

	KÖK HÜCRE NAKLİ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2020	DOKÜMAN NO	HMO.RH.09
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/15

Kapsam: Bu SOP; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen Kronik Myeloid Lösemi tanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Sorumlular: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Kısaltmalar:

ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

EKG: Elektrokardiyografi

EUTOS:European treatment and outcome study

FISH:Fluorescence in situ hybridization

EKO: Ekokardiyografi

KML: Kronik myeloid lösemi

MMY: Major moleküler yanıt

PCR:Polymerase chain reaction

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

SY: Sitogenetik yanıt

TSY: Tam sitogenetik yanıt

THY: Tam hematolojik yanıt

TKI: Tirozin kinaz inhibitörü

WHO: World Health Organization

1- KML tanı

Genellikle periferik yayma, tam kan sayımı ve dalak büyüklüğü bizi tanıya yönlendirir. Periferik kandan t(9;22)(q34;q11.2) için PCR testleri yapılabilir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile beraber yapılacak konvansiyonel sitogenetik, FISH ve flow sitometri(akselere-blastik faz düşünüldüğünde) tanıyı doğrulamada yardımcı ve diğer tanıların ekartasyonunda yardımcı olacaktır.

2- KML WHO 2016 SINIFLAMASI

A. Kronik Faz: (85%)Tanı anında hastaların çoğunluğu bu fazdadır.

B. Akselere Faz(10%)

Modifiye MD Anderson kriterleri (MDACC)

- Periferik kanda myeloblast $\geq 15\%$ ve $< 30\%$
- Periferik kanda myeloblast ve promiyelositler beraber $\geq 30\%$
- Periferik kanda bazofil $\geq 20\%$
- Tedavi ilişkisiz trombosit sayısı $\leq 100 \times 10^9/L$
- Ph+ hücrelerde ek klonal sitogenetik anomalliler

WHO 2016 akselere faz kriterleri

- Tedaviye yanıtız ve persiste eden lökosit sayısı ($> 10,000/mm^3$)
- Tedaviye yanıtız ve persiste eden splenomegali
- Tedaviye yanıtız trombositoz ($> 1,000,000/mm^3$)
- Tedavi ile ilişkisiz trombositopeni ($< 100,000/mm^3$)
- Periferik kandaki bazofillerin $\geq 20\%$ olması
- Periferik kan lökositlerinin ve/veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin $10-19\%$ unun blast olması (periferik kan veya kemik iliğinde lenfoblast varlığı $< 10\%$ dahi olsa, blastik dönüşüm açısından ileri inceleme yapılması önerilir)
- Tanı sırasında Ph+ hücrelerde bazı klonal kromozom anomalilerinin olması ve/veya takipte sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması

C. Blastik Faz (5%)

IBMTR

- Kemik iliğinde, kanda ya da her ikisinde $\geq 30\%$ blast
- Ekstramedüller lösemik tutulum (dalak hariç)

WHO2016

- Kemik iliğinde, kanda ya da her ikisinde $\geq 20\%$ blast
- Ekstramedüller lösemik tutulum (dalak hariç)

3-TANI ANI RUTİNLERİ

1. 1.Hikaye ve Fizik Muayene

- a. Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,
- b. Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi
- c. Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayene

2. Genel Tetkikler (Tam kan sayımı, biyokimya, koagulasyon testleri)

3. Periferik yayma blast oranı, tam kan sayımı ile periferik yaymada bazofil, eozinofil oranı değerlendirilmesi, hastanın kot altında dalak büyüklüğünün belirlenmesi ve tedavi öncesi hastanın Sokal, Hasford ve Eutos risk skorlarının belirlenmesi

4. Viral markerlar (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG, Anti HCV ve Anti HIV)

5. Kan grubu

6. PAAG ve Abdomen usg

7. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

8. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu, özellikle tedavi öncesi QT süresinin değerlendirilmesi.

9. Tedavi başlanmasından önce Klinik Eczacılık polikliniğine yönlendirilecektir.

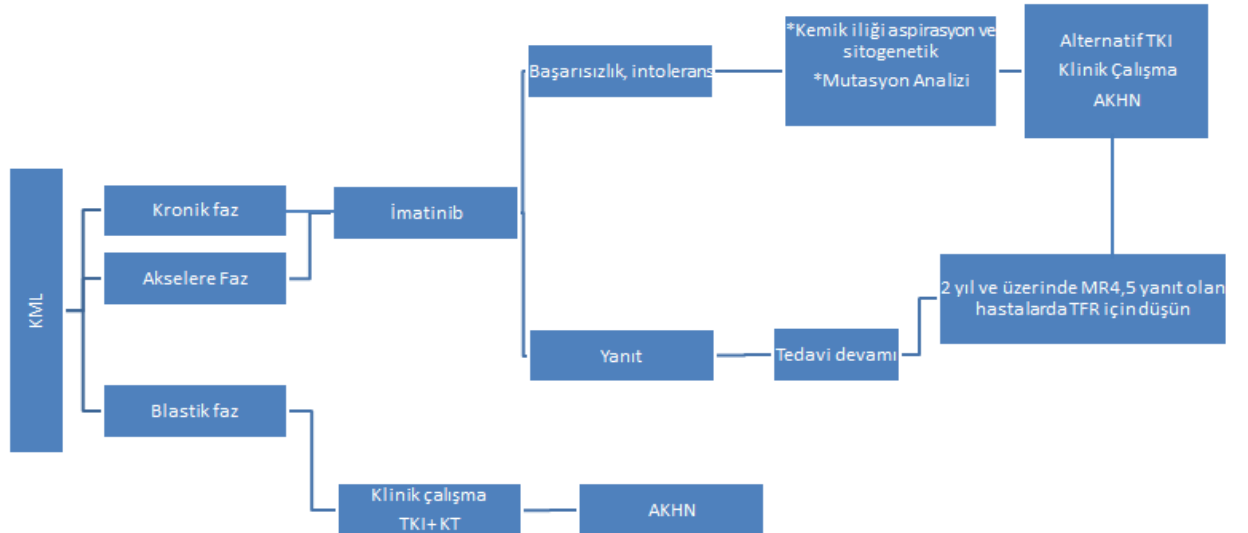
4. EVRELEME

Tanı anında hastaların öncelikle hangi fazda olduğu belirlenmeli ve sonrasında skora sistemleri kullanılmalıdır.

	Sokal	Hasford (EURO)	EUTOS
Yıl	1984	1998	2011
Predmoninant tedavi modalitesi	Konvansiyonel kemoterapi	İnterferon-a tabanlı rejimler	İmatinib
Faktörler	Yaş	Yaş	Dalak boyutu
	Dalak boyutu	Dalak boyutu	Bazofil oranı
	Trombosit sayımı	Trombosit sayımı	
	Blast oranı	Blast oranı	
		Bazofil oranı	
		Eozinofil oranı	
Risk Grupları	Yüksek >1,2	Yüksek >1480	Yüksek >87
	Orta 0,8-1,2	Orta 780- ≤1480	-
	Düşük <0,8	Düşük ≤780	Düşük ≤87

5. TEDAVİ

İlk tedavi tercihi İmatib. İmatinib intoleransı veya başarısızlığında ikinci jenerasyon ajanlar kullanılır.



* Tüm aşamalarda hasta klinik araştırmalara uygunluk açısından değerlendirilmelidir.

*İmatinib yanıtıslılığında, mutasyon analizi ve doku grubu gönderilmesi önerilir.

TKI İntoleransı

İntolerans tanımı için kılavuzlarda kesin bilgiler bulunmamakta, TKI ların onay aldığı klinik araştırmalarda kullanılan intolerans tanımları belirtilmiştir.

- En az grade 3 non-hematolojik toksisitenin uygun doz azaltımı ve optimal semptomatik destek tedaviye rağmen tekrarlaması
- Herhangi bir grade 2 non-hematolojik toksisite 1 ayı aşması ya da uygun destek tedavi ve maksimum doz azaltımına rağmen 3 defanın üzerinde toksisitenin tekrarlaması
- Herhangi bir grade 3 ya da daha yüksek non-hematolojik toksisite
- Herhangi bir dozda, grade 3 non-hematolojik, grade 4 hematolojik toksisitenin oluşması ve 7 günden uzun sürmesi

Pre-peri-post operatif TKI kullanımına ilişkin prospektif veri yok.

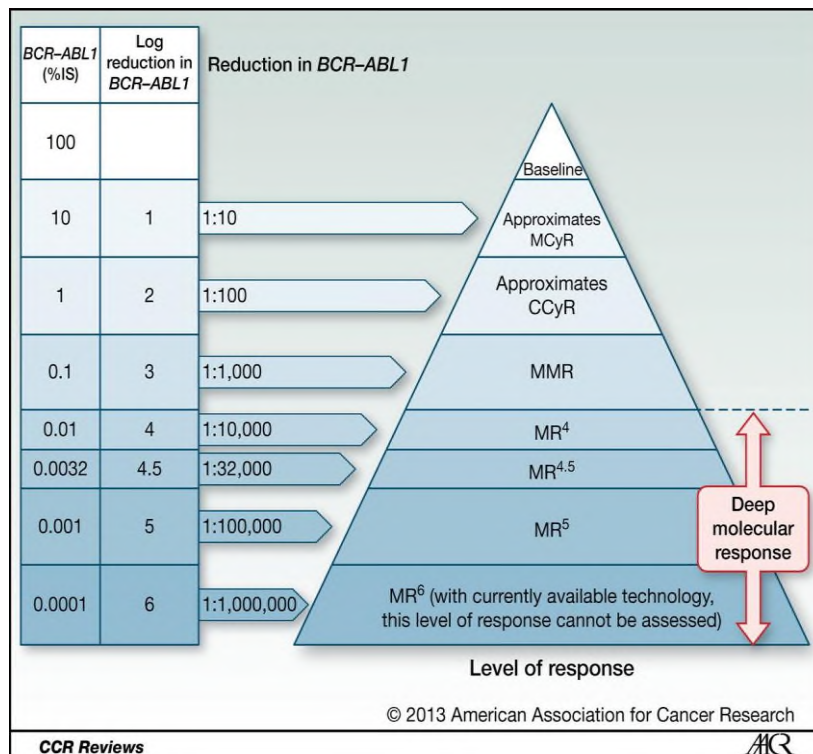
Gebelik veya Çocuk Beklentisi olan hastalar

	PLANSIZ	PLANLI
Kadın hasta	-TKI hemen kesilmeli, takip, gerekli durumlarda aralıklı lökoferez, interferon kullanılabilir.	-MR 4 ya da MR4,5 yanıtı olan hastalarda yakın takip ile TKI kesilebilir, TKI kesilme süresini azaltmak için yardımcı üreme teknikleri kullanılabilir. -Bazı kılavuzlarda gebelik beklentisi olan hastalarda daha derin yanıt sağladığı için 2. Jenerasyon TKI lar ilk basamakta önerilmektedir.
Erkek hasta (veri yok, öneriler)	-TKI altında eşinde gebelik olmuşsa, tek başına abort nedeni değıl. Kadın doğum hekimi bilgilendirilmeli, TKI ların bu yolla anomalileri artırdığında dair veri yok.	-Hasta ile konuşularak karar verilmeli, MMY olan hastalarda bir dönem ara verilebilir. Yardımcı üreme teknikleri ile TKI sız dönem kısaltılabilir.

Tedavi Hedefleri Tanımlar

- Tam Hematolojik Yanıt (THY):
 - Lökosit sayısı<10,000/μL
 - Periferik kanda bazofil <%5

- Periferik kanda myeloblast, promyelosit, myelosit görülmemesi
- Trombosit sayısı $<450,000/\mu\text{L}$
- Dalağın ele gelmemesi
- Sitogenetik Yanıt (SY)
 - Tam sitogenetik yanıt (TSY): Ph + metafazın olmaması
 - Majör SY tam PSY içerir (Ph + metafaz %0-35)
 - Parsiyel (kısmi) sitogenetik yanıt (PSY): Ph + metafaz %1-35
 - Minör sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %36-65
 - Minimal sitogenetik yanıt: Ph + metafaz %66-95
 - Sitogenetik yanıtsızlık: >95 Ph + metafaz
- MMY: Major moleküler yanıt
 - $\text{BCR-ABL1} \leq 0.1\%$ (MR 3.0 ve daha derin yanıt)
 - $\text{BCR-ABL1} \leq 0.01\%$ (MR4)
 - $\text{BCR-ABL1} \leq 0.0032\%$ (MR4,5)



1. Basamak Tedavide Hedefler¹

	Optimal	Uyarı	Başarısızlık
Bazal	-	Yüksek risk ya da CCA/Ph+, major route *	-
3.ay	BCR-ABL1 $\leq$ 10% ve/veya Ph+ $\leq$ 35%	BCR-ABL1 $>$ 10% ve/veya Ph+ 36-95%	THY olmaması ve/veya Ph+ $>$ 95%
6.ay	BCR-ABL1 $<$ 1% ve/veya Ph+ = 0	BCR-ABL1 1-10% ve/veya Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 $>$ 10% ve/veya Ph+ $>$ 35%
12.ay	BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%	BCR-ABL1 0.1-1%	BCR-ABL1 $>$ 1% ve/veya Ph+ $>$ 0
Sonra ve herhangi bir zaman	BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%	CCA/Ph- (-7 or 7q-)	THY kaybı, TSY kaybı, MMR kaybı, mutasyonlar ve CCA/Ph+

*İkinci Ph kromozomu, trizomi 8, il7q, trizomi 19, kompleks karyotip ya da 3q26.2 anomalisi

¹EuropeanLeukemiaNet (ELN) criteria

Tanımlar kronik faz, akselere faz ve blastik fazdaki hastalar için aynıdır ve ayrıca birinci basamak tedavinin intolerans için değiştirildiği ikinci basamak tedaviye de uygulanır.

Testlerde dalgalanma olabilir bu nedenle olumsuz sonuçlarda test tekrarı önerilir.12 ay sonra, eğer bir MMY elde edilirse, cevap şu şekilde değerlendirilebilir: Her 3 ila 6 ayda bir PCR önerilir.

CCA / Ph + = Ph + hücrelerinde klonal kromozom anormallikleri

CCA / Ph- = Ph hücrelerinde klonal kromozom anormallikleri

TSY = tam sitogenetik yanıt

THY = tam hematolojik yanıt

MMR, BCR-ABL1% 0,1 veya daha az = MR3.0 veya daha iyisi

2. Basamak Tedavide Hedefler¹

	Optimal	Uyarı	Başarısızlık
Bazal	-	THY olmaması veya THY kaybı veya SY olmaması veya Yüksek risk	-
3.ay	BCR-ABL1 $\leq$ 10% ve/veya Ph+ $\leq$ 65%	BCR-ABL1 $>$ 10% ve/veya Ph+ 36-95%	THY olmaması ve/veya Ph+ $>$ 95% veya yeni mutasyonlar
6.ay	BCR-ABL1 $\leq$ 10% ve/veya Ph+ $\leq$ 35%	BCR-ABL1 1-10% ve/veya Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 $>$ 10% ve/veya Ph+ $>$ 65% ve/ veya yeni mutasyonlar
12.ay	BCR-ABL1 $\leq$ 1% ve/veya Ph+ = 0	BCR-ABL1 0.1-1%	BCR-ABL1 $>$ 10% ve/veya Ph+ $>$ 35% ve/ veya yeni mutasyonlar
Sonra ve herhangi bir zaman	BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%	CCA/Ph- (-7 or 7q-) BCR-ABL1 $>$ 0.1%	THY kaybı, TSY kaybı, PSY kaybı, ve/veya yeni mutasyonlar, MMY kaybı ve CCA/Ph+

¹EuropeanLeukemiaNet (ELN) criteria

Verici Tarama ve AKHN Endikasyonları^{*1}

	Tanı anı	Takip sırasında
Hastadan HLA gönderilmesi ve aile içi donör taraması	• Akselere ve blastik faz • T315I mutasyonu • Major route anomalisi^{*2}	• İlk basamak tedavi başarısızlığı • İkinci basamak tedavi başarısızlığı • Akselere ya da blastik faza progresyon ya da T315I mutasyonu
Akraba dışı tarama	• T315I mutasyonu • Akselere ve blastik faz	• İlk basamak tedavi olarak nilotinib ya da dasatinib başarısızlığında • İkinci basamak tedavi başarısızlığı • Akselere ya da blastik faza progresyon ya da T315I mutasyonu
Allojenik Nakil Endikasyonu	• T315I mutasyonu • Blastik faz • Akselere fazda TKI tedavisine optimal yanıt alınamadığında	• İlk basamak tedavi olarak nilotinib ya da dasatinib başarısızlığında • İkinci basamak tedavi başarısızlığı • Akselere ya da blastik faza progresyon ya da T315I mutasyonu

^{*1}Hastalık seyrine, tanı anı risk durumuna ve komorbiditelere göre hasta bazlı yaklaşım önerilir

^{*2} İkinci Ph kromozomu, trizomi 8, i17q, trizomi 19, kompleks karyotip ya da 3q26.2 anomalisi)

Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Dozları

TKI	Kronik-Akselere faz KML	Blastik faz KML
İmatinib	400-600 mg/gün	600mg/gün
Nilotinib	800 mg/gün	-
Dasatinib	50-100 mg/gün	140mg/gün
Bosutinib	500 mg/gün	-
Ponatinib	30-45mg/gün	30-45mg/gün

1. Jenerasyon TKI: İmatinib, 2. Jenerasyon TKI: Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib

TKI tercihi

Birinci basamakta İmatinib önerilir. İkinci basamak tedavi gereken hastalarda komorbiditelerine göre karar verilir. Diyabet, pankreatit öyküsü olan hastalarda dasatinib, akciğer hastalıkları, renal yetmezlik (hemodiyaliz) gibi hastalıkları olan hastalarda nilotinib tercih edilebilir. Komorbiditesi olan hastalarda alternatif olarak 2. Basamakta, komorbiditesi olmayan hastalarda 3. basamakta Bosutinib uygun olan hastalarda başlanabilir.

TKI Mutasyonları

Tedavi	Kontraendike Mutasyon
Bosutinib	T315I, V299L, G250E ya da F317L ^P
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C ya da V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V ya da F359V/C/I ya da G250E
Ponatinib	-

TKI yönetimi

1.İmatinib

Hematolojik Toksisite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Kronik faz		
AbsoluteNötrofil	$<1 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Trombosit	$<50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$
Akselere ve Blastik Faz*		
AbsoluteNötrofil	$<0,5 \times 10^9/L$	$<1 \times 10^9/L$
Trombosit	$<10 \times 10^9/L$	$<20 \times 10^9/L$

Kronik fazda tablodaki değerlerin altına inildiğinde imatinibe kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir. Daha sonra tekrar 400mg/gün dozunda başlanır. Eğer tekrar sitopeni gelişirse tekrar ara verilir ve kan değerlerinin uygunluğu beklenir, 300mg/gün dozunda başlanır.

Akselere ve Blastik fazda tablodaki değerlerin altına inildiğinde eğer hastalık ilişkili bir sitopeni düşünülmüyor-ilaç ilişkili bir sitopeni düşünülüyorsa doz 400mg/gün dozuna düşülür. Eğer sitopeni iki hafta boyunca persiste ederse 300mg/gün dozuna düşülür. Eğer sitopeni 4 hafta boyunca devam ederse ara verilir, kan değerlerinin uygunluğu beklenir, 300mg/gün dozunda başlanır.

Diğer Toksisiteler	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Billrubin	$> x3$ üst limit	$< x 1,5$ üst limit*
KC enzimleri	$> x5$ üst limit	$< x 2,5$ üst limit*
Ciddi hepatotoksiste ve sıvı retansiyonu	Ara ver	Klinik düzelince tekrar başlanabilir.
Renal yetmezlik	GFR:20-39mL/min %50 dozla başla, tolerasyona göre arttır, 400mg dozu geçme.	GFR<20 mL/min data yok.

*Bir alt doz ile devam et.

**Sıvı retansiyonu: diüretik ve ilaca ara verilebilir, doz modifikasyonu değerlendirilebilir.

**Gis semptomları: Yemekle birlikte ve bol su ile alınması önerilir.

**Kas krampları: kalsiyum, magnezyum, tonik su önerilir.

**Döküntü: topikal ya da sistemik steroid, doz modifikasyonu, ara verilmesi ya da kesilmesi

2.Nilotinib

- QT intervalini uzatır. Tedavi öncesinde elektrolit bozukluklarının değerlendirilmesi ve düzeltilmesi gerekmektedir. Bazal EKG ile QT ölçümü alındıktan, ilaç başlangıcından 7 gün sonra tekrar kontrol QT takibi, sonrasında periyodik kontrollerde veya doz modifikasyonlarında önerilir.
- Nilotinib ilişkili ani ölümler bildirilmiştir.
- QT intervalini uzataa ve güçlü CYP3A4 inhibitörü ilaçlardan uzak durmak gerekir.
- Nilotinib, gıdalardan 2 saat önce ya da 1 saat sonra alınmalıdır.
- Glukoz, tedavi öncesi değerlendir ve tedavi boyunca takip et.
- Periferik Arter Hastalığı (PAH): Nadir ancak ciddi bir yan etkidir. Özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda daha sık izlenir. Eğer PAH doğrulanırsa, nilotinib kalıcı olarak kesilmelidir.

Diğer Toksisiteler	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
EKG-QT interval	*QT interval>480msec Ara ver, elektrolitleri kontrol et ve düzelt. İlaçlarını incele. *Doz azaltımı sonrasında tekrar >480msec ise ilaç kesilir.	*İki hafta içinde <450msec ve bazalin 20msec yakınıdaysa başla *İki hafta sonra 450-480msec ise düşük dozda başla (400mg/gün)
KC enzimleri, serum lipaz, amilaz, bilirubin	Grade≥3 ise ara verilir	Grade≤1 olduğunda alt doz 400mg/gün başlanır
KC yetmezliği	Alternatif tedaviye düşün.	-
Periferik arter hastalığı	Doğrulandırsa, nilotinib kesilir.	
**Döküntü: topikal ya da sistemik steroid, doz modifikasyonu, ara verilmesi ya da kesilmesi		

Hematolojik Toksisite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Kronik ya da Akselere Faz		
AbsoluteNötrofil	<1 x10 ⁹ /L	≥1x10 ⁹ /L
Trombosit	<50 x10 ⁹ /L	≥50 x10 ⁹ /L
<u>Kronik fazda</u> tablodaki değerlerin altına inildiğinde nilotinibe kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir. Eğer iki haftayı geçiyorsa 400mg/gün dozuna düşülür.		

3.Dasatinib

- Plevral/Perikardiyal effüzyon:Diüretik, ilaca ara verilmesi. Hastanın belirgin semptomları varsa, kısa süreli steroid tedavisi (20-50mg/gün 3-4 gün boyunca ve 20mg/gün 3-4 gün boyunca verilerek kesilir), sonrasında bir alt doza geçilir.
- Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon(PAH): Dasatinib başlangıcından, takibine kadar herhangi bir süre içerisinde gelişebilir. İlacın kesilmesi ile PAH reversibl olabilir. Dasatinib alan ve dispne tarifleyen hastalarda akılagı elmelidir.PAH doğrulanırsa dasatinib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Hematolojik Toksikite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Kronik faz		
AbsoluteNötrofil	$<0,5 \times 10^9/L$	$\geq 1 \times 10^9/L$
Trombosit	$<50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Akselere ve Blastik Faz*		
AbsoluteNötrofil	$<0,5 \times 10^9/L$	$< 1 \times 10^9/L$
Trombosit	$<10 \times 10^9/L$	$<20 \times 10^9/L$

Kronik fazda tablodaki değerlerin altına inildiğinde dasatinibe kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir (1.epizod). Eğer 7 gün içinde düzelmişse aynı doz devam edilir. Eğer tekrar sitopeni gelişirse(Trombosit $<25 \times 10^9/L$ ya da Abs. Nötrofil $<0,5 \times 10^9/L$ 7 günün üzerinde), kan değerleri uygun oluncaya dek beklenir ve 70mg/gün ikinci epizod için başlanır. Üçüncü epizod gelişirse yeni tanı hastalar için 50mg/gün dozuna düşülür, 2. Basamak tedavi olarak alan hastalarda ilaç kesilir.

Akselere ve Blastik fazda tablodaki değerlerin altına inildiğinde eğer hastalık ilişkili bir sitopeni düşünülüyor-ilacı ilişkili bir sitopeni düşünülüyorsa kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir, aynı dozda tekrar başlanır. Eğer sitopeni tekrarlırsa, kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir, bir alt dozda 100mg/gün tekrar başlanır(ikinci epizod), 3. Epizod için 70mg/gün dozu önerilir.

Diğer Toksikite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Genel toksisite (KCFT, bilirubin vb)	Toksikite düzelinceye ya da gerileyinceye dek ara ver.	Toksikitenin ciddiyetine göre aynı dozda ya da bir alt dozda devam et.
Plevral Effüzyon	*Diüretik ver, ilaca ara ver *Grade ≥ 3 , ara ver, steroid ver	*Semptomlar gerilerse tekrar başla * Semptomlar gerilerse alt doza geç
Pulmoner Hipertansiyon	Doğrulandırsa, dasatinib kesilir.	

**Sıvı retansiyonu: diüretik ve ilaca ara verilebilir, doz modifikasyonu değerlendirilebilir.

**Gis semptomları: Yemekle birlikte ve bol su ile alınması önerilir.

**Döküntü: topikal ya da sistemik steroid, doz modifikasyonu, ara verilmesi ya da kesilmesi

4.Bosutinib

Hematolojik Toksisite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Kronik faz		
Absolute Nötrofil	$<1 \times 10^9/L$	$\geq 1 \times 10^9/L$
Trombosit	$<50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
<u>Kronik fazda</u> tablodaki değerlerin altına inildiğinde bosutinib kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir Eğer kan değerleri 2 hafta içinde düzelmişse aynı doz devam edilir. Eğer kan değerleri 2 hafta içinde düzelmemişse 100mg doz azaltılır ve tedaviye devam edilir. Eğer sitopeni tekrar gelişirse, 100mg daha doz düşülür. 300 mg/gün altında dozların etkinliği bilinmemektedir, önerilmez.		

Diğer Toksisiteler	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
KC enzimleri	* $> x5$ üst limit İlaç kesilmesi ²	* $< x 2,5$ üst limit ¹
Diyare	Grade 3-4 ara ver	Grade ≤ 1 tekrar başla
Genel toksisite	Toksisite düzelinceye ya da gerileyinceye dek ara ver.	Toksisitenin ciddiyetine göre aynı dozda ya da bir alt dozda devam et.
¹Bir alt doz ile devam et. (400mg/gün), ²Eğer düzelme 4 haftayı geçiyorsa ilaç kesilir ya da ilaç tekrar başlandıktan sonra tekrar KC enzimleri $>x3$ üst limit ile birlikte bilirubin$>x2$ üst limit ve ALP$<2x$ üst limit izlenirse ilaç kesilir. **Sıvı retansiyonu: diüretik ve ilaca ara verilebilir, doz modifikasyonu değerlendirilebilir. **Gissemptomları: Yemekle birlikte ve bol su ile alınması önerilir. **Döküntü: topikal ya da sistemik steroid, doz modifikasyonu, ara verilmesi ya da kesilmesi		

4.Ponatinib

- Vasküleroklüzyon: Arteriyel ve venöztromboz, ölümcül myokardiyalinfarktüs ve stroke, önemli oranda hastada izlenebilir. Tromboembolizm ve vasküler olaylar açısından hastalar takip edilmeli. Vasküler olay sonrasında Ponatinib derhal kesilmelidir.
- Kalp Yetmezliği: Bazı hastalarda izlenebilir. Kalp fonksiyonlarının takibi önerilir. Yeni gelişen ya da kötüleşen kalp yetmezliğinde ponatinibe ara verilir ya da kesilir.
- Kardiyovasküler risk: Geleneksel risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperlipidemi, OKS kullanımı) tedavi öncesi değerlendirilmesi önerilir. Risk faktörleri olan hastalar kardiyolojiye yönlendirilmelidirler. **Kontraendikasyonu yoksa düşük doz 100mg/gün aspirin kullanımı açısından değerlendir.**

- Tavsiye edilen günlük kullanım dozu 45mg/gün. Başlangıç dozu olarak 30mg/gün kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda daha güvenli bir seçenek olabilir.

Hematolojik Toksisite	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
Absolute Nötrofil	$<1 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Trombosit	$<50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$
Tablodaki değerlerin altına inildiğinde ponatinib kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilirmı aynı dozdan devam edilir. (1.epizod). Eğer tekrar sitopeni gelişirse(2.epizod) kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir ve 30mg/gün başlanır. Eğer tekrar sitopeni gelişirse(3.epizod) kan değerleri uygun oluncaya dek ara verilir ve 15mg/gün başlanır.		

Diğer Toksisiteler	Ara ver (değerlendir)	TEKRAR BAŞLA
KC enzimleri	* $> x3$ üst limit (grade ≥ 2) İlaç kesilmesi ^{2,3}	* $< x 3$ üst limit ¹
Lipaz	*Grade 1 ya da 2 (asemptomatik) -Grade 2 ya da 4($>x2$ üst limit, asemptomatik) ya da asemptomatik radyolojik pankreatit	*Doz kesilmesi ya da alt doz - $<x1,5$ üst limit oluncaya dek ara ver, düzelme sonrası alt doza geç ²
Pankreatit	Grade 3 (semtomatik) Grade 4: ilaç kesilir.	Serum lipaz grade ≤ 1 oluncaya dek ara ver. Düzelme sonrası alt doza geç ²
¹ Bir alt dozdan devam et. ² Ponatinib 15mg dozu ile gelişıyorsa ilaç kesilir. ³ ALT ya da AST $> x3$ üst limit ve bilirubin $>x2$ üst limit ve ALP $<x2$ üst limit ise ilaç kesilir. **Sıvı retansiyonu: diüretik ve ilaca ara verilebilir, doz modifikasyonu değerlendirilebilir. **Döküntü: topikal ya da sistemik steroid, doz modifikasyonu, ara verilmesi ya da kesilmesi		

Nadir ancak ciddi toksisiteler

Hemoraji: serebral ve gis daha çok izlenmektedir. Ciddi kanamalarda doza ara verilir

Aritmi: hastaların bayılma, çarpıntı, baş dönmesi gibi yakınmaları açısından takip edilmeli.

Tümör lizis: Hidrasyon ve tedavi öncesi ürik asit seviyesinin kontrolü, ileri faz tümör yükü yüksek KML hastalarında faydalı olacaktır.