		Var n (%)		
Hidroksiüre (HU) monoterapi	Yok	370	%95,4	18	%4,6	**[a]P=0,046**
	Var	576	%92,2	49	%**7,8**	
İnterferon monoterapi	Yok	925	%93,3	66	%6,7	[b]P=1,000
	Var	21	%95,5	1	%**4,5**	
Ruksolitinib monoterapi	Yok	939	%93,3	67	%6,7	[b]P=1,000
	Var	7	%100,0	0	%**0,0**	
Anagrelid monoterapi	Yok	942	%93,4	67	%6,6	[b]P=1,000
	Var	4	%100,0	0	%**0,0**	
HU + İnterferon	Yok	909	%93,2	66	%6,8	[b]P=0,508
	Var	37	%97,4	1	%**2,6**	
HU +Ruksolitinib	Yok	886	%93,3	64	%6,7	[b]P=0,793
	Var	60	%95,2	3	%**4,8**	
HU +Anagrelid	Yok	884	%93,2	64	%6,8	[b]P=0,795
	Var	62	%95,4	3	%**4,6**	

a: Pearson Chi-Square Test b: Fisher's Exact Test

Sitoredüktif tedavi seçeneklerinin sekonder SK alt tiplerine etkisi incelendiğinde HU alan hastalarda gelişen SK'lerin %63,8'i karsinom, %25,9'u NMCK ve %3,4'ü karsinom ve NMCK olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,491). Anagrelid ve IFN bazlı tedavinin sekonder SK alt tiplerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. RUX altında SK gelişen 5 hastanın hepsinde NMCK geliştiği saptanmış olup RUX almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,009**) (Tablo XXXV). Bu 5 hastanın 5'i, de RUX'a ek olarak hayatının bir döneminde HU tedavisi almış olup, 1'i ayrıca anagrelid ve 1'i de lenalidomide maruz kalmıştır (Tablo XXXI). NMCK gelişen 18 hastanın 17'sinin HU'ye maruz kaldığı saptanmıştır (Tablo XXXV).

Tablo XXXV: Tedavi Seçeneklerinin Solid Kanser Alt Tiplerinin Oluşumuna Etkisi

		Karsinom n (%)	Sarkom n (%)	NMCK n (%)	Karsinom + NMCK n (%)	Melanom n (%)	Nöro-endokrin n (%)	
Sitoredüktif Tedavi	Yok	6 (75,9)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,59)	0 (0,0)	P=0,491
	Var	34 (62,7)	3 (5,1)	15 (25,4)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	
Hidroksiüre	Yok	6 (66,7)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	P=0,377
	Var	**37 (63,8)**	2 (3,4)	**15 %25,9**	**2 (3,4)**	1 (1,7)	1 (1,7)	
Anagrelid	Yok	41 (65,1)	3 (4,8)	15 (23,8)	2 (3,2)	1 (1,6)	1 (1,6)	P=0,335
	Var	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	
İnterferon Bazlı Tedavi	Yok	44 (64,6)	2 (3,1)	16 %24,6	2 (3,1)	2 (3,1)	1 (1,5)	P=0,280
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ruksolitinib	Yok	43 (69,4)	3 (4,8)	11 %17,7	2 %3,2	2 %3,2	1 %1,6	**P=0,009**
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	**5 (100,0)**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lenalidomid	Yok	43 (65,2)	3 (4,5)	15 (22,7)	2 (3,0)	2 (3,0)	1 (1,5)	P=0,358
	Var	**0** (0,0)	**0** (0,0)	1 (%100)	**0** (0,0)	**0** (0,0)	**0** (0,0)	

Fisher's Exact Test NMCK: Non-melanom cilt kanseri

4.6. MPN TANISI ÖNCESİ VEYA SONRASINDA SOLİD KANSER GELİŞMİŞ HASTALARIN VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ

MPN tanısı öncesi veya sonrasında SK tanısı almış olan hastaların tanı gruplarına göre incelenmesinde ortanca tanı yaşları, ortanca takip süreleri, tanı sırasındaki lökosit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SK gelişen PMF tanılı hastaların dalak boyutu SK gelişen PV ve ET'ye göre istatistiksel olarak anlamlı büyük saptandı (sırası ile 180, 120,120 cm; p<0,001) (Tablo XXXVI).

Tablo XXXVI: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Nicel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

	PV (n=36 %43,4) *Ortanca (Min-Maks)*	**ET (n=33 %39,8)** *Ortanca (Min-Maks)*	**PMF (n=14 %16,9)** *Ortanca (Min-Maks)*	**P****	**PV vs ET***	**PV vs PMF***	**ET vs PMF***
Tanı yası	63 (43-79)	65 (37-79)	63,5 (49-77)	P=0,797	P=0,723	P=0,729	P=0,485
Tanı Lökosit	10250 (2900-24800)	10400 (5600-25380)	14100 (4200-57260)	P=0,142	P=0,544	P=0,156	**P=0,044**
Tanı Hemoglobin	17,1 (13,5-21)	13,8 (6,7-16,5)	10,8 (5,8-16,1)	**P<0,001**	**P<0,001**	**P<0,001**	**P=0,005**
Tanı Hematokrit	52 (38,4-9,5)	40 (22-47)	32,3 (19-49)	**P<0,001**	**P<0,001,**	**P<0,001**	**P=0,012**
Tanı Trombosit	455000 93000-1246000)	870000 (453000-2786000)	331500 (64000-1267000)	**P<0,001**	**P<0,001,**	P=0,673	**P=0,002**
Dalak boyutu (cm)	120 (110-200)	120 (103-190)	180 (102-320)	**P<0,001**	P=0,486	**P<0,001**	**P<0,001**
Takip süre (ay)	71 (8-227)	80 (2-334)	89 (7-264)	P=0,900	P=0,768	P=0,852	P=0,625

***Kruskal Wallis Test * Mann Whitney U Test*

Min-maks: Minimum-maksimum

SK saptanmış 83 hastanın tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı ve yaş gruplarına göre dağılımı 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri olarak incelendiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo XXXVII).

Tablo XXXVII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Yaş grubu ve Cinsiyet Verilerinin Analizi

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
Cinsiyet	Kadın	11 %30,6	11 %33,3	7 %50,0	p=0,419	p=0,805	p=0,198	p=0,282
	Erkek	25 %69,4	22 %66,7	7 %50,0				
Yaş grubu	<65	19 %52,8	15 %45,5	9 %64,3	p=0,492	p=0,543	p=0,462	p=0,238
	≥65 Yaş	17 %47,2	18 %54,5	5 %35,7				

Pearson Chi-Square Test

SK gelişmiş 83 hastanın tanı gruplarına göre mutasyon durumları incelendiğinde, her üç tanı grubu arasında JAK, CALR, MPL ve triple negatif mutasyon sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII: MPN Tanısı Öncesi ve Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Mutasyon Durumlarının Analizi

	PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
JAK (-)	7 %19,4	11 %33,3	6 %42,9	[a]p=0,201	[a]p=0,189	[b]p=0,149	[a]p=0,534
JAK (+)	29 %80,6	22 %66,7	8 %57,1				
CALR (-)		4 %36,4	1 %33,3				[b]p=1,000
CALR (+)		2 %63,6	7 %66,7				
MPL (-)		3 %75,0	2 %100				[b]p=1,000
MPL (+)		1 %25,0	0 %0,0				
Triple Negatif		0 %0,0	1 %9,1				[b]p=0,268
Triple Negatif Değil		30 %100	10 %90,9				

*a:Pearson Chi-Square Test b:Fisher's Exact Test *: Hesaplanamadı*

SK gelişmiş 83 hastanın tanı gruplarına göre tromboz grupları ve yerleri incelendiğinde, her üç tanı grubunda da istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
Tromboz	Yok	22 %61,1	17 %51,5	8 %57,1	[a]P=0,723	[a]P=0,422	[b]P=0,797	[a]P=0,724
	Var	14 %38,9	16 %48,5	6 %42,9				
Tromboz Grup	Yok	22 %61,1	17 %51,5	8 %57,1	[b]P=0,902	[b]P=0,816	[b]P=0,924	[b]P=0,743
	Arter	10 %27,8	13 %39,4	4 %28,6				
	Ven	3 %8,3	2 %6,1	2 %14,3				
	Arter+Ven	1 %2,8	1 %3,0	0 %0,0				
Arter Tromboz	Yok	25 %69,4	19 %57,6	10 %71,4	[a]P=0,505	[a]P=0,306	[b]P=1,000	[a]P=0,372
	Var	11 %30,6	14 %42,4	4 %28,6				
Venöz Tromboz	Yok	32 %88,9	30 %90,9	12 %85,7	[b]P=0,897	[b]P=1,000	[b]P=1,000	[b]P=0,627
	Var	4 %11,1	3 %9,1	2 %14,3				
Arter Tromboz Yeri	Yok	25 %69,4	19 %57,6	10 %71,4	[b]P=0,282	[b]P=0,320	[b]P=0,234	[b]P=0,362
	KAH	3 %8,3	8 %24,2	2 %14,3				
	SVO	6 %12,1	4 %12,1	0 %0,0				
	PAH	1 %2,8	1 %3,0	0 %0,0				
	Batın İçi	1 %2,8	0 %0,0	1 %7,1				
	Birden Fazla Bölge	0 %0,0	1 %3,0	1 %7,1				
Ven Tromboz Yeri	Yok	32 %88,9	30 %90,9	12 %85,7	[b]P=0,362	[b]P=0,327	[b]P=0,723	[b]P=0,278
	DVT	0 %0,0	2 %6,1	0 %0,0				
	PE± DVT	1 %2,8	0 %0,0	0 %0,0				
	Atipik Bölge	3 %8,3	1 %3,0	2 %14,3				

a:Pearson Chi-Square Test b:Fisher's Exact Test

KAH: Koroner Arter Hastalığı SVO: Serebrovasküler Olay PAH: Periferik Arter Hastalığı DVT: Derin Ven Trombozu PE: Pulmoner Emboli

4.7. MPN TANISI SONRASINDA SOLİD KANSER GELİŞMİŞ HASTALARIN VERİLERİNİN TANI GRUPLARINA GÖRE ANALİZİ

MPN tanısı sonrasında SK gelişen hastalar tanı gruplarına göre incelendiğinde ortanca tanı yaşları, ortanca takip süreleri, tanı sırasındaki lökosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PMF tanılı hastaların dalak boyutu ise PV ve ET'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırası ile 195, 120,120 cm; p<0,001) (Tablo XL).

Tablo XL: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Nicel Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Analizi

	PV (n=31 %46,3) *Ortanca (Min-Maks)*	**ET (n=26 %38,8)** *Ortanca (Min-Maks)*	**PMF (n=10 %14,9)** *Ortanca (Min-Maks)*	**P****	**PV vs ET***	**PV vs PMF***	**ET vs PMF***
Tanı yası	62 (43-78)	64,5 (37-78)	59 (49-77)	p=0,932	p=0,724	p=0,952	p=0,804
Tanı Lökosit	9600 (3900-24800)	9745 (5600-24500)	14100 (4200-57260)	p=0,188	p=0,496	p=0,076	p=0,174
Tanı Hemoglobin	17,2 (13,5-21)	13,75 (6,7-16,5)	10,85 (5,8-16,1)	**p<0,001**	**p<0,001**	**p<0,001**	p=0**,039**
Tanı Hematokrit	51,6 (38,4-9,5)	40,7 (22-47)	32,3 (19-49)	**p<0,001**	**p<0,001**	**p<0,001**	p=0,077
Tanı Trombosit	375000 93000-1246000)	848000 (453000-2786000)	331500 (80000-1267000)	**p<0,001**	**p<0,001**	p=0,671	p=0**,005**
Dalak boyutu (cm)	120 (110-200)	120 (114-180)	195 (102-320)	**p<0,001**	p=0,306	**p<0,001**	**p<0,001**
Takip süre (ay)	83 (8-227)	104 (33-334)	94,5 (14-264)	p=0,760	p=0,491	p=0,660	p=0,805

***Kruskal Wallis Test * Mann Whitney U Test*

Sekonder SK gelişen 67 hastanın tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı ve 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri olarak yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo XLI).

Tablo XLI: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Yaş grubu ve Cinsiyet Verilerinin Analizi

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P*	PV vs ET*	PV vs PMF**	ET vs PMF**
Cinsiyet	Kadın	9 %29,0	9 %34,6	6 %60,0	p=0,204	p=0,652	p=0,130	p=0,260
	Erkek	22 %71,0	17 %65,4	4 %40,0				
Yaş grubu	<65	18 %58,1	13 %50,0	6 %60,0	p=0,786	p=0,543	p=1,000	p=0,717
	≥65yaş	13 %41,9	13 %50,0	4 %40,0				

**Pearson Chi-Square Test* ** Fisher's Exact Test

Sekonder SK gelişmiş 67 hastanın tanı gruplarına göre mutasyon durumları incelendiğinde, her üç tanı grubu arasında JAK, CALR, MPL ve triple negatif mutasyon sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Triple mutasyon negatif grupta sekonder SK görülmemiştir (Tablo XLII).

Tablo XLII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Mutasyon Durumlarının Analizi

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
JAK	(-)	7 %22,6	9 %34,6	2 %20,0	[a]P=0,516	[a]P=0,314	[b]P=1,000	[b]P=0,688
	(+)	24 %77,4	17 %65,4	8 %80,0				
CALR	(-)		2 %28,6	0 %0,0				[b]P=1,000
	(+)		5 %71,4	1 %100				
MPL	(-)		1 %50,0	-				*
	(+)		1 %50,0	-				
Triple Negatif	Evet		0 %0,0	0 %0,0				*
	Hayır		23 %100	9 %100				

*a:Pearson Chi-Square Test b:Fisher's Exact Test *: Hesaplanamadı*
(-): Negatİf (+): Pozitif

Sekonder SK gelişmiş 67 hastanın tanı gruplarına göre tromboz grupları ve bölgeleri incelendiğinde, her üç tanı grubunda da istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo XLIII).

Tablo XLIII: MPN Tanısı Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tromboz Dağılımları

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
Tromboz Grup	Yok	19 %61,3	13 %50,0	5 %50,0	[b]p=0,864	[b]p=0,670	[b]p=0,726	[b]p=1,000
	Arter	9 %29,0	11 %42,3	4 %40,0				
	Ven	2 %6,5	2 %7,7	1 %10,0				
	Arter+Ven	1 %3,2	0 %0,0	0 %0,0				
Arter Tromboz	Yok	21 %67,7	15 %57,7	6 %60,0	[a]p=0,724	[a]p=0,433	[b]p=0,712	[a]p=1,000
	Var	10 %32,3	11 %42,3	4 %40,0				
Venöz Tromboz	Yok	28 %90,3	24 %92,3	9 %90,0	[b]p=1,000	[b]p=1,000	[b]p=1,000	[b]p=1,000
	Var	3 %9,7	2 %7,7	1 %10,0				
Arter Tromboz Yeri	Yok	21 %67,7	15 %57,7	6 %60,0	[b]p=0,199	[b]p=0,423	[b]p=0,129	[b]p=0,245
	KAH	2 %6,5	6 %23,1	2 %20,0				
	SVO	6 %19,4	4 %15,4	0 %0,0				
	PAH	1 %3,2	1 %3,8	0 %0,0				
	Batın İçi	1 %3,2	0 %0,0	1 %10,0				
	Birden Fazla Bölge	0 %0,0	0 %0,0	1 %10,0				
Ven Tromboz Yeri	Yok	28 %90,3	24 %92,3	9 %90,0	[b]p=0,318	[b]p=0,165	[b]p=1,000	[b]p=0,332
	DVT	0 %0,0	2 %7,7	0 %0,0				
	PE± DVT	1 %3,2	0 %0,0	0 %0,0				
	Atipik Bölge	2 %6,5	0 %0,0	1 %10,0				

a:Pearson Chi-Square Test b:Fisher's Exact Test

KAH: Koroner Arter Hastalığı SVO: Serebrovasküler Olay PAH: Periferik Arter Hastalığı DVT: Derin Ven Trombozu PE: Pulmoner Emboli

Sekonder SK gelişmiş 67 hasta tanı gruplarına göre incelendiğinde tanı grupları arasında sitoredüktif tedavi alma yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Sekonder SK gelişmiş hastaların RUX kullanım sıklığı PMF'de PV ve ET'ye göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %40,0; %0,0; %0,0; p=0,009; p=0,004). SK gelişen hastaların tanı gruplarına göre ilaç maruziyetleri ayrıntılı olarak Tablo XLIV'de gösterilmiştir.

Tablo XLIV: MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser Gelişen Hastaların Tanı Grupları Arasında İlaç Maruziyetlerinin Karşılaştırılması

		PV n (%)	ET n (%)	PMF n (%)	P	PV vs ET	PV vs PMF	ET vs PMF
Sitoredüktif Tedavi	Yok	5 %16,1	3 %11,5	0 %0,0	p=0,464	p=0,715	p=0,31	p=0,545
	Var	26 %83,8	23 %88,5	10 %100				
Hidroksiüre	Yok	8 %19,4	3 %11,5	0 %0,0	p=0,339	p=0,488	p=0,307	p=0,545
	Var	25 %80,6	23 %88,5	10 %100				
Ruksolitinib	Yok	30 %96,8	26 %100	6 %60,0	**p=0,001**	p=1,000	**p=0,009**	**p=0,004**
	Var	0 %0,0	0 %0,0	4 %40,0				
Anagrelid	Yok	31 %100	25 %96,2	7 %70,0	**p=0,004**	p=1,000	**p=0,039**	p=0,057
	Var	0 %0,0	1 %3,8	3 %30,0				
İnterferon Bazlı Tedavi	Yok	30 %96,8	25 %96,2	10 %100	p=1.000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
	Var	1 %3,2	1 %3,8	0 %0,0				
Lenalidomid	Yok	31 %100	28 %100	9 %90,0	p=0,149	*	p=0,244	p=0,278
	Var	0 %0,0	0 %0,0	1 %10,0				

Fisher's Exact Test *P Değeri Hesaplanamadı

4.8. TÜM HASTALAR İLE MPN TANISI ÖNCESİ VEYA SONRASI SOLİD KANSER GELİŞEN HASTALARIN SAĞKALIM ANALİZLERİ

Tüm kohortun 5 yıllık tahmini sağkalımı %90,5 iken 10 yıllık tahmini sağkalımı %78,0 olup en yüksek 5 yılllık sağkalım oranı PV'li hastalarda (%94,7) en düşük 5 yıllık sağkalım oranı PMF tanılı hastalardadır (%75,3) (Tablo XLV, Şekil III ve IV).

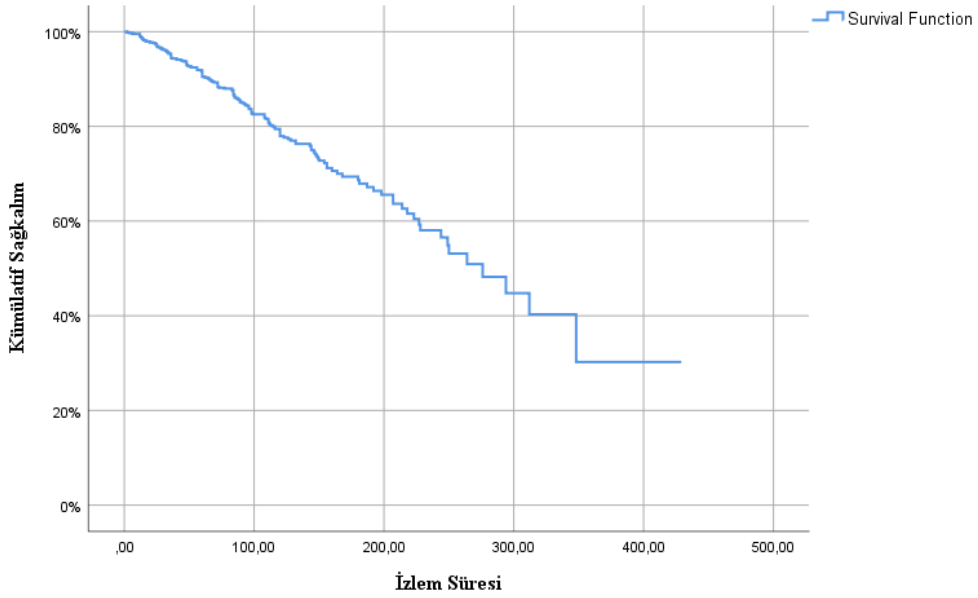
Tablo XLV: Tanı Gruplarına Göre 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımı

	5 Yıllık Sağkalım	10 Yıllık Sağkalım
Tüm Hastalar	%90,5	%78,0
Polisitemia Vera	%94,7	%86,4
Esansiyal Trombositemi	%94,4	%84,7
Primer Myelofibroz	%75,3	%52,0

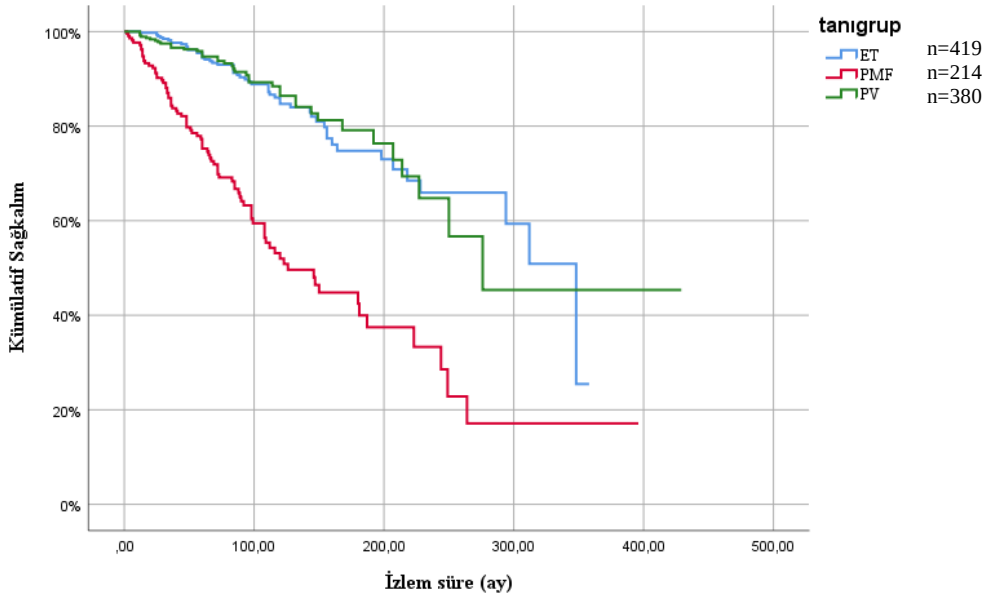
SM gelişmeyen hastaların 5 yılllık tahmini sağkalımı %91,4, MPN tanısı sonrası SK gelişenlerde tahmini 5 yıllık sağkalım %91,2, sekonder SK'ya SHM eklendiğinde 5 yıllık sağkalım %82,4'e düşmektedir. Yalnızca SHM gelişenler incelendiğinde tahmini 5 yılllık sağkalım %66,8'dir. Tanı öncesi veya sonrası solid malignite gelişenlerde 5 yıllık sağkalım %89,8 olarak saptanmıştır. Bu grupların 10 yıllık tahmini sağkalım oranları da Tablo XLVI'da gösterilmiştir.

Tablo XLVI: Malignite Gelişen Hastaların 5 ve 10 Yıllık Tahmini Sağkalımı

	5 Yıllık Sağkalım	10 Yıllık Sağkalım
Sekonder Malignitesi Olmayanlar	%91,4	%80,9
Sekonder Malignitesi Olanlar	%82,4	%57,6
Sekonder Hematolojik Malignite Gelişenler	%66,8	%39,8
Sekonder Solid Kanser Gelişenler	%91,2	%69,6
MPN Öncesi veya Sonrası Solid Kanseri Olanlar	%89,8	%64,7



Şekil III: Tüm Hastaların Kümülatif Sağkalımının Kaplan Meier Testi İle Analizi

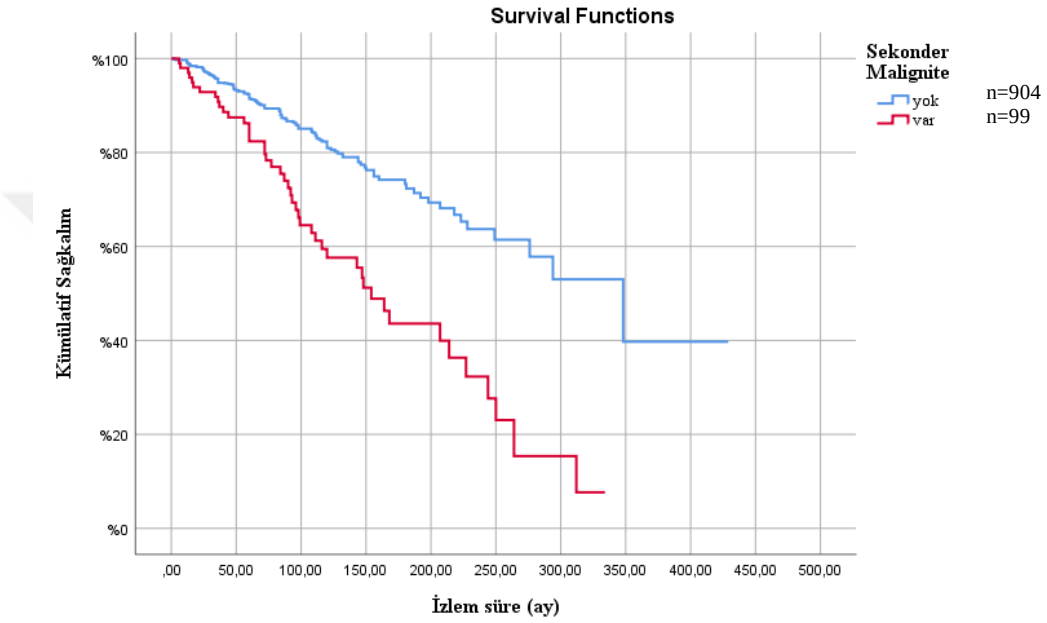


Şekil IV: Tanı Gruplarına Göre Sağkalımın Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

Tanı grupları arasında PMF'de tahmini OS, PV ve ET'ye göre belirgin düşük saptanmış ve istatistiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı yüksek bulunmuştur. PV ve ET arasında ise OS'de fark istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,933) (sırasıyla OS: 170 ay %95 GA: 140-271 ay, OS: 297 ay %95 GA 250-344, OS: 271 ay %95 GA: 250-291, p<0,001) (Şekil IV ve Tablo XLVII).

Tablo XLVII: Tüm Hastaların Tanı Gruplarına Göre Tahmini Sağkalım Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

	Ort±SS	%95 Güven Aralığı	Ortanca	%95 GA	
PV	297±23	250-344	276	-	
ET	271±10	250-291	348	289-406	**p<0,001**
PMF	170±15	140-201	126	91-160	
Tüm Hastalar	265±12	240-290	276	233-318	

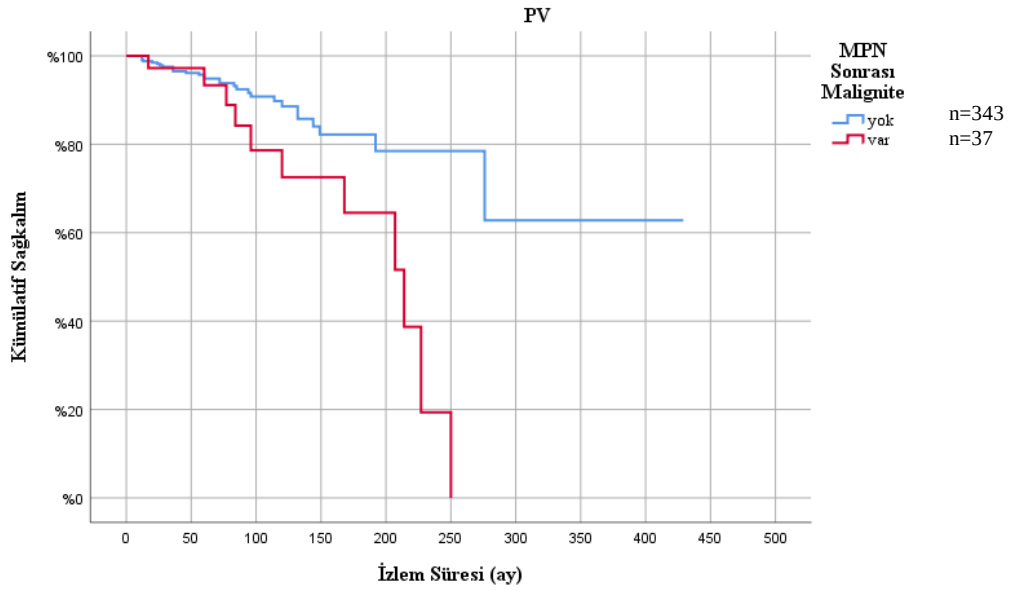


Şekil V: MPN Tanısı Sonrası Sekonder Malignite Gelişiminin Sağkalıma Etkisinin Kaplan Meier Analiziyle Gösterilmesi

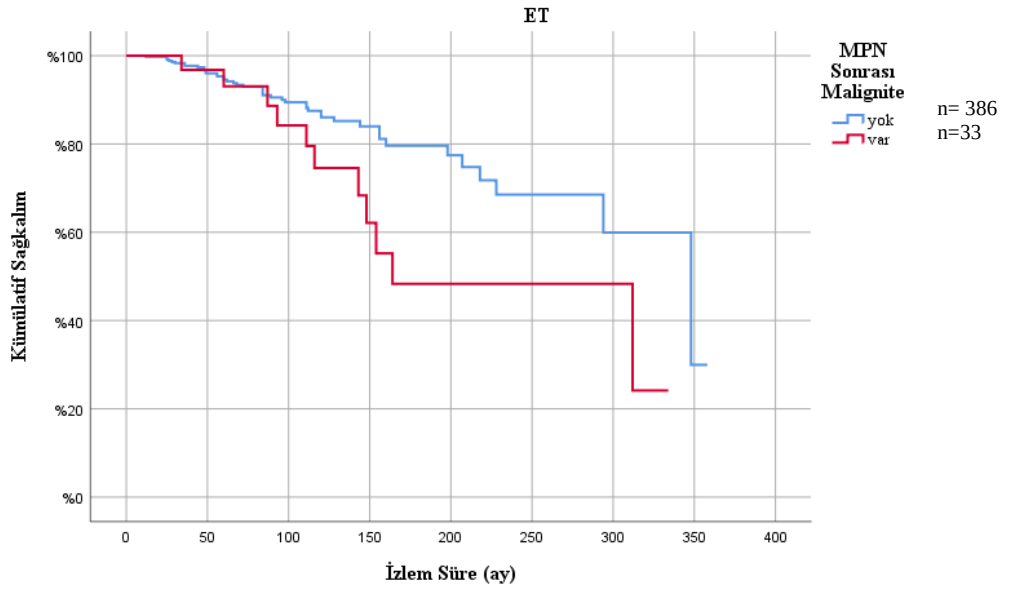
MPN tanısı aldıktan sonra toplam 99 hastanın 34'ünde SHM, 67 hastada ise SK gelişmiş olup 2 hastada hem SHM hem SK gelişmiştir. SM gelişen grupta gelişmeyene göre tahmini OS istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla OS: 168 ay %95, GA: 142-194 ay ve OS: 290 ay %95 GA 261-319 ay, p<0,001) (Şekil V ve Tablo XLVIII).

Tablo XLVIII: MPN Tanısı Sonrasında Hematolojik ve Solid Malignite Gelişmiş Hastaların Sağkalım Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

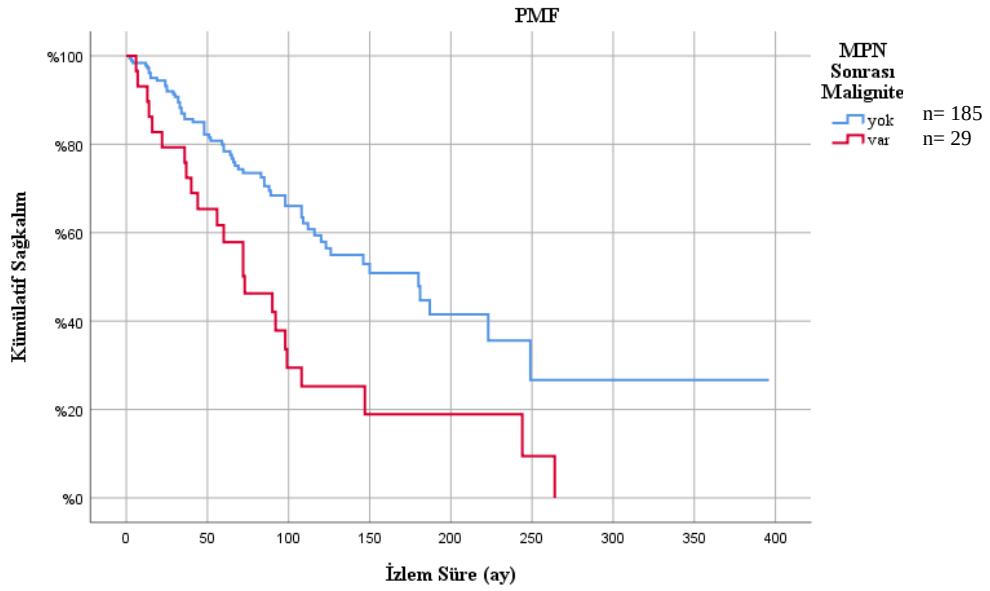
Sekonder Malignite	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
Yok	290±14	261-319	348	249-446	**p<0,001**
Var	168±13	142-194	154	127-180	



Şekil VI: Sekonder Malignite Gelişen PV Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği



Şekil VII: Sekonder Malignite Gelişen ET Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

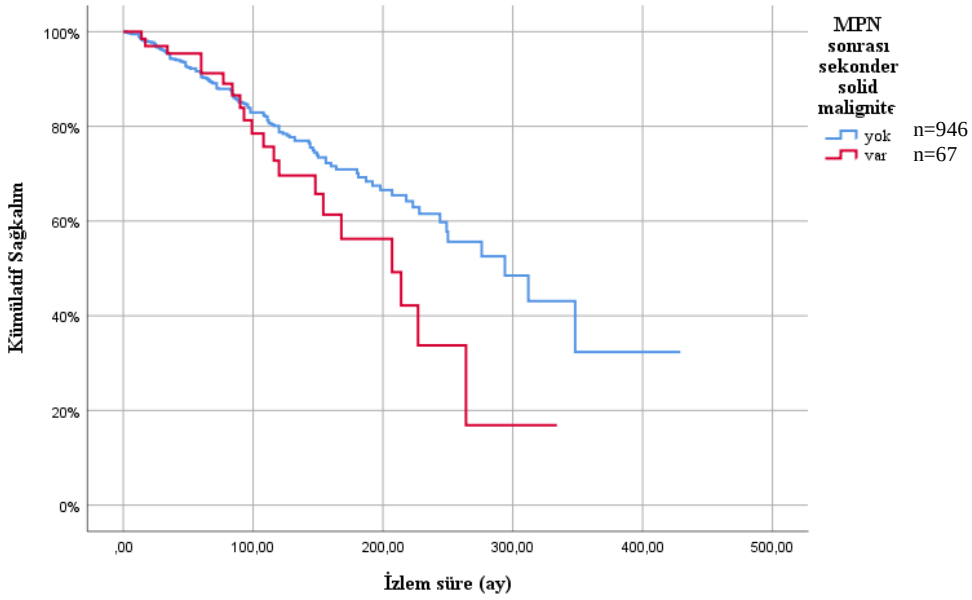


Şekil VIII: Sekonder Malignite Gelişen PMF Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

PV tanılı 37, ET'li 33, PMF tanılı hastaların 29'unda SM tespit edilmiş olup, üç hastalık grubunda da SM olan grupta olmayana göre sağkalım süresi azalmıştır (sırasıyla p=0,004, p=0,030, p<0,001). PMF'de PV ve ET'ye göre ortama sağkalımdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla OS: 98 ay, %95 GA 65-132 ay; OS:182 ay, %95 GA 151-213 ay; OS: 218 ay %95 GA 170-266 ay, **p<0,001**) (Şekil VI, VII, VIII ve Tablo XLVIX).

Tablo XLIX: Tanı Gruplarına Göre Tüm Sekonder Malignitelerin Ortalama ve Ortanca Sağkalım Süreleri

	Sekonder Malignite	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
ET	Yok	280±11	258-302	348	271-424	
	Var	218±24	170-266	164	42-285	
PMF	Yok	194±19	155-232	180	123-236	**p<0,001**
	Var	98±17	65-132	73	37-108	
PV	Yok	336±25	287-385	.	.	
	Var	182±15	151-213	214	158-269	

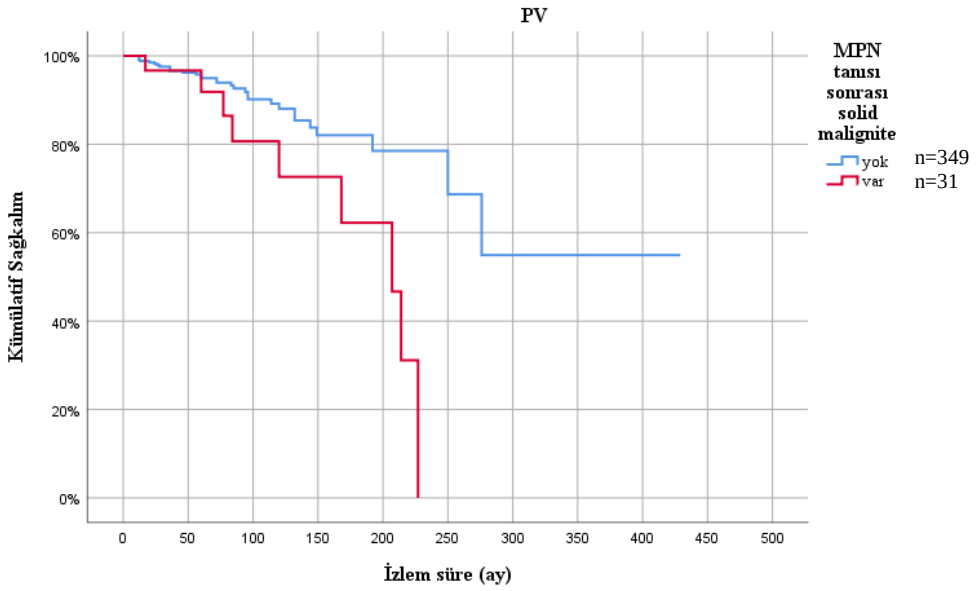


Şekil IX: MPN Tanısı Sonrasında Sekonder Solid Kanser Gelişen Hastaların Sağkalımının Kaplan Meier ile Analizi

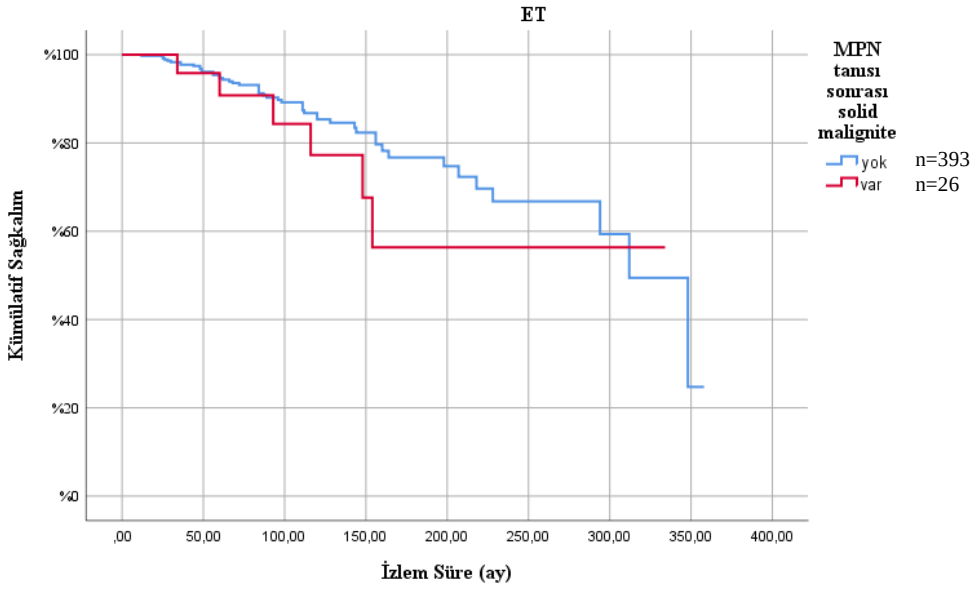
MPN tanısı sonrası HM dahil edilmediğinde 67 hastada sekonder SK saptanmış olup, OS'de sekonder SK gelişen grupta gelişmeyene göre 273 aya kıyasla 195 ay ile azalma saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,116) (Şekil IX ve Tablo XL).

Tablo XL: Sekonder Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Gruplarının Ortalama ve Ortanca Takip Süresi

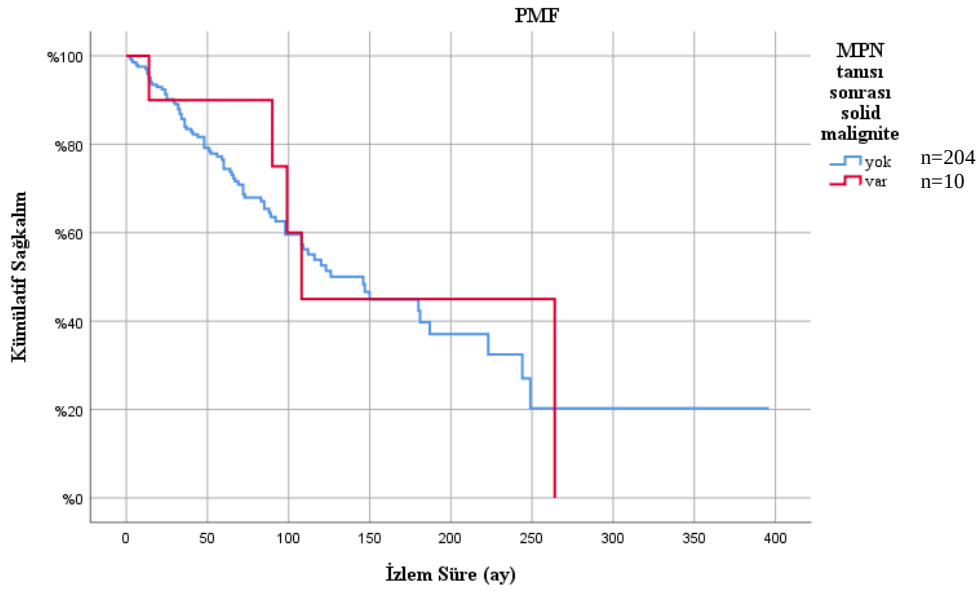
MPN Tanısı Sonrası Solid Kanser	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
Yok	273±13	246-299	294	233-354	p=0,116
Var	195±19	159-231	207	140-273	



Şekil X: Sekonder Solid Kanser Gelişen PV Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği



Şekil XI: Sekonder Solid Kanser Gelişen ET Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

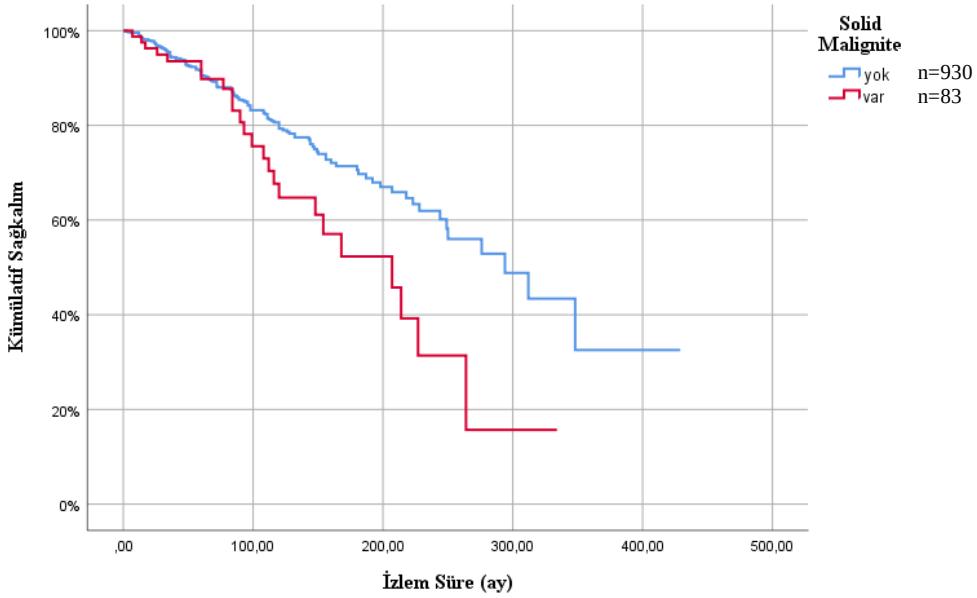


Şekil XII: Sekonder Solid Kanser Gelişen PMF Tanılı Hastaların Sağkalım Grafiği

PV tanılı 31, ET tanılı 26, PMF tanılı 10 hastada sekonder SK tespit edilmiştir. PMF'de PV ve ET'ye göre sağkalım süresi azalmış fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (PMF için OS: 164 ay, %95 GA: 89-239 ay; PV için OS: 175 ay %95 GA: 144-206 ay; ET için OS: 238 ay %95 GA: 177-299 ay, **p=0,066**). Her üç hastalık grubunda da sekonder SK gelişen grupta gelişmeyene göre OS azalmış, PV'de sekonder SK gelişen grupta gelişmeyen gruba göre sağkalım süresi anlamlı düşük bulunmuştur (PV için p=0,005; ET için p=0,339; PMF için p= 0,795) (Şekil X, XI, XII ve Tablo XLI).

Tablo XLI: Tanı Gruplarına Göre Sekonder Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyenlerin Ortalama ve Ortanca Değerleri

	Solid Kanser	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
ET	Yok	272±11	251-294	312	276-347	
	Var	238±31	177-299	.	.	
PMF	Yok	173±16	140-206	146	110-181	p=0,066
	Var	164±38	89-239	108	85-130	
PV	Yok	321±26	270-372	.	.	
	Var	175±15	144-206	207	158-255	

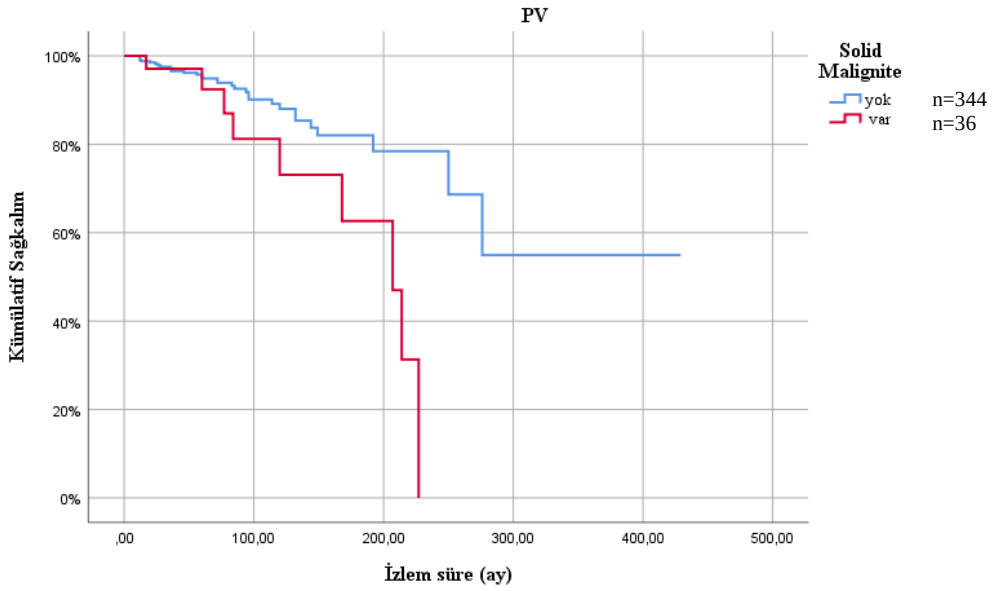


Şekil XIII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Tanısı Alan Hastaların Sağkalımının Kaplan Meier Analiziyle Değerlendirilmesi

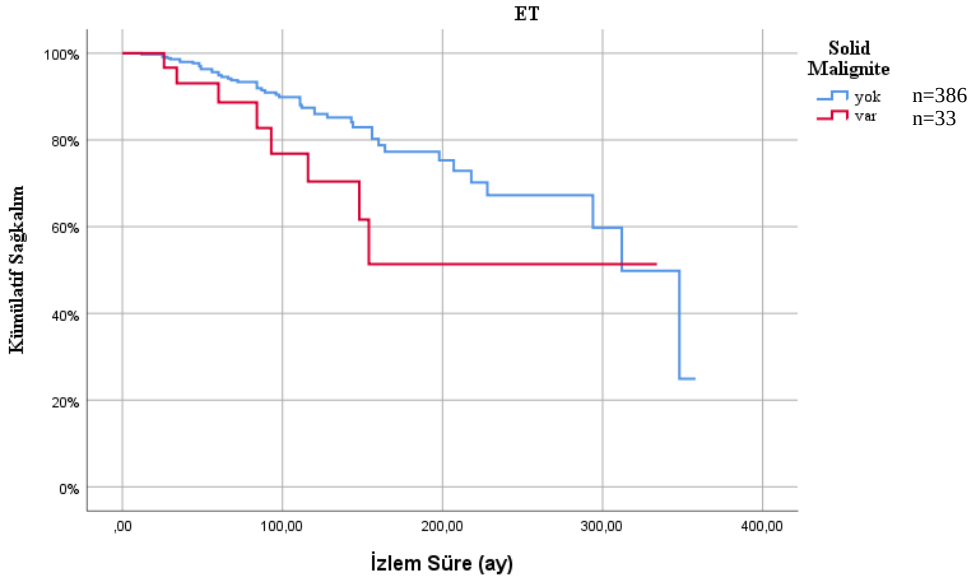
MPN tanısı olan 1013 hastanın 83'ünde MPN öncesi veya sonrasında SK saptanmış olup, SK saptanan grupta tahmini OS saptamayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla OS:187 ay, %95 GA 152-221 ay; OS: 274 ay %95 GA: 274-301 ay saptanmıştır, **p=0,019**) (Şekil XII ve Tablo XLII).

Tablo XLII: MPN Tanısı Öncesi veya Sonrasında Solid Kanser Gelişmiş Hastaların Sağkalım Süresinin Ortalama ve Ortanca Değerleri

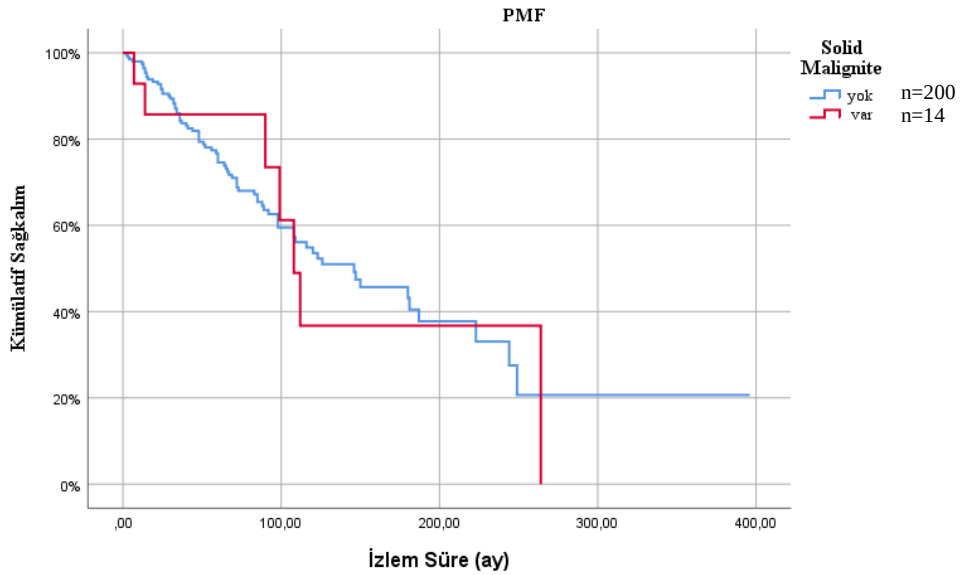
Solid Kanser	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
Yok	274±13	247-301	294	233-354	**p=0,019**
Var	187±17	152-221	207	142-271	



Şekil XIV: PV Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği



Şekil XV: ET Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği

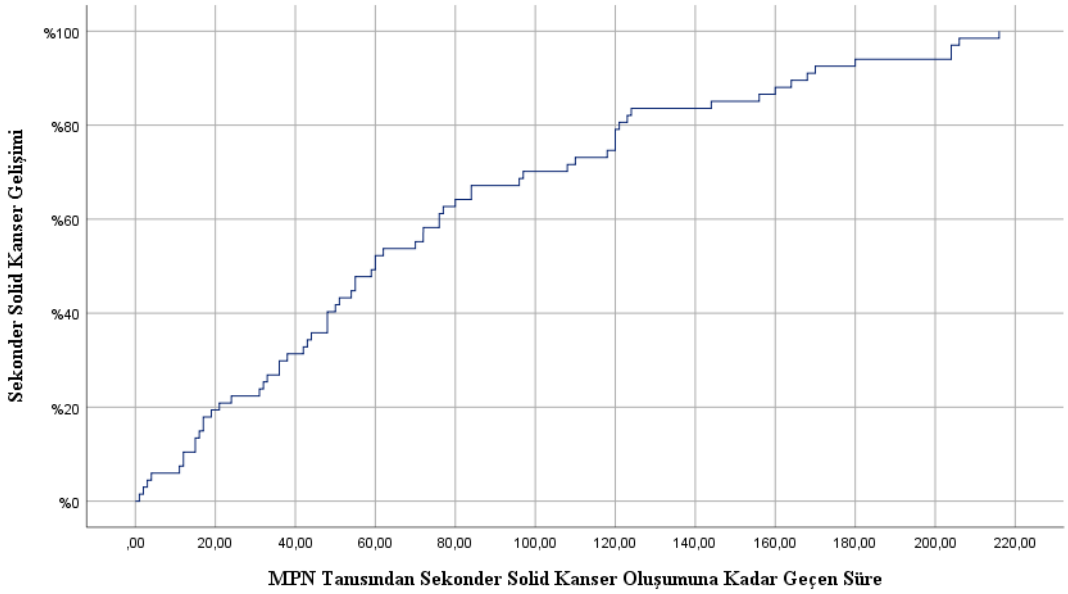


Şekil XVI: PMF Tanılı Hastalara Solid Kanser Eşlik Etmesi Durumunda Sağkalım Grafiği

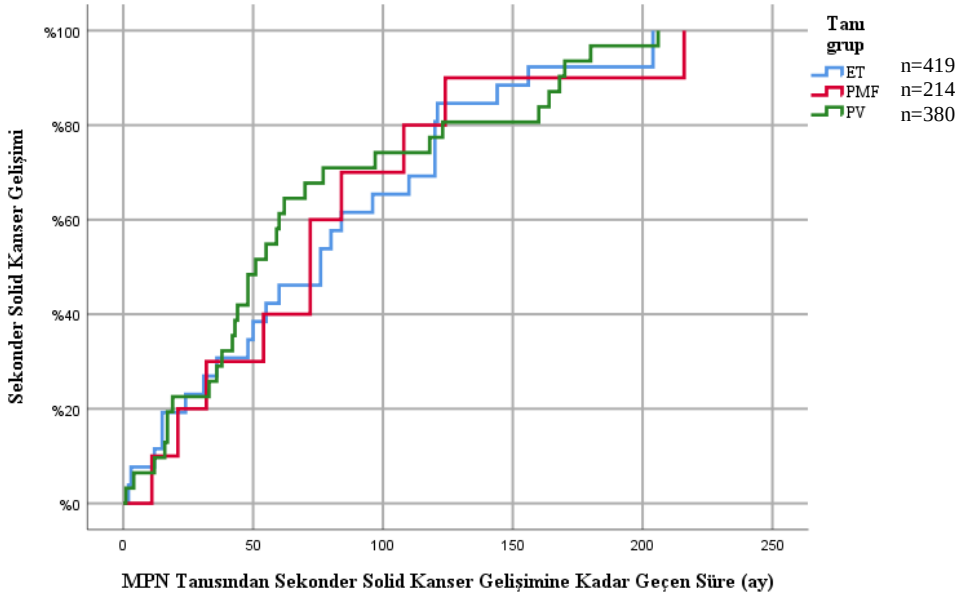
MPN tanısı öncesi veya sonrasında PV tanılı 36, ET tanılı 33, PMF tanılı 14 hastada SK tespit edilmiştir. PMF'de PV ve ET'ye göre OS'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (PMF için OS: 148 ay %95 GA 84-212 ay; PV için OS: 176 ay %95 GA: 145-207 ay; ET için OS 223 ay %95 GA 163-282 ay; **p=0,011**). PV'de SK olan grupta olmayana göre OS'de istatistiksel olarak anlamlı azalma, ET'de azalma eğilimi saptanmış, PMF'de OS'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır (sırasıyla p=0,007, p=0,065, p=0,804) (Şekil XIV, XV, XVI ve Tablo XLIII).

Tablo XLIII: Tanı Gruplarına Göre Solid Kanser Gelişen ve Gelişmeyenlerin Ortalama ve Ortanca Sağkalım Süreleri

	Solid Kanser	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
ET	Yok	274±11	252-296	312	276-347	
	Var	223±30	163-282	.	.	
PMF	Yok	175±17	142-209	146	93-198	**p=0,011**
	Var	148±32	84-212	108	90-125	
PV	Yok	321±26	270-372	.	.	
	Var	176±15	145-207	207	158-255	



Şekil XVII: MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Kaplan Meier Analiziyle Değerlendirilmesi

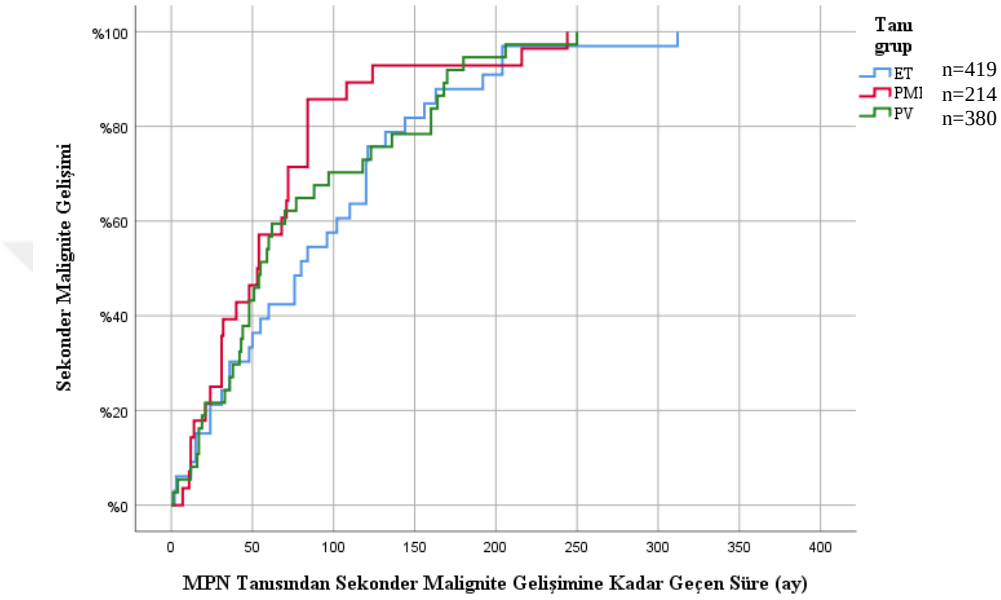


Şekil XVIII: MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Tanı Gruplarına Göre Kaplan Meier Analizi ile Değerlendirilmesi

MPN tanısından SK gelişimine kadar geçen tahmini süre PV'de ET ve PMF'ye göre daha kısa olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,807) (Şekil XVII, XVIII ve Tablo XLIV).

Tablo XLIV: Tanı Gruplarına Göre MPN Tanısından Sekonder Solid Kanser Gelişimine Kadar Geçen Tahmini Sürenin Ortalama ve Ortanca Değeri

	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
PV	72±10	51-92	51	34-67	
ET	79±11	57-101	76	44-107	p=0,807
PMF	79±19	42-116	72	44-99	
Tüm Hastalar	76±7	62-89	60	41-78	



Şekil XIX: MPN Tanısından Sekonder Malignite Gelişimine Kadar Geçen Sürenin Tanı Gruplarıma Göre Kaplan Meier Analiziyle Değerlendirilmesi

SHM dahil edildiğinde MPN tanısından SM gelişimine kadar geçen tahmini ortalama süre 79 ay olup sekonder SK gelişimi için 76 ay olarak bulunmuştur. PV'de sekonder SK gelişme süresi diğer tanı gruplarına göre daha kısa saptanmıştır ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,807). SHM dahil edildiğinde PMF'de SM gelişme süresi ortalama 63 ay olarak PV ve ET'ye göre daha kısa saptandı ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,306) (Şekil XLIV ve Tablo XLV).

Tablo XLV: Tanı Gruplarına Göre MPN Tanısından Sekonder Malignitelerin Gelişimine Kadar Geçen Tahmini Sürenin Ortalama ve Ortanca Değeri

	Ort±SS	%95 GA	Ortanca	%95 GA	
PV	79±10	58-100	55	40-69	
ET	91±12	67-115	80	39-120	p=0,306
PMF	63±10	42-84	53	34-71	
Tüm Hastalar	79±6,5	66-91	59	41-78	

5. TARTIŞMA

Tez çalışmamızın esas amaçları MPN'li hastalarda tanı sonrası gelişen SK'lerin sıklığını, sekonder SK gelişimine etki eden yaş, cinsiyet, tedavide kullanılan ilaçlar gibi faktörlerin etkisini, MPN tanısından sekonder SK gelişene kadar geçen ortalama süreyi, SK gelişiminin sağkalıma etkisini ortaya koymaktı. Ayrıca MPN tanısı öncesinde gelişen SK sıklığını, SK gelişimine etki eden faktörleri, aynı zamanda hematolojik malignitelerin de sıklığı ve alt tiplerini saptamayı hedefledik.

1013 hastanın 380'i PV, 419'u ET, 214'ü PMF tanılıdır. Tüm hastalarda MPN tanısı öncesi veya sonrasında %8,2 (n= 83) SK gelişmiştir. MPN tanısından sonra hastaların %6,6'sında (n=67) toplam 72 SK gelişmiştir. Sekonder SK gelişen hastaların %64,2'si en sık akciğer, meme ve prostat olmak üzere karsinom, %23,9'u başta BCC olmak üzere NMCK, %3'ü NMCK ve karsinom olarak belirlenmiştir. ET ve PV'de en fazla karsinom, ikinci sıklıkla NMCK, PMF'de ise en fazla NMCK saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplam 647 hastada SHM ve sekonder SK saptanmış olup en fazla oranda meme, akciğer, prostat olmak üzere karsinom saptanmış olup bizim çalışmamızla uyumludur. Çalışmamızda PV ve ET tanılı hastalarda PMF'ye kıyasla daha fazla oranda karsinom gözlenmesine rağmen Barbui ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (77). Polverelli ve arkadaşları tarafından 20 merkezli RUX maruziyeti olan MF'li hastalarda SM gelişim riskinin araştırıldığı çalışmada, en fazla %50,6 oranında NMCK saptanmış olup bu açıdan çalışmamızla uyumludur. Polverelli'nin çalışmasında NMCK'lerin arasında ise en fazla SCC vakası saptanmış olup bu açıdan çalışmamızla uyumlu değildir. (78).

Tüm kohortun 67'sinde MPN tanısı aldıktan sonra SK saptanmış olup sekonder SK gelişen hastaların ortanca tanı yaşı, sekonder SK gelişmeyen hastalara göre istatistiksel anlamlı ileri bulunmuştur. Sekonder SK grubunda 65 ve üzeri yaştaki hastaların sıklığı, SK gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Sekonder SK gelişmiş hastaların erkek cinsiyet oranı gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Khanal ve arkadaşları tarafından PV tanılı hastalarda yapılan SM gelişim riskinin araştırıldığı bir çalışmada, erkek cinsiyette ve 60 yaş üzerindeki hastalarda SM sıklığının anlamlı

yüksek olduğu saptanmıştır. Brunner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da ileri yaş ve erkek cinsiyet ile SM gelişme riskinin arttığı saptanmış olup bu iki çalışma da çalışmamız ile uyumludur (85, 86).

Çalışmamızda MPN tanısından sekonder SK gelişimine kadar geçen tahmini süre hasta grupları arasında farklılık göstermedi. Analize SHM dahil edildiği zaman da farklılık gözlenmedi. Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SM'lerin PMF'de ET ve PV'ye kıyasla daha erken ortaya çıktığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup bu durum bizim çalışmamız ile uyumlu değildir. Bu farklılığın nedeni Barbui'nin çalışmasında 647 SM'li hastanın dahil edilmesi, buna karşılık bizim çalışmamızda 99 SM'li hastanın olması olabilir.

Çalışmamızda SK gelişen grupta arteriyel tromboz sıklığı gelişmeyen gruba göre anlamlı yüksek olup saptanmış olup elde ettiğimiz bu sonuç, SHM'nin de dahil edildiği tüm sekonder maligniteleri içeren Barbui ve arkadaşlaro tarafından yapılan çalışma ile uyumlu bulunmuştur (77).

Çalışmamızda triple negatif mutasyon sıklığı, JAK2 V617F, CALR ve MPL mutasyon oranları sekonder SK gelişen grupla gelişmeyen grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu yönü ile Barbui ve arkadaşları ile Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile benzerdir (77,90).

Çalışmamızın önemli amaçlarından biri de PV, ET ve PMF tedavisinde kullanılan sitoredüktif ilaçların SK gelişimine etkisi araştırmaktı. Çalışmamızda sitoredüktif tedavi almadan izlenen hastaların %5,7'inde, monoterapi veya çoklu tedavi olarak HU maruziyeti olan hastaların %7'sinde ve HU monoterapisi alan hastaların %7,8'inde sekonder SK geliştiği gözlendi. HU monoterapisi alan grupta HU monoterapisi almayan gruba (çoklu basamak tedavi alan ya da sitoredüktif tedavi almayan) göre sekonder SK gelişimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Hematolojik maligniteler dahil edildiğinde ise HU monoterapisi ile SM gelişimi arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Barbui ve arkadaşları ile Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda HU ile SHM'lerin de dahil edildiği SM ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bir fark bulmamıştır (77,90). HU maruziyeti olan hastalarda gelişen SK'ların %63,8'i karsinom, %25,9'u NMCK ve %3,4'ü karsinom ve NMCK olarak belirlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Barbui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser spesifik çok değişkenli analizde çoklu veya

monoterapiden bağımsız olarak HU maruziyeti iki kat daha yüksek NMCK riski ile ilişkilendirilmiştir (77). Bu çalışmanın yüksek sayıda malignite gelişen hasta grubunu içermesi çalışmamızdan farklı sonuç çıkması ile ilişkilendirilebilir. Radaelli ve arkadaşlarının ET'li 331 hastada yaptığı çalışmada HU tek ajan olarak kullanıldığında SM riskinin artmadığı saptanmıştır (91). Ancak bizim çalışmamızda HU ile SK ilişkisi PV, ET, PMF gruplarında ayrı olarak bakılmamıştır.

Mevcut çalışmamız ve diğer çalışmlar farklı sonuçlar bildirse de HU, DNA onarımını engelleyen diğer ajanlar gibi mutajenik olma potansiyeline sahiptir. Ayrıca bazal ve skuamoz hücreli karsinomun indüklenmesinde UV radyasyonunu güçlendirdiği için insanlarda kesin bir kanser destekleyicisidir (82). Bu nedenlerle HU uygulaması sırasında hastalar aşırı güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalı ve oral retinoidler gibi kemopreventif ajanlar kullanmalıdır (84).

Çalışmamızda RUX monoterapisi alan hastalarda sekonder SK gelişimi gözlenmemiştir. RUX maruziyeti olmayanların %6,8'inde SK gelişmiştir. Takip süresinin bir döneminde diğer sitoredüktif ilaçlarla birlikte RUX maruziyeti olan 5 hastada (%5,3) SK gelişmiştir, RUX maruziyeti ile SK gelişim sıklığı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak RUX tedavisi alan 5 hastanın hepsinde NMCK geliştiği saptanmış olup kanser alt grup analizinde RUX almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (P=0,009). Barbui ve ark. tarafından yapılan çalışmada RUX'a maruz kalan hastalarda SM riski, maruz kalmayanlara göre neredeyse dört kat daha yüksek olduğu bunun NMCK ile sınırlı olduğu saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda da RUX ile NMCK gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ancak çalışmamızdaki 5 hastanın 5'i de RUX'a ek olarak hayatının bir döneminde HU tedavisi almış olup, 1'i ayrıca anagrelid ve 1'i de lenalidomide maruz kalmıştır. Dolayısı ile RUX ile NMCK gelişme riski arasındaki ilişki bizim çalışmamızda tartışmalıdır. Ayrıca çalışmamızda NMCK saptanan 18 hastanın 17'sinin HU ile tedavi edildiği saptanmıştır. Bu açıdan çalışmamız, Kissova ve arkadaşlarının yaptığı, 172 hastanın 11'inde cilt kanseri saptanan ve bu 11 hastanın hepsinde HU maruziyeti olan çalışma ile uyumludur (92).

Çalışmamızda sitoredüktif tedavi almadan izlenen hastaların %5,7'sinde, HU maruziyeti olan hastaların %7'sinde, RUX alanların %5,3'ünde, anagrelid alanların %4'ünde, IFN bazlı tedavi alanların ise %2,1'inde SK gelişmiştir. IFN alan grupta

IFN almayan gruba kıyasla sekonder SK sıklığında azalma eğilimi saptanmıştır. Daha fazla vaka içeren bir çalışma ile istatistiksel anlamlılığa ulaşılabilir. Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalar sadece IFN alanlar, sadece HU alanlar, IFN ve HU ile kombine veya dönüşümlü tedavi alanlar olarak gruplandırılmıştır. Monoterapide HU ile SK gelişme riski IFN grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Her ilaca da maruz kalan hastalarda ise yalnızca IFN tedavisi alanlara göre anlamlı risk artışı saptanmıştır (93). Hansen ve arkadaşları HU'nin cilt ve diğer hematolojik olmayan malignite sıklığını IFN'a kıyasla artırdığını, IFN alan yalnızca 1 hastada cilt kanseri geliştiğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda da IFN alan hiçbir hastada NMCK gelişmemiştir. Bu yönüyle de çalışmamız Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Bu veriler göz önüne alındığında IFN'nin MPN'li hastayı SK gelişime karşı koruduğu hipotezi öne sürülebilir. IFN çeşitli bağışıklık hücrelerini (örn. dendritik hücreler, NK hücreleri, sitotoksik T hücreleri) uyaran, immün hücrelerin etkinliğini artıran bir ajandır. IFN-a2'nin kronik enflamasyonu azaltma ve klonal evrimi bozma potansiyeline sahip olması nedeni ile erkenden tedaviye başlanabileceği ve böylece moleküler remisyonları indükleyerek trombohemorajik komplikasyonları, miyelofibrotik veya lösemik dönüşümü, SM gelişimini azaltabileceğine yönelik literatür mevcuttur (48,94).

Çalışmamızda sekonder SK gelişimini araştırılırken MPN tanısı öncesi gelişmiş SK'lerin de olduğunu gözlemledik ve 23'ü karsinom, 1'i NMCK ve 1'i de sarkom olmak üzere toplamda 25 hastada MPN öncesi hematolojik olmayan malignite tespit ettik. Petterson ve arkadaşlarının İsveç ve Norveç'te yaptığı, MPN'lerde tedavinin malignite gelişimi üzerindeki etkisini elimine edebilmek için MPN tanısından önce gelişmiş maligniteleri araştırdığı bir çalışmada, genel popülasyona göre başta malign melanom olmak üzere prostat ve hematolojik malignitelerin sıklığının arttığı tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise MPN öncesi hiçbir hastada malign melanom saptanmamıştır, en yüksek %24 oranında (n=6) mesane kanseri saptanmıştır. MPN gelişimi ile ilgili şimdiye kadar tanımlanan en güçlü germline risk faktörleri, JAK2 46/1 haplotip ve TERT varlığıdır. JAK2 46/1 haplotipinin hematopoietik kök hücrelerde reaktif oksijen türlerinin birikimine neden olduğu, TERT geninin ise telomeraz kompleksinin ters transkriptazını kodladığı ve anormal telomeraz aktivitesinin birçok kanserin gelişiminde rol oynadığı

bilinmektedir. En yaygın incelenen tek nükleotid polimorfizm varyantları, hem hematolojik hem de solid kanser riski ile ilişkili olan rs2736100 ve rs2736098'dir. rs2736098 mesane ve akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilirken; rs2736100 artan tiroid, mesane ve akciğer kanseri, glioma ve MPN riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda MPN tanısı öncesinde en sık mesane karsinomu gelişmiş olup TERT genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkisini doğrulayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (45, 46, 48-50).

Çalışmamızda MPN'de OS, SM gelişen hasta grubunda gelişmeyenlere göre anlamlı düşük saptanmış olup Zhang ve arkadaşlarının 1060 hastada yaptığı ve toplamda 57 SM saptanan çalışmanın sağkalım analiz verileriyle uyumludur (90). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında PMF'de PV ve ET'ye göre OS'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (90). Çalışmamızda PMF'de PV ve ET'ye göre OS azalmış olup bu sonuç Brunner ve arkadaşları ile Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile paraleldir (86,90).

Hasta grubumuzda SHM hariç tutulduğunda MPN tanısı sonrasında sekonder SK gelişen hastalarda OS, gelişmeyen gruba göre anlamlı farklılık göstermedi. Ancak alt grup analizinde PV'de sekonder SK gelişen grupta OS anlamlı kısa saptanırken ET ve PMF'de OS'de azalma saptanmamıştır. MPN öncesi ve sonrasında solid malignite gelişen hastalarda OS'de gelişmeyen gruba göre anlamlı azalma saptanırken, alt grup analizinde PV'de anlamlı azalma, ET'de azalma eğilimi saptandı. Çalışmamızın özgünlüğü literatürde MPN sonrasında sekonder SK ile OS ilişkisini inceleyen ilk çalışma olmasıdır. Alt grup analizindeki farklılıklar daha yüksek hasta sayısını içeren çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

Çalışmamızda MPN tanısından sekonder SK gelişimine kadar geçen ortalama süre açısından PV, ET ve PMF grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. SHM dahil edildiğinde de farklılık gözlenmedi. Verilerimizden farklı olarak Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise SM gelişene kadar geçen ortalama süre ET'li hastalarda 5 yıl saptanmış olup bu süre diğer tanı gruplarına göre daha kısa saptanmıştır (90).

Çalışmamızın güçlü yönleri literatürdeki bazı diğer çalışmalara göre (91, 92) daha geniş bir hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmesi, yalnızca bir hastalık grubu üzerinde değil PV, ET ve PMF'yi içermesi, çok merkezli olmasıdır.

Çalışmamızın bazı zayıf noktaları da bulunmaktadır. Birincisi kohortumuz ile kıyaslayabileceğimiz kümülatif insidansı içeren kanser veri tabanının olmamasıdır. Çalışmamızda 1995-2022 yılları arasında iki merkeze de başvurmuş, takibe alınmış hastalar bulunmakta olup bu süreçte ülkemizdeki kümülatif kanser insidansı ile çalışmamızdaki sonuçları kıyaslayamamaktayız. HU ile monoterapi alan hastalarla, HU monoterapisi almayan hastaları karşılaştırdığımızda HU monoterapisi ile SK sıklığında anlamlı artış tespit etmiştir. Ancak RUX ve anagrelid monoterapisi alan hasta sayımızın az olması anlamlı sonuç elde edememizin nedeni olabilir. Çalışmamızda IFN ile SK gelişme sıklığında azalma eğilimi saptanmıştır. Ancak hasta sayımızın az olması anlamlı sonuç elde edememizin nedeni olabilir. Daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalarla verimiz konfirme edilmelidir. Ayrıca çalışmamızda SK gelişen ve gelişmeyen gruplarda sigara ve kronik enflamatuar durumlar göz önünde bulundurulmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamız geniş hasta popülasyonu içermesi ve istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmesiyle literatüre katkıda bulunmuştur. MPN hasta grubunda 65 yaş üzerinde olan ya da erkek cinsiyetteki hastalarda malignite taranması daha fazla önem teşkil etmektedir. Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan çalışmalar birleştiğinde, MPN'li hastalarda sekonder SK'lerin yüksek prevalansının sitoredüktif tedavi seçimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. MPN hastalarında SK sıklığının yalnızca kronik inflamatuvar durum ya da MPN hastalarında olan kansere yatkınlıkla açıklanamayacağını öne sürebiliriz. MPN'nin hastaları SM gelişimine yatkın hale getirip getiremeyeceğini, HU'nun ya da RUX'un MPN'lerde artmış sekonder SK gelişim riski ve IFN'nin potansiyel kanser koruyucu etkisini daha ayrıntılı olarak araştırmak, MPN'lerde sekonder SK'lerin ortaya çıkmasına neden olan faktörleri aydınlatmak için daha fazla retrospektif ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1.Grinfeld, Jacob, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. New England Journal of Medicine, 2018, 379.15: 1416-1430.

2.Barbui, Tiziano; Finazzi, Guido; Falanga, Anna. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013, 122.13: 2176-2184.

3.Frederiksen, Henrik, et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011, 118.25: 6515-6520.

4. Landtblom, Anna Ravn, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. Leukemia, 2018, 32.10: 2203-2210.

5. Susini MC, Masala G, Antonioli E, et al. Risk of second cancers in chronic myeloproliferative neoplasms. Blood 2012; 119: 3861–862.

6.Caponetti, Gabriel C.; Bagg, Adam. Genetic studies in the evaluation of myeloproliferative neoplasms. In: Seminars in Hematology. WB Saunders, 2019. p. 7-14.

7.Titmarsh, Glen J., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. American Journal of Hematology, 2014, 89.6: 581-587

8.Srour, Samer A., et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. British journal of haematology, 2016, 174.3: 382-396.

9.Mehta, Jyotsna, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leukemia & lymphoma, 2014, 55.3: 595-600.

10.Hinds, David A., et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016, 128.8: 1121-1128.

11.Vainchenker, William; Kralovics, Robert. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017, 129.6: 667-679.

12.Goldman, Lee; Schafer, Andrew I. Goldman's cecil medicine E-book. Elsevier Health Sciences, 2011.

13.Tefferi, Ayalew, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia, 2013, 27.9: 1874-1881.

14.Barbui, Tiziano, 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.

15.Zmajkovic, Jakub, et al. A gain-of-function mutation in EPO in familial erythrocytosis. New England Journal of Medicine, 2018, 378.10: 924-930.

16.Passamonti, Francesco, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization–defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working

Group on Myelofibrosis Research and Treatment. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012, 120.6: 1197-1201.

17.Rumi, Elisa; Cazzola, Mario. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017, 129.6: 680-692.

18.Barbui, Tiziano, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012, 120.26: 5128-5133.

19.Barbui, Tiziano, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood, 2015, 126.23: 4055.

20.Guglıelmelli, Paola, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36.4: 310-318.

21.Tefferi, A, Barbui, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis risk stratification and management. Am J Hematol. 2019; 94:133-143.

22.McMullin, Mary Frances, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. British journal of haematology, 2019, 184.2: 176-191.

23.Chu, Derek K., et al. Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: a systematic review. Annals of Internal Medicine, 2017, 167.3: 170-180.

24.McMullin, Mary FF, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. British journal of haematology, 2019, 184.2: 161.

25.Gisslinger, Heinz, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013, 121.10: 1720-1728.

26.Samuelson, Bethany; Chai-Adisaksopha, Chatree; Garcıa, David. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2015, 40: 474-479.

27.MarchiolI, Roberto, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med, 2013, 368: 22-33.

28.Squizzato, Alessandro, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Cochrane database of Systematic reviews, 2013, 4.J Haematol. 2019;184:161-175.

29.Finazzi, Guido, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. Blood, 2005, 105.7: 2664-2670.

30.Mesa, Ruben A., et al. NCCN guidelines insights: myeloproliferative neoplasms, version 2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017, 15.10: 1193-1207.

31.Vannucchi, Alessandro M.; Harrison, Claire N. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017, 129.6: 693-703.

32.Vannucchi, Alessandro M., et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. New England Journal of Medicine, 2015, 372.5: 426-435.
33.Kröger, Nicolaus, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015, 125.21: 3347-3350.
34.Palandri, Francesca; SABATTINI, Elena; MAFFIOLI, Margherita. Treating early-stage myelofibrosis. Annals of Hematology, 2019, 98.2: 241-253.
35.Tefferi, Ayalew. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology, 2018, 93.12: 1551-1560.
36.Verstovsek, Srdan, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. New England Journal of Medicine, 2012, 366.9: 799-807.
37.Harrison, Claire, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. New England Journal of Medicine, 2012, 366.9: 787-798.
38.Abdulkarim, Khadija, et al. AML transformation in 56 patients with Ph− MPD in two well defined populations. European journal of haematology, 2009, 82.2: 106-111.
39.Vannucchi, Alessandro M., et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome–negative myeloproliferative neoplasms. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2009, 18.7: 2068-2073.
40. Rumi, Elisa, et al. Increased risk of lymphoid neoplasm in patients with myeloproliferative neoplasm: a study of 1,915 patients. haematologica, 2011, 96.3: 454.
41.Cumbo, Cosimo, et al. Second Cancer Onset in Myeloproliferative Neoplasms: What, When, Why? International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23.6: 3177.
42.Bao, Erik L., et al. Inherited myeloproliferative neoplasm risk affects haematopoietic stem cells. Nature, 2020, 586.7831: 769-775.
43.Rumi, Elisa; Cazzola, Mario. Advances in understanding the pathogenesis of familial myeloproliferative neoplasms. British journal of haematology, 2017, 178.5: 689-698.
44.Jones, Amy V.; Cross, Nicholas CP. Inherited predisposition to myeloproliferative neoplasms. Therapeutic advances in hematology, 2013, 4.4: 237-253.
45.Li, Hui, et al. The TERT rs2736100 polymorphism increases cancer risk: A meta-analysis. Oncotarget, 2017, 8.24: 38693.
46.Trifa, Adrian P., et al. TERT rs2736100 A> C SNP and JAK 2 46/1 haplotype significantly contribute to the occurrence of JAK 2 V617F and CALR mutated myeloproliferative neoplasms–a multicentric study on 529 patients. British Journal of Haematology, 2016, 174.2: 218-226.
47.Jones, Amy V., et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. Nature genetics, 2009, 41.4: 446-449.
48.Hasselbalch, Hans Carl. Perspectives on the increased risk of second cancer in patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. European Journal of Haematology, 2015, 94.2: 96-98.

49.Blasco, Maria A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. Nature Reviews Genetics, 2005, 6.8: 611-622.
50.Oddsson, A., et al. The germline sequence variant rs2736100_C in TERT associates with myeloproliferative neoplasms. Leukemia, 2014, 28.6: 1371-1374.
51.Tapper, William, et al. Genetic variation at MECOM, TERT, JAK2 and HBS1L-MYB predisposes to myeloproliferative neoplasms. Nature communications, 2015, 6.1: 6691.
52.Bao, Erik L., et al. Inherited myeloproliferative neoplasm risk affects haematopoietic stem cells. Nature, 2020, 586.7831: 769-775.
53.Wang, Linghua, et al. Whole-exome sequencing of polycythemia vera revealed novel driver genes and somatic mutation shared by T cells and granulocytes. Leukemia, 2014, 28.4: 935-938.
54.Mbita, Zukile, et al. De-regulation of the RBBP6 isoform 3/DWNN in human cancers. Molecular and cellular biochemistry, 2012, 362: 249-262.
55.Stolarova, Lenka, et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. Cells, 2020, 9.12: 2675.
56.Arber, Daniel A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016, 127.20: 2391-2405.
57.Crysandt, Martina, et al. Germ line predisposition to myeloid malignancies appearing in adulthood. Expert Review of Hematology, 2018, 11.8: 625-636.
58.Quesada, Andrés E., et al. DDX41 mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, TP53 mutations and high-risk disease. American journal of hematology, 2019, 94.7: 757-766.
59.Goyal, Tanu, et al. Clinical and pathologic spectrum of DDX41-mutated hematolymphoid neoplasms. American Journal of Clinical Pathology, 2021, 156.5: 829-838.
60.Geyer, Julia T. Myeloid neoplasms with germline predisposition. Pathobiology, 2019, 86.1: 53-61.
61.Wlodarskı, Marcin W.; Collin, Matthew; Horwitz, Marshall S. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. In: Seminars in hematology. WB Saunders, 2017. p. 81-86.
62.Collin, Matthew; Dickinson, Rachel; Bigley, Venetia. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. British journal of haematology, 2015, 169.2: 173-187.
63.Rütsche, Cyrill V., et al. A patient with a germline GATA2 mutation and primary myelofibrosis. Blood advances, 2021, 5.3: 791.
64.Hasselbalch, Hans Carl. 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.
65.Balkwıll, Fran; Mantovanı, Alberto. Inflammation and cancer: back to Virchow? The lancet, 2001, 357.9255: 539-545.
66.Mantovanı, Alberto; Garlanda, Cecilia; Allavena, Paola. Molecular pathways and targets in cancer-related inflammation. Annals of medicine, 2010, 42.3: 161-170.
67.Cook, Elina K.; Luo, Michael; Rauh, Michael J. Clonal hematopoiesis and inflammation: Partners in leukemogenesis and comorbidity. Experimental hematology, 2020, 83: 85-94.

68.Mayle, Allison, et al. Dnmt3a loss predisposes murine hematopoietic stem cells to malignant transformation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015, 125.4: 629-638.
69.Moran-Crusio, Kelly, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. Cancer cell, 2011, 20.1: 11-24.
70.Wada, Junji, et al. The contribution of vascular endothelial growth factor to the induction of regulatory T-cells in malignant effusions. Anticancer research, 2009, 29.3: 881-888.
71.Dong, Mei; Blobe, Gerard C. Role of transforming growth factor-β in hematologic malignancies. Blood, 2006, 107.12: 4589-4596.
72.Hasselbalch, Hans Carl. A new era for IFN-α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Expert review of hematology, 2011, 4.6: 637-655.
73.Malato, Alessandra, et al. Drug-related cutaneous adverse events in philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: A literature review. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21.11: 3900.
74.Sterkers, Yvon, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1998, 91.2: 616-622.
75.Finazzi, Guido, et al. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. British journal of haematology, 2000, 110.3: 577-583.
76.Murphy, Scott. Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). Thrombosis and haemostasis, 1997, 78.07: 622-626.
77. Barbui, Tiziano, et al. Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study. Leukemia, 2019, 33.8: 1996-2005.
78.Polverelli, Nicola, et al. Second primary malignancy in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. British journal of haematology, 2021, 193.2: 356-368.
79.Sekhri, Rohit, et al. Ruxolitinib-treated polycythemia vera patients and their risk of secondary malignancies. Annals of Hematology, 2021, 100: 2707-2716.
80.Thomas, John W., et al. Risk of mortality and second malignancies in primary myelofibrosis before and after ruxolitinib approval. Leukemia Research, 2022, 112: 106770.
81. Porpaczy, Edit, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018, 132.7: 694-706.
82.Spivak, Jerry L.; Hasselbalch, Hans. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. Expert review of anticancer therapy, 2011, 11.3: 403-414.
83. Erıxon, Klaus; Ahnström, Gunnar. Single-strand breaks in DNA during repair of UV-induced damage in normal human and xeroderma pigmentosum cells as determined by alkaline DNA unwinding and hydroxylapatite chromatography: Effects of hydroxyurea, 5-fluorodeoxyuridine and 1-

β-d-arabinofuranosylcytosine on the kinetics of repair. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 1979, 59.2: 257-271.

84. Gavını, Divya R., et al. Non-melanoma skin cancers in patients on hydroxyurea for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: A systematic review. Cureus, 2021, 13.8.

85. Khanal, Nabin, et al. Risk of second primary malignancies and survival of adult patients with polycythemia vera: A United States population-based retrospective study. Leukemia & lymphoma, 2016, 57.1: 129-133.

86. Brunner, Andrew M., et al. A population-based analysis of second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms in the SEER database. Leukemia & lymphoma, 2016, 57.5: 1197-1200.

87. Brabrand, Mette; Frederiksen, Henrik. Risks of solid and lymphoid malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: clinical implications. Cancers, 2020, 12.10: 3061.

88. Berk, P. D., et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. In: Seminars in hematology. 1986. p. 132-143.

89. Abbattista, Maria; Capecchi, Marco; Martinelli, Ida. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2020, 135.5: 326-334.

90. Zhang, Yuhui, et al. Incidence and risk factors for second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms. Cancer Medicine, 2023.

91. Radaelli, Franca, et al. Second malignancies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective analysis of 331 patients with long-term follow-up from a single institution. Hematology, 2008, 13.4: 195-202.

92. Kissova, Jarmila, et al. Second malignancies in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms–single-center experience. Anticancer research, 2014, 34.5: 2489-2496.

93.Hansen, Iben Onsberg; Sørensen, Anders Lindholm; Hasselbalch, Hans Carl. Second Malignancies İn Hydroxyurea And İnterferon-Treated Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. European Journal Of Haematology, 2017, 98.1: 75-84.

94. Hasselbalch, Hans Carl. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012, 119.14: 3219-3225.

95.Pettersson, Helna, et al. Increased incidence of another cancer in myeloproliferative neoplasms patients at the time of diagnosis. European journal of haematology, 2015, 94.2: 152-156.