

HOD

Hematolojik Onkoloji Derneği

www.hod.org.tr

4. HEMATOLOJİK ONKOLOJİ KONGRESİ

16-17 EYLÜL 2017

Elexus Hotel

K.K.T.C.



Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler:

WHO Sınıflaması Yeniden

Prof. Dr. Mine Hekimgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler (KMPN)

- ≥ 1 myeloid hücre serisinin (eritroid, granulositik, megakaryositik) proliferasyonu ile karakterli klonal hematopoetik hastalıklar
- Başlangıçta kemik iliğindeki proliferasyon efektif ve neoplastik hücrelerde matürasyon var → matür granulositler, kırmızı kan hücreleri ve/veya trombositlerde artış
- Splenomegali ve hepatomegali – fazla yapılan kan hücrelerinin sekestrasyonu ve/veya ekstramedüller hematopoez
- İlerleyen hastalıkla;
 - Myelofibrozise bağlı kemik iliği yetmezliği
 - İneffektif hematopoez
 - Blastik faza transformasyon (periferik kan ya da kemik iliğinde $\geq 20\%$ blast)

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

¹Department of Pathology, Stanford University, Stanford, CA; ²Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ³Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Institute of Pathology, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; ⁶Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁷Comprehensive Cancer Center, James Cancer Hospital and Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH; ⁸Department of Molecular Medicine, University of Pavia, and Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁹Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL

The **World Health Organization (WHO)** classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues was last updated in 2008. Since then, there have been numerous advances in the identification of **unique biomarkers** associated with some myeloid neoplasms and acute leukemias, largely derived from **gene expression analysis** and **next-generation sequencing** that can significantly improve the **diagnostic criteria** as well as

the **prognostic relevance** of entities currently included in the WHO classification and that also suggest **new entities** that should be added. Therefore, there is a clear need for a revision to the current classification. The revisions to the categories of myeloid neoplasms and acute leukemia will be published in a monograph in 2016 and reflect **a consensus of opinion of hematopathologists, hematologists, oncologists, and geneticists.**

The 2016 edition represents **a revision of the prior classification rather than an entirely new classification and attempts to incorporate new clinical, prognostic, morphologic, immunophenotypic, and genetic data** that have emerged since the last edition. The major changes in the classification and their rationale are presented here. (*Blood*. 2016; 127(20):2391-2405)

2016 DSÖ Sınıflaması Revizyonu: Myeloid Neoplazmlar ve Akut Lösemiler

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺
 Chronic neutrophilic leukemia (CNL)
 Polycythemia vera (PV)
 Primary myelofibrosis (PMF)
 PMF, prefibrotic/early stage
 PMF, overt fibrotic stage
 Essential thrombocythemia (ET)
 Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)
 MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of

PDGFRA, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2

Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*⁺

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)

MDS/MPN, unclassifiable

Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS with single lineage dysplasia

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

 MDS-RS and single lineage dysplasia

 MDS-RS and multilineage dysplasia

MDS with multilineage dysplasia

MDS with excess blasts

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable

Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

Myeloid neoplasms with germ line predisposition

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

 AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

 AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

 APL with *PML-RARA*

 AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

 AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

 AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

 AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

 AML with mutated *NPM1*

 AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

 AML with minimal differentiation

 AML without maturation

 AML with maturation

 Acute myelomonocytic leukemia

 Acute monoblastic/monocytic leukemia

 Pure erythroid leukemia

 Acute megakaryoblastic leukemia

 Acute basophilic leukemia

 Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

 Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

 Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

MPAL with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

MPAL, B/myeloid, NOS

MPAL, T/myeloid, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

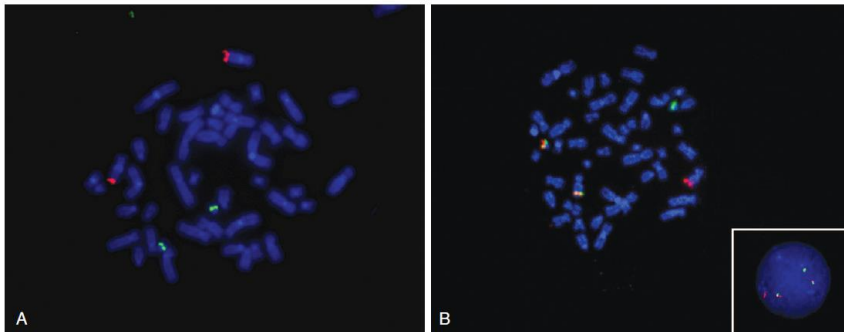
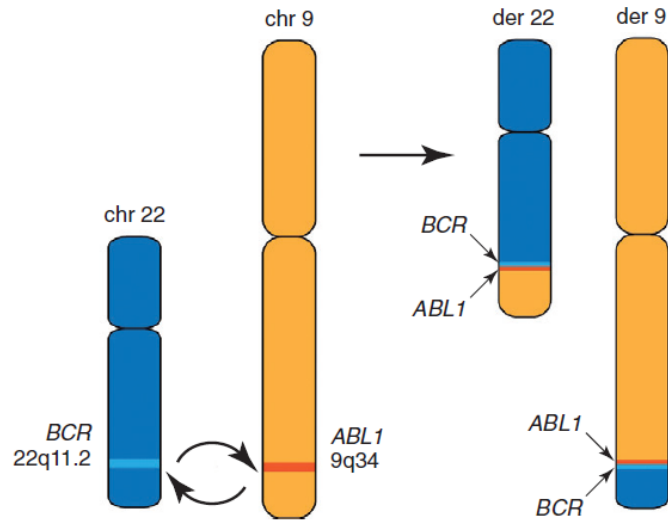
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Kronik Myeloid Lösemi (KML)

- ***BCR-ABL1*** füzyon geni ile ilişkili hematopoetik kök hücre neoplazmi
- Morfolojik olarak normal ve olağan matürasyon gösteren granulositik elemanlarla karakterli nötrofilik lökositoz
- Akut lösemiyle sonlanan progresif blast artışıyla seyreden genetik instabilite ile karakterli klinik gidiş

Philadelphia Kromozomu

Philadelphia Chromosome
t(9;22)(q34;q11.2)



t(9;22)(q34;q11.2), dual renk ve dual füzyon problemleriyle

Kronik Myeloid Lösemi (KML), *BCR-ABL1* Pozitif

PERİFERİK KAN BULGULARI

- Lökositoz
- Trombositler normal ya da artmış
- Sıklıkla anemi
- Matürasyon gösteren granulosit spektrumu; “myelosit yığılması”
- Blastlar genellikle beyaz kan hücrelerinin <%2’si
- Absolü bazofili
- Belirgin displazi Φ

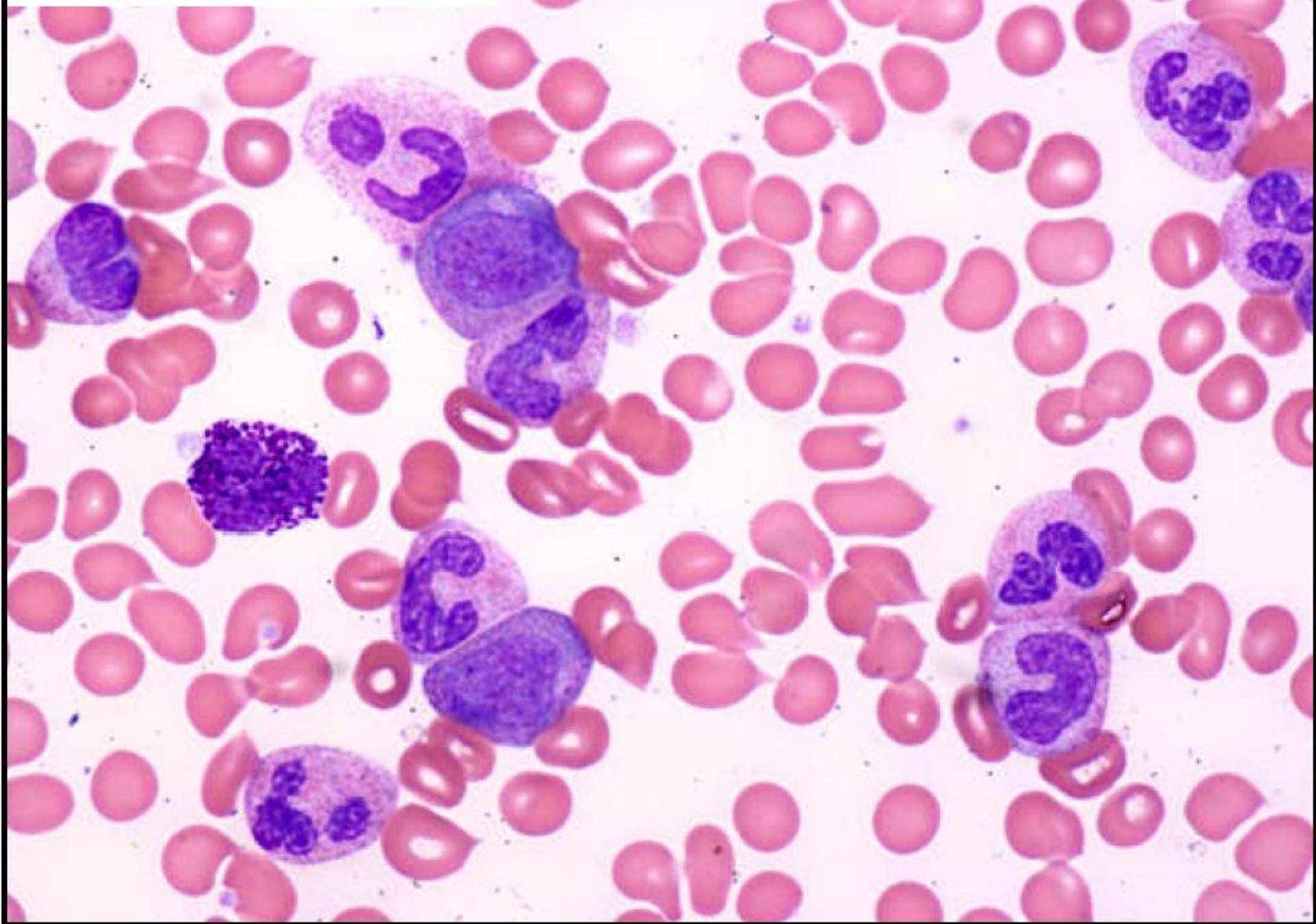
KEMİK İLİĞİ BULGULARI

- Hipersellülarite
- Myeloid : erythroid seri oranında belirgin artış
- Blastlar <%10, genellikle <%5
- Megakaryositler sayıca normal ya da artmış, ancak “bodur” morfolojide
- Retikülin fibrilleri normal ya da orta derecede artmış

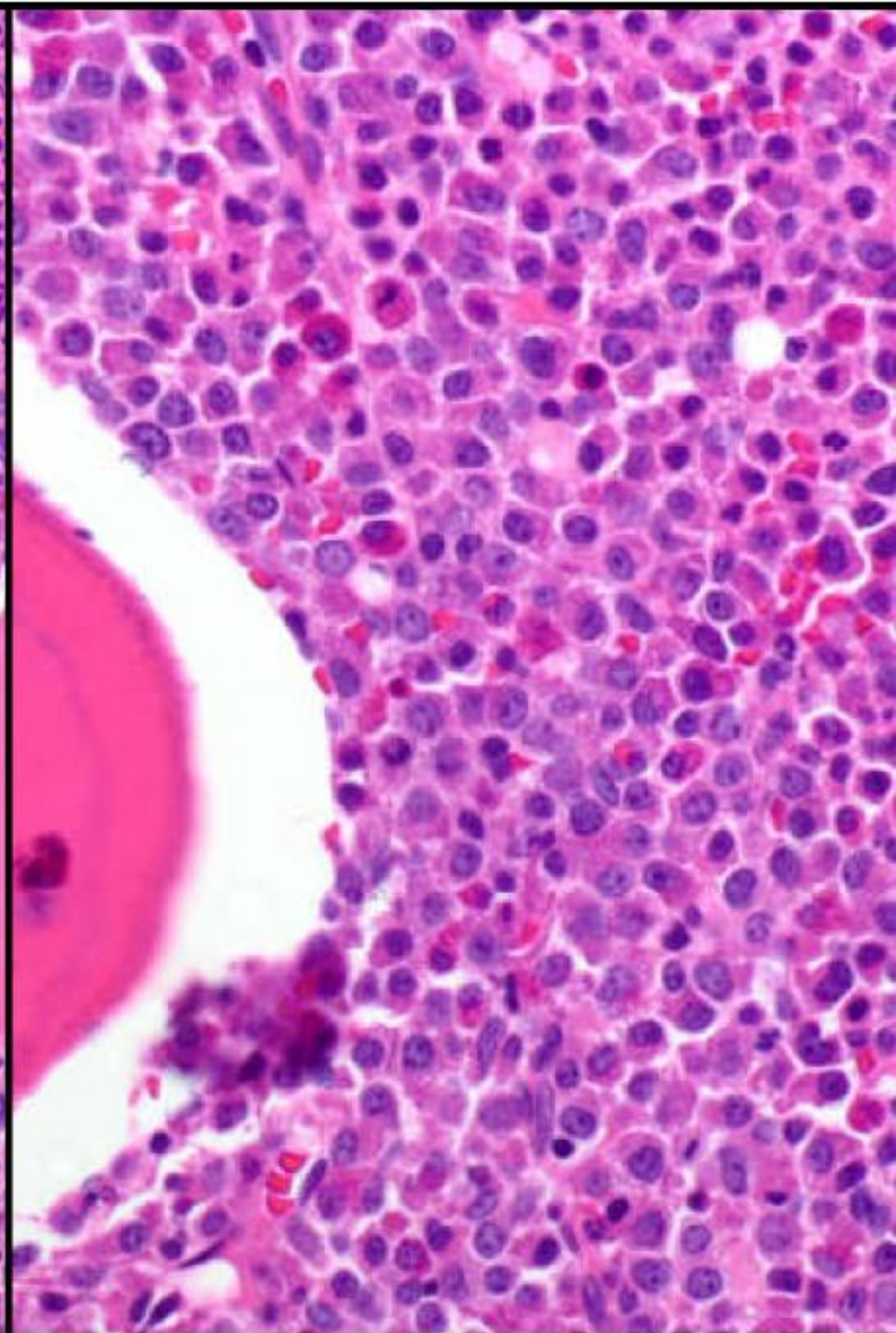
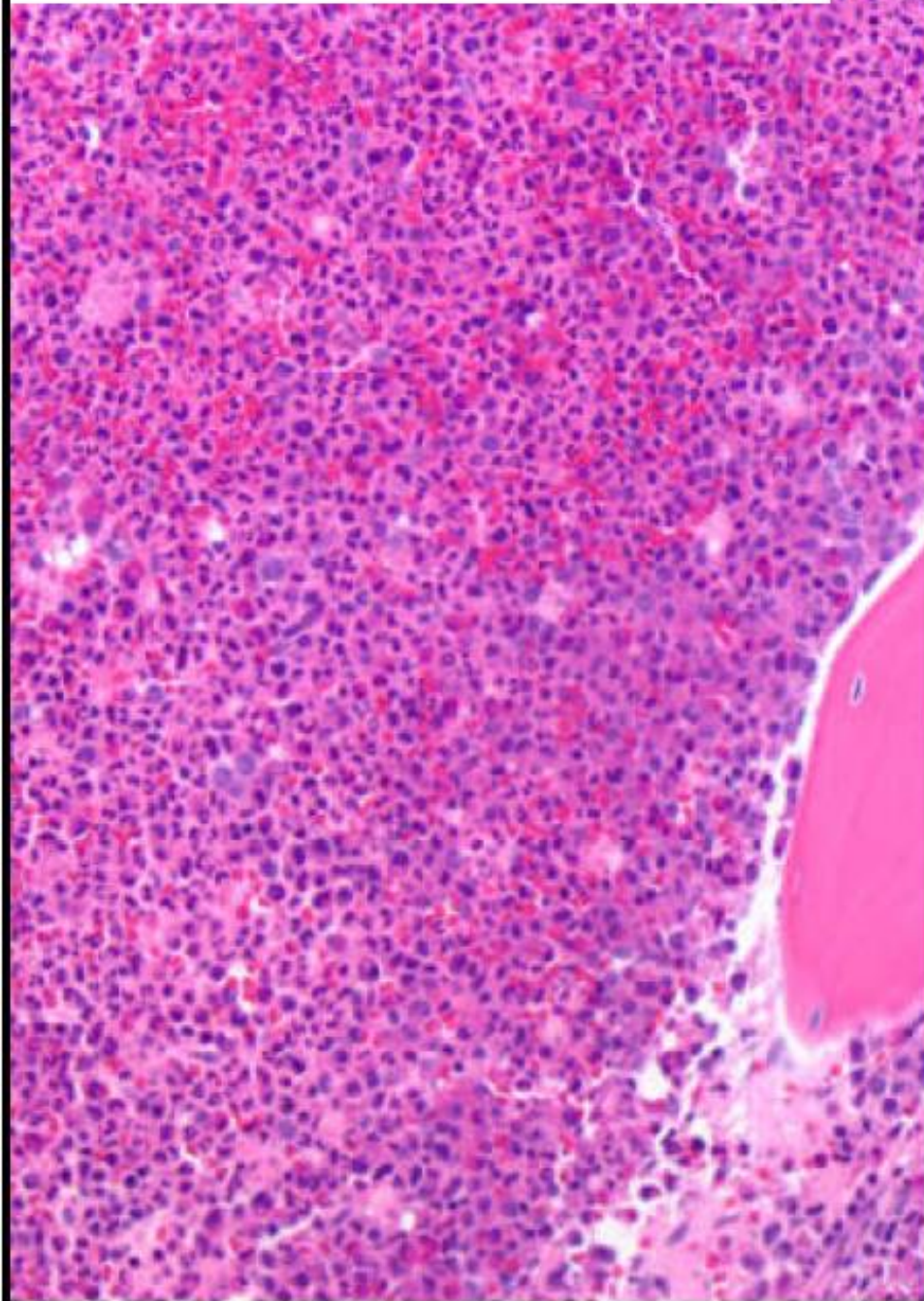
GENETİK

- 100%’ünde Philadelphia kromozomu ya da *BCR-ABL1* füzyon geni

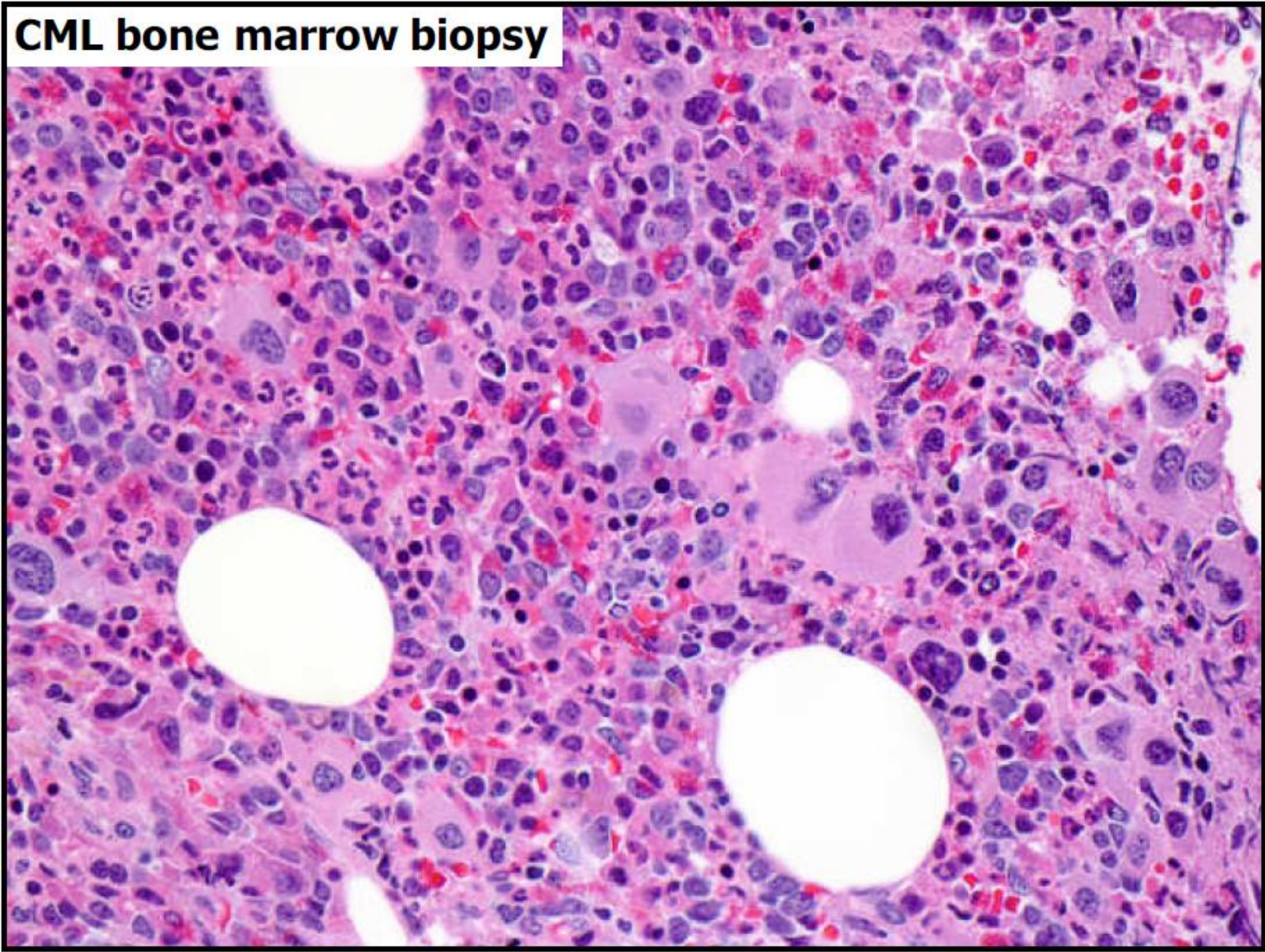
CML peripheral blood



CML bone marrow biopsy



CML bone marrow biopsy



KML Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Evre Tanımları

DSÖ 2008

• Hızlanmış Evre

- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması
- Çevresel kandaki bazofillerin \geq % 20 olması
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni $<100 \times 10^9/L$ veya tedaviye yanıtız kalıcı trombositoz $>100 \times 10^9/L$
- Tedaviye yanıtız ve giderek artan splenomegali ve lökosit sayısı
- Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

• Blastik Evre

- Periferik (çevre) kan lökositlerinin veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin \geq %20'sinin blast olması
- Kemik iliği dışı (ekstramedüller) blastik proliferasyon
- Kİ biyopsisinde gruplar halinde blastlar olması

DSÖ 2016

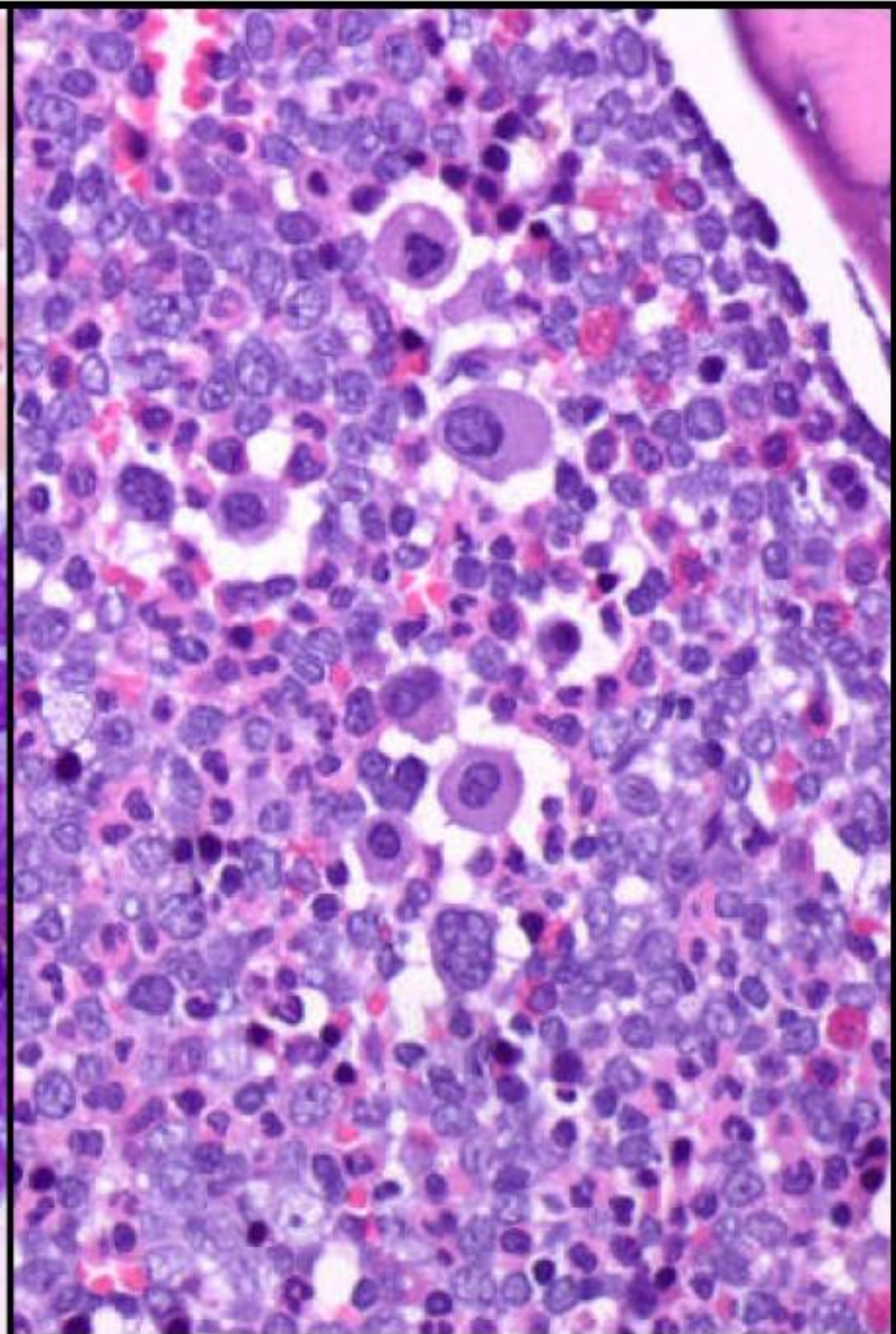
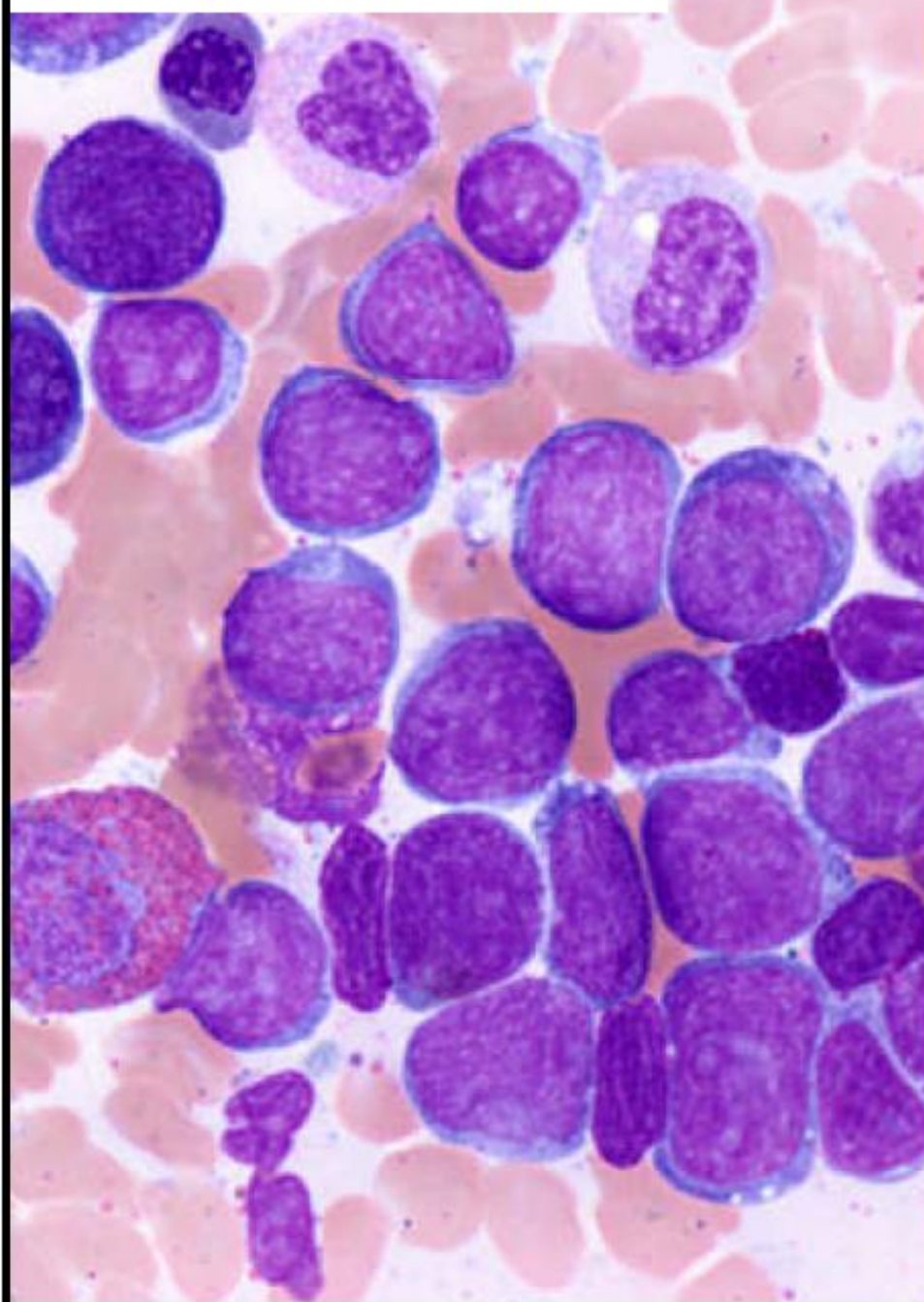
• Hızlanmış Evre

- Tedaviye yanıtız ve ısrarcı veya giderek artan lökosit sayısı ($>10 \times 10^9/L$)
- Tedaviye yanıtız ve ısrarcı veya giderek artan splenomegali
- Tedaviye yanıtız kalıcı trombositoz ($>100 \times 10^9/L$)
- Tedavi ile ilişkisiz kalıcı trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$)
- Çevresel kanda \geq % 20 bazofil
- Çevresel kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması
- Tanı sırasında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması – major yolak anomalileri (ikincil Ph, trizomi 8, izokromozom 17q, trizomi 19), kompleks karyotip, 3q26.2 anormallikleri
- Takipte Ph+ hücrelerde sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

• Provizyonel TKİ yanıt kriterleri

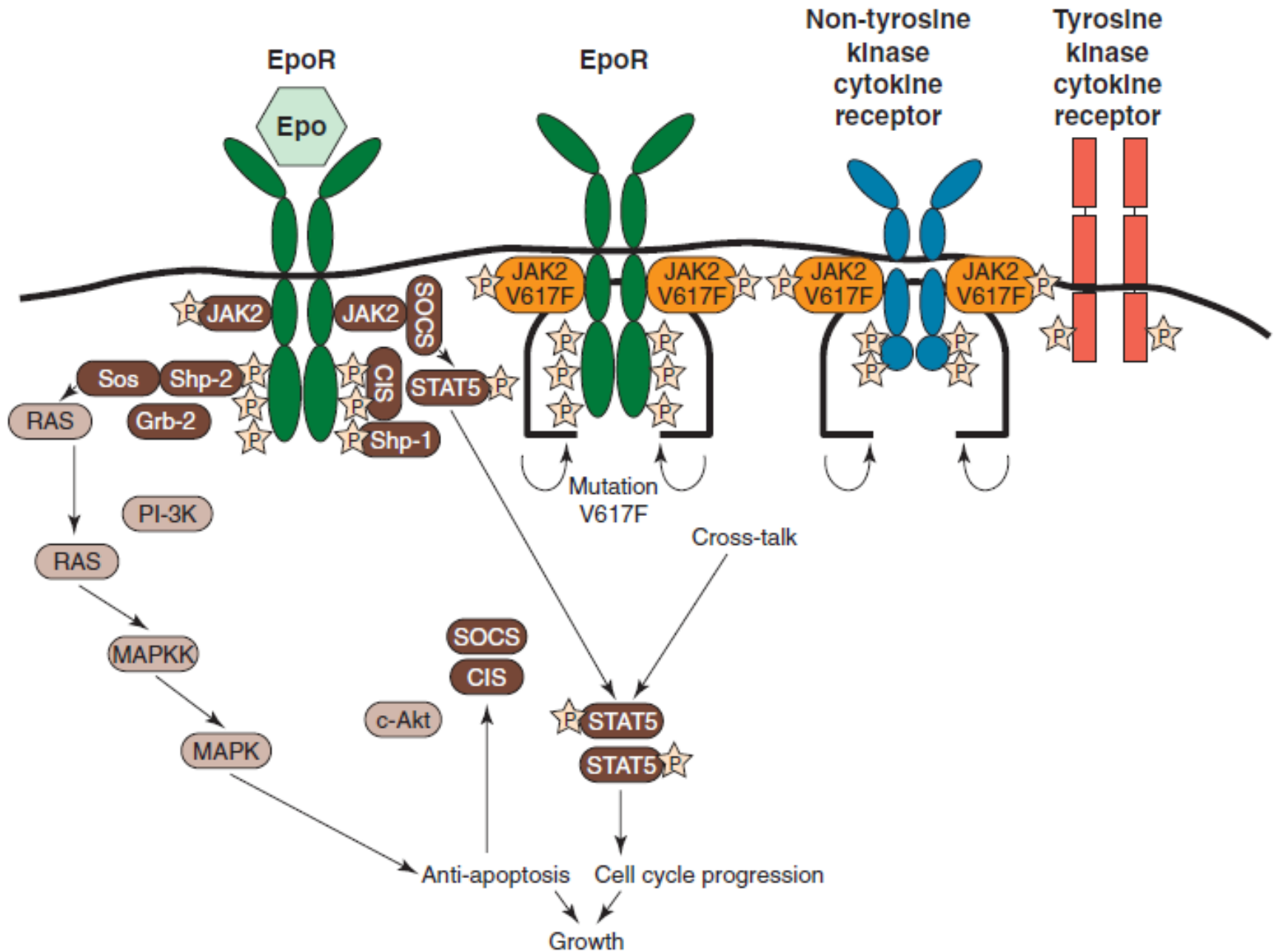
- İlk TKİ'ye hematolojik rezistans (ya da tam hematolojik yanıt alınamaması) veya
- Ardışık iki TKİ'ye hematolojik, sitogenetik ya da moleküler rezistans bulgusu veya
- TKİ tedavisi sırasında BCR-ABL1'de ≥ 2 mutasyon

CML in blast crisis

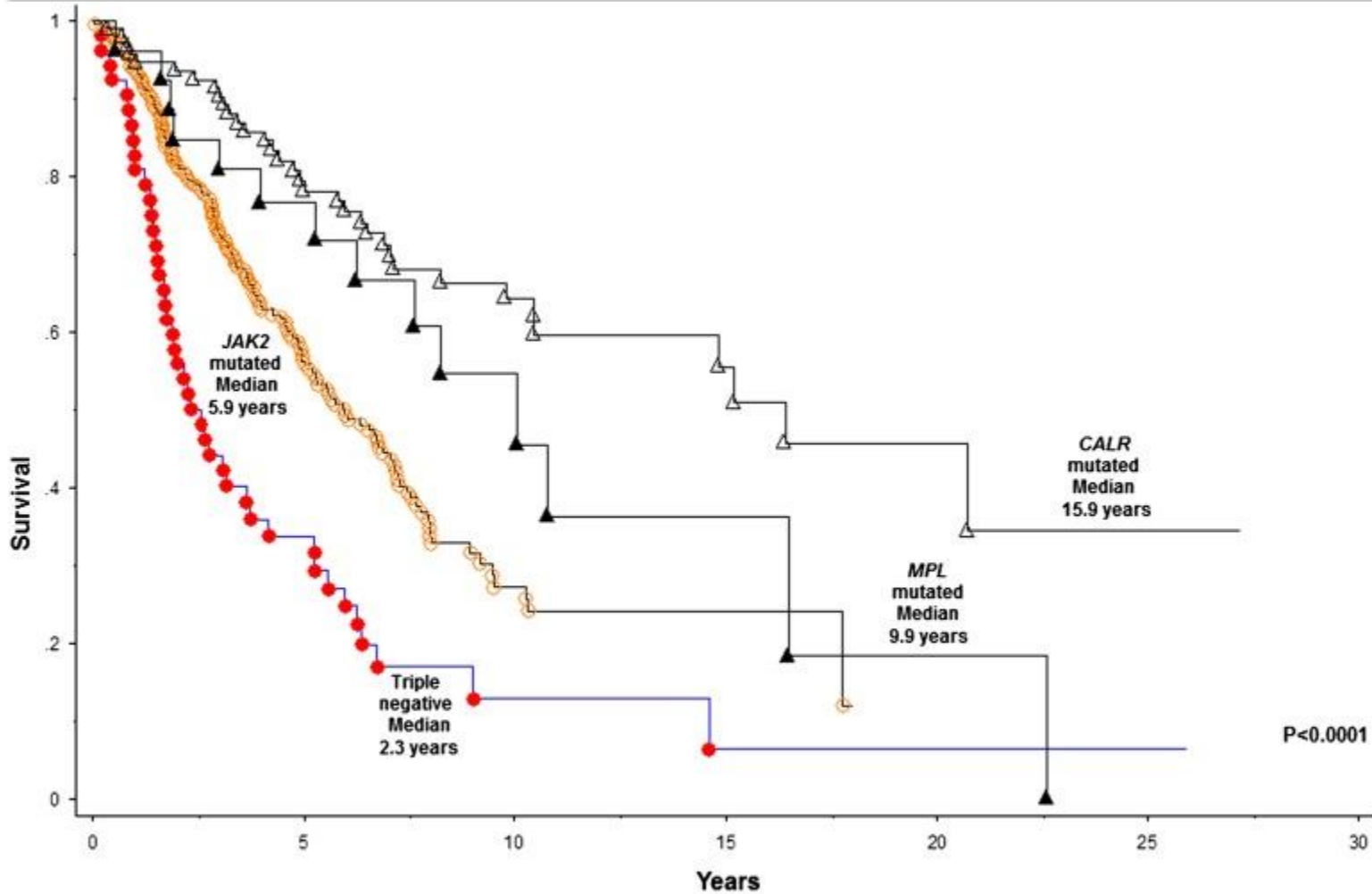


Ph(-) Myeloproliferatif Neoplaziler: Sık Görülen Gen Mutasyonları

Gen	Kromozom yerleşimi	PV	ET	PMF	Patogenetik Katkısı
JAK2 (Janus kinase 2) JAK2V617F ekson 14 mutasyonu	9p24	%96	%55	%65	Anormal myeloproliferasyon ve progenitör hücre büyüme faktör hipersensitivitesi
JAK2 ekson 12 mutasyonu	9p24	%3-5			Eritroid myeloproliferasyon
CALR (Calreticulin) Exon 9 delesyonları ve insersiyonları	19p13.2		%20	%25	Wild tip CALR çoğu ER'da yerleşim gösteren multifonksiyonel bir Ca ²⁺ bağlayıcı proteine eşlik eder
MPL (Myeloproliferative leukemia virus oncogene) MPN-ilişkili ekson 10 'u tutan MPL mutasyonları	1p34		%3	%10	Primer olarak megakaryositik myeloproliferasyon
Triple negatif			%10-15	%10-15	AJH 2016;91(12):1262-1271 Blood 2016;127(20):2391-2405



PMF'li 428 hastanın mutasyon durumlarına göre survivlerinin kıyaslaması



Number at risk

92	61	30	13
26	16	6	3
258	99	18	3
52	15	2	1

Ph(-) Myeloproliferatif Neoplaziler: JAK, MPL, CALR dışı Mutasyonlar

- **PMF**: Tanı sırasında hastaların %50'sinde
- **PV** ve **ET**: Nadir (yaklaşık %10) – varsa da genellikle yalnızca bir tek ek mutasyon
 - **TET2**: PMF'de %19 ve PV ve ET'de %8-10
 - **ASXL1**: PMF'de %19-40, PV'de %7 ve ET'de %4 (olumsuz prognostik önemi var)
 - **DNM3TA, SF3B1**: <%4 – prognostik önemi bilinmiyor
 - **TP53** ve **RAS**: Blastik faza progresyon gösteren MPN'lerde

Polisitemi Vera (PV): DSÖ Kriterleri

DSÖ tarafından önerilen PV tanı kriterleri (2016)

Major kriterler

1. Hemoglobin erkek için >16,5 gr/dl, kadın için >16 gr/dl veya hematokrit erkek için >%49, kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi (normalin >%25'i)
2. Kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hipersellüler ve her üç serinin (eritroid, granulositik ve megakaryositik) myeloproliferasyonu ve pleomorfik, matür, değişken boyutlar gösteren megakaryositler ile karakterli
3. *JAK2V617F* veya *JAK2* ekson 12 mutasyonu varlığı

Minor Kriter

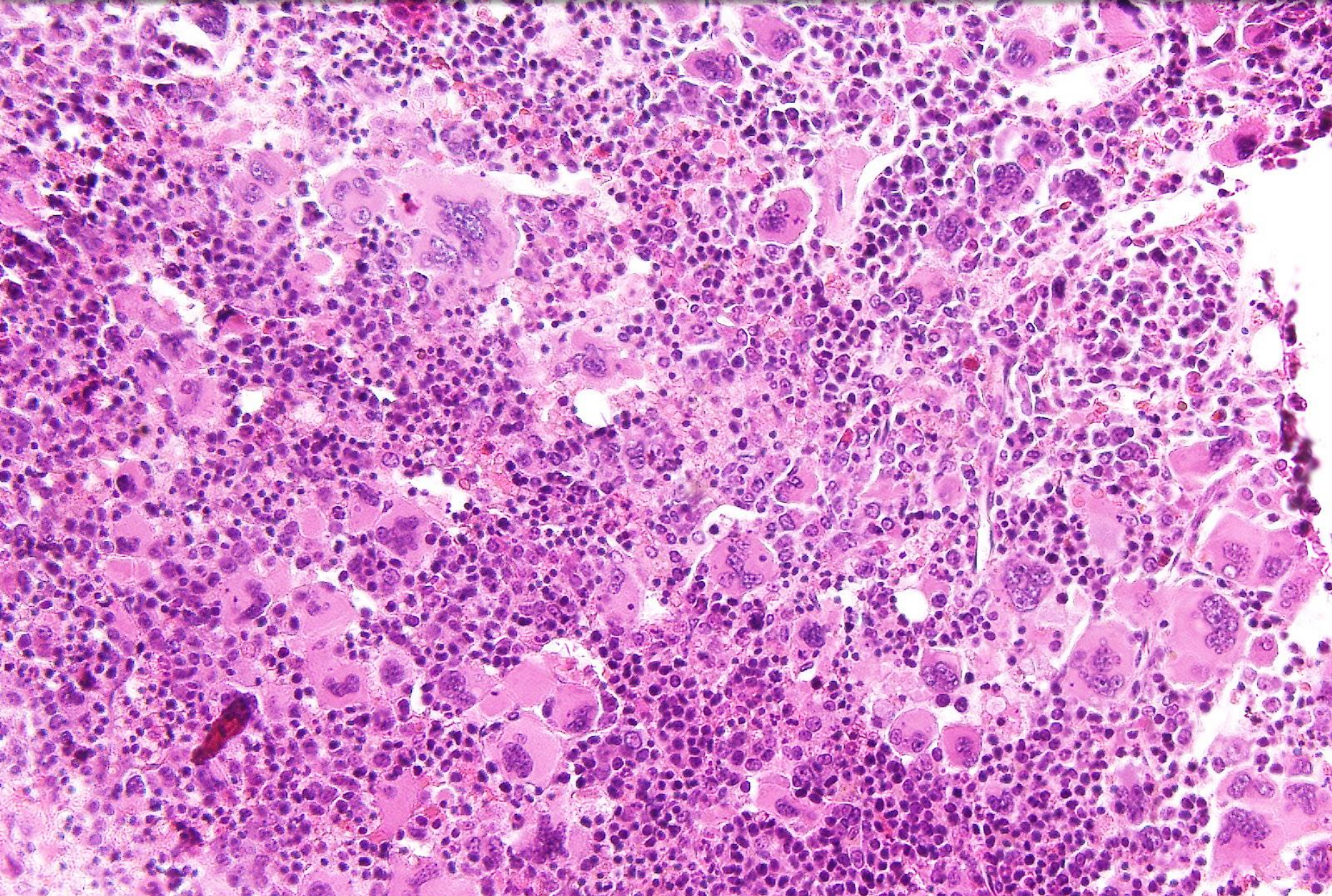
1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığı gerekmektedir.

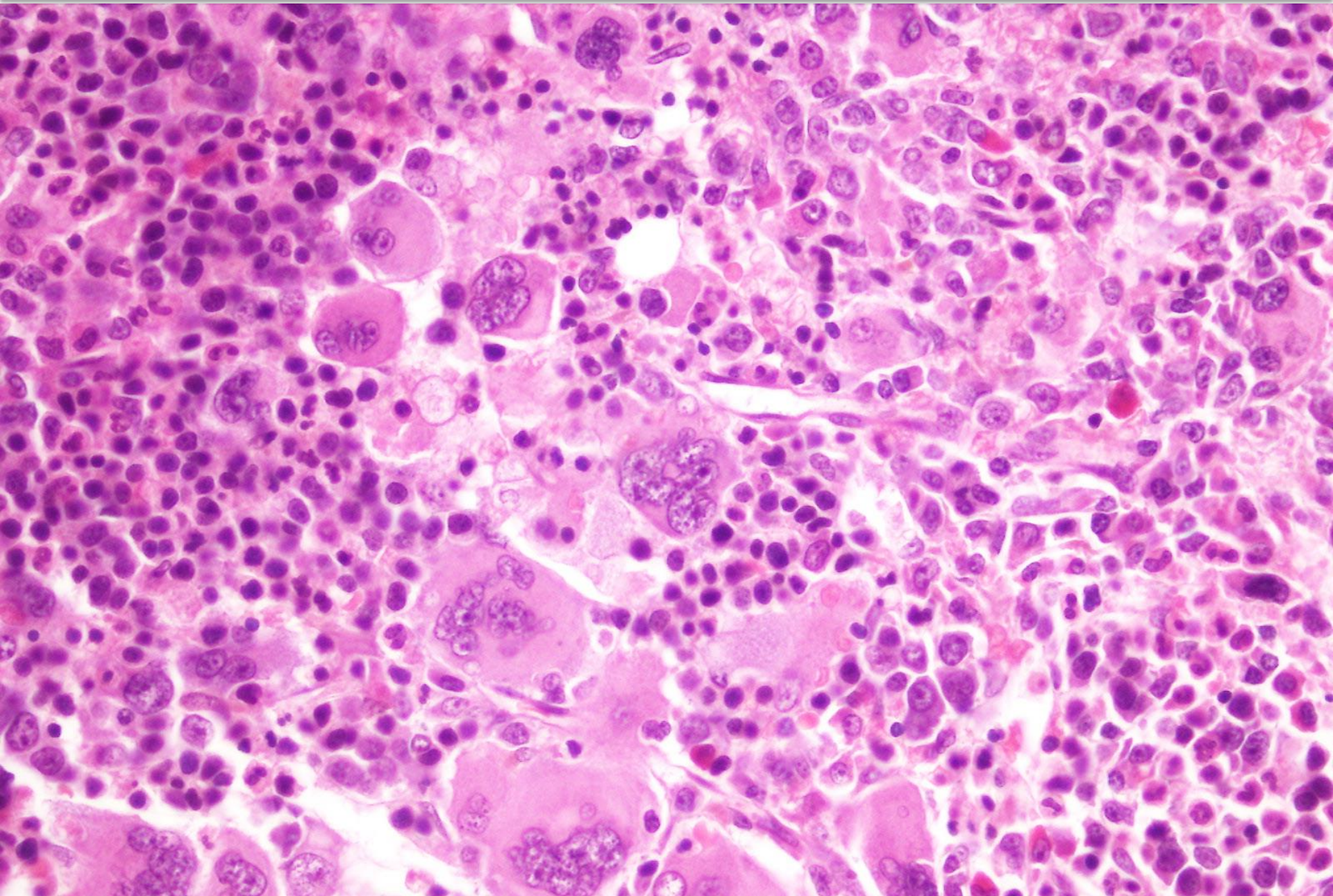
Polisitemi Vera (PV): Kemik İliği Bulguları

- Yaşıa göre hipersellüler (median %80, aralık %30-100) – özellikle subkortikal ilik alanında
- Granulositik, eritroid, megakaryositik serilerde artış; *JAK2* exon12 mutasyonlu olgularda, *JAK2* V617F'lilere göre eritroid hiperplazi ön planda
- Granulopoezde sola kayma olabilir, ancak myeloblast artışı \emptyset
- Eritropoez genişlemiş eritroid adalar şeklinde ve normoblastik
- Megakaryositler
 - Sayıca artmış
 - Tek tek dağılımda ya da gevşek kümelenme
 - Anormal lokalizasyon
 - Küçük, orta ve büyük boyda değişken çaplı formlar
 - PMF'da görülen sitolojik atipi \emptyset
- Retiküler lif artışı \emptyset ; tanı sırasında %20 olguda retikülin, hatta kollagen fibrozis
- Seyrek lenfoid nodüller

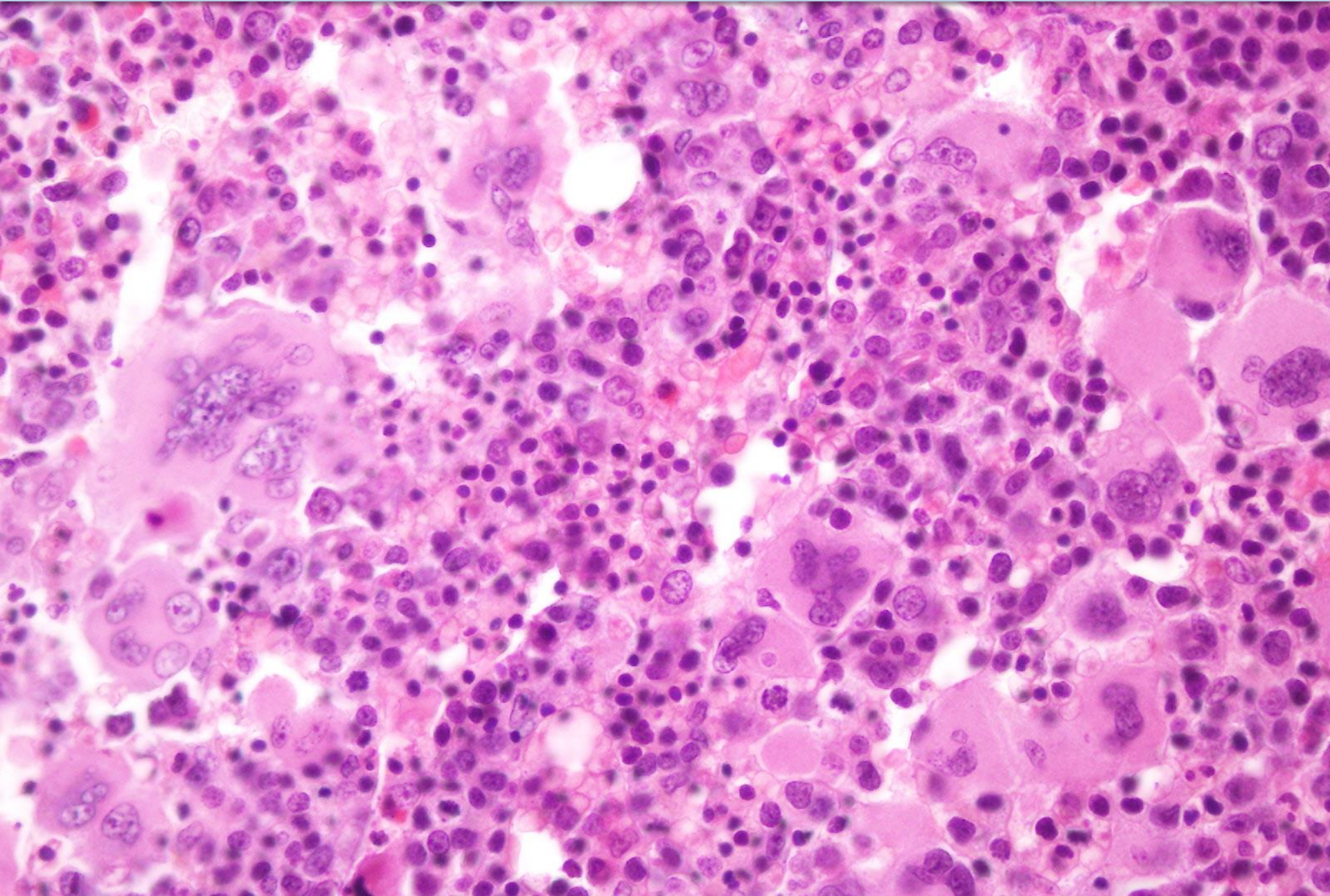
Polisitemi Vera (PV)



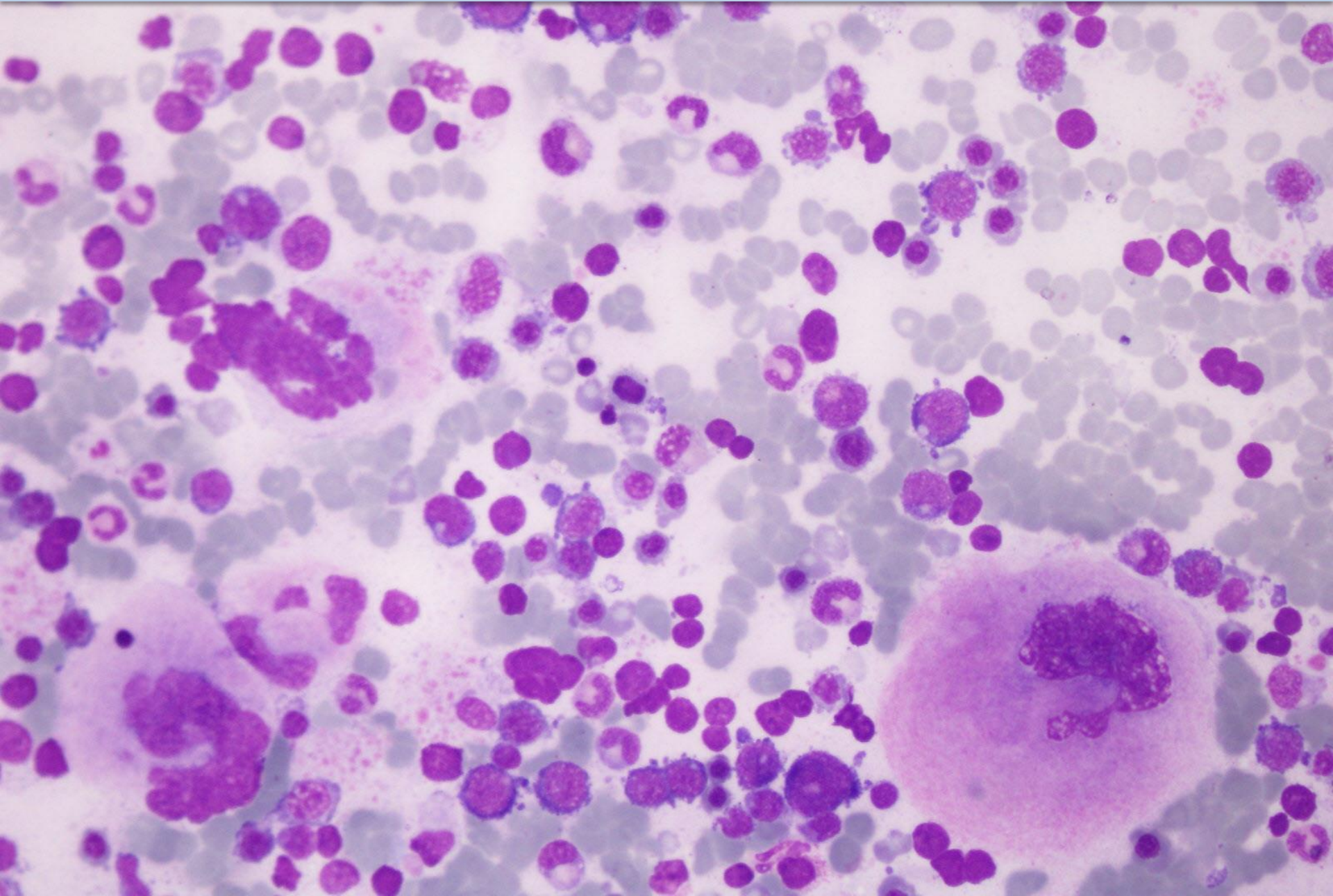
Polisitemi Vera (PV)



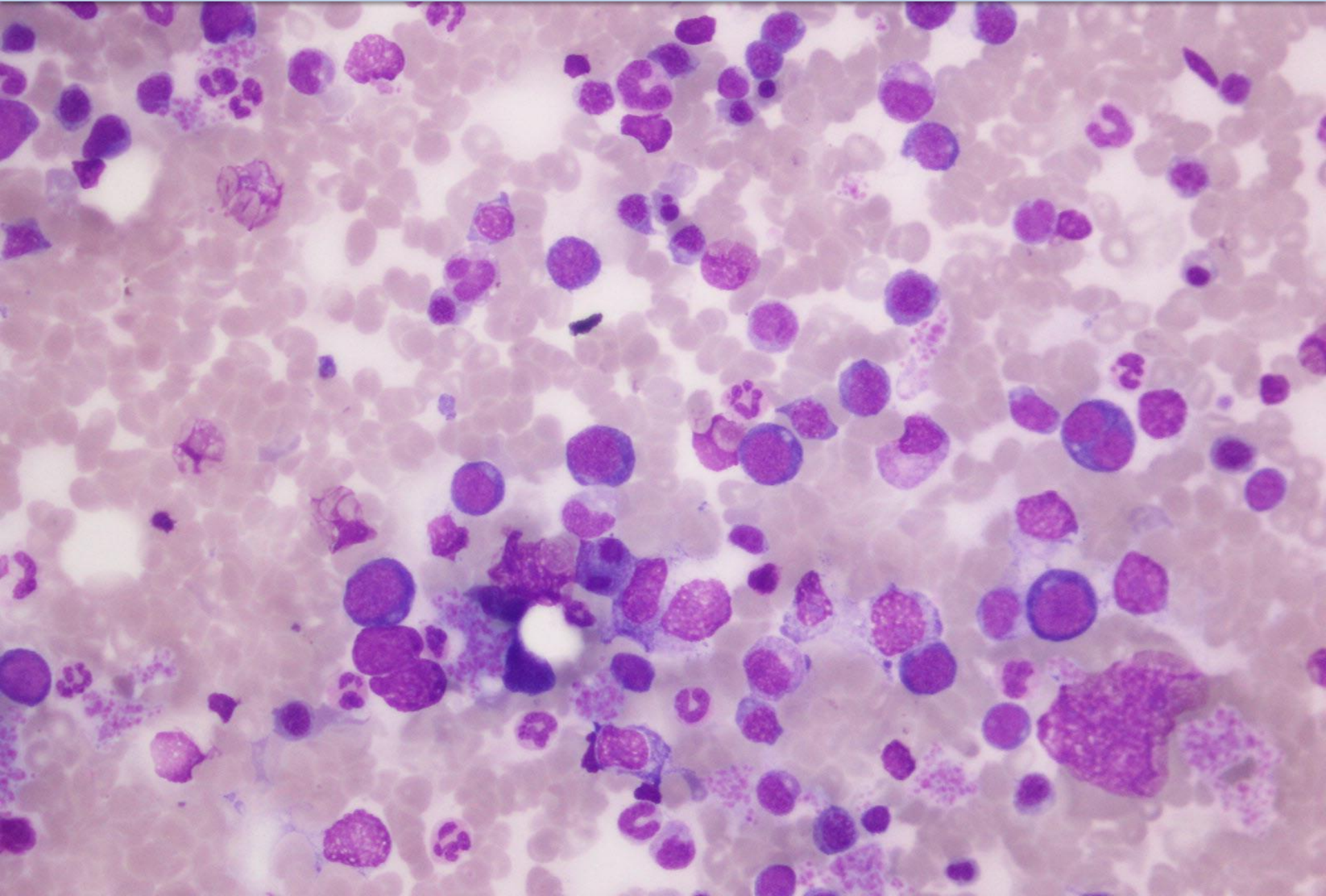
Polisitemi Vera (PV)



Polisitemi Vera (PV)



Polisitemi Vera (PV)



Esansiyel Trombositemi (ET): DSÖ Kriterleri

DSÖ tarafından önerilen ET tanı kriterleri (2016)

Major Kriterler

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450 \times 10^9/L$ olması
2. Kemik iliği biyopsisinde büyük, matür morfolojide ve hiperlobe nukleuslu megakaryositlerin proliferasyonu. Nötrofilik granülopoezde ve eritopoezde artış ya da sola kayma yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minor (derece 1) artış olabilir
3. BCR-ABL⁺ KML, PV, PMF, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı

Minor Kriter

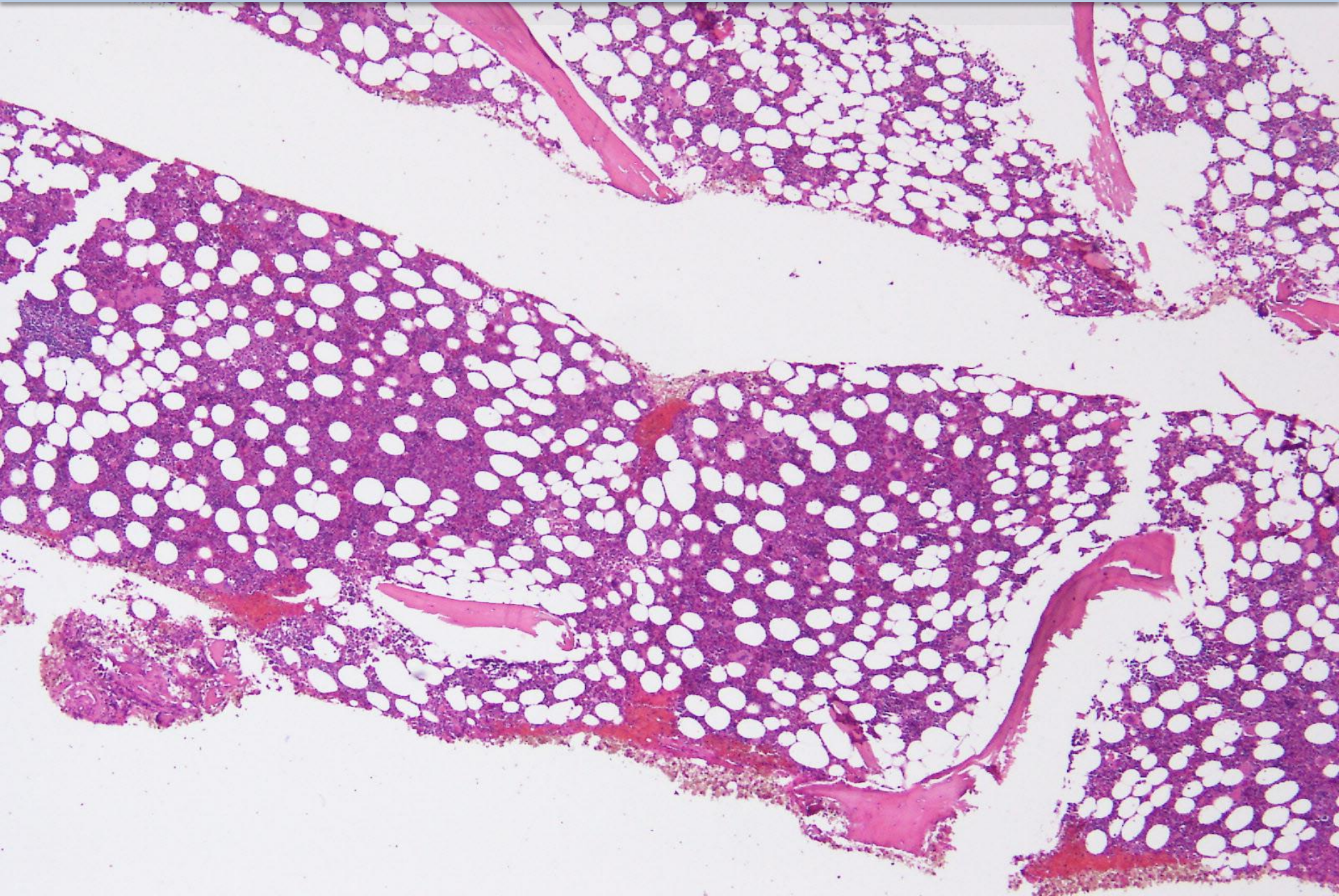
1. Klonal bir marker varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması

Tanı için 4 majör kriterin tamamı veya ilk 3 major kriter ile minör kriterin varlığı gerekmektedir.

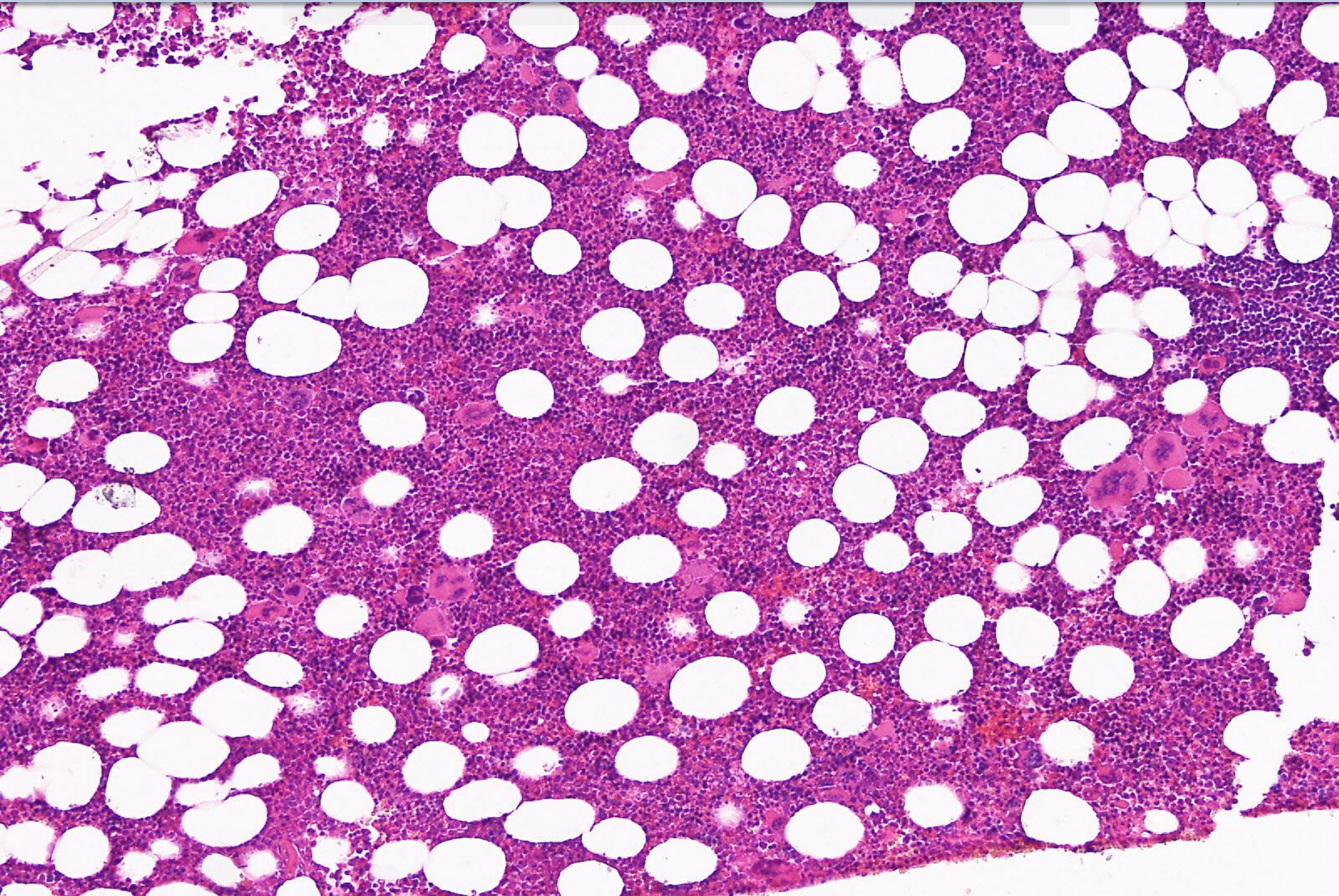
Esansiyel Trombositemi (ET): Kemik İliği Bulguları

- PrePMF ve reaktif trombositoz nedenlerinden ayırıcı tanı için Ki biyopsisi şart!
- Genellikle yaşa göre normosellüler ya da bazen hafif hipersellüler
- Megakaryositlerde artış
 - Gevşek kümelenme ya da tek tek dağılım
 - Megakaryositlerde iri ve dev formlar
 - Geniş matür sitoplazmalı, derin lobüle ve hiperlobüle “geyik boynuzu” görünümünde nukleuslu formların hakimiyeti
 - Bizar, ileri derecede atipik, nukleus:sitoplazma oranı artmış ya da belirgin pleomorfizm $\emptyset \rightarrow$ görülürse PMF tanısı yönünde düşünülmeli
- Myeloid:eritroid hücre oranı normal
 - Kanama olduysa eritroid proliferasyon görülebilir
 - Granulositik proliferasyon varsa \rightarrow ET tanısı açısından kuşku duyulmalı
- Retiküler lif artışı \emptyset ya da hafif düzeyde
- Blast artışı \emptyset
- Myelodisplazi \emptyset

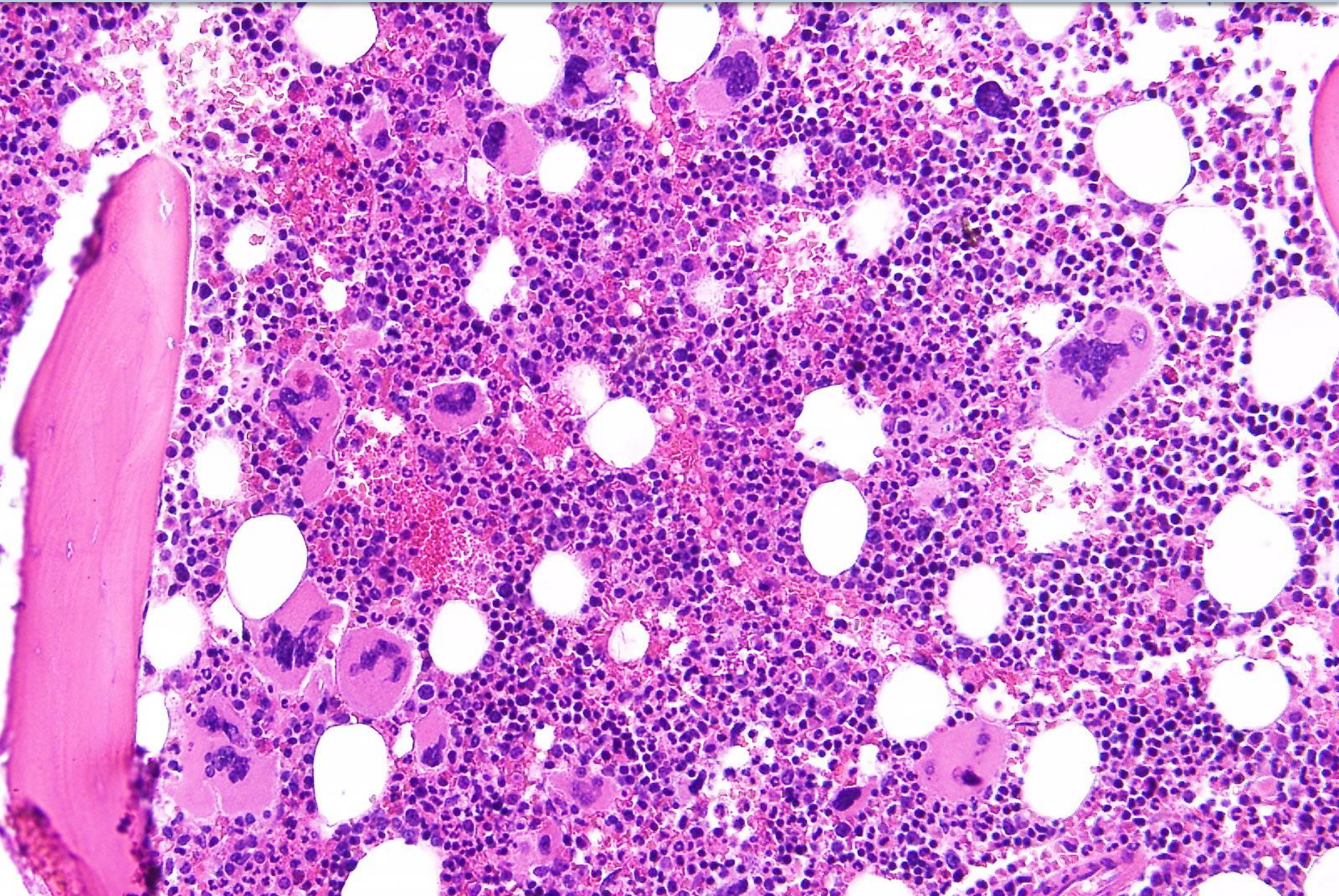
Esansiyel Trombositemi (ET)



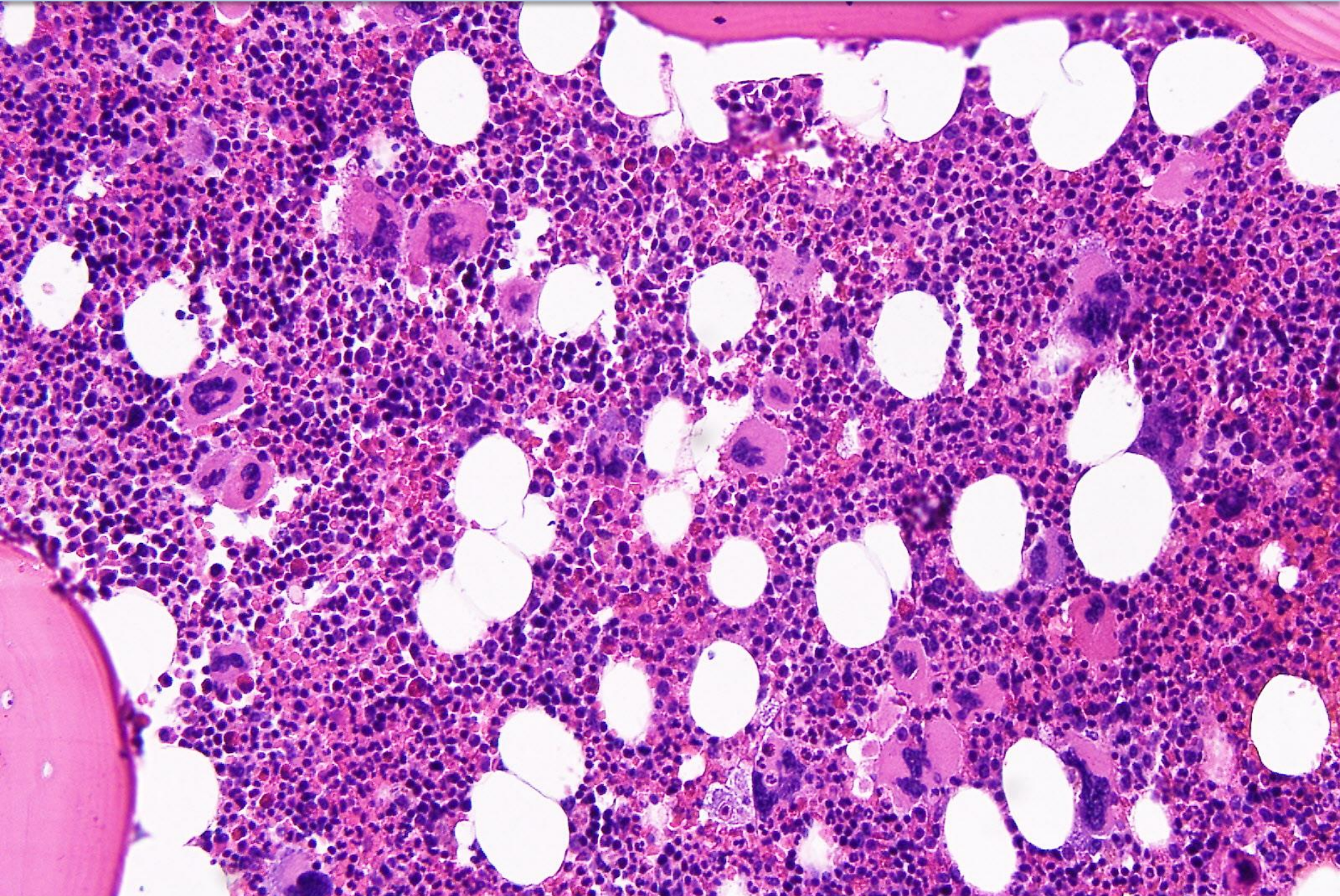
Esansiyel Trombositemi (ET)



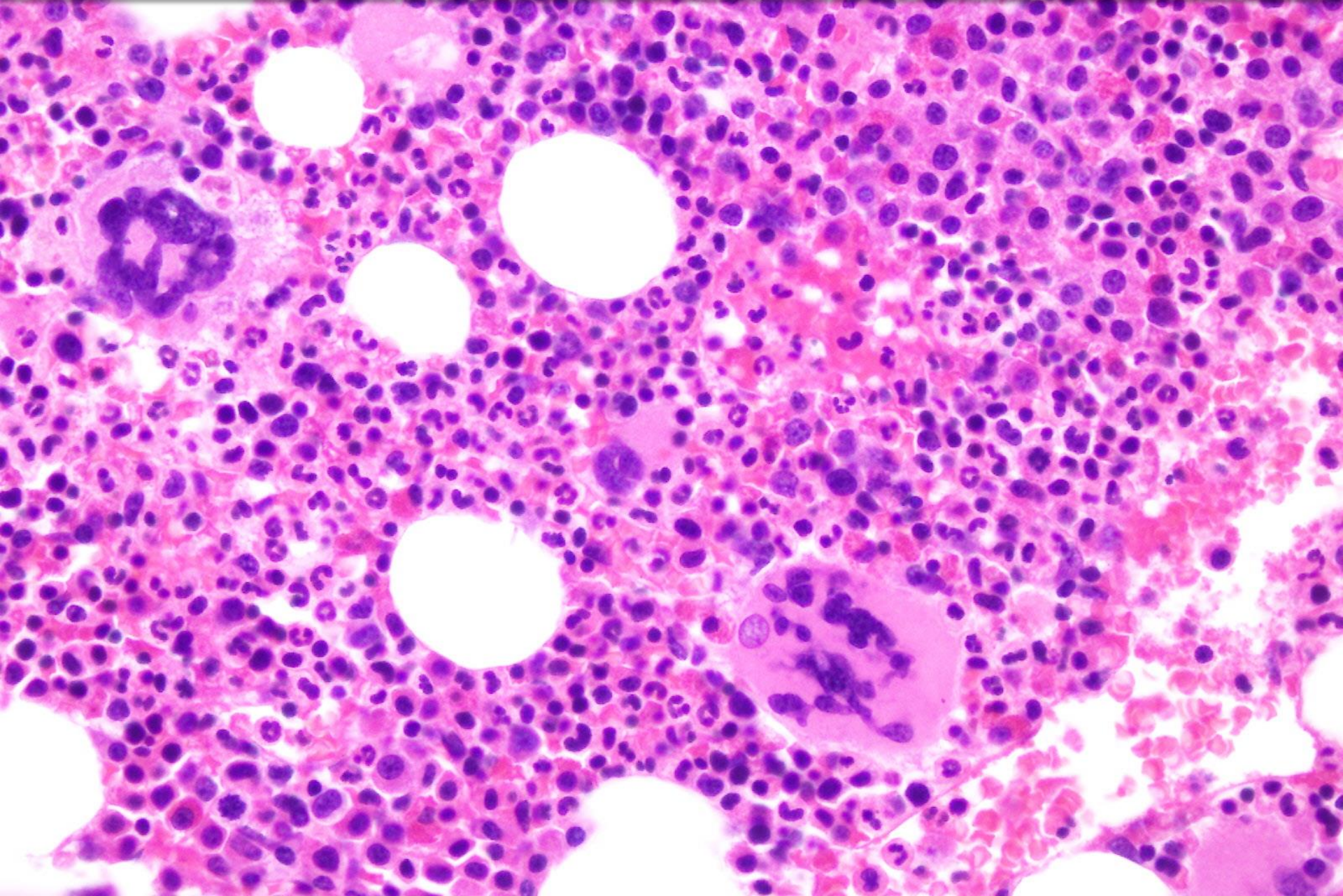
Esansiyel Trombositemi (ET)



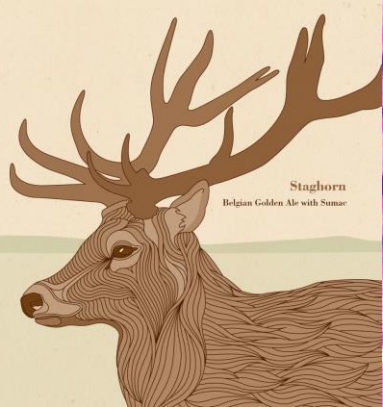
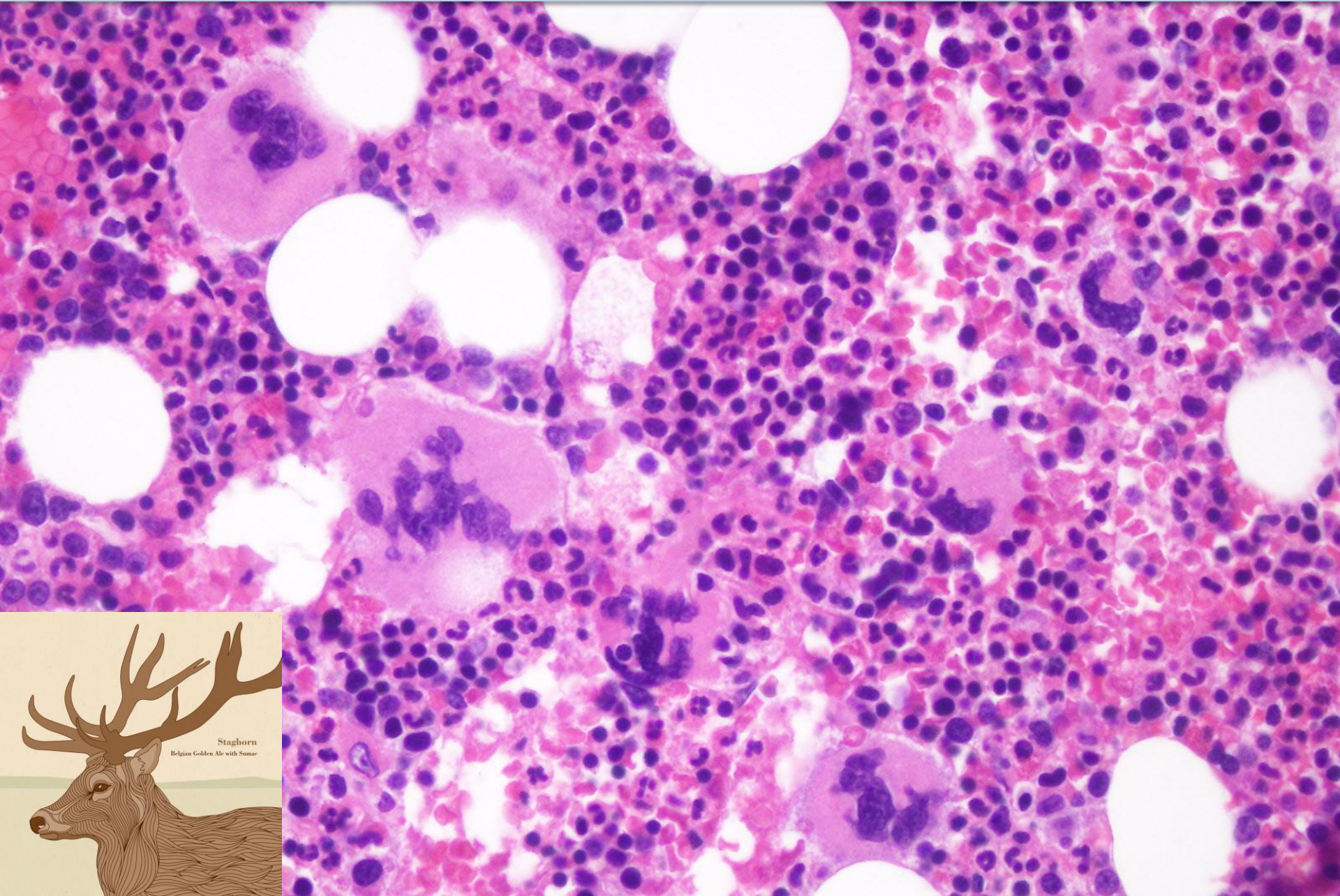
Esansiyel Trombositemi (ET)



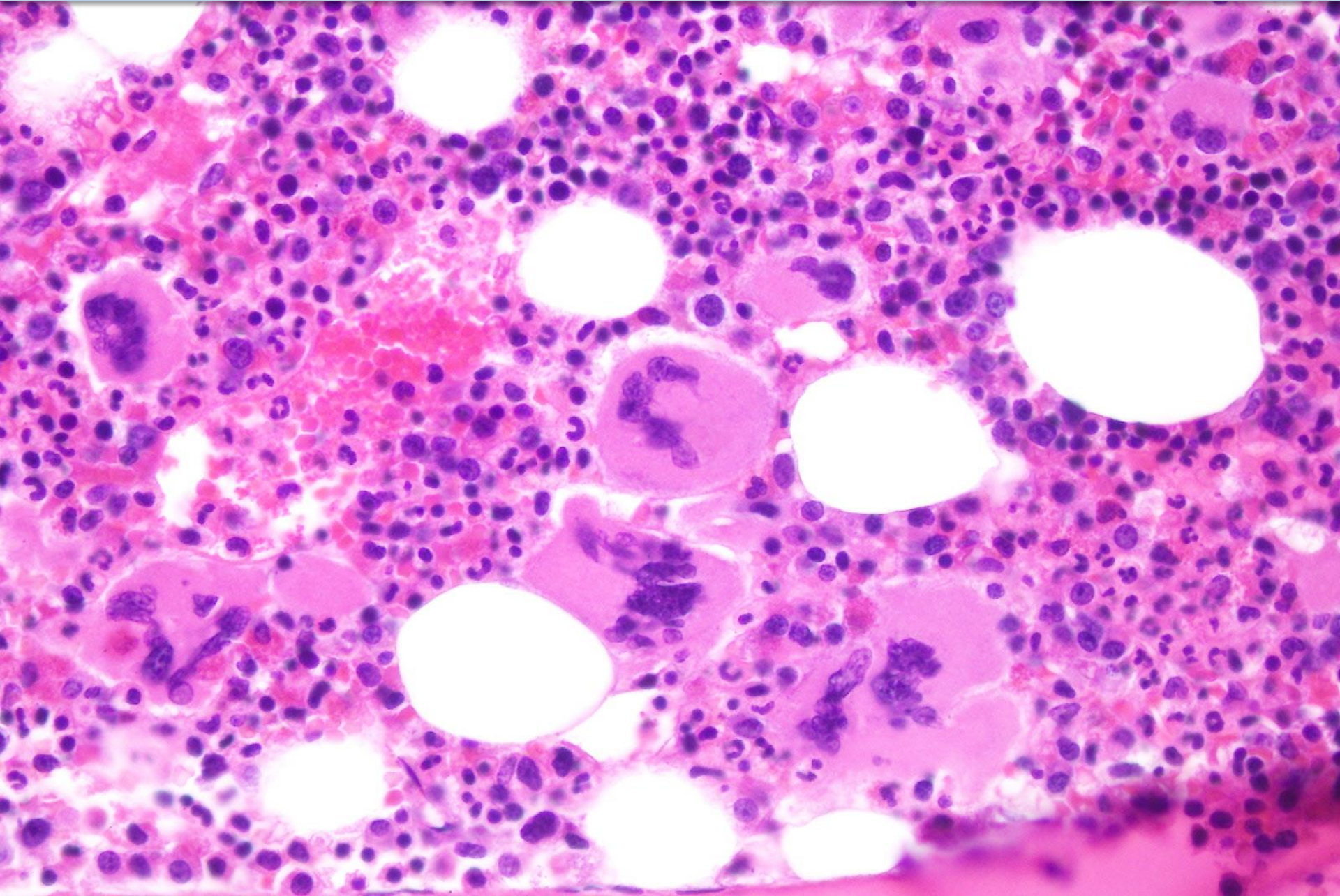
Esansiyel Trombositemi (ET)



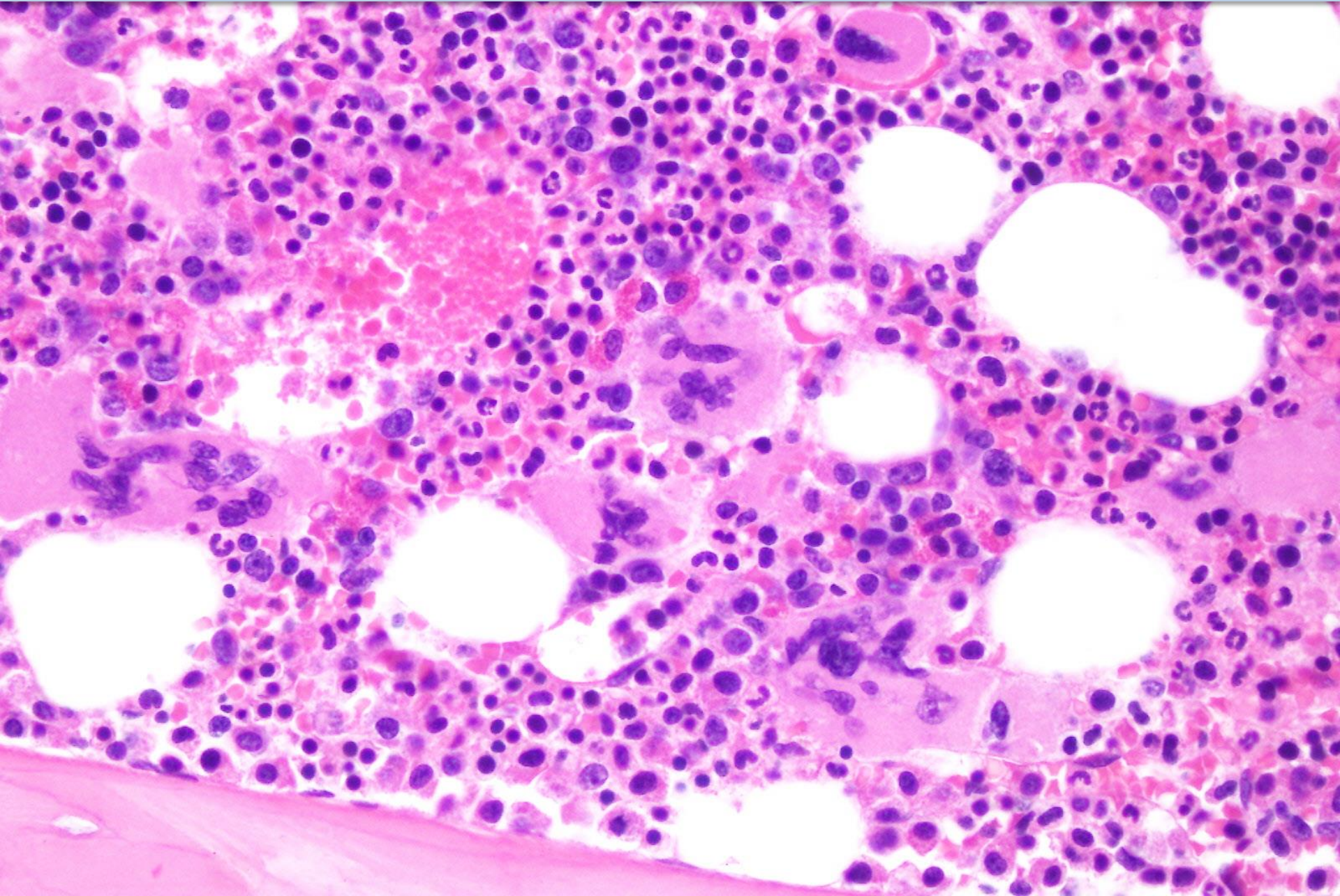
Esansiyel Trombositemi (ET)



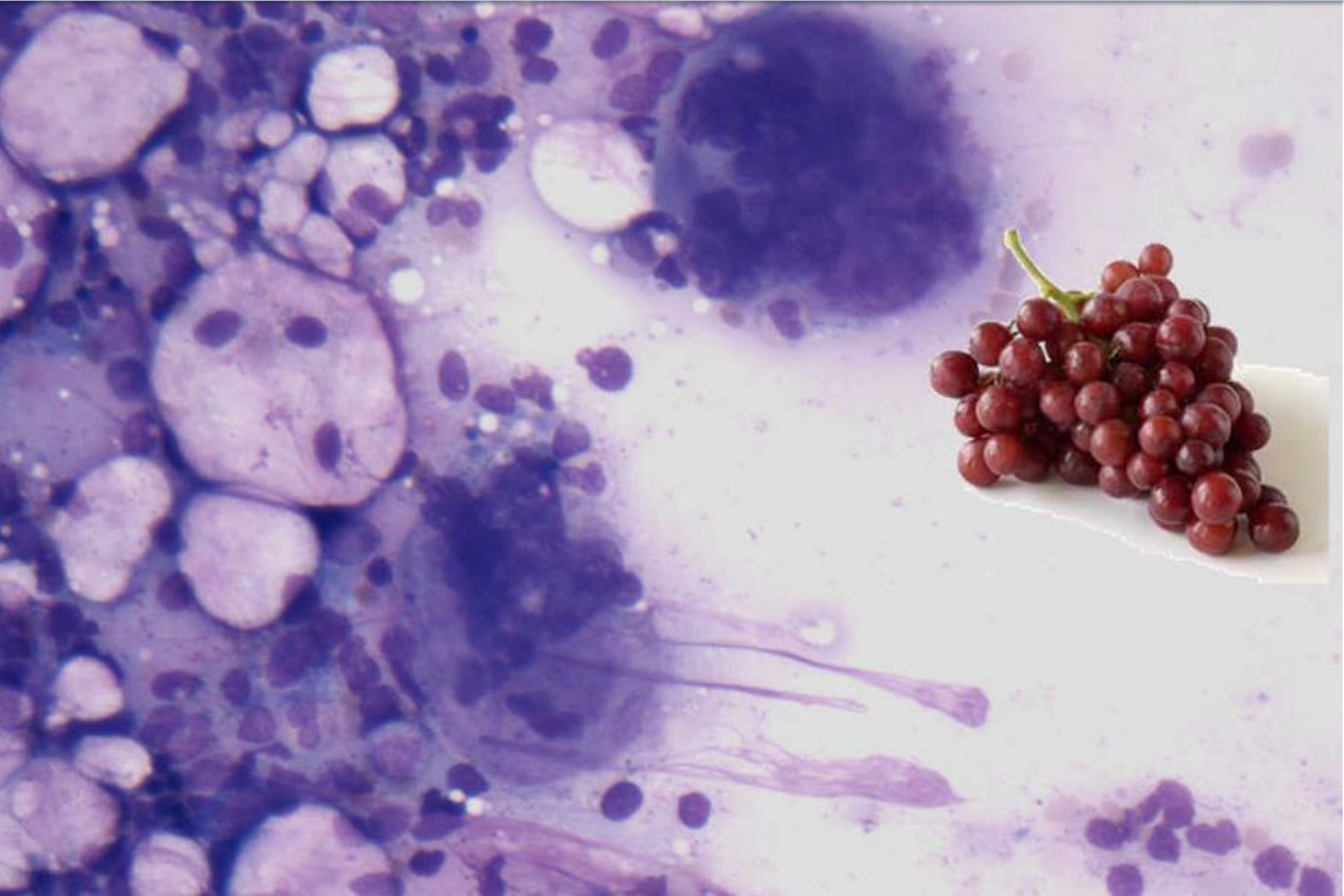
Esansiyel Trombositemi (ET)



Esansiyel Trombositemi (ET)



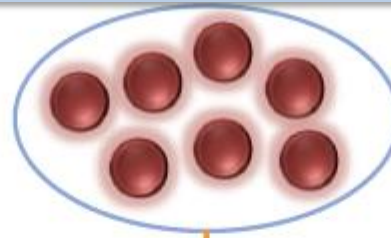
Esansiyel Trombositemi (ET)



Primer Myelofibrozis (PMF)

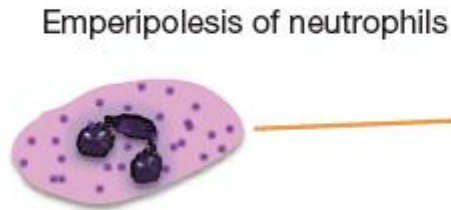
- Kök hücre kökenli klonal myeloproliferasyon
- Sıklıkla *JAK2*, *CALR* veya *MPL* mutasyonları
- Anormal sitokin ekspresyonu
- Kemik iliğinde fibrozis
- Anemi
- Ekstramedüller hematopoez (EMH)
- Progresif splenomegali
- Tanı: kemik iliği biyopsisi
- Median surviv PV ve ET'ye kıyasla kısa

Fibrosis Patogenezi

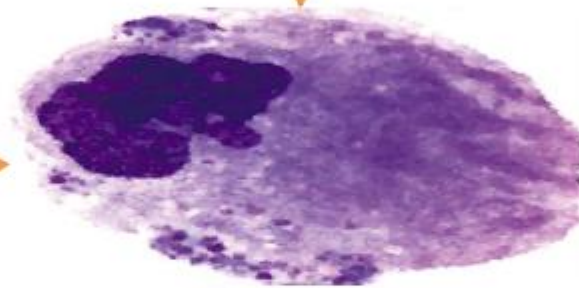


MPN Hematopoietic Stem cells

Constitutive action of JAK-STAT pathway leading to cytokine-independent growth



Emperipolesis of neutrophils



Megakaryocyte

Alpha granule release

TGF β

PDGF

bFGF

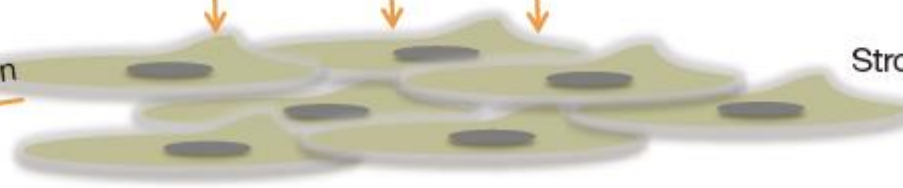
Angiogenesis

Bone Marrow Fibrosis



Osteoblast proliferation and Osteosclerosis

Osteoprotegerin



Stromal cells



Endothelial cells

Primer Myelofibrozis (PMF)

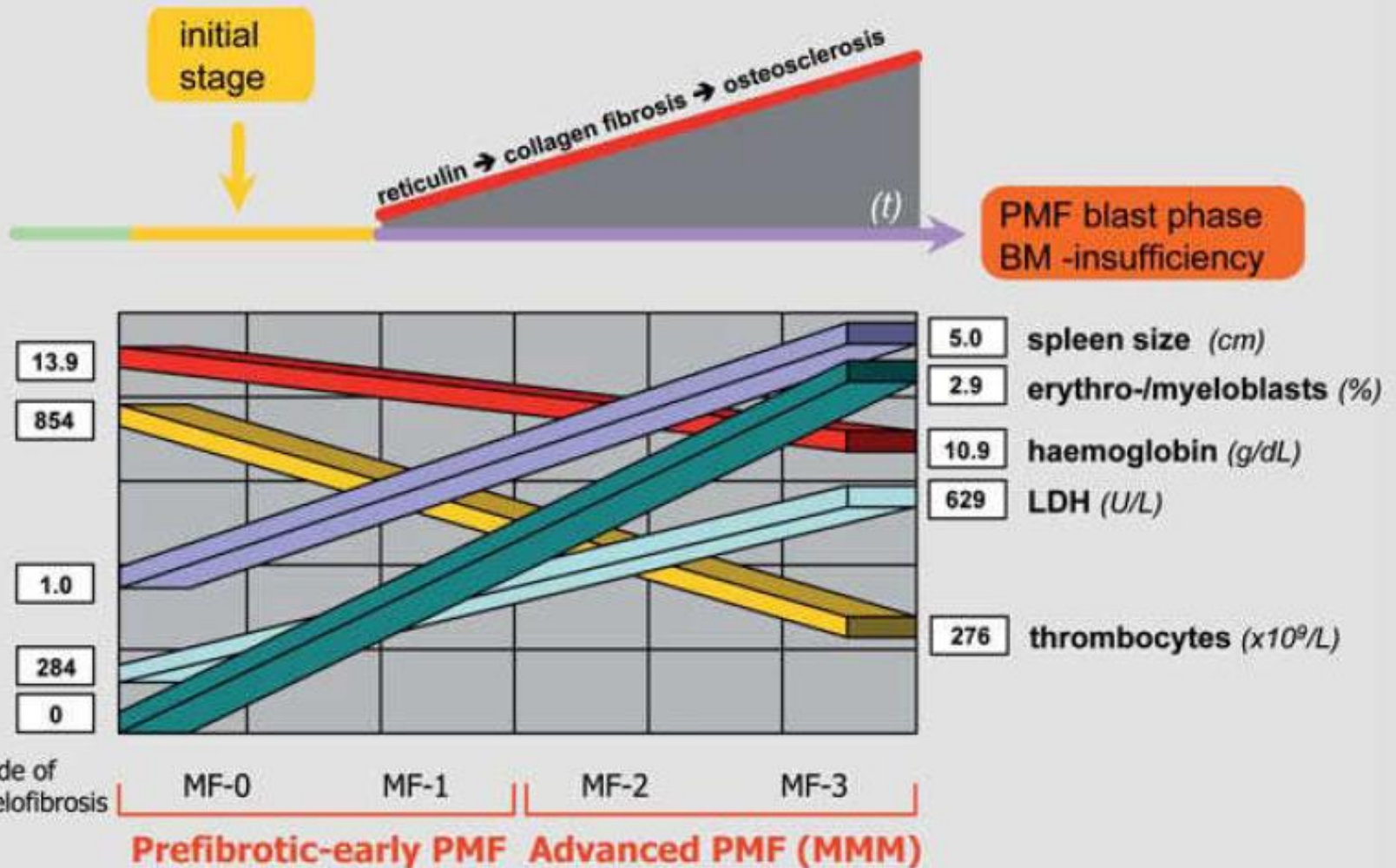
- **PERİFERİK KAN BULGULARI**

- Değişken hücre sayımları, sıklıkla hastalık ilerledikçe azalma
- Lökoeritroblastik yayma
 - Myeloid immatürite
 - Nukleuslu kırmızı kan hücreleri
 - Gözyaşı hücreleri
 - Büyük ve anormal trombositler, megakaryosit nukleusları ve fragmanları

- **KEMİK İLİĞİ BULGULARI**

- Tüm elemanlarda artışla birlikte hipersellüler ki
- Bülböz ve hiperkromatik nukleuslu megakaryositlerde artış ve belirgin kümelenmeler
- Değişken, ancak progresif retikülin fibrozisi

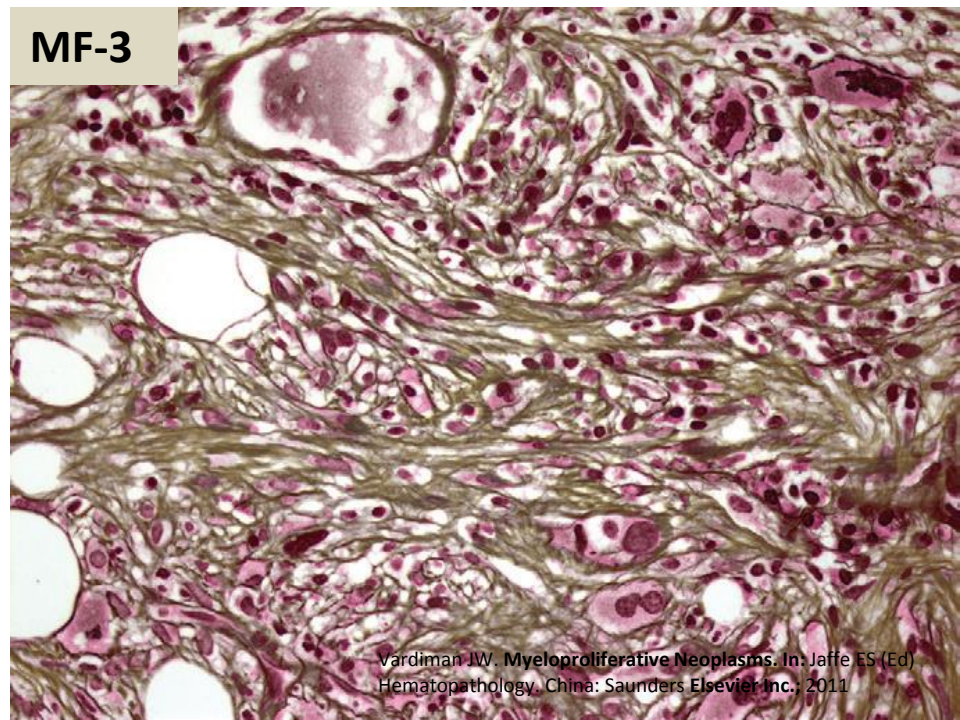
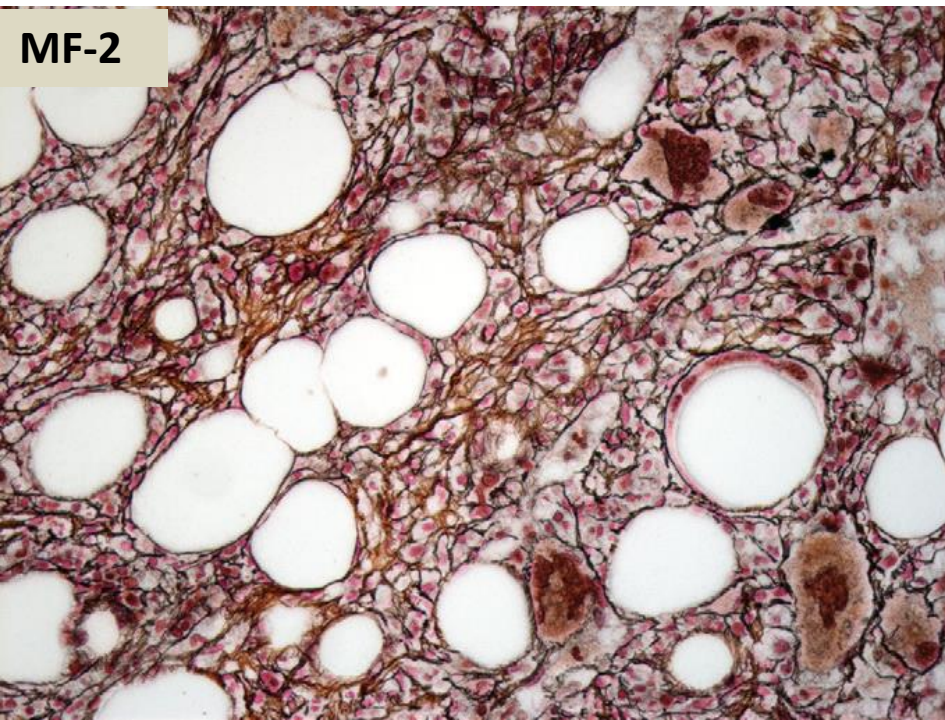
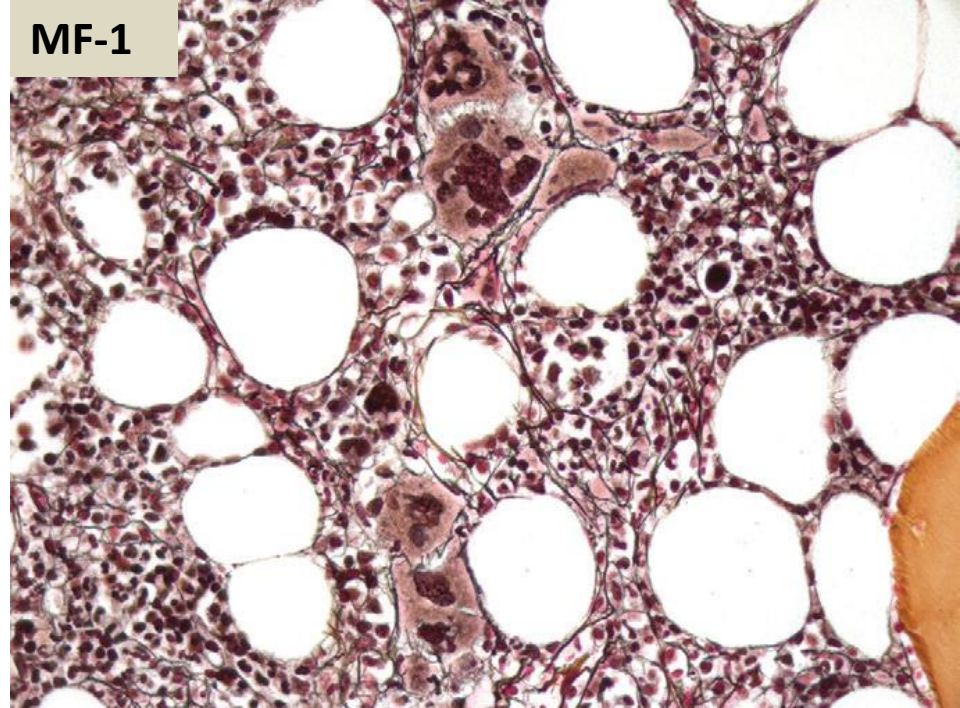
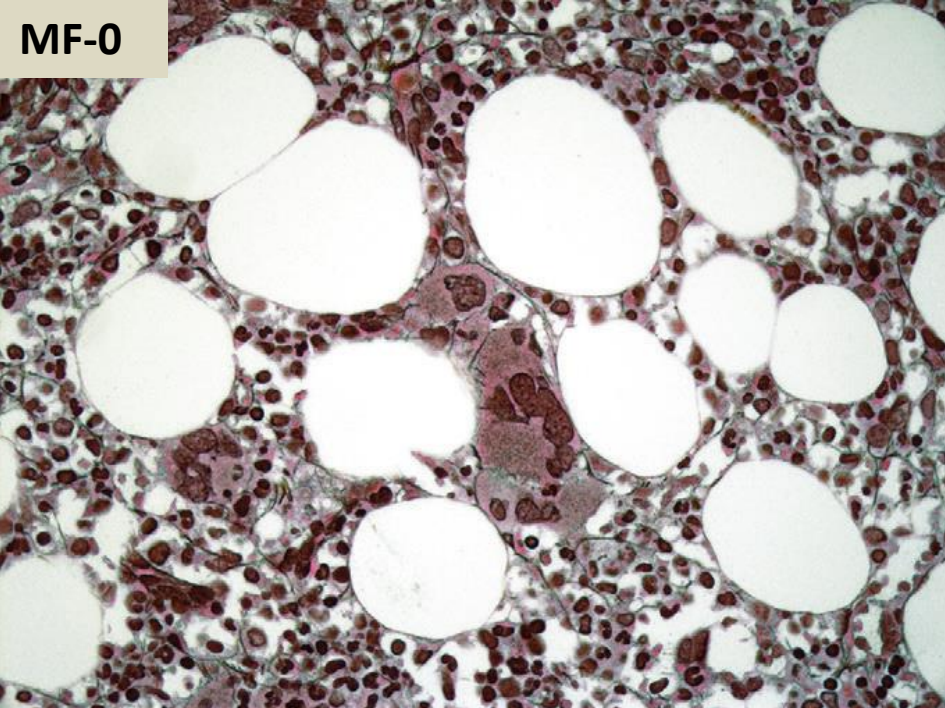
Primer Myelofibrozis (PMF): Hastalık evreleri



Myelofibrozis Derecelendirmesi

Derece	Bulgular
MF-0	Seyrek dağılım gösteren lineer retikülin, kesişme ve çaprazlaşma yoktur, normal kemik iliğine denktir
MF-1	Özellikle perivasküler bölgelerde çok sayıda kesişmeler gösteren gevşek retikülin ağı
MF-2	Aşırı derecede kesişmeler gösteren diffüz ve yoğun retikülin artışı, sıklıkla arada kollagen ile uyumlu fokal kalın fibriller ve/veya fokal osteoskleroz
MF-3	Aşırı derecede kesişmeler gösteren diffüz ve yoğun retikülin artışı ve kollagen ile uyumlu demetler oluşturan kalın fibriller, sıklıkla eşlik eden osteoskleroz

- Kemik iliği fibrozisinin semikantitatif derecelendirilmesinde kollagen ve osteosklerozis açısından minör modifikasyonlar söz konusudur. Fibril yoğunluğu yalnızca hematopoetik alanlarda değerlendirilmelidir.
- MF-2 ve MF-3 derecelerinde ek olarak trikrom boyaması önerilmektedir.



2016 DSÖ Sınıflaması Revizyonu: Myeloproliferatif Neoplaziler (MPN)

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

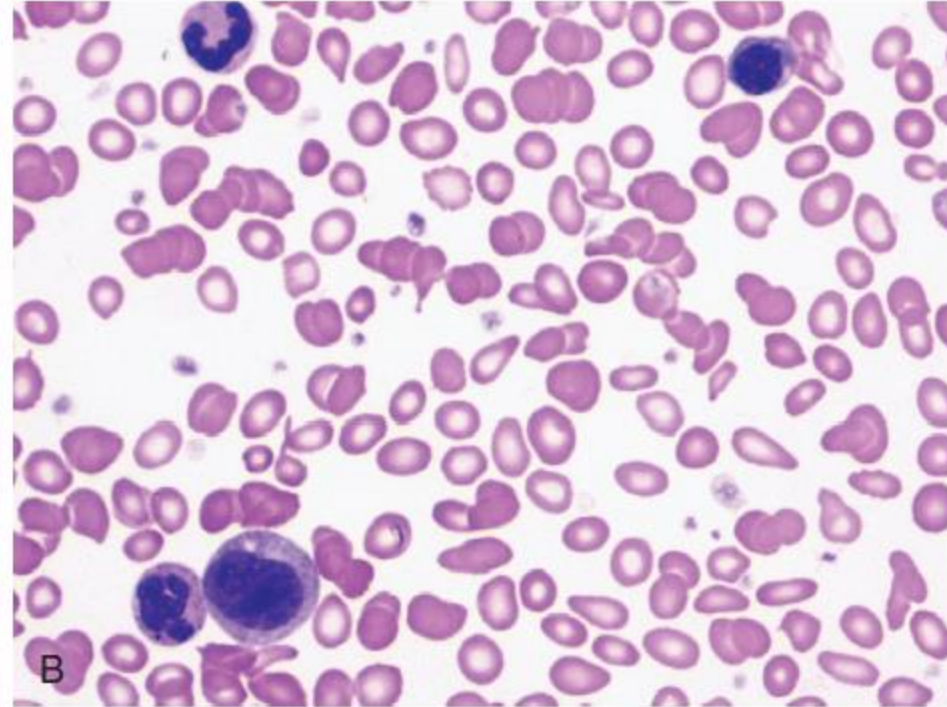
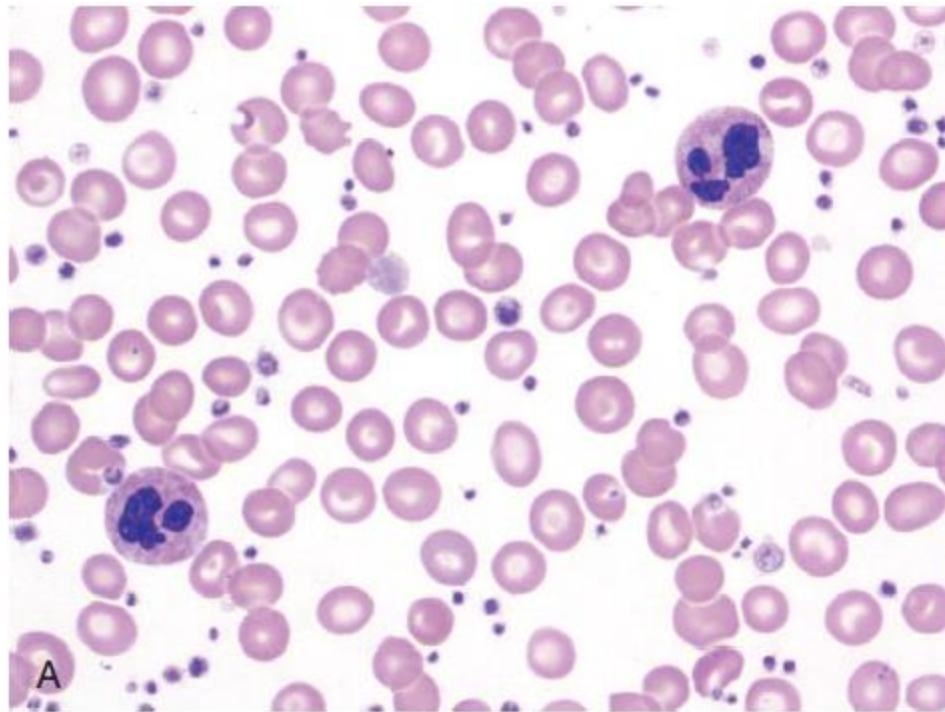
Prefibrotik/erken evre PMF	Aşık fibrotik evre PMF
Major kriterler	Major kriterler
Yaşa göre artmış kemik iliği hücresellığı, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1'den fazla retikülin fibrozis olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi	Retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipisi
BCR-ABL ⁺ KML, PV, ET, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması	BCR-ABL ⁺ KML, PV, ET, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması
JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonalite markerlarının varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi yokluğu	JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonalite markerlarının varlığı veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi yokluğu
Minör kriterler	Minör kriterler
Aşağıdakilerden en az birinin ardışık iki incelemede varlığı: a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Lökositoz ($\geq 11 \times 10^9/L$) c. Palpe edilebilen splenomegali d. LDH yüksekliği	Aşağıdakilerden en az birinin ardışık iki incelemede varlığı: a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Lökositoz ($\geq 11 \times 10^9/L$) c. Palpe edilebilen splenomegali d. LDH yüksekliği e. Lökoeitroblastozis

Primer Myelofibrozis (PMF): Periferik kan

Prefibrotik evre



Fibrotik evre



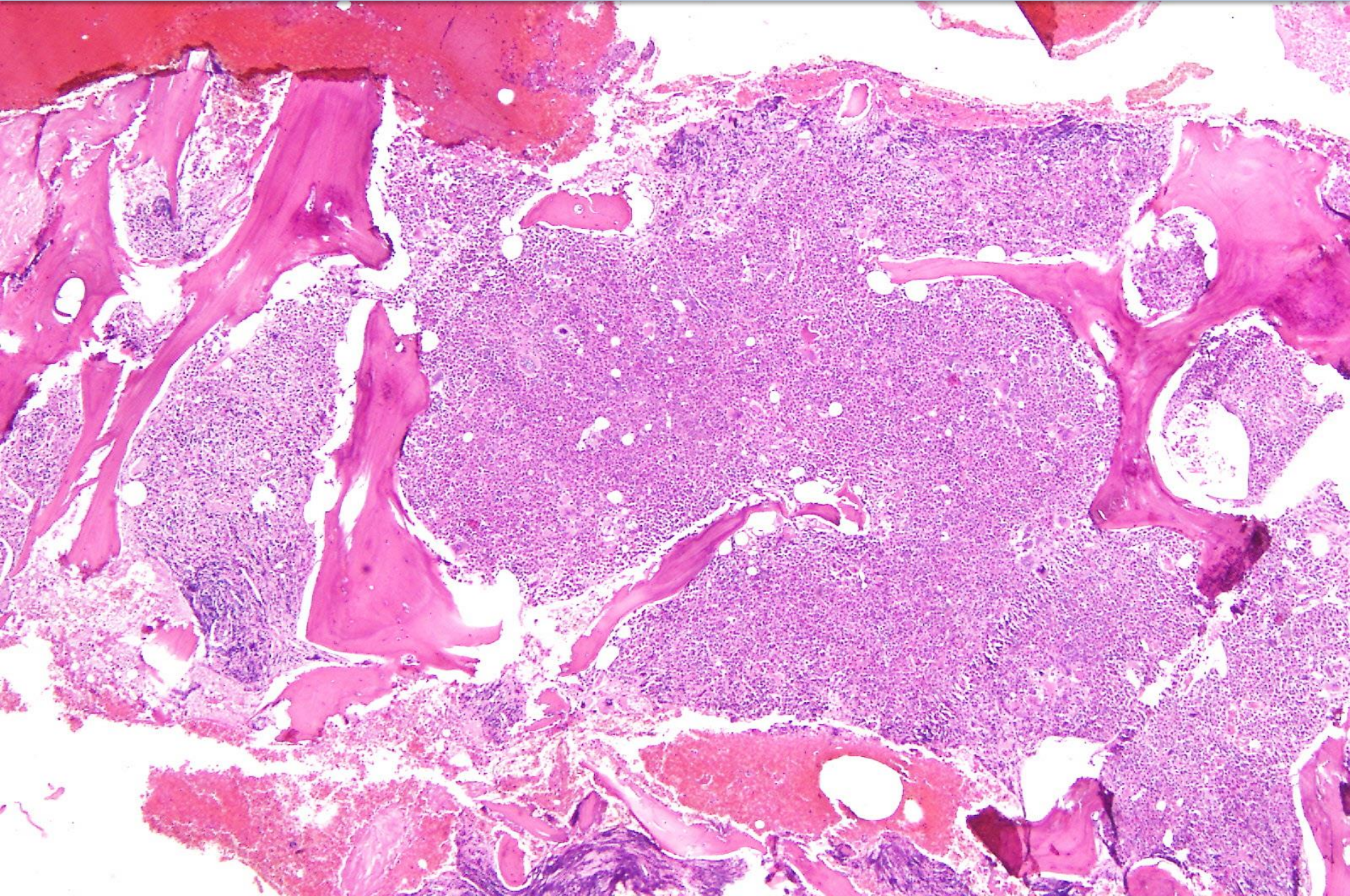
- Nötrofili
- Trombositoz
- Kırmızı kan hücrelerinde minimal değişiklikler

- Lökoeritroblastozis
- Kırmızı kan hücrelerinde belirgin değişiklikler, çok sayıda gözyaşı hücresi

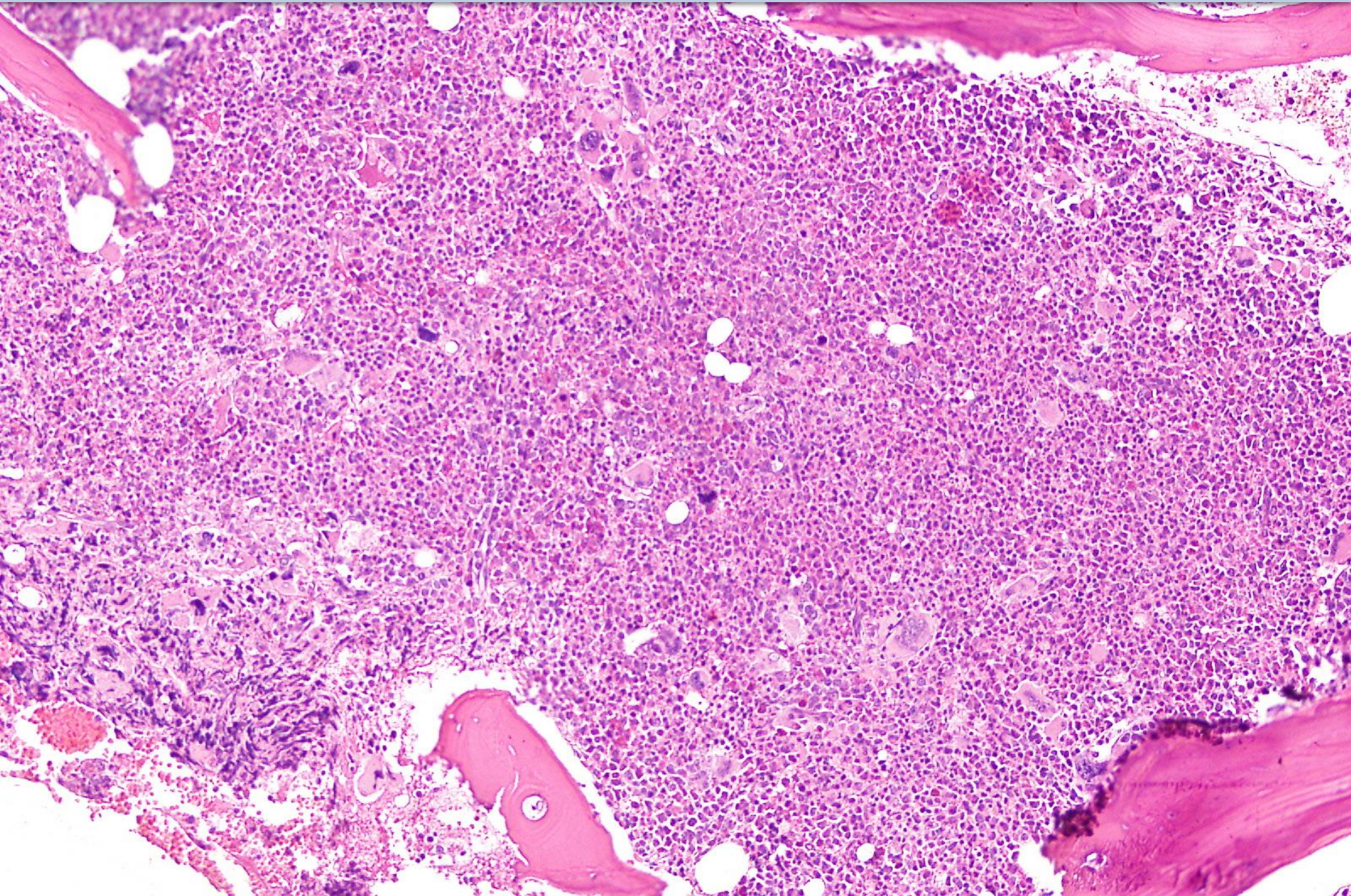
Prefibrotik Primer Myelofibrozis (prePMF): Kemik İliği Bulguları

- **Kİ biyopsisi:** PMF tanısı ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesi için şart!
- Hipersellüler Kİ
- Sıklıkla eritropoezde azalma ve immatüriteye kayma
- Granulopoezde de sola kayma olabilir, ancak bant ve segment dönemindeki nötrofiller genellikle hakimdir
- Myeloblast oranında artış yoktur – immunohistokimyasal olarak CD34 boyamasında blast kümelenmesi ya da pozitif blastik hücrelerde belirgin bir artış görülmemelii!
- CD34 boyamasında bu evrede artış gösteren vaskülarite
- Olguların %25'e ulaşan kısmında lenfoid nodüller bildirilmekte – Bazı olgularda B ve T lenfositlerin neoplastik klondan köken aldığı kanıtlanmıştır

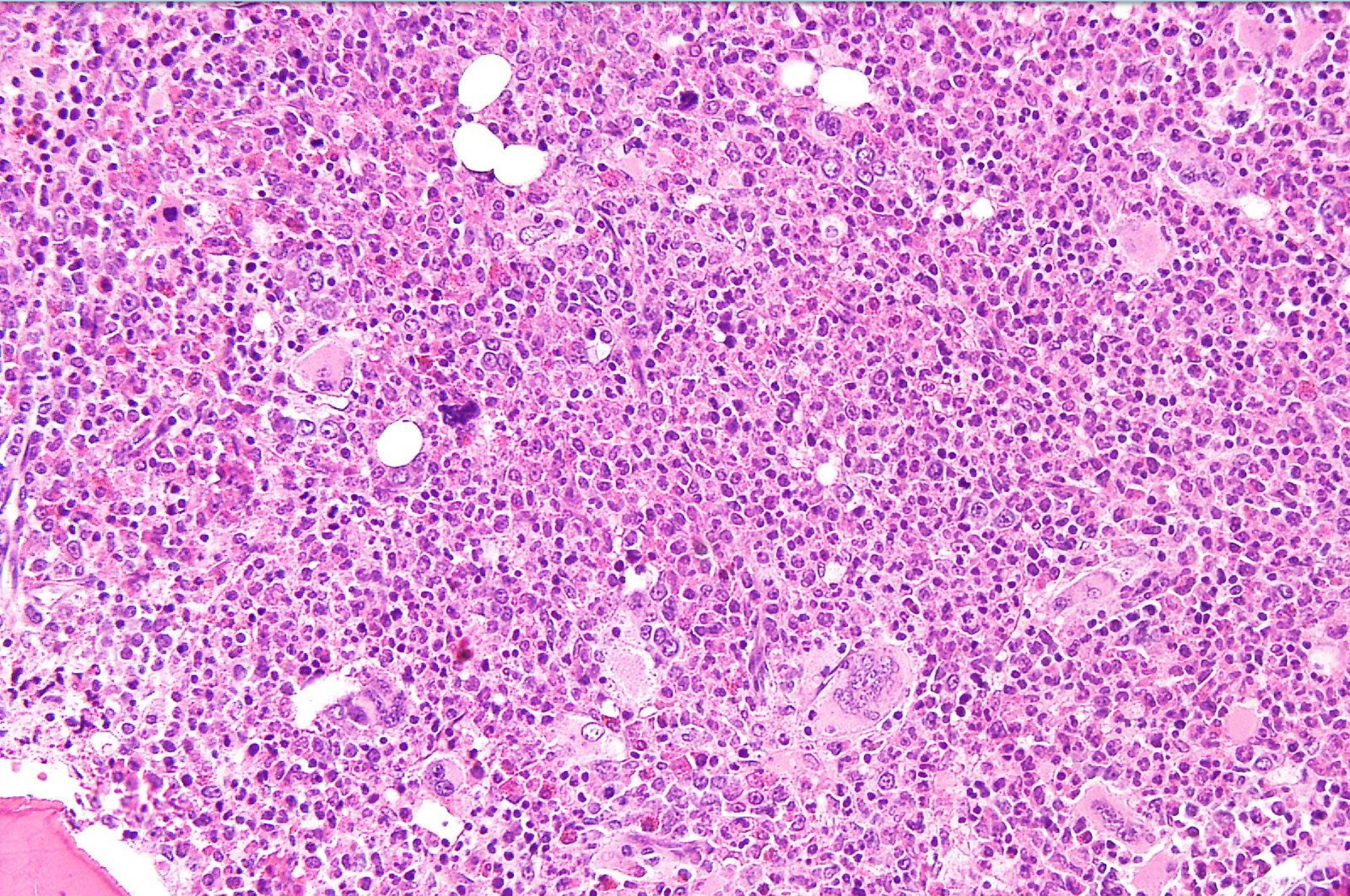
Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



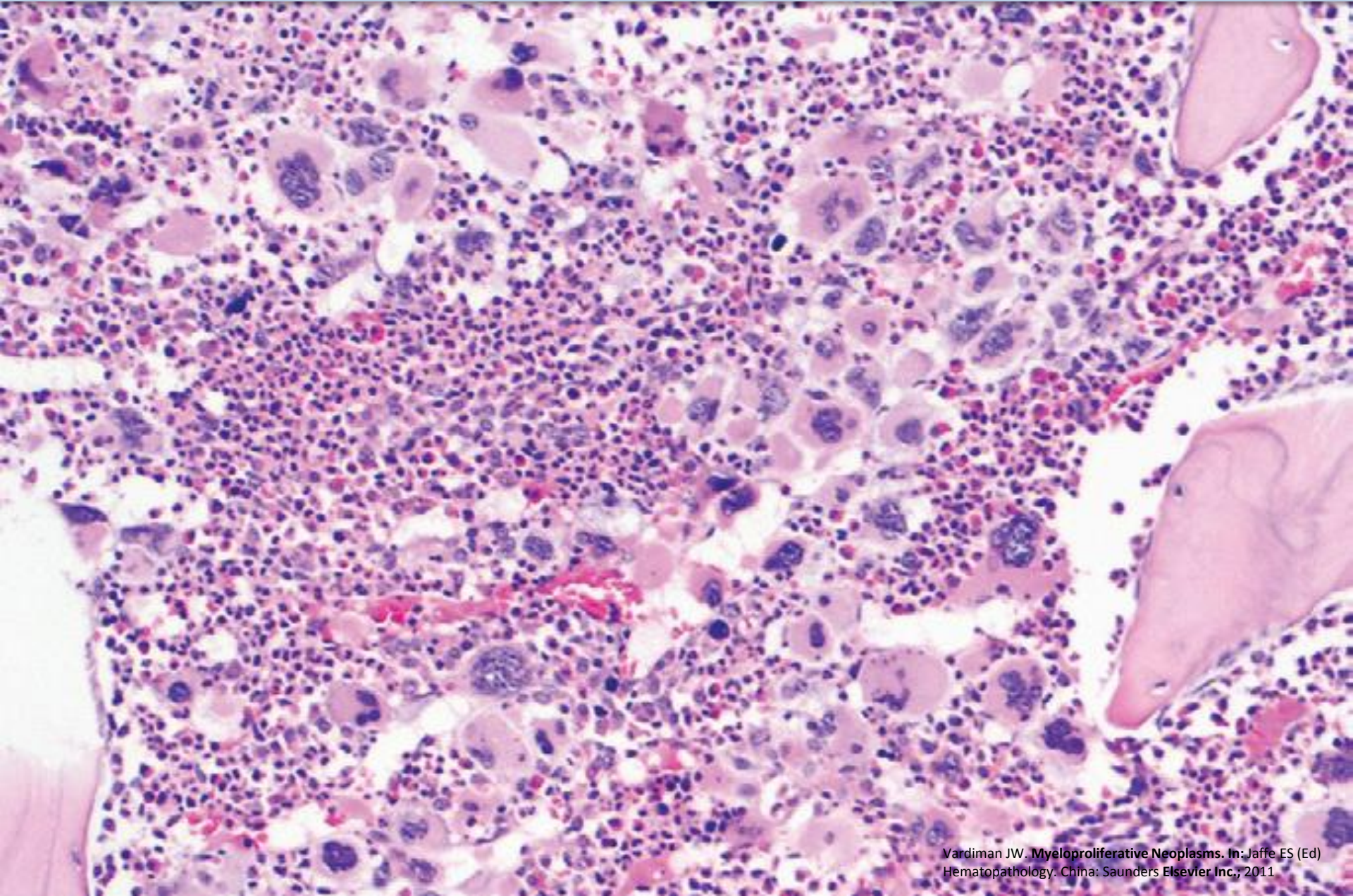
Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



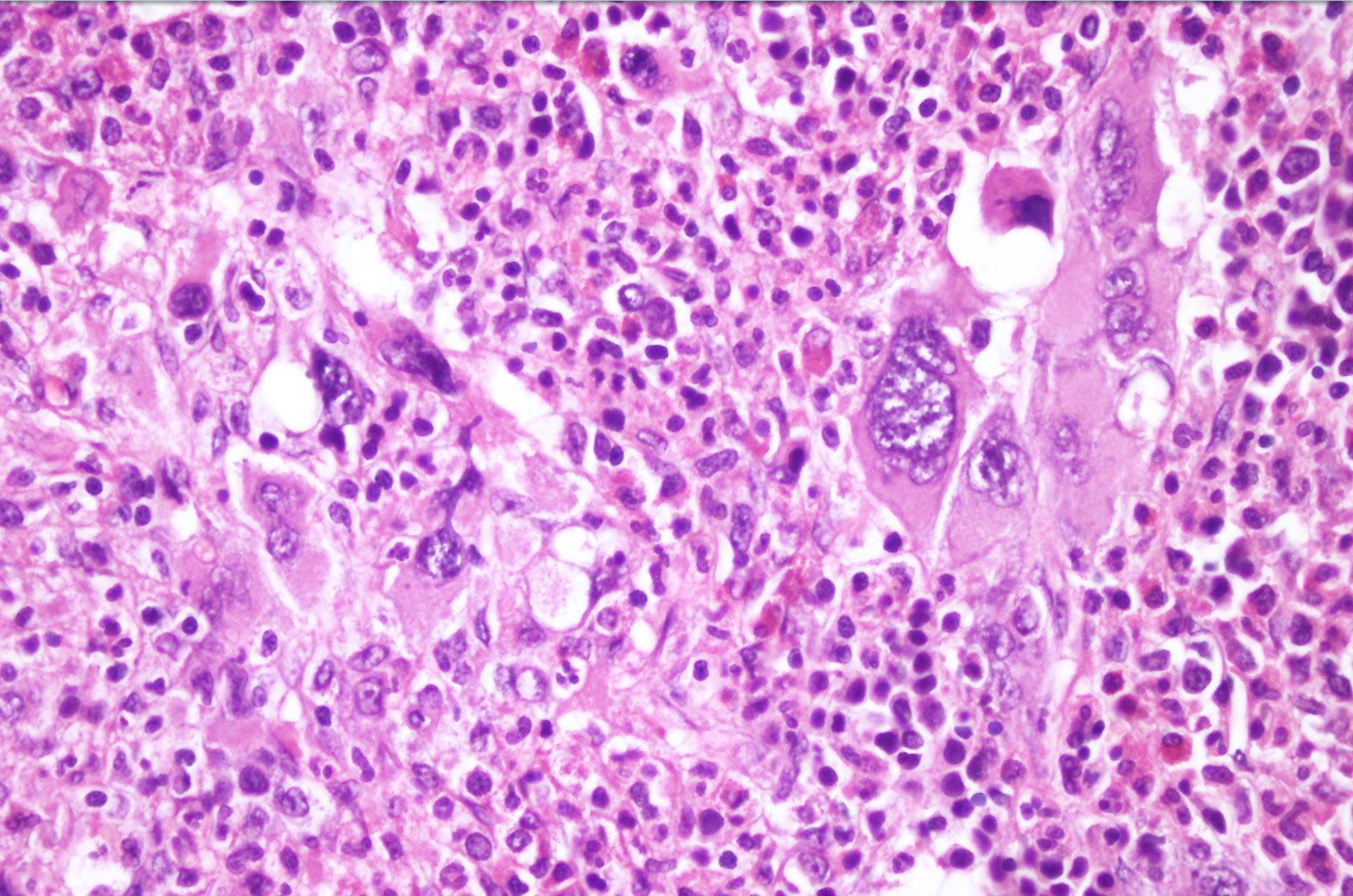
Prefibrotik Primer Myelofibrozis (prePMF): Kemik İliği Bulguları

- Megakaryositler hem topografik, hem de sitolojik olarak belirgin anormallikler gösterir – PMF’i diğer MPN’lerden, özellikle ET’den ayırt edici özellik
 - Disorganize, şişkin, «bulut benzeri» ya da «balon benzeri» nükleer lobulasyon gösteren, anormal nükleer:sitoplazmik oranlar içeren, küçük ile büyük boy arasında değişken çaplı
 - Nükleuslar sıklıkla hiperkromatik, pleomorfik ve bizar görünümlü
 - Çok sayıda çıplak megakaryosit nükleusu
- Retikülin fibrilleri kantite ve kalınlık olarak değişkendir, ancak kan damarları çevresindeki fokal odaklar dışında çoğunlukla artış göstermezler

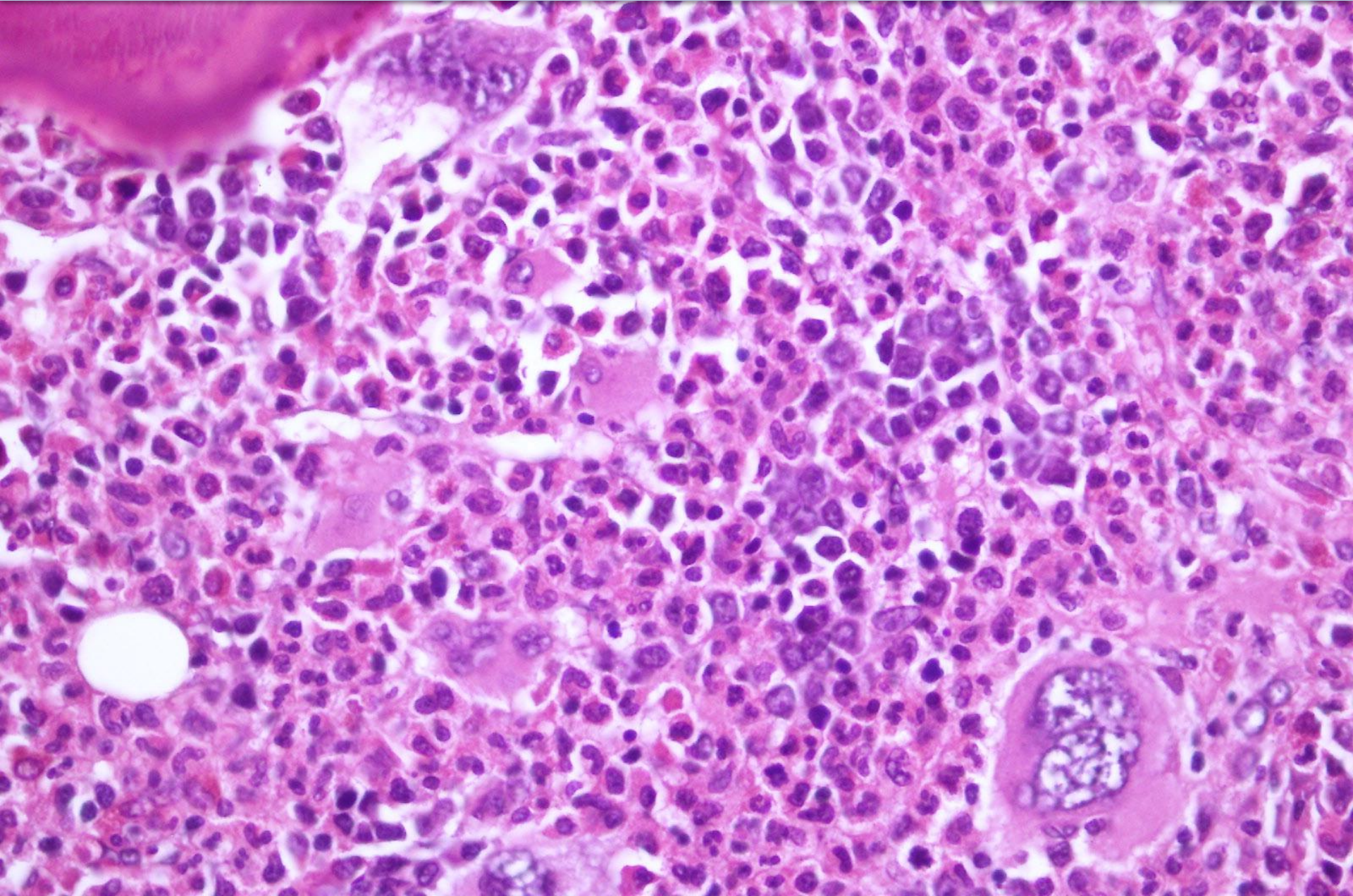
Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



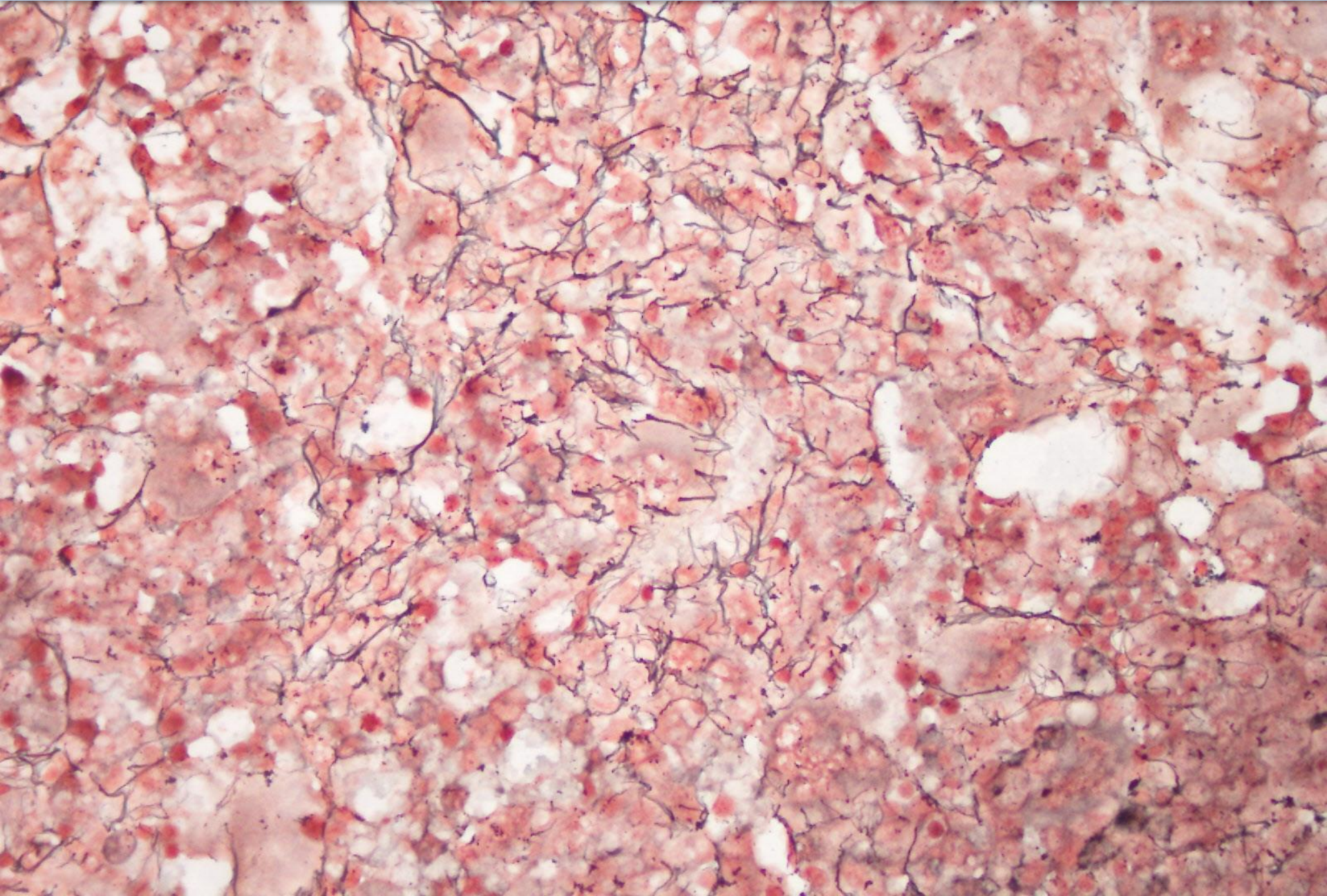
Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



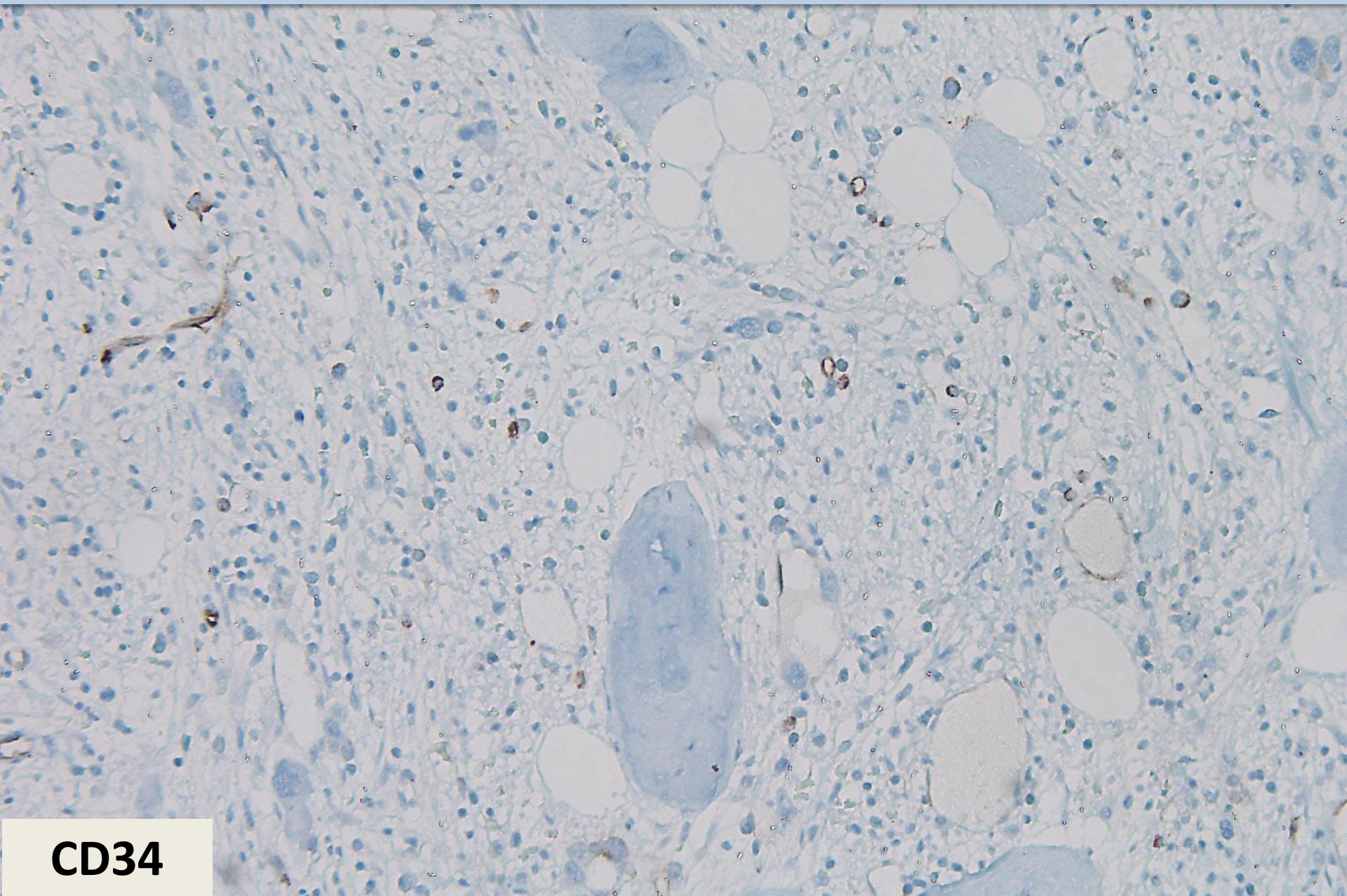
Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre

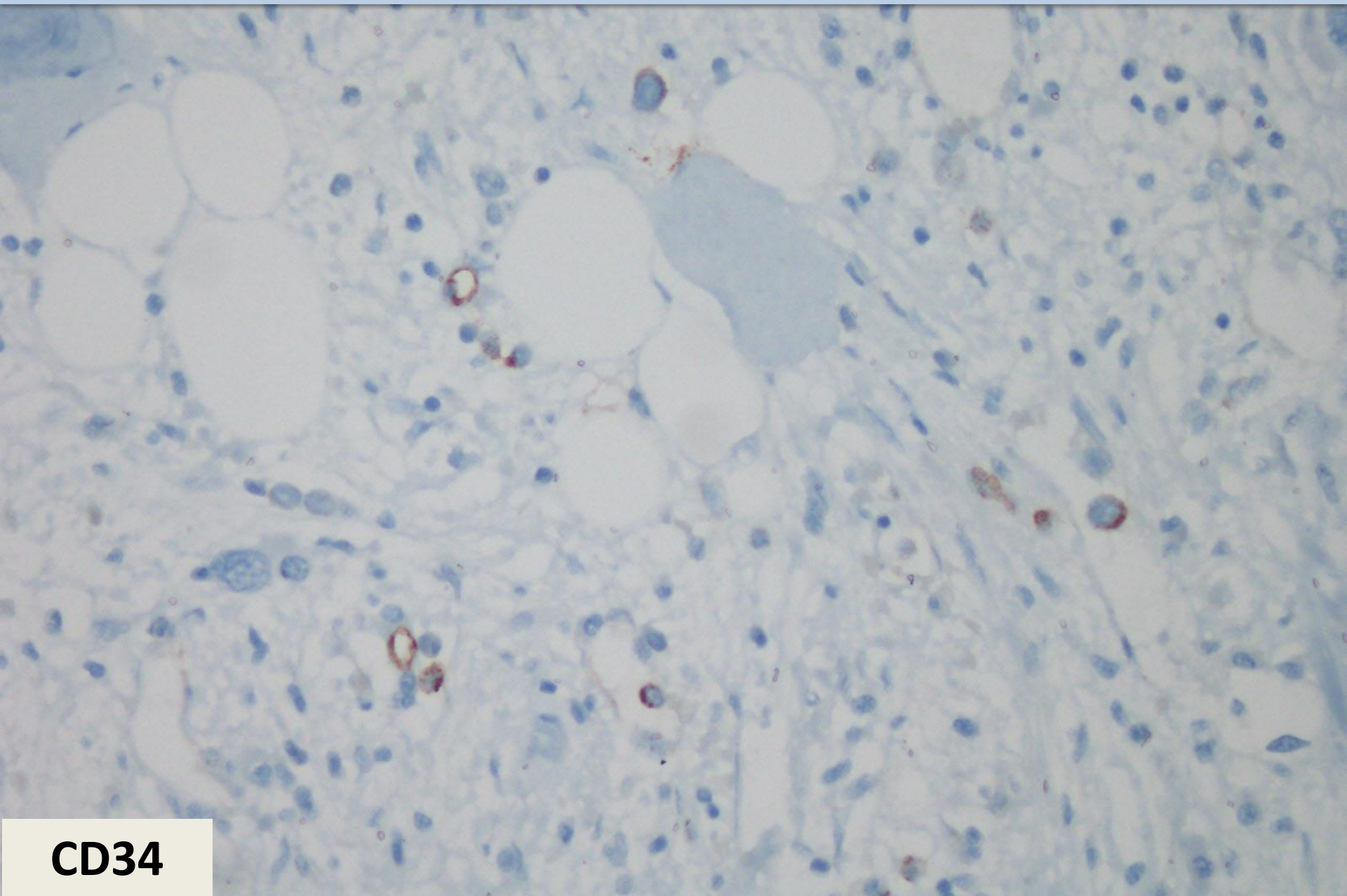


Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre



CD34

Primer Myelofibrozis (PMF): Prefibrotik Evre

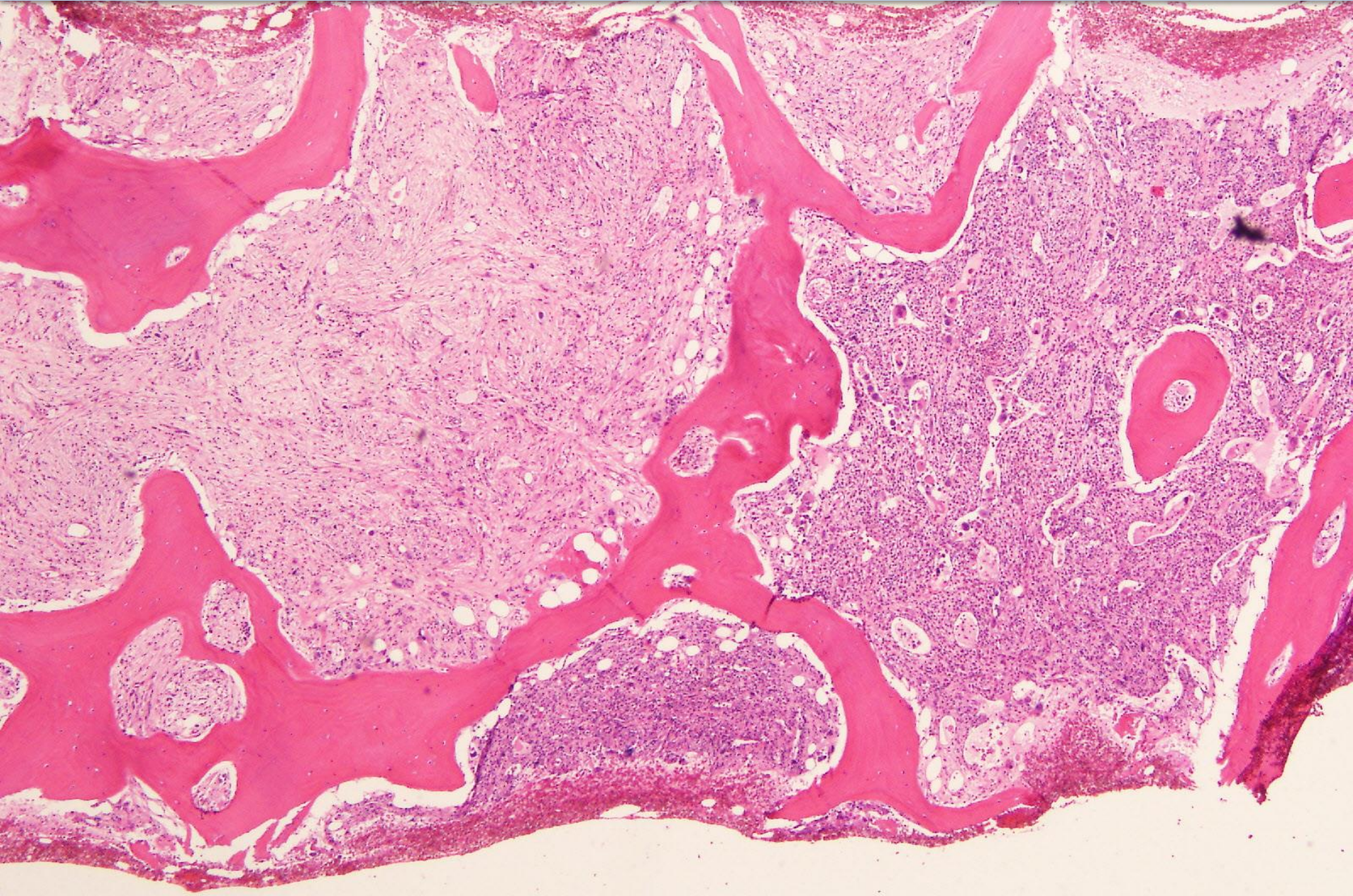


CD34

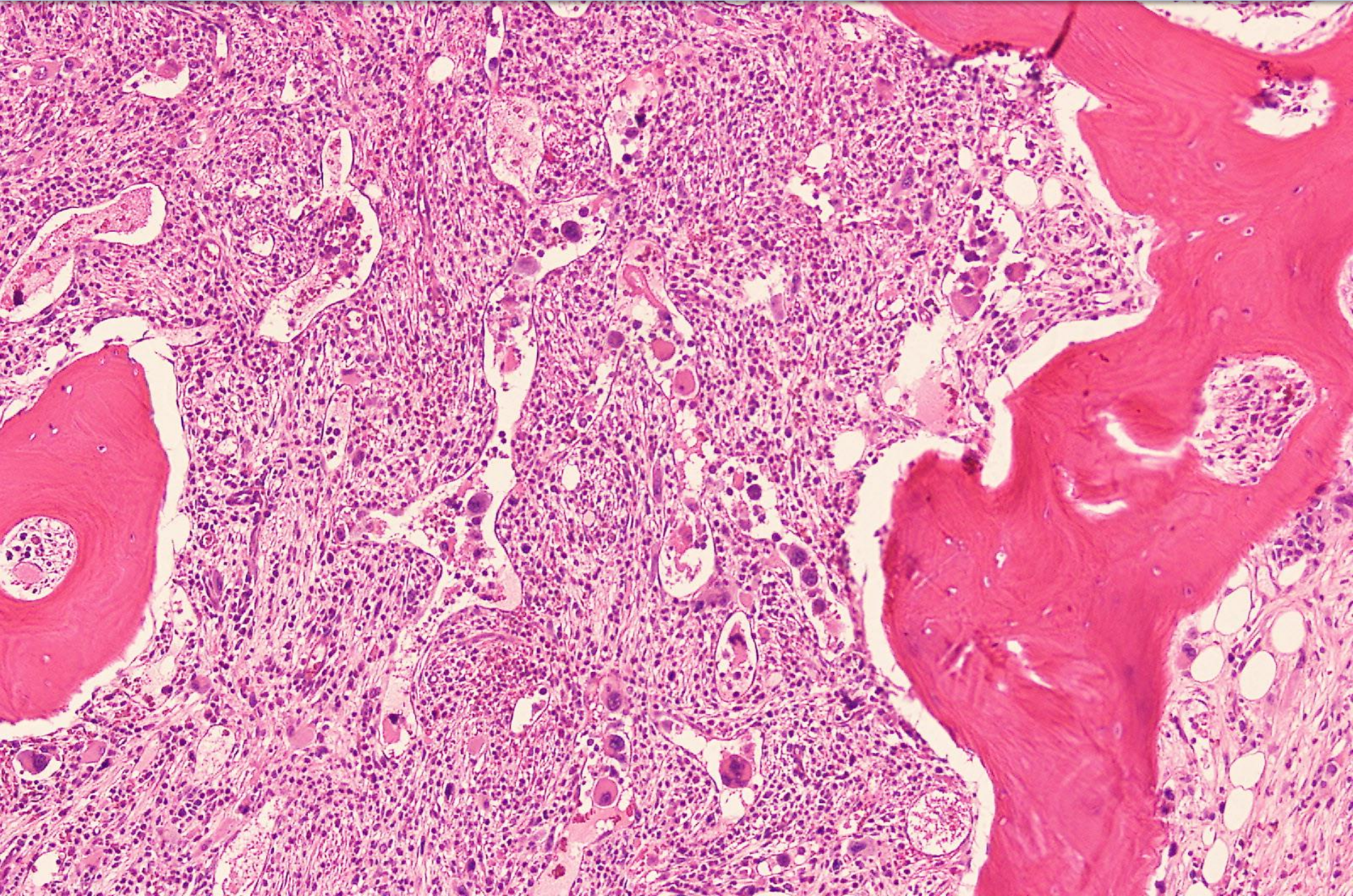
Primer Myelofibrozis (PMF), Fibrotik Evre: Kemik İliği Bulguları

- PMF fibrotik evreye progresyon gösterdikçe, Kİ sellülaritesi gittikçe azalır ve retikülin, hatta kollagen fibrozisi daha da belirgin hale gelir
- Hematopoez adaları bazen bağ ya da yağ dokusu ile ayrılır
- Kİ sinüslerinde genişleme belirgin olabilir ve megakaryositler ile diğer immatür hematopoetik hücreleri içerebilirler
- Atipik megakaryositler Kİ'e en hakim olan hücrelerdir ve geniş kümeler ya da tabakalar halinde izlenir
- Yeni kemik oluşumu ve osteosklerozis oluşabilir
- Yalnızca morfolojik özelliklere dayandırılarak PMF'in fibrotik evresi, post-PVMF ya da post-ETMF'den ayırt edilemez

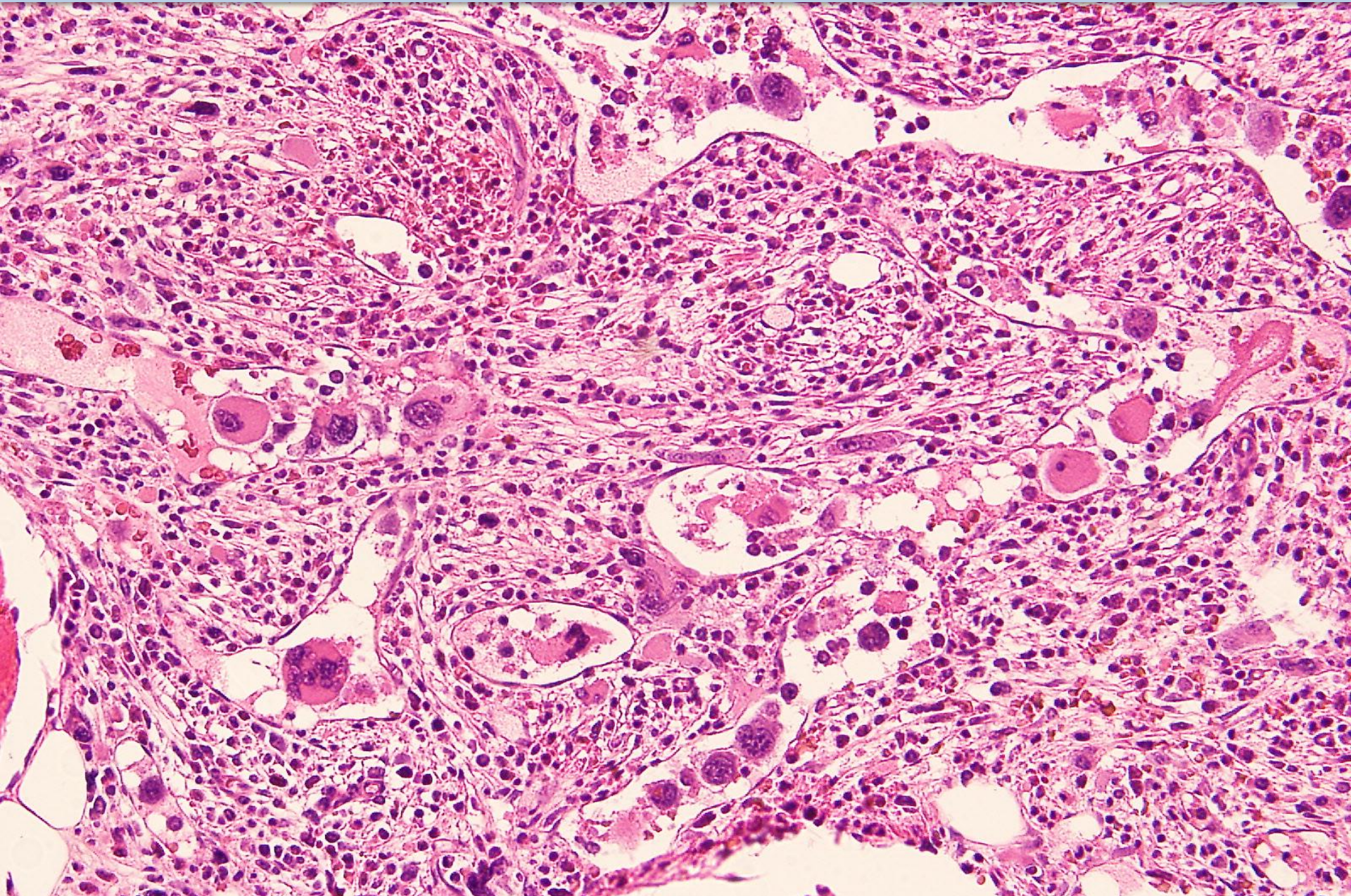
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



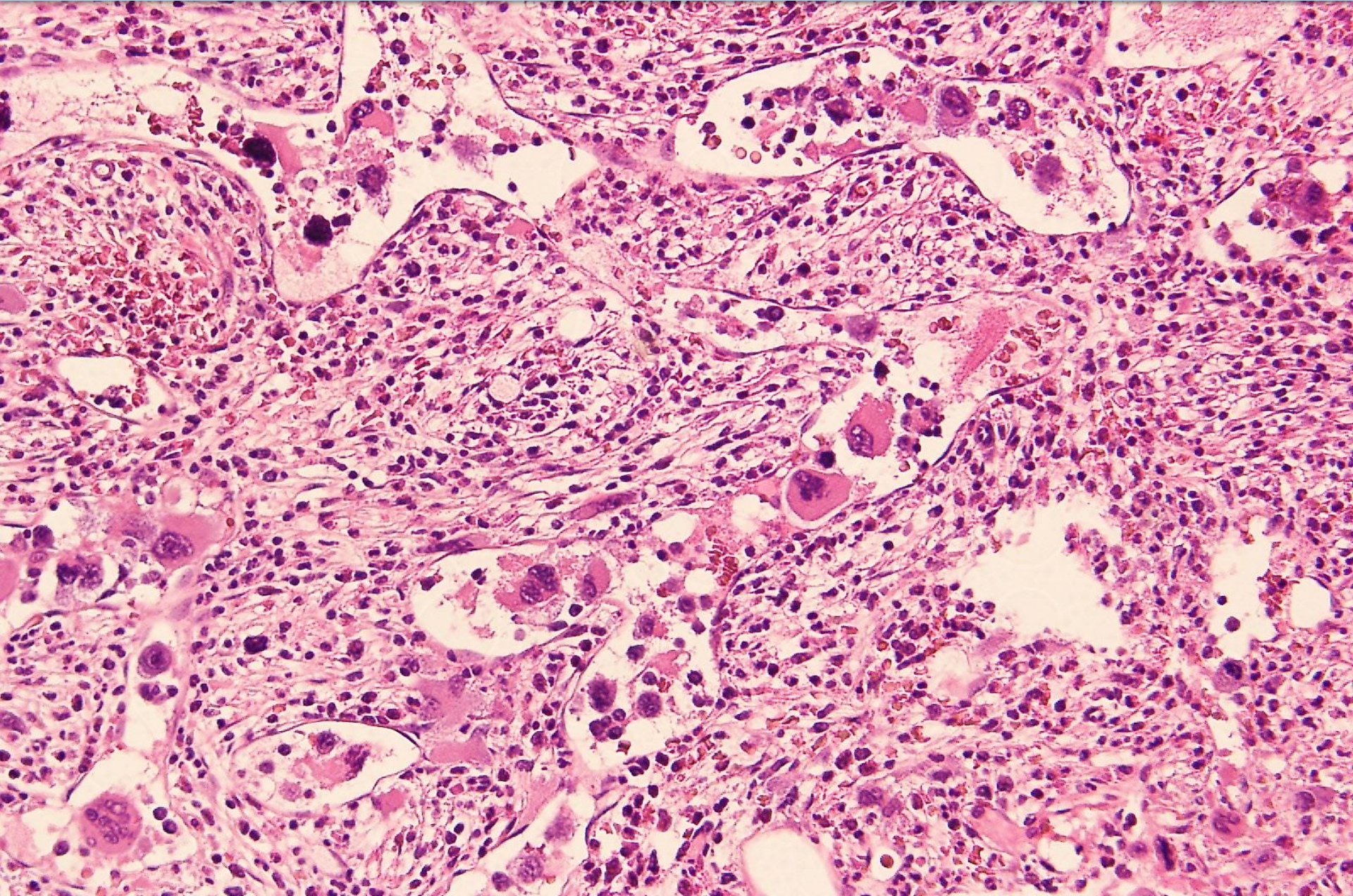
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



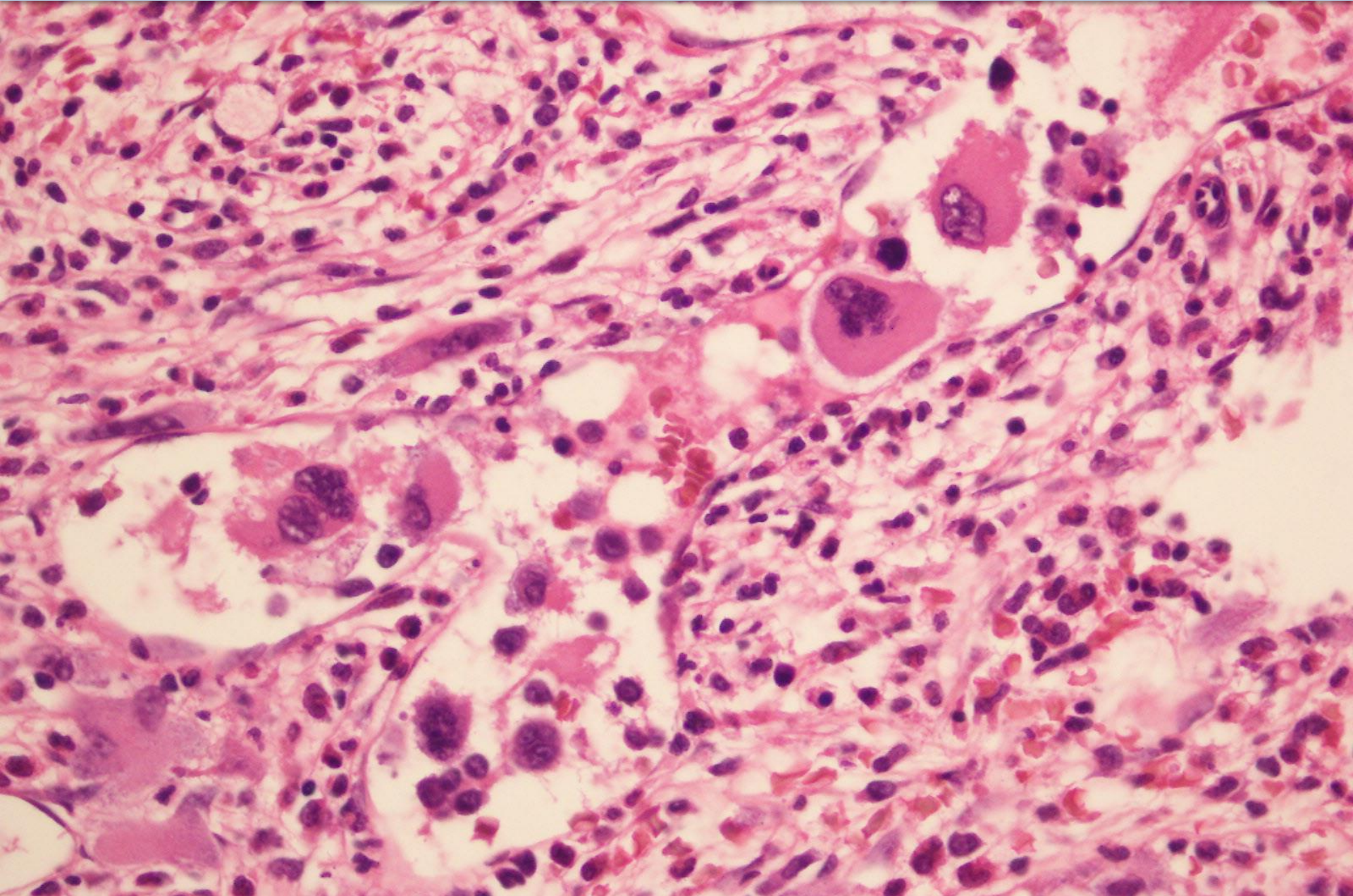
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



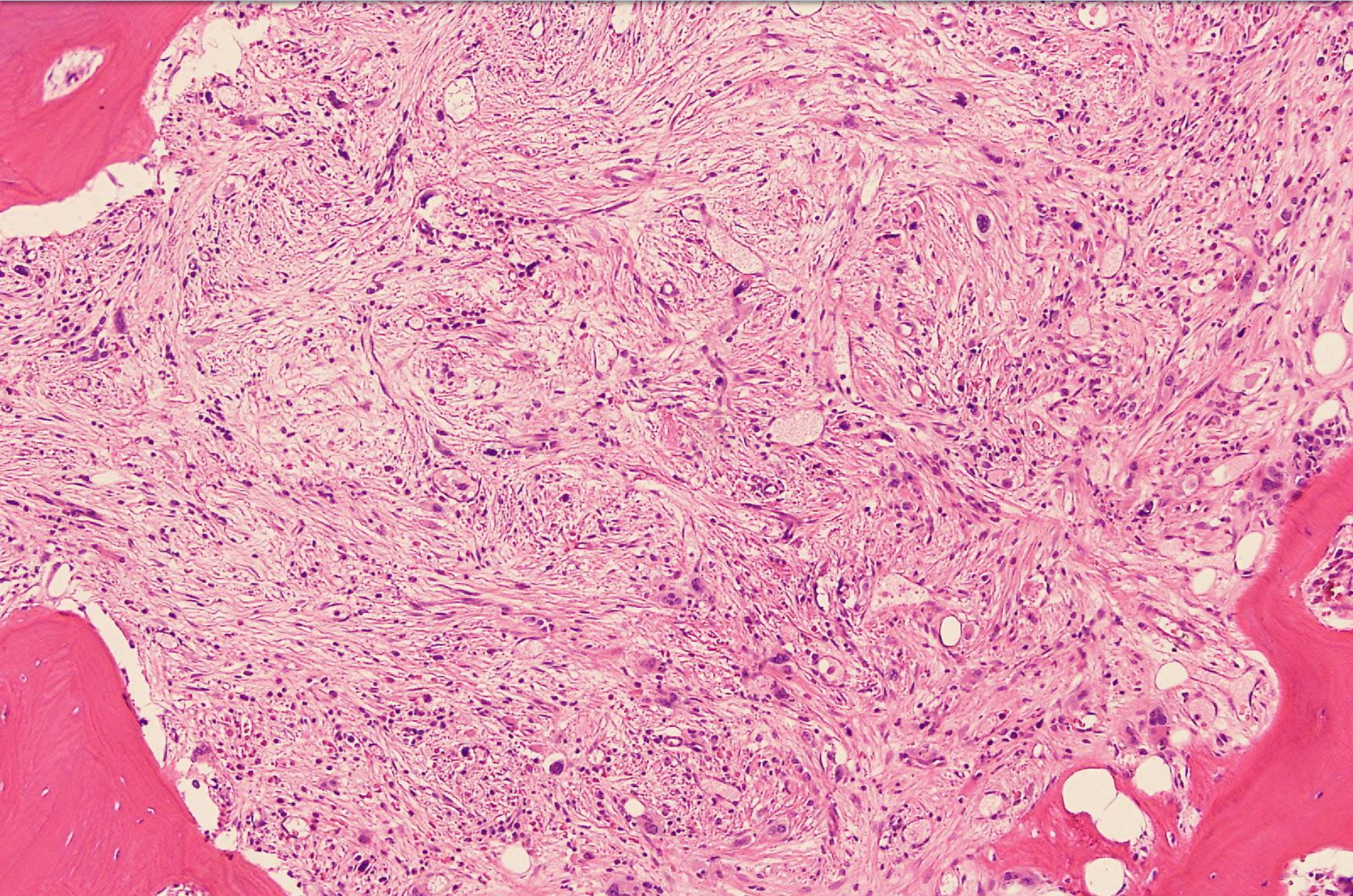
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



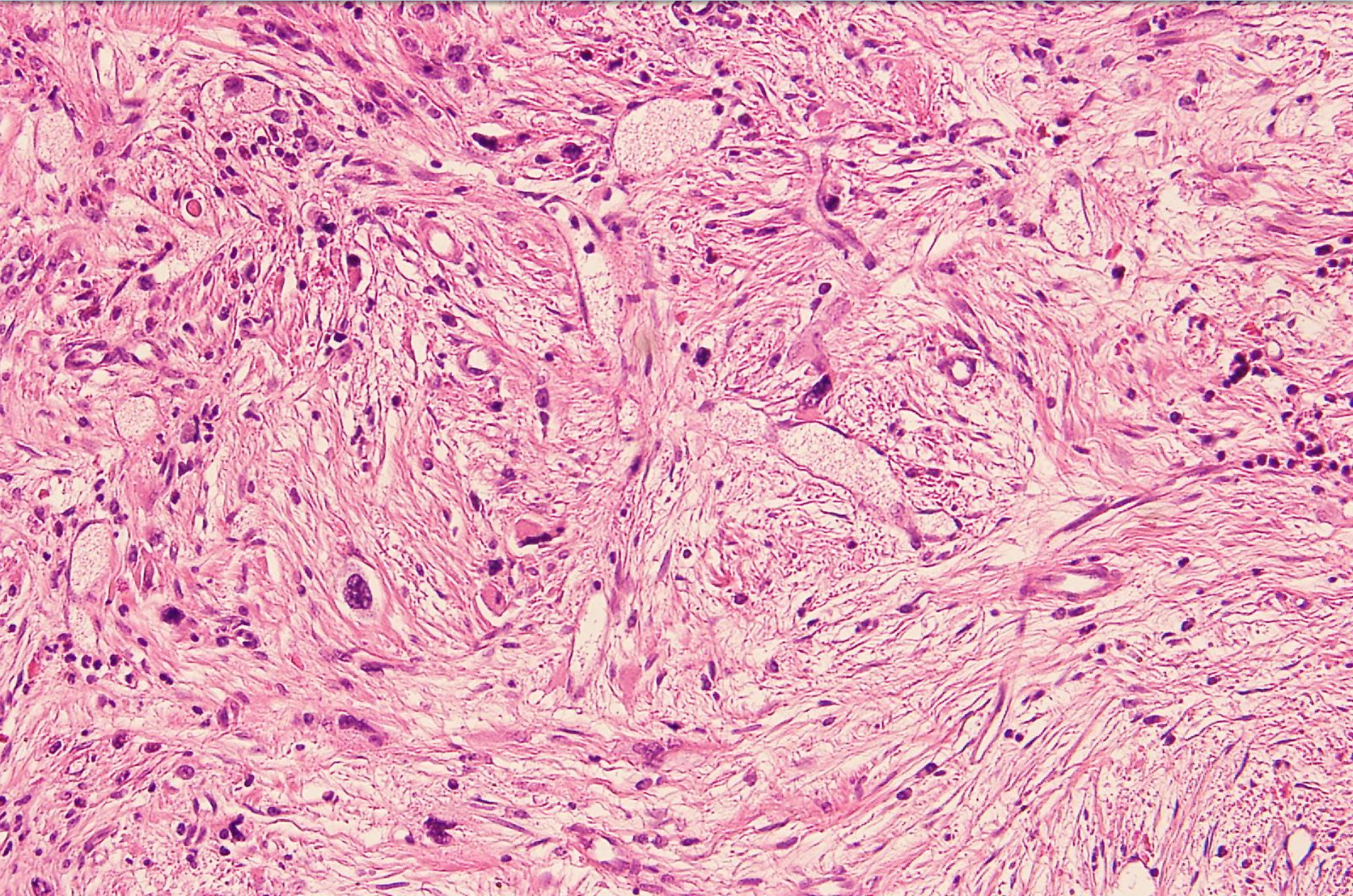
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



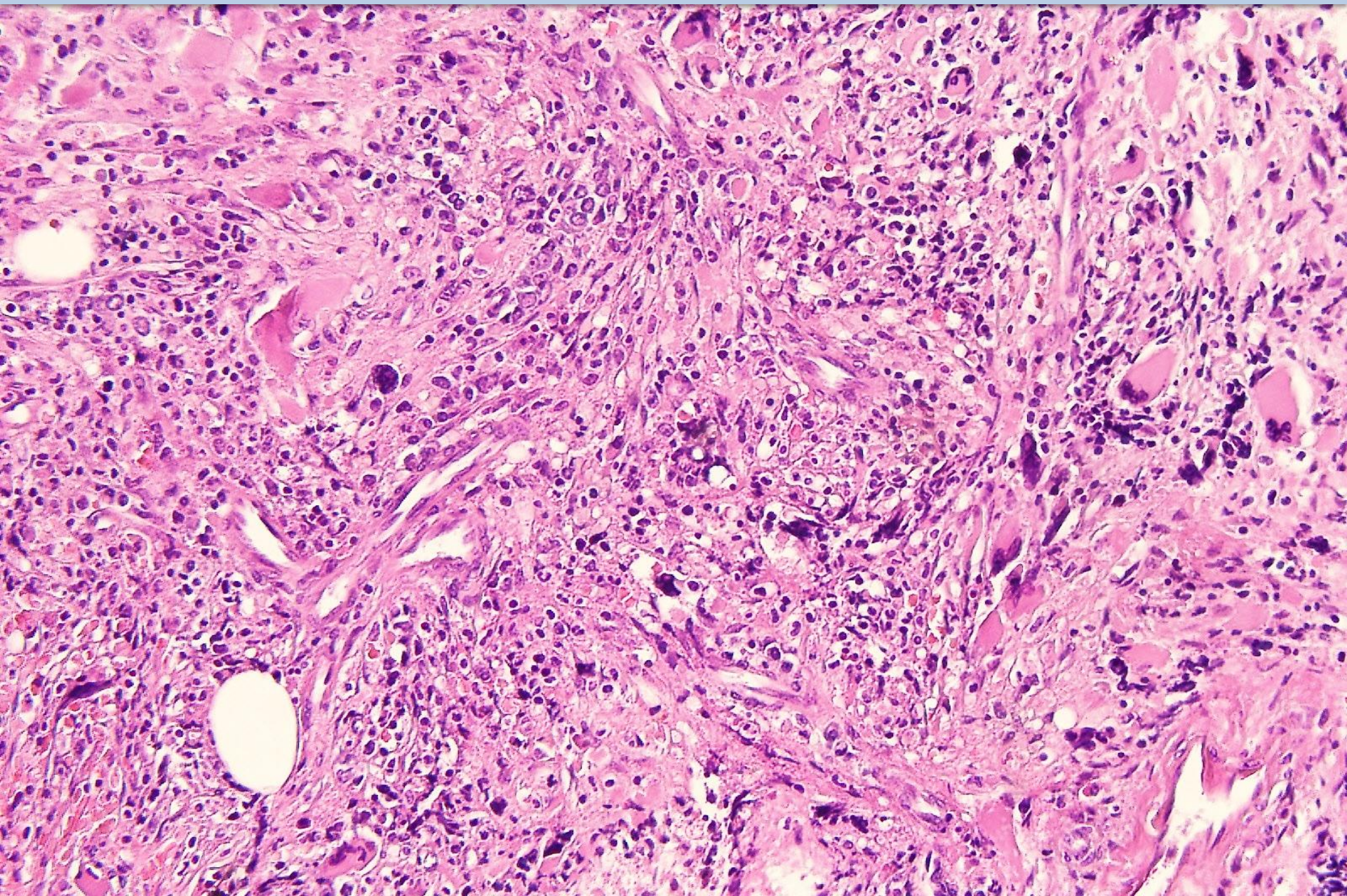
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



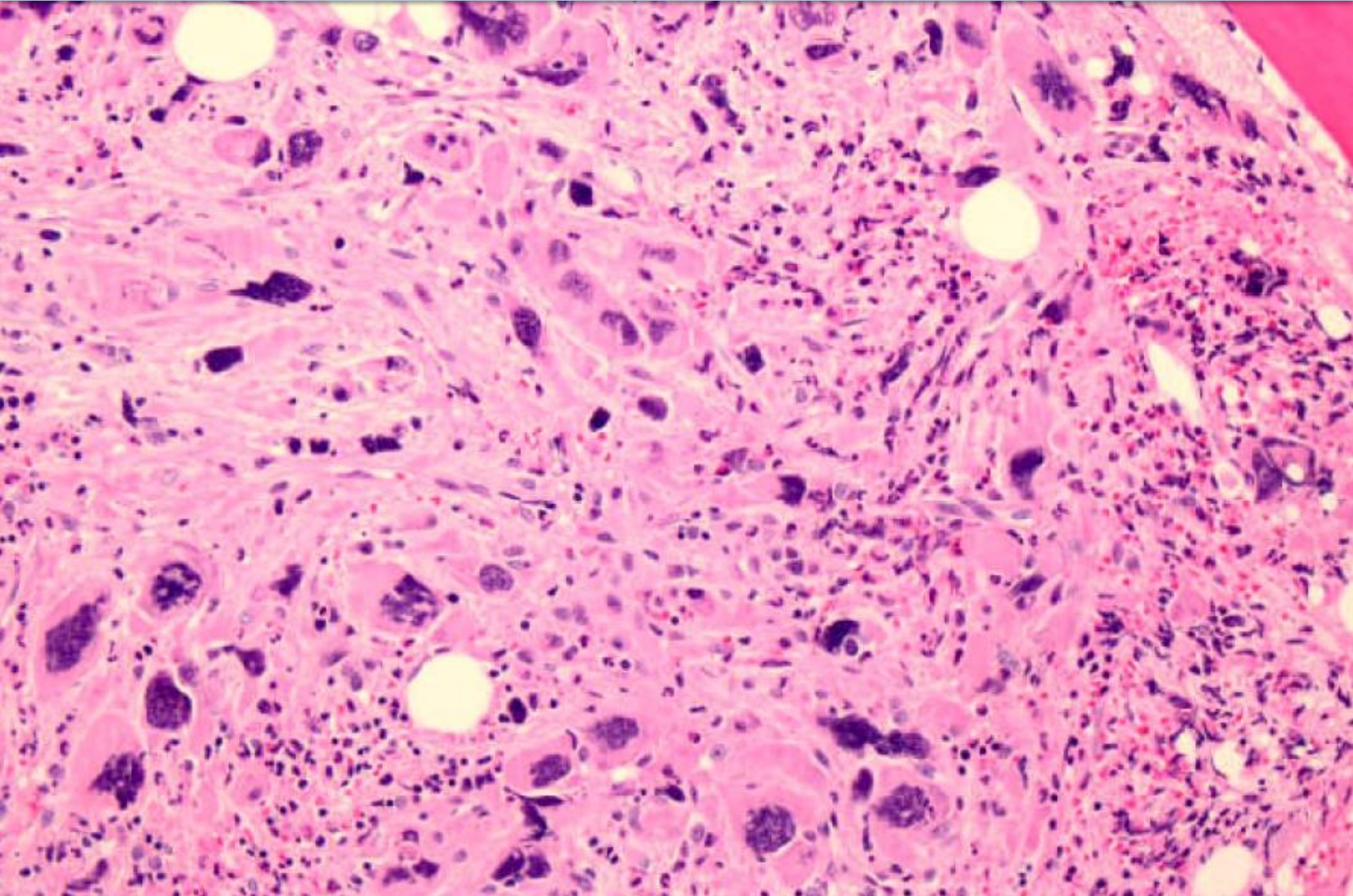
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



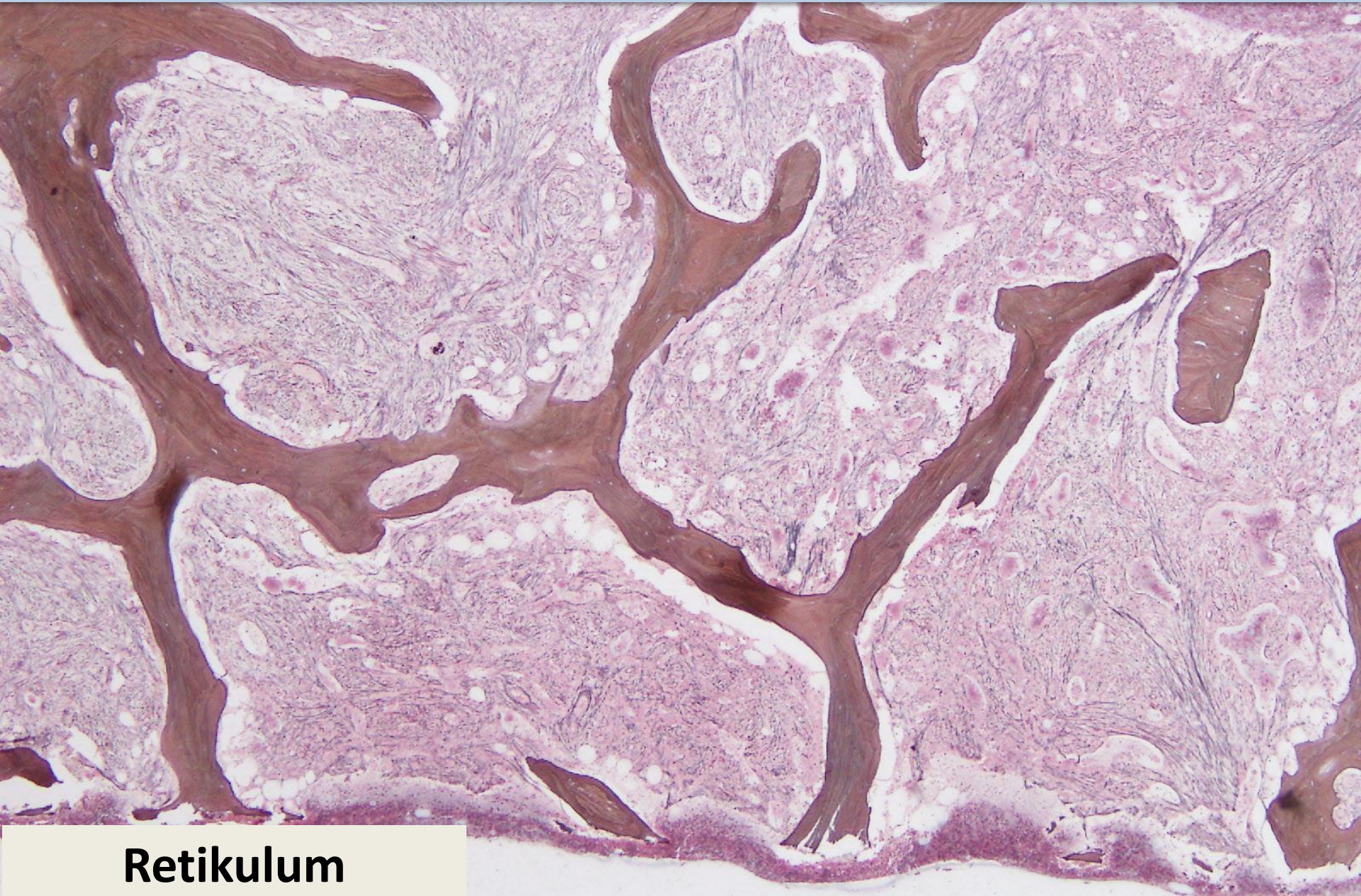
Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre

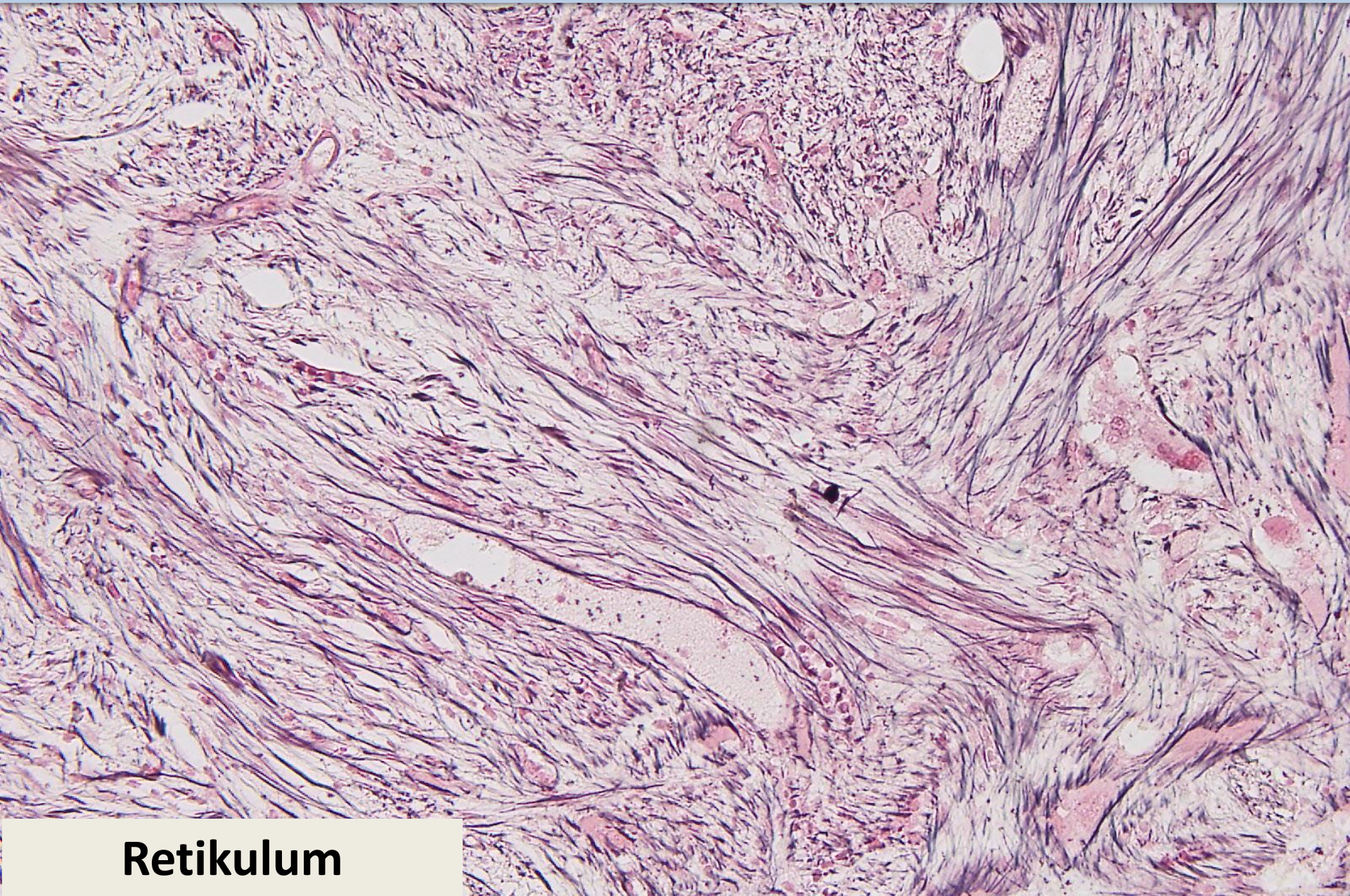


Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



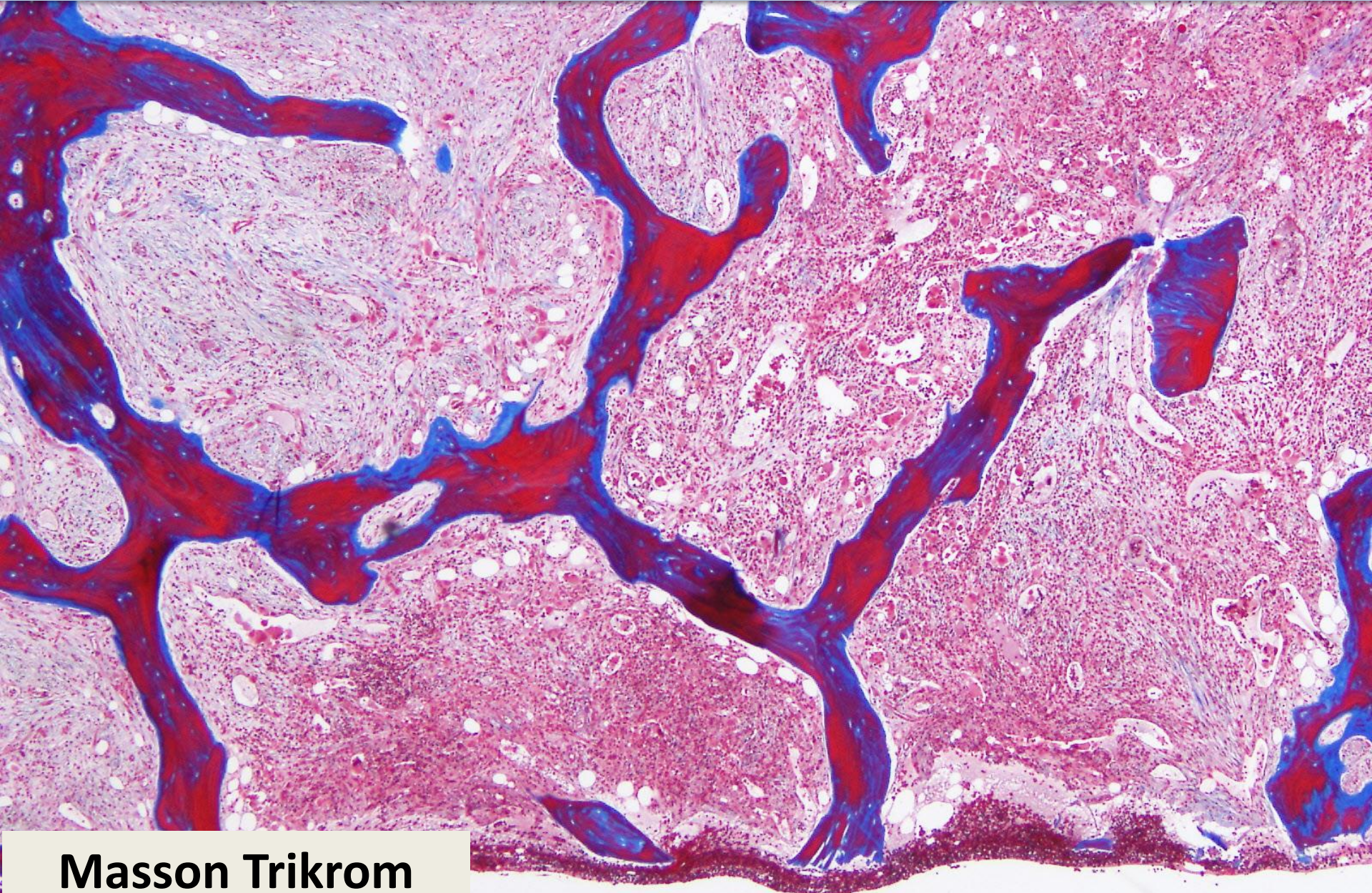
Retikulum

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



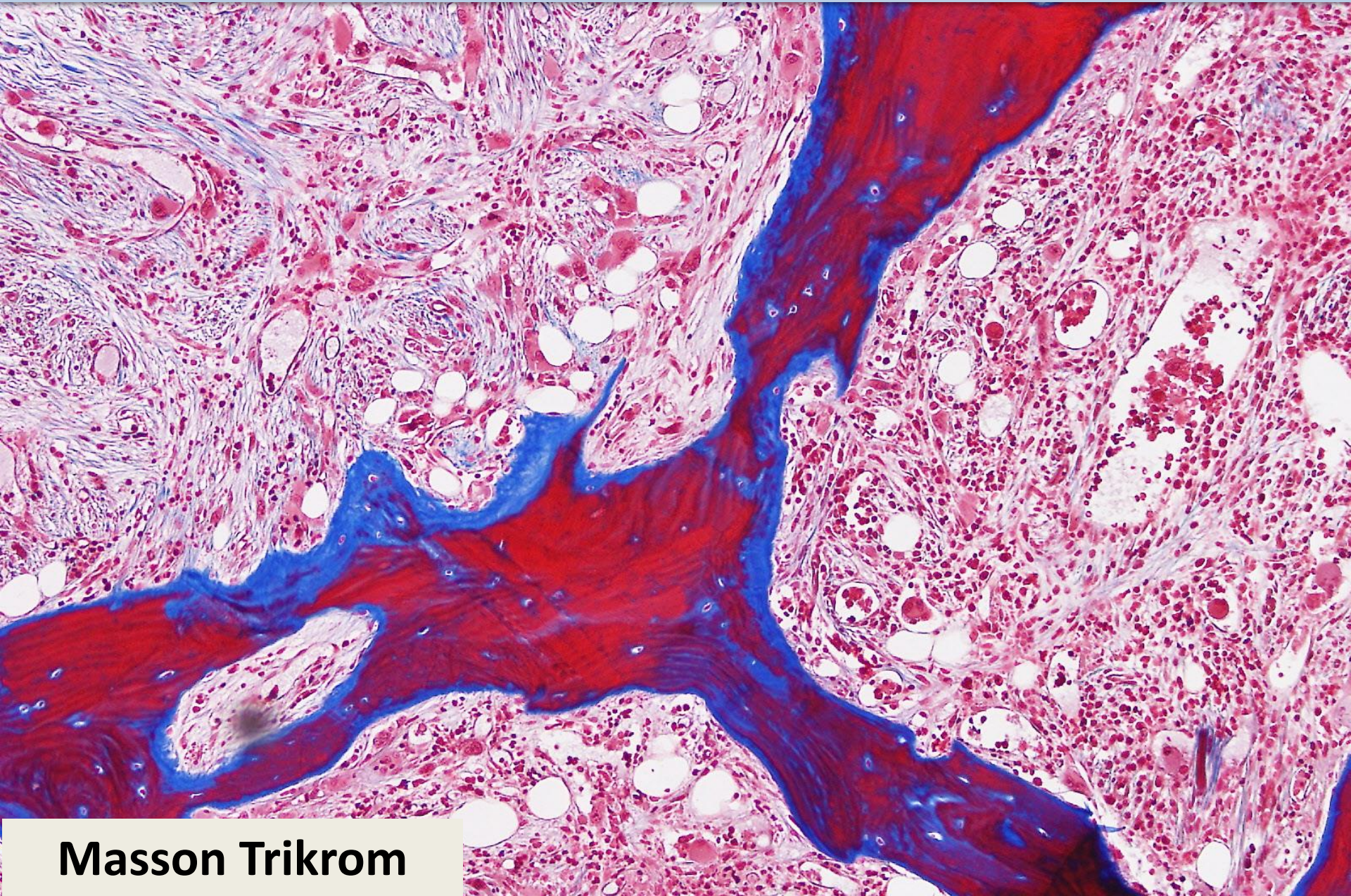
Retikulum

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



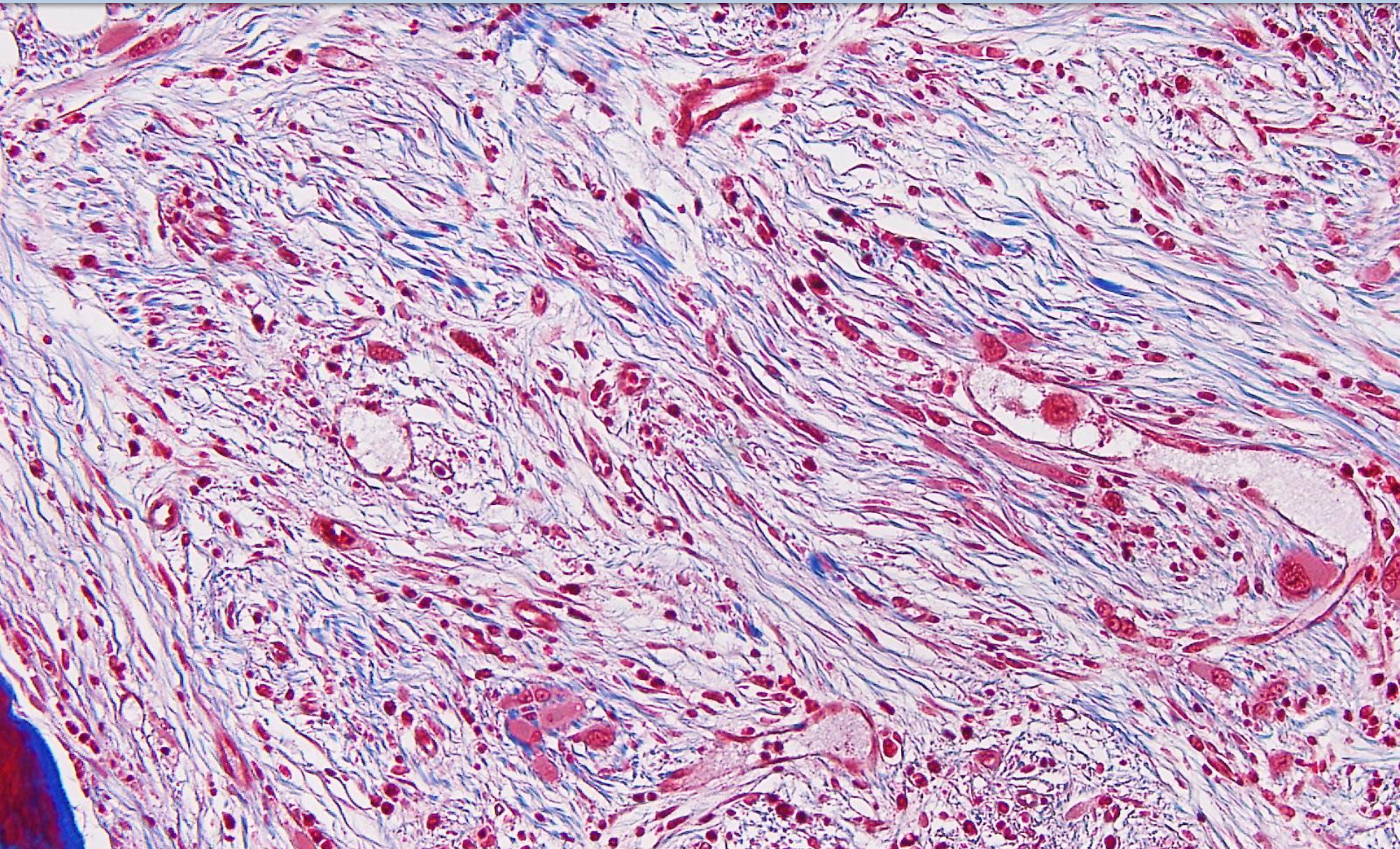
Masson Trikróm

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



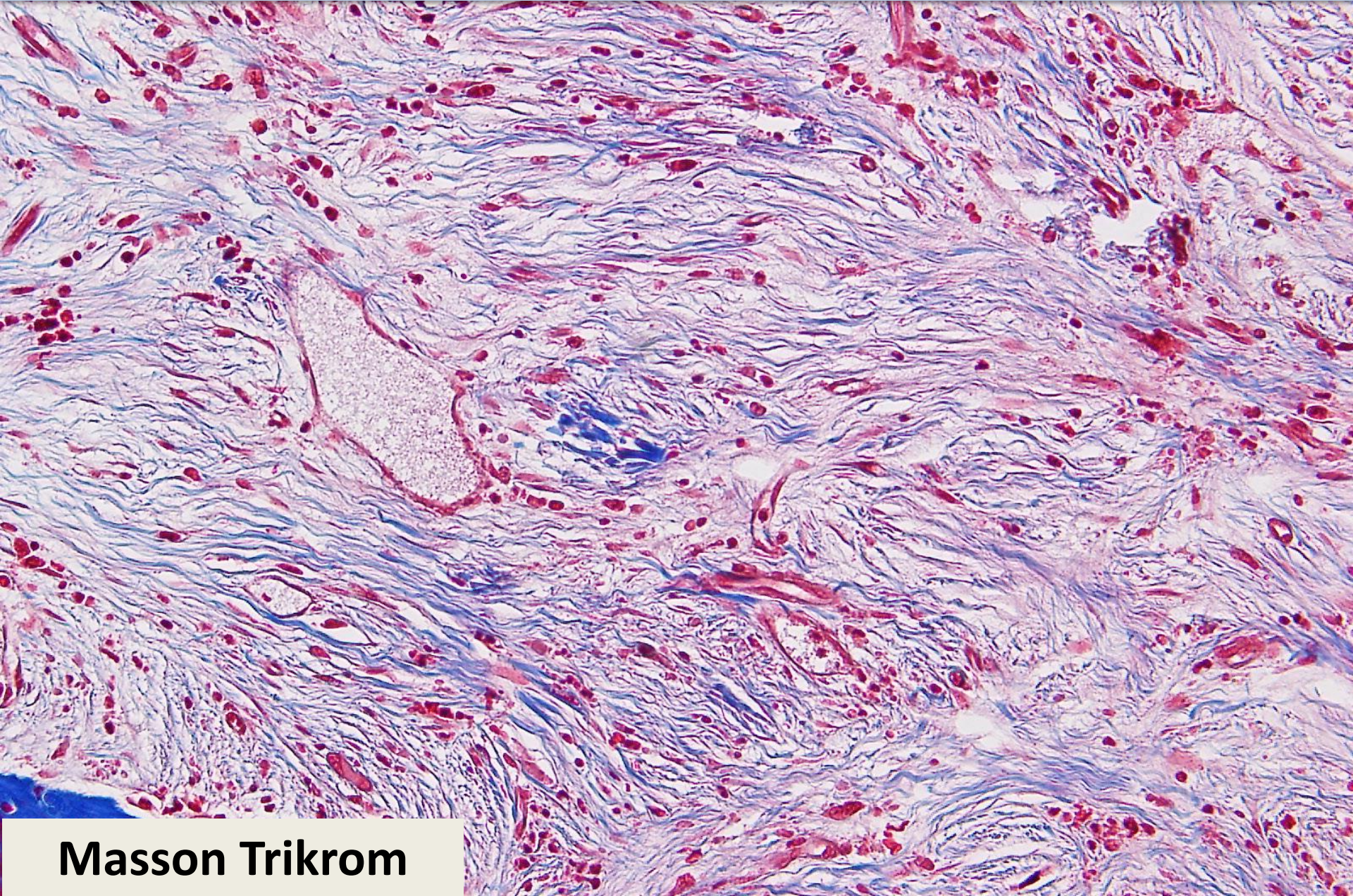
Masson Trikrom

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



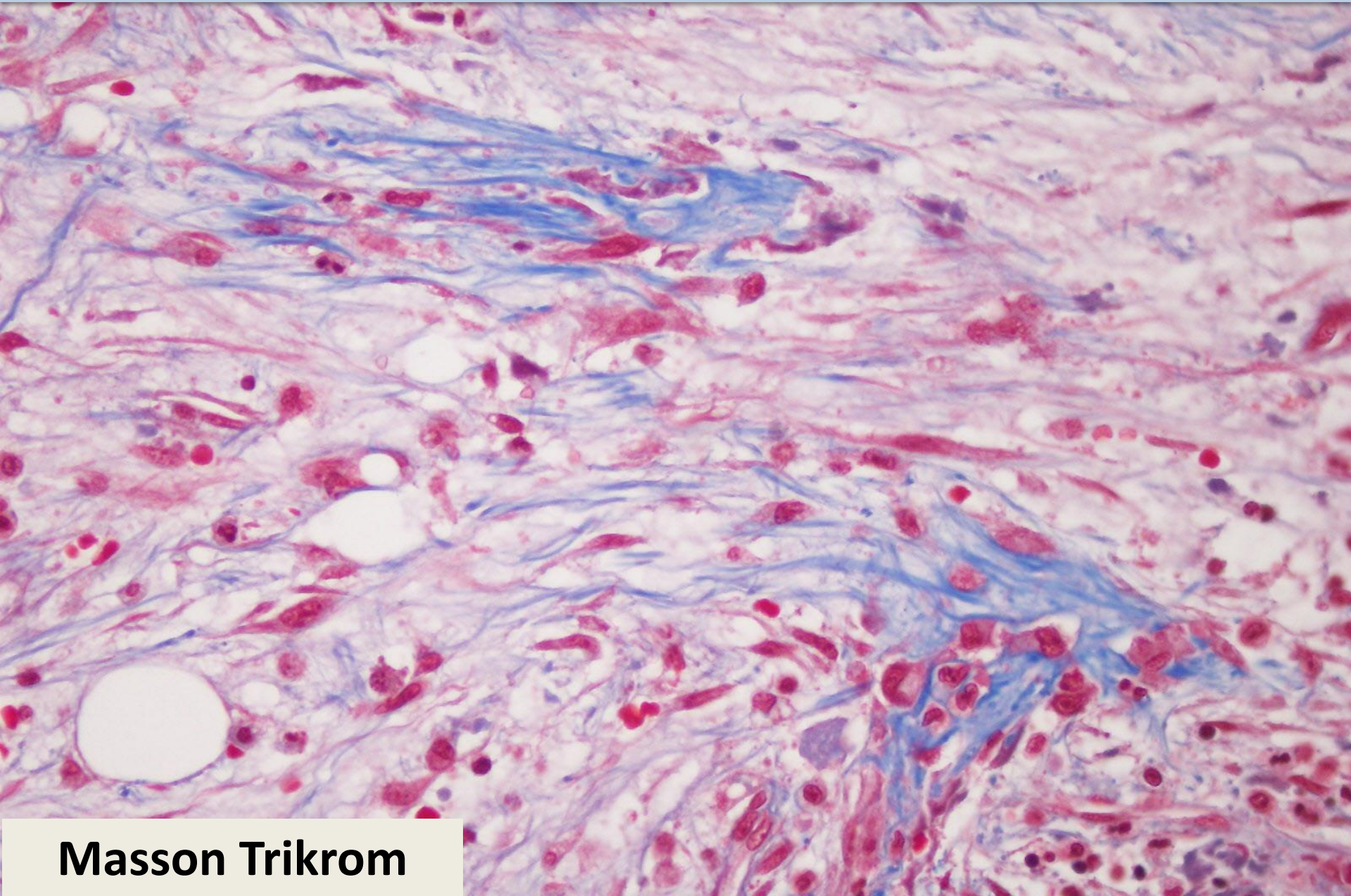
Masson Trikrom

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



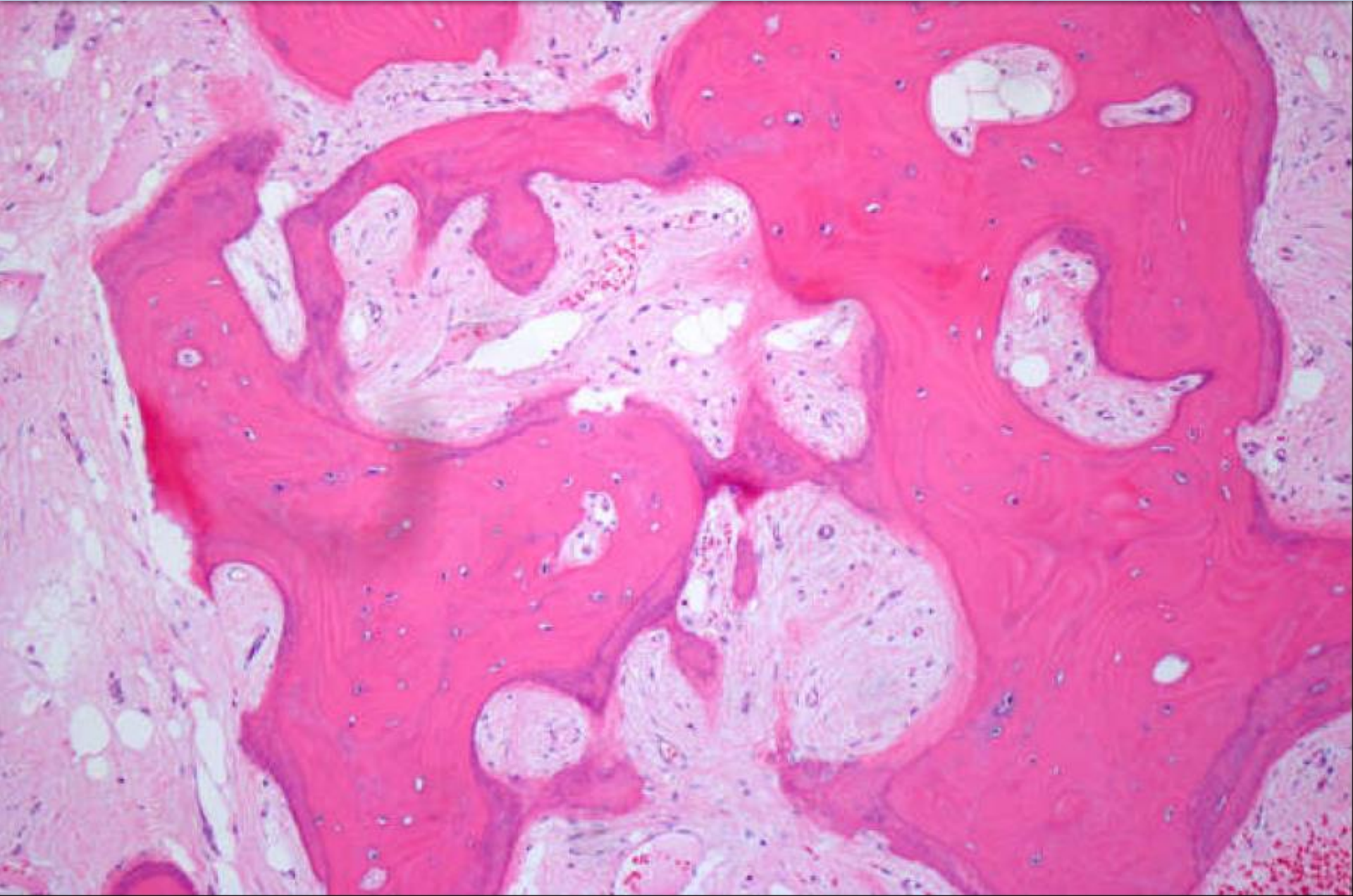
Masson Trikrom

Primer Myelofibrozis (PMF): Fibrotik Evre



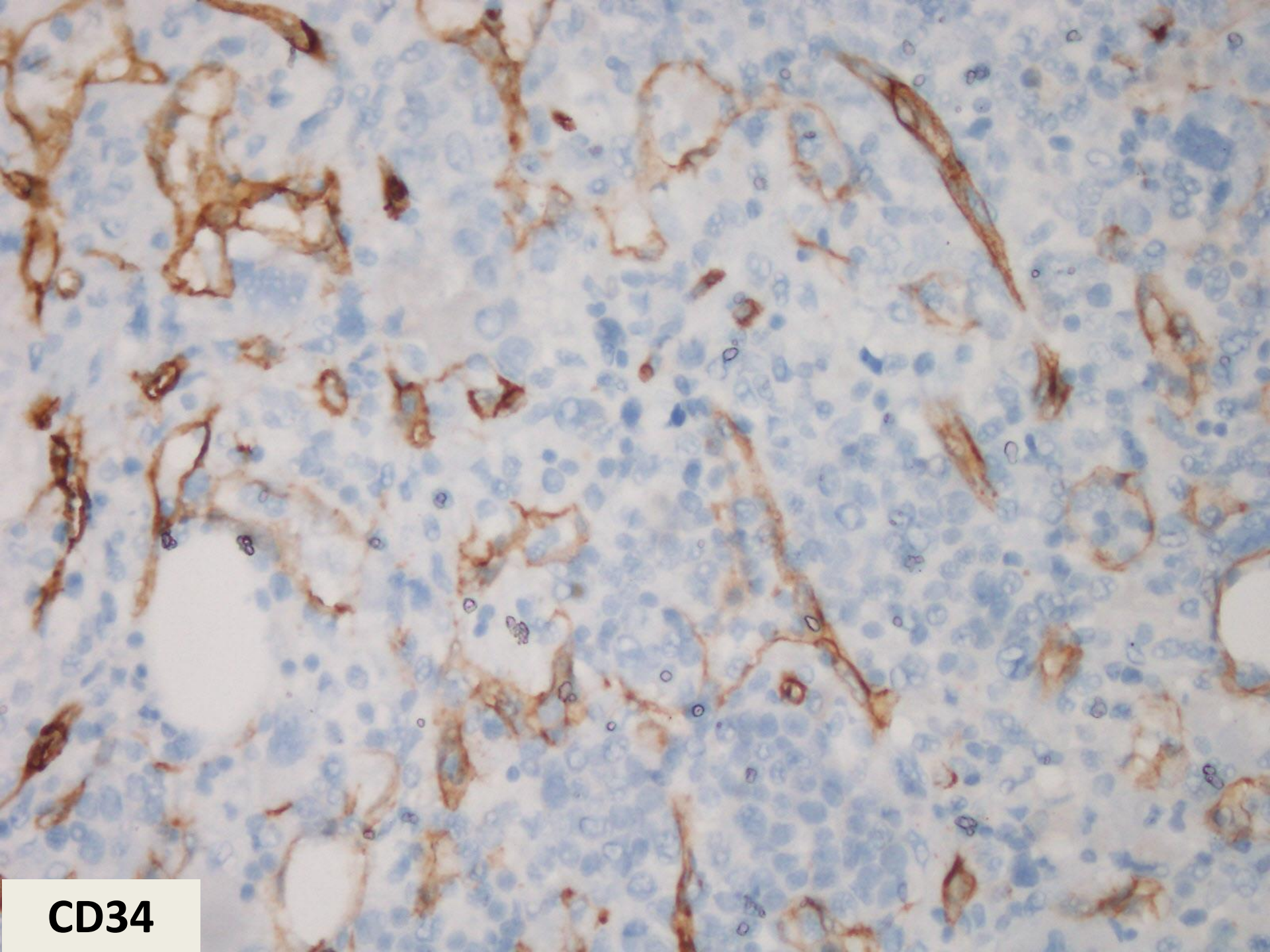
Masson Trikrom

Primer Myelofibrozos (PMF): Osteoskleroz

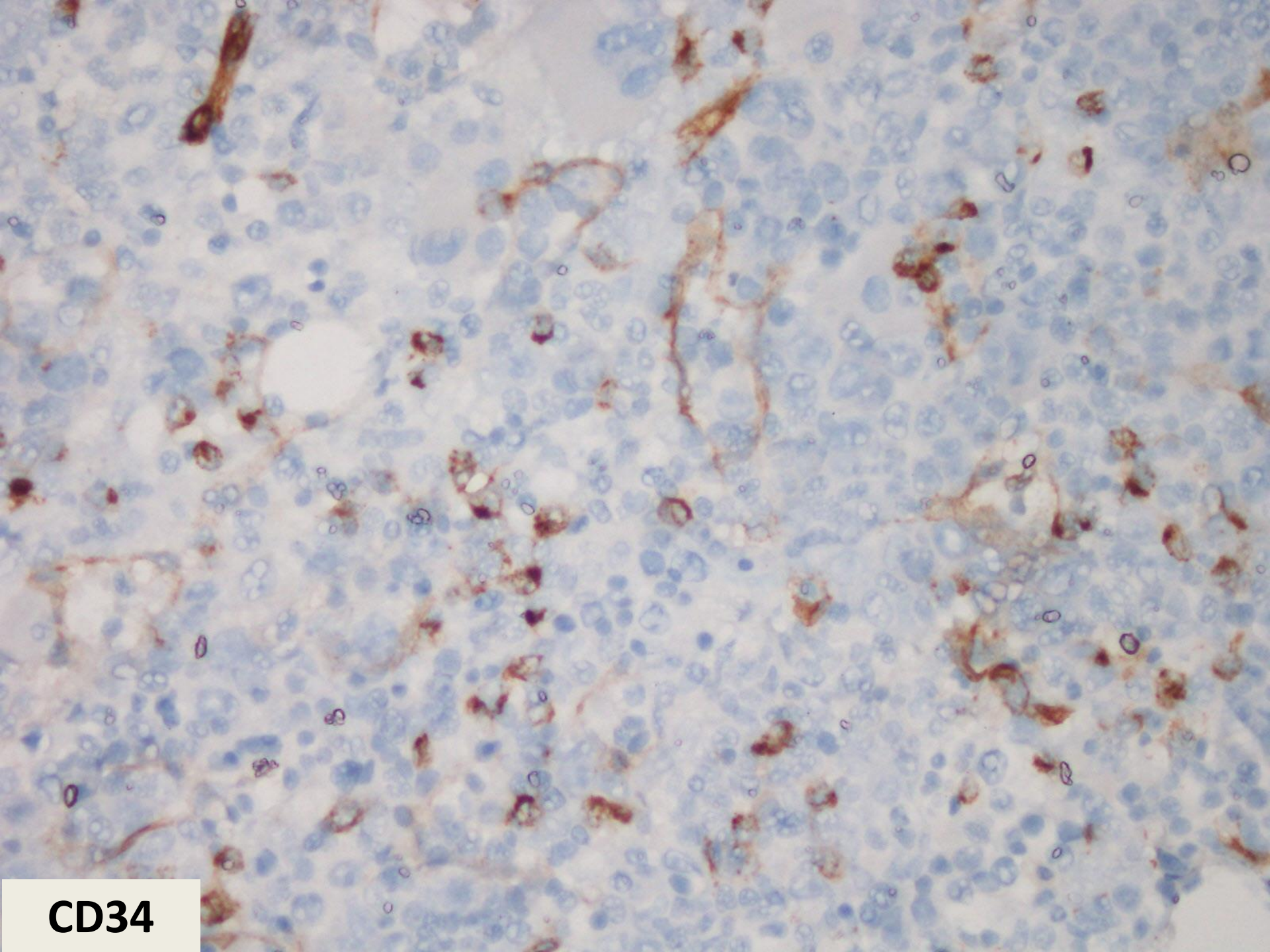


Fibrotik Primer Myelofibrozis (PMF): Kemik İliği ya da Periferik Kanda Blast Artışı

- %5-9 blast → Progresyon göstergesi? → Uzun süre stabil kalabilir ya da daha agresif, akselere faza ya da akut lösemiye dönüşüm?
- %10-19 blast → **PMF'nin akselere fazı** ya da AML transformasyonu? → Kemik iliği biyopsi deęerlendirmesi
- \geq %20 blast → **AML'ye transformasyon**
- Bazen de olgular aşikar AML ile başvururlar ve PMF'i andıran şekilde zeminde fibrozis ile iri atipik megakaryositler bulunabilir → en uygun tanı **AML** + PMF ya da diğer MPN'lerden köken almış olma olasılığı yönünde yorum yapılmalı!



CD34



CD34

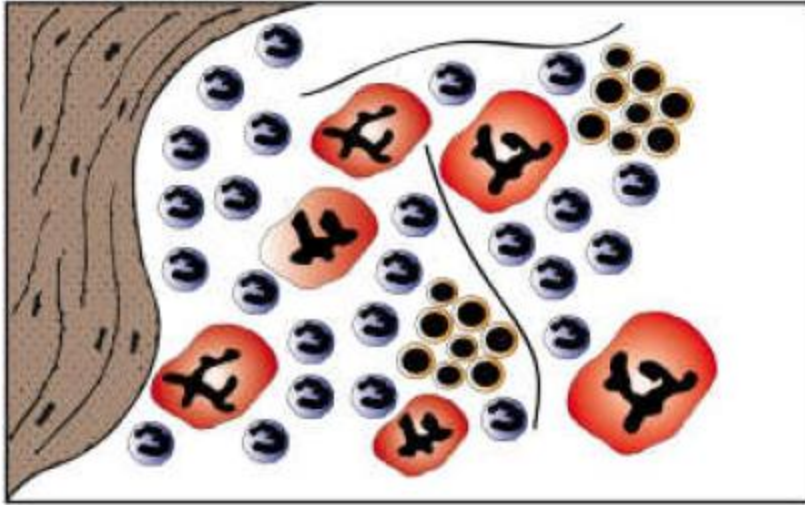
ET

PrePMF

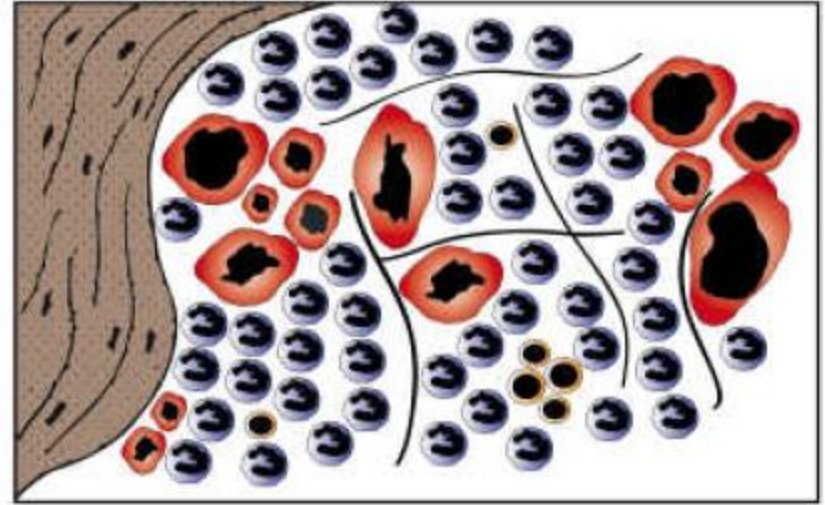
- Granulopoez belirgin artış \emptyset - BKH sayısı genellikle normal, bazen hafif artmış
- Eritropoezde belirgin artış \emptyset
- Trombosit sayısı daima $\geq 450 \times 10^9/L$
- Yaşa uyarlanmış Ki sellülaritesi: normal, bazen hipersellüler, nadir hiposellüler
- Megakaryositer seri hiperplazisi
- Geniş sitoplazmalı, «geyik boynuzu» benzeri hiperlobule ya da derin kıvrımlanmalar gösteren nukleuslu büyük-dev matür megakaryositler; tek tek dağılmış ya da gevşek kümeler halinde; nadiren bizar formlar
- Retiküler lif artışı \emptyset ya da nadiren minimal
- \approx %50'sinde *JAK2* V617F; \approx %1-2'sinde *MPL* W515L/K

- Granulopoezde belirgin artış - BKH sayısı değişken, sıklıkla artmış
- Eritroid prekürsörlerde azalma
- Trombosit sayısı sıklıkla $\geq 450 \times 10^9/L$, bazen normal ya da azalmış
- Yaşa uyarlanmış Ki sellülaritesi: belirgin hipersellüler
- Megakaryositer ve granulositer seri hiperplazisi
- Aberran nükleer:sitoplazmik oran, hiperkromatik, hipolobe, bulböz ya da düzensiz kıvrımlanmalar gösteren «bulut benzeri» kitlesel nukleuslara sahip küçük-büyük boy megakaryositler; gevşek ya da sıkı ≥ 3 hücrelik kümeler halinde; sıklıkla endosteal translokasyon; çıplak megakaryosit nukleusları; sıklıkla bizar formlar
- Retiküler lif artışı \emptyset ya da belirgin değil
- \approx %50'sinde *JAK2* V617F; \approx %5'inde *MPL* W515L/K

ET

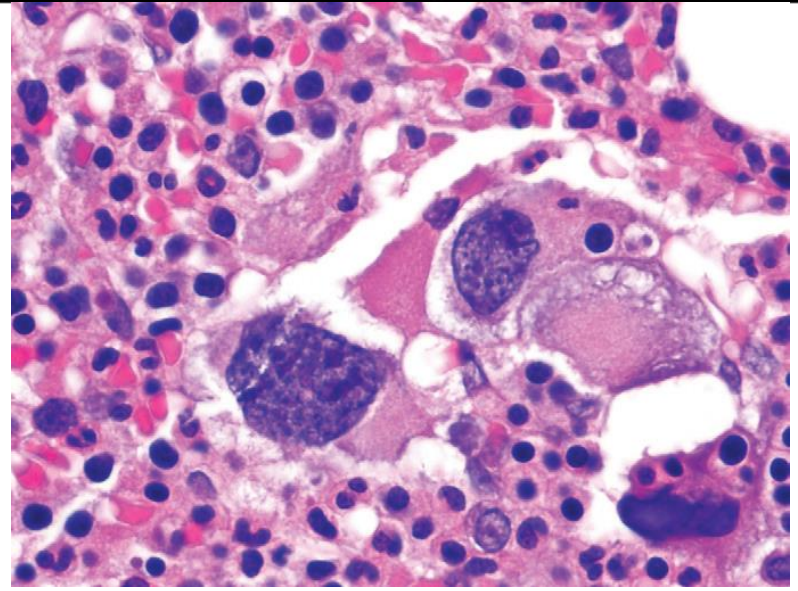
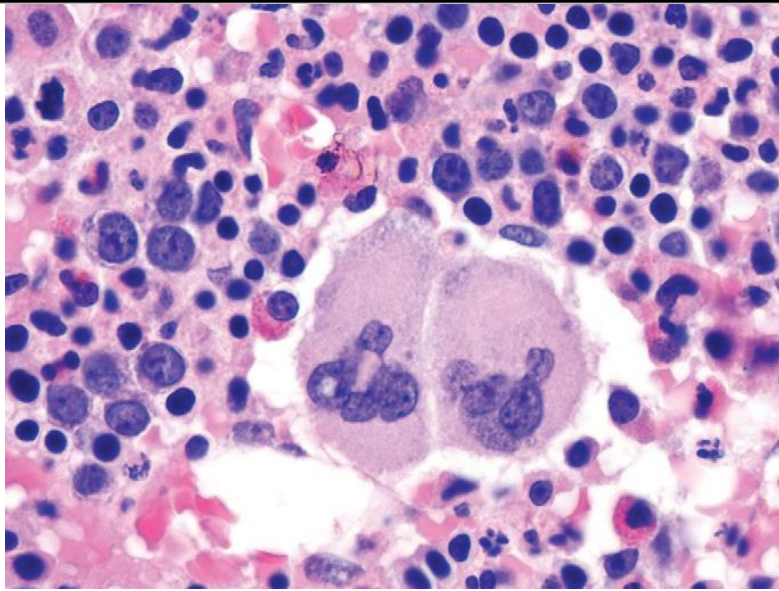


PrePMF

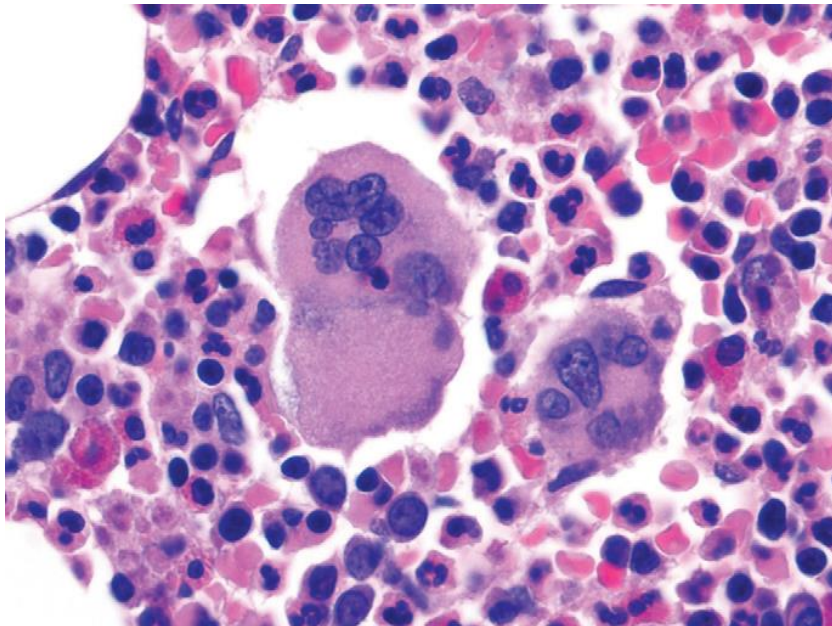
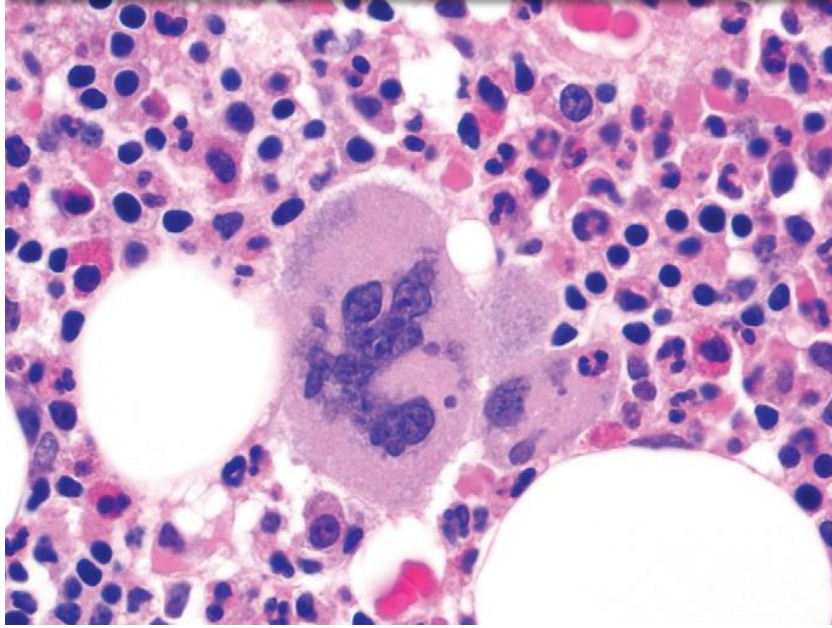


● Megakaryopoiesis; ● Granulopoiesis; ● Erythropoiesis; ~ Reticulin fibers

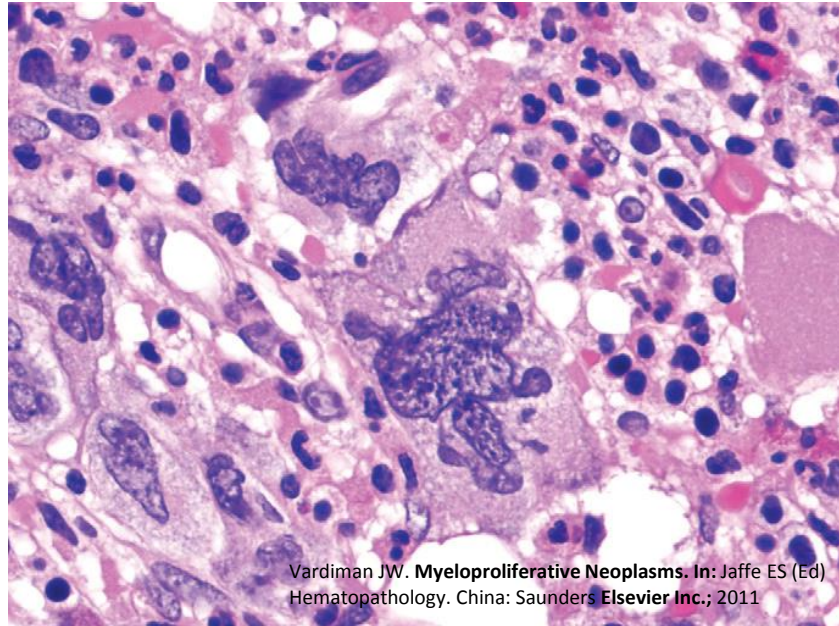
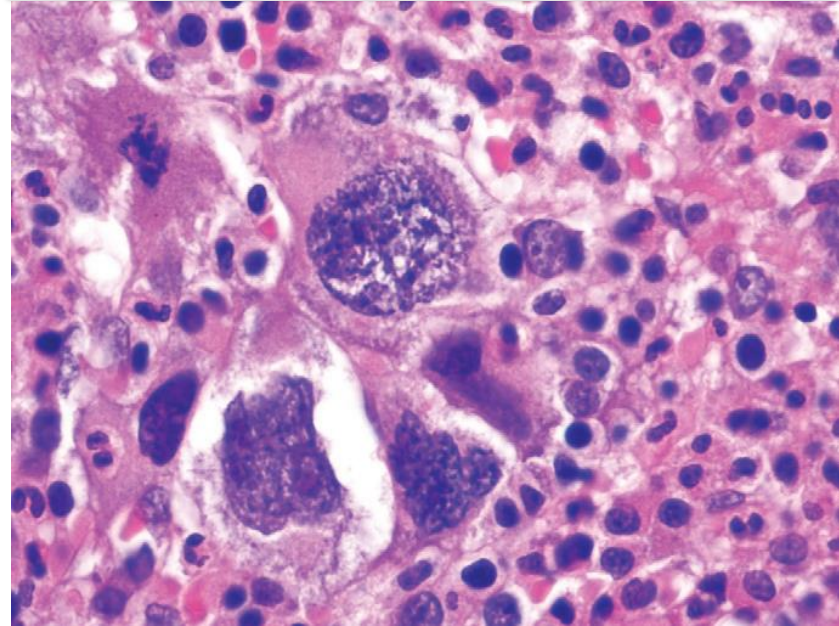
Courtesy of Hans-Michael Kvasnicka, University Hospital, Frankfurt



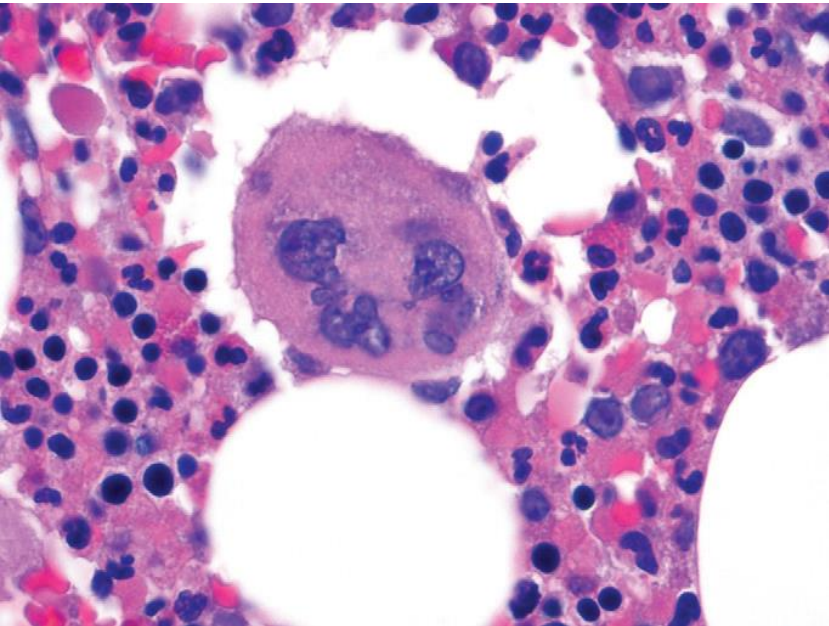
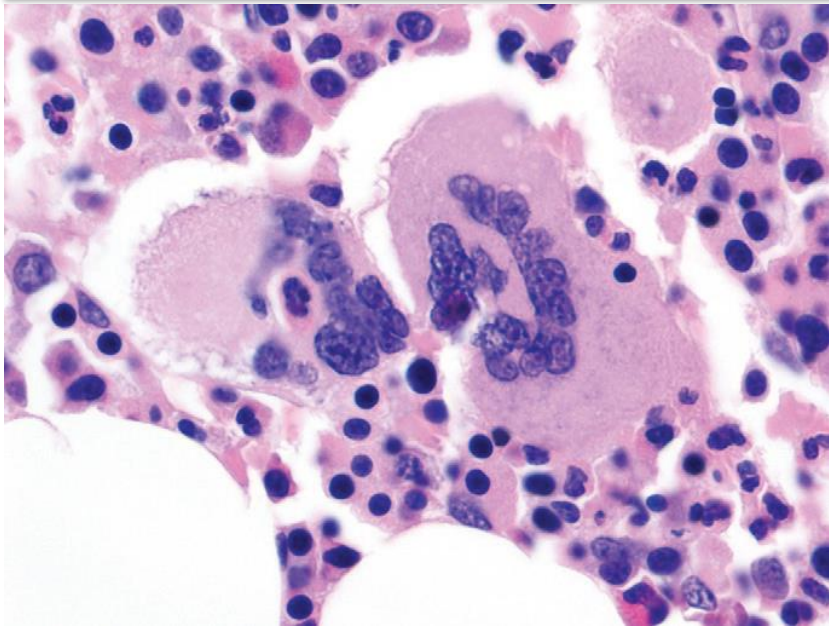
ET



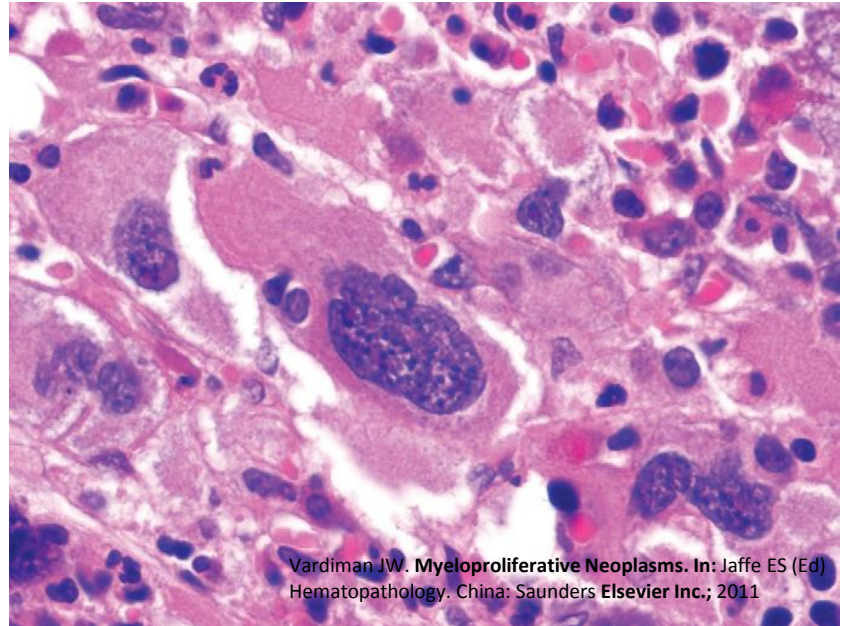
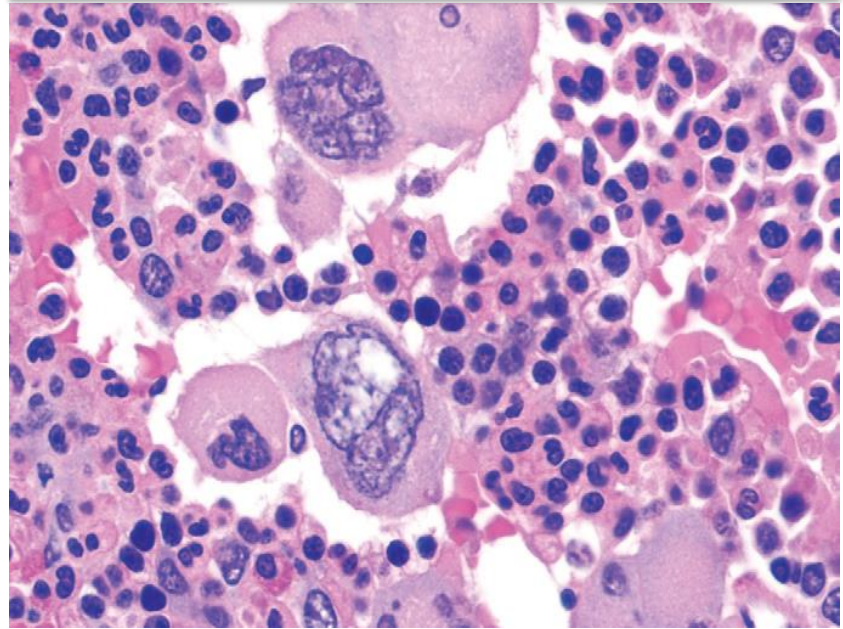
PrePMF



ET



PrePMF



Megakaryosit Morfolojisinin Spektrumu

MDS and CML

Myeloproliferative

Normal/Reactive

