

|                                                                                   |                                                                                                       |                  |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|
|  | <b>KÖK HÜCRE NAKLİ</b><br><b>ESANSİYEL TROMBOSİTOZ TANI ve</b><br><b>TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2020</b> | DOKÜMAN NO       | HMO.RH.06  |
|                                                                                   |                                                                                                       | İLK YAYIN TARİHİ | 02.10.2023 |
|                                                                                   |                                                                                                       | REVİZYON TARİHİ  | -          |
|                                                                                   |                                                                                                       | REVİZYON NO      | 0          |
|                                                                                   |                                                                                                       | SAYFA NO         | 1/20       |

**Amaç:**Esansiyel Trombositoz (ET) hastalığının tanı, tedavi ve takibini içeren prosedürü ortaya koymak

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

**Kısaltmalar:**

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı  
IWG-MRT :Uluslararası Çalışma Grubu  
ELN:European Leukemia Net  
KMPH: Kronik Myeloproliferatif Hastalık  
ET:Esansiyel Trombositoz  
PV:Polisistemi Vera  
PMF:Primer Myelofibrozis  
PV-MF :Polisitemi Veraya ikincil Myelofibrozis  
ET-MF:Esansiyel Trombositosa ikincil Myelofibrozis  
WHO: World Health Organization  
PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi  
ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu  
EKG: Elektrokardiyografi  
EKO: Ekokardiyografi  
AKHN: Allogeneik kök hücre nakli

**GENEL BİLGİ:**

Esansiyel trombositoz (ET) dolaşımda trombosit sayısının artmasına yol açan, megakaryositlerin devamlı proliferasyonu çoğalması ile kendini gösteren,klonal, kronik myeloproliferatif bir neoplazidir. Ortalama medyan yaşı 7.dekat olmakla birlikte 30 lu ve 40 lı yaşlarda görülebilir. Erkeklere göre kadınları daha fazla etkiler. İnsidansı yıl başına 100.000 de 0,5-1,5 vakadır. Ortalama genel sağ kalım 19,8 yıldır.10 yıllık post ET-MF riski % 4 ten küçüktür.

## 1. ET TANI

Birden fazla zamanda yapılan tetkiklerde saptanan ısrarcı trombositoz, eşlik eden vazomotor ya da konsititusyonel semptomlar, atipik lokalizasyonlarda gelişen tromboz, belirgin reaktif trombositoz nedeni olabilecek etyolojilerin olmaması ET yi düşündürür.

WHO 2016 tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Major kriter</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Trombosit sayısının <math>450.000/\text{mm}^3</math> den fazla olması</li></ul>                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Kemik iliği biyopsisinde megakaryositik seride belirgin proliferasyon olması, matür hiperlobule çekirdekli büyük megakaryositlerde artış izlenmesi, myeloid ve eritroid seride belirgin artış olmaması ve sola kayma olmaması, nadiren retikülin liflerinde grade 1 artış izlenmesi</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Diğer KMPH tanı kriterlerinin sağlanmaması (BCR-ABL+ KML, PV, PMF ve diğer)</li></ul>                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>JAK2 V617F, CALR ya da MPL mutasyonunun izlenmesi</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Minör kriter</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Klonal bir markırın ortaya konması ya da reaktif trombositozla yönelik bir kanıtın olmaması</li></ul>                                                                                                                                                                                         |

Tanı için tüm majör kriterler ya da ilk 3 major kriter ve bir minör kriter gerekmektedir.

## 2. ET RİSK SINIFLAMASI

Yaş, tromboz öyküsü ve JAK2 varlığına göre sınıflama yapılır.

| Risk grubu | Yaş       | Tromboz öyküsü | JAK2    | Tromboz riski(yıllık) % |
|------------|-----------|----------------|---------|-------------------------|
| Çok düşük  | $\leq 60$ | Yok            | Negatif | 0.4-0.6                 |
| Düşük      | $\leq 60$ | Yok            | Pozitif | 0.8-1.6                 |
| Orta       | $> 60$    | Yok            | Negatif | 1,4-1,6                 |
| Yüksek*    | $> 60$    | Var            | Pozitif | 2,5-4                   |

\*Yüksek risk hastalar ya 60 yaşından büyük ve JAK2 + ya da daha önce tromboz geçiren hastalar

### 3.TANI ANI RUTİNLERİ

#### 1.Hikaye ve Fizik Muayene

-B semptomlarının (**ateş**:3 hafta boyunca  $>38^{\circ}\text{C}$  olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli, **gece terlemesi**:1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme, **kilo kaybı**: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının  $>10\%$ 'undan fazlasının kaybı) ve kaşıntı, halsizlik,kemik ağrısı ,yorgunluk, abdominal rahatsızlık gibi konstitüsyonel semptomların sorgulanması,

-Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,

-Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin sorgulanması

- Kanama ve tromboz öyküsünün sorgulanması

-Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayene

#### 2.Tam kan sayımı, biyokimya, sedimantasyon,LDH, C-Reaktif Protein

#### 3.FISH veya RT\_PCR ile BCR-ABL varlığının dışlanması

#### 4. Serum EPO düzeyi gönderilmesi

#### 5.Serum demir durumunun değerlendirilmesi

#### 6. JAK2, CALR ya da MPL sürücü mutasyonları için genetik testlerin gönderilmesi

#### 7.Yüksek moleküler riski belirlemek için ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 mutasyonlarının gönderilmesi

#### 8.Periferik yaymanın değerlendirilmesi

#### 9.Koagulasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)

10.Trombosit sayısının yüksekliğinde plazma von Willebrand Faktör Antijen(VWFA) ölçümü , von Willebrand Ristosetin Kofaktör aktivite ölçümü

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

12.Kan grubu

13. PAAG

14.Splenomegali varlığında portal sistemi değerlendirilmesi amacıyla üst batın usg ve hepatik dopplerin yapılması—gerekli durumlarda abdomen tomografi çekilmesi

15. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi-trikrom ve retikulin boyalarıyla boyanması

16. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu

17.Semptom yükünün değerlendirilmesi için MPN-SAF TSS (MPN 10) testinin uygulanması

#### 4.SURVİVAL

Yaş, lökosit değeri ve tromboz öyküsüne göre beklenen survival süresi hesaplanır.

| Parametre          | 0 puan                 | 1 puan                            | 2 puan |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|--------|
| Yaş                | <60                    | -                                 | ≥60    |
| Lökosit            | <11x10 <sup>9</sup> /L | ≥11x10 <sup>9</sup> /L            |        |
| Tromboz öyküsü     | Hayır                  | Evet                              |        |
| <b>Düşük risk</b>  | <b>0 puan</b>          | <b>Median sağkalıma ulaşamadı</b> |        |
| <b>Orta risk</b>   | <b>1-2</b>             | <b>24,5 yıl</b>                   |        |
| <b>Yüksek risk</b> | <b>3-4</b>             | <b>13,8 yıl</b>                   |        |

#### 5.ET AYIRICI TANI

Seconder trombositoz nedenleri, ET ye göre daha sıktır. Enfeksiyon, akut-kronik kanama, demir eksikliği anemisi, inflamasyon, cerrahi (özellikle post splenektomi), travma, doku hasarı, nekroz, malignansi dışlanmalıdır.

Reaktif trombositozun ET den ayrımında mutlak bir trombosit değeri yoktur. Ancak reaktif trombositozda trombosit sayısı nadiren  $>2,000 \times 10^9/L$  yi aşar.

Diğer MPN (PV,PMF;KML) dışlanmalıdır.

- MDS (özellikle 5q sendromu, kromozom 3(q21;q26) anomalileri)
- MDS/MPN ile Ring sideroblastozis ve Trombositoz (MDS/MPN-RS-T)(%15 üzeri ring sideroblast görülmesi ET den ziyade MDS/MPN-RS-T lehinedir.)
- Herediter-Ailesel Trombositoz (Germ line JAK 2 ve MPL mutasyonları tespit edilebilir.)

ET ile Prefibrotik faz MF ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavi yöntemleri ve ortalama sağ kalım süreleri farklıdır. Grade 1 fibrozis varlığında ayırıcı tanı yapmak kritiktir. Özellikle kemik iliği biopsisinde trombosit morfolojisi ayrımında kritik bir rol oynar. ET de trombosit sayısının arttığı hiperploid nükleusların eşlik ettiği kümeleşmiş büyük/ dev megakaryositler görülürken Prefibrotik faz MF de ise megakaryositler atipinin eşlik ettiği hipolobüle, orta boy, aberran nükleus/sitoplazma oranına sahip megakaryositler ve sola kayma görülür.

## 6.ET TEDAVİ

%30 a yakın hastada tanı anı öncesi ve tanı koyulduktan bir süre sonra tromboz gelişmektedir. PV de olduğu gibi, yaş  $>60$  ve tromboz öyküsü riski artırır. Driver (sürücü) mutasyon durumu önemlidir, CALR mutasyonuna sahip olanlarda JAK 2 mutasyonuna sahip olanlara göre daha düşük oranında tromboz görülür. Kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara tüketimi) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır, çünkü tromboza katkı sağlayabilirler . PV de olduğu gibi, lökositoz da tromboz riskini artırıyor görülmektedir.

Tedavi hedefleri semptomların rahatlatılması, yeni/tekrarlayan trombozun engellenmesi ve transformasyonu ertelemek/engellemektedir. Mevcut tedavi seçenekleriyle şu an transformasyonun engellenmesi güçtür, semptoma yönelik tedaviler entegre edilmelidir. Yaş, tromboz öyküsü ve JAK2 allel durumuna göre vasküler risk sınıflaması oluşturulmuştur.Risk durumu ve tedavi şeması NCCN ve ELN ye göre aşağıda verilmiştir.

| Kılavuz <sup>a</sup> | Çok düşük risk <sup>‡</sup> | Düşük risk <sup>‡</sup> | Orta risk <sup>‡</sup> | Yüksek risk |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| NCCN                 |                             |                         |                        |             |

|                                             |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hasta özellikleri                           | Yaş≤60, tromboz öyküsü yok, JAK2 V617F negatif                    | Yaş≤60, tromboz öyküsü yok, JAK2 V617F pozitif                    | Yaş>60, tromboz öyküsü yok, JAK2 V617F negatif                    | Yaş>60, tromboz öyküsü yok, JAK2 V617F pozitif                                                                                                                          |
| Tromboz oranı                               | %0.44/yıl kardiyovasküler riski olmayanlarda, olanlarda %1.05/yıl | %1.59/yıl kardiyovasküler riski olmayanlarda, olanlarda %2.57/yıl | %1.44/yıl kardiyovasküler riski olmayanlarda, olanlarda %1.64/yıl | %2.36/yıl kardiyovasküler riski olmayanlarda, olanlarda %4.17/yıl                                                                                                       |
| Kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                                                                                                                         |
| Tedavi                                      | Sitoredüktif tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilmiyor µ       | Sitoredüktif tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilmiyor µ       | Sitoredüktif tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilmiyor µ       | İlk tedavide hidroksiüre ya da interferon alfa-2a ya da anagrelide; ikinci sırada ise hidroksiüre, interferon <sup>‡</sup> alfa-2a ya da anagrelid ya da klinik çalışma |
| <b>ELN</b>                                  |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                                                         |
| Hasta özellikleri**                         |                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                                                         |
| Tromboz oranı**                             |                                                                   | Skor 0-1, 1.03/yıl                                                | Skor 2, %2.35/yıl                                                 | Skor ≥3, %3.56/yıl                                                                                                                                                      |
| Kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi |                                                                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                   | Aspirin 81-100mg/gün vasküler semptomlar için ¥                                                                                                                         |
| Tedavi                                      |                                                                   | Sitoredüktif tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilmiyor µ       | Sitoredüktif tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilmiyor µ       | İlk tedavide hidroksiüre ya da interferon alfa-2a; ikinci sırada interferon alfa-2a ya da anagrelide                                                                    |

α National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European LeukemiaNet (ELN) kılavuzları International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia (IPSET) baz alınarak hazırlanmış olup, NCCN 2015 yılında yayınlanan revize IPSET, ELN ise ilk 2012 yılında yayınlanan orijinal IPSET skoru ile uyumludur.

‡ Tromboz oranı, tromboz öyküsü, JAK 2 mutasyonunun varlığı, 60 yaştan büyük olmak ve kardiyovasküler risk faktörleri temel alınarak hesaplanmaktadır.

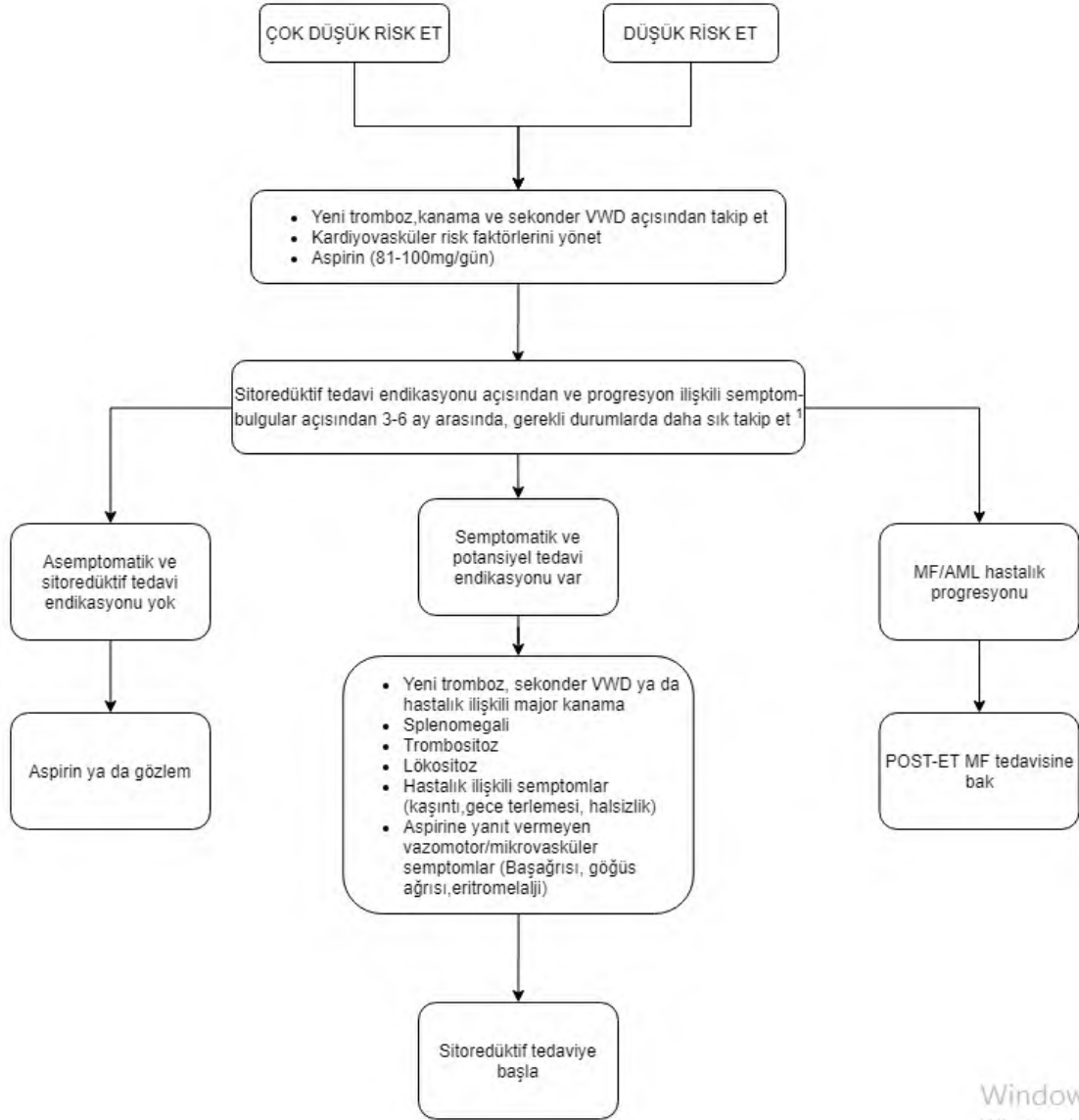
¥ Aspirin, trombosit sayısı  $\text{mm}^3$  de 1 milyon ve üzerinde olan hastalarda kazanılmış vonWillebrand hastalığı ihtimaline karşın dikkatli kullanılmalıdır.

μ Tedavi başlanmasında muhtemel endikasyonlar: yeni gelişen tromboz, kazanılmış von Willebrand hastalığı ya da ilişkili majör kanama, aşırı trombositoz ( $\text{mm}^3$  de  $\geq 1$  milyon), aşırı lökositoz ( $\text{mm}^3$  de  $\geq 15$  bin), splenomegali, aspirin tedavisine yanıtı az vazomotor semptomlar ya da diğer kontrol altına alınamayan hastalık ilişkili semptomlar (kaşıntı,terleme vb.)

π Interferon  $\alpha$ -2b, peginterferon  $\alpha$ -2a, peginterferon  $\alpha$ -2b tedavi ihtiyacı olan genç hastalarda (<60yaş) ya da gebelerde ve hidroksiüre almak istemeyen hastalarda tercih edilebilir.

\*\* Risk sınıflaması hasta özellikleri baz alınarak hesaplanır. 0-1 düşük risk, 2 orta riski, 3 ve daha yüksek değerler yüksek riski belirtir. Risk faktörleri ise JAK2 V617F mutasyonu olması (2 puan), tromboz öyküsü (2 puan), ileri yaş (>60 yaş,1 puan) ve kardiyovasküler risk faktörü varlığı (1 puan)

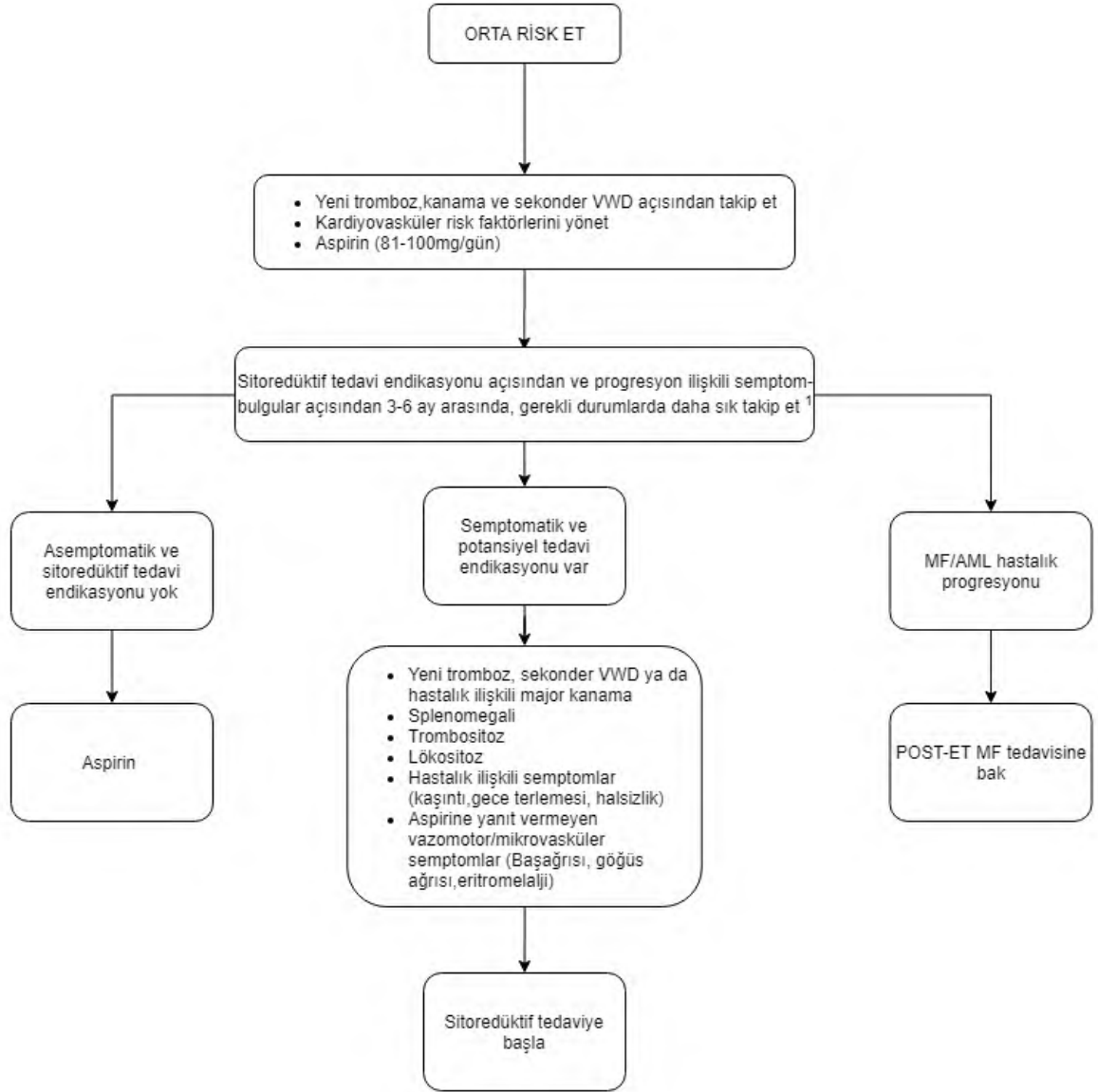
## ÇOK DÜŞÜK VE DÜŞÜK RİSK ET TEDAVİ



Windows'u Etkinleştirin  
Windows'u etkinleştirin

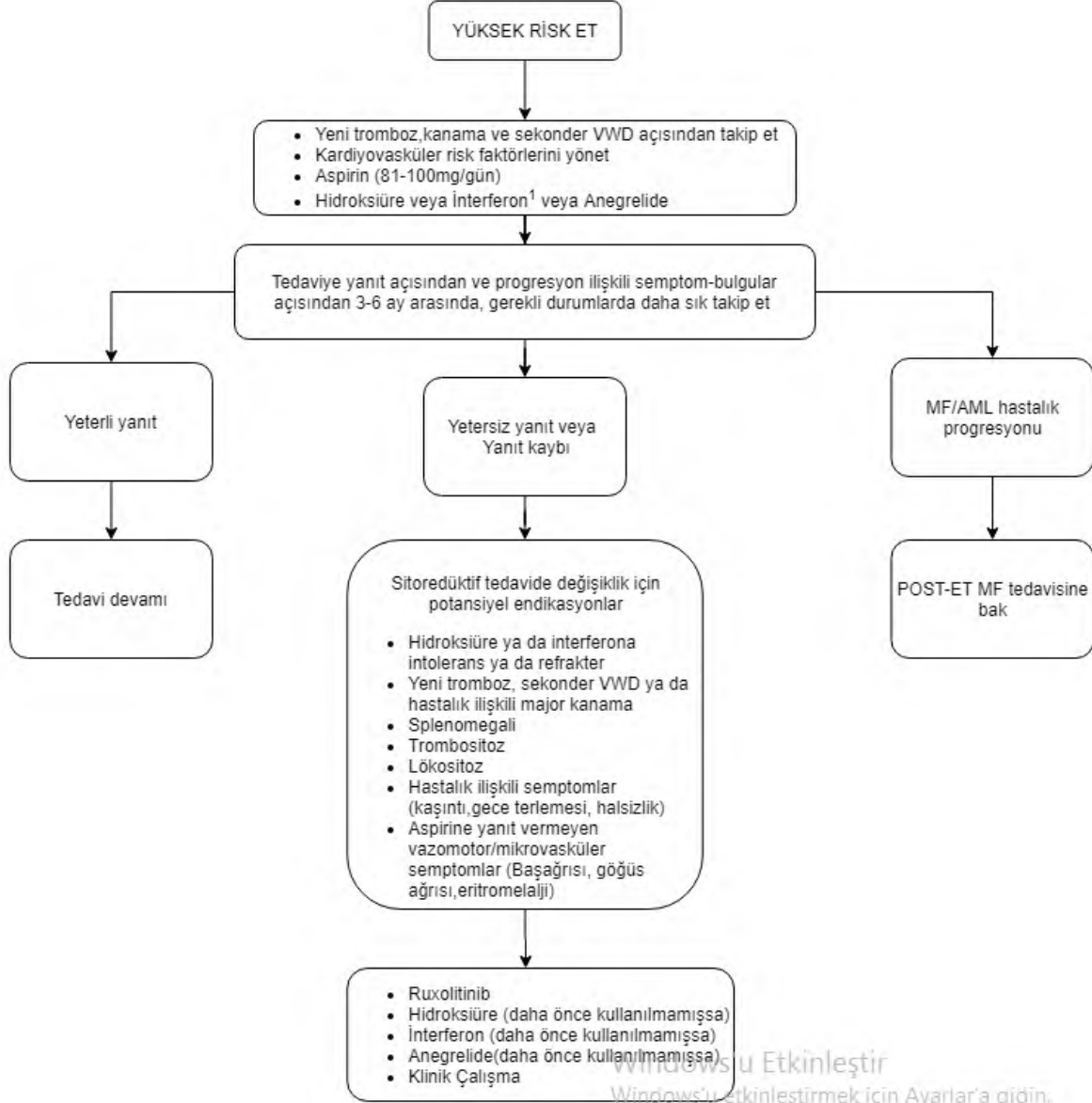
<sup>1</sup>Progresyon düşünülüyorsa MF'yi dışlamak için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlanmalıdır.

## ORTA RİSK ET TEDAVİ



<sup>1</sup>Progresyon düşünülüyorsa MF yi dışlamak için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlanmalıdır.

## YÜKSEK RİSK ET TEDAVİ



<sup>1</sup> Interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a ya da peginterferon alfa 2b, daha genç hastalarda ya da sitoredüktif tedavi ihtiyacı olan gebe hastalarda kullanılabilir.

## **ANTIPLATELET TEDAVİ:**

Bir kontrendikasyon olmadıkça tüm ET'li olgularda düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Ancak asemptomatik düşük risk grubunda aspirin kullanımı net değildir, klinik değerlendirme yapmak gerekir. Bu önerinin kaynağı büyük ölçüde PV'li olgularda yapılan çalışmaya bağlıdır. ET de aspirin kullanımıyla ilgili randomize bir çalışma yoktur. JAK2 mutasyonu pozitif olgularda venöz tromboz insidansı ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda arteriyel tromboz riski azalmaktadır; ancak CALR pozitif ET vakalarında tromboz riskini azaltmaz.

Düşük doz aspirin ET li olgularda vazomotor semptomları geriletmede etkili bulunmuştur.

Düşük riskli olmakla birlikte trombosit sayısının aşırı yüksek olduğu olgularda ( $>1000 \times 10^9/L$ ), akkiz vWS nedeniyle aspirin kanama riskini artırabileceğinden, aspirin başlanmadan ristosetin kofaktör aktivitesinin bakılması, aktivitenin %30'dan az olması durumunda aspirin verilmemesi önerilmektedir.

Aspirin (ASA) 81-100mg/gün kullanılması önerilir , semptomlar kontrol altına alınamazsa doz 2x1 e yükseltilebilir.

Klopidogrel veya diğer antiplatelet ilaçlarının yeri yeterince tanımlanmamıştır.

## **SİTOREDÜKTİF TEDAVİ:**

- ✓ Tedavi risk gruplarına göre değerlendirilir. Yüksek riskli grupta sitoredüktif tedavi gereklidir.
- ✓ Risk grupları içerisinde bazı durumlar hasta bazlı karar almayı gerektirebilir. Risk gruplarından bağımsız olarak sitoredüktif tedavi gerektirebilecek durumlar;
  - Hastanın tromboz öyküsünün olması,
  - Kardiyovasküler risk faktörlerinin olması,
  - Sekonderv Wf eksikliğinin gelişmesi ya da ilişkili majör kanama,
  - Organomegali,
  - Lökositoz olması,
  - Aspirine yanıtız vazomotor semptomların olması
  - Hastalık ilişkili-kaşıntı, terleme- gibi semptomların kontrol altına alınamaması

- ✓ Sitoredüktif tedavi için hidroksiüre, anagrelid ve IFN tedavileri kullanılmaktadır.

### **Hidroksiüre:**

Sitoredüktif tedavi endikasyonu olan hastalarda ilk seçilecek ajandır. Tromboz riskini azaltır, trombosit sayısını, dalak boyutlarını ve sıklıkla artmış metabolik semptomları düzeltir. Hidroksiüre ile ilgili temel kaygı, bu ilacın lökomojenik olabileceğidir. Bazı çalışmalar bu potansiyeli gösterirken bazıları lösemi riskinde bir artışı gösterememiştir.

Hidroksiüreye direnç/intolerans aşağıdaki ölçütlerin en az birini gerektirir.

1. En az 2 gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüre tedavisine rağmen 600,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısı,
2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2,500/ $\mu$ L'den düşük lökosit sayısı,
3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dL'den düşük hemoglobin,
4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar,
5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş

### **Anagrelide:**

Hidroksiüre ile karşılaştırılan çalışmaları noninferiordur. Front line (1.cil sıra) tedavi seçeneğidir. NCCN tedavi şemasında da 1.sıra,ELN tedavi şemasında 2.sıra olarak almaktadır.

### **Interferon:**

Kısa ve uzun etkili IFN ların ET tedavisinde etkinliği mevcuttur. Özellikle son yayınlarda hastaların büyük çoğunluğunda Peg IFN a nın hem hematolojik hem de moleküler yanıt (hem JAK 2 hem de CALR mutasyonu olanlarda) oranlarını artırdığı görülmüştür. Front line(1.cil sıra) tedavide kullanılmaktadır.

Hidroksiüre ve anagrelidin teratojenik etkileri olmasına rağmen IFN a tedavisinin teratojenik etkisi yoktur, gebelikte güvenle kullanılabilir.

NOT: Sitoredüktif tedavide birinci tercih “hidroksiüre”dir. Ancak, genç hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kırk yaşın altındaki hastalarda anegralid veya INF tercih edilebilir. Hamilelikte interferon kullanılmalıdır.

### **JAK inhibisyonu:**

Son çalışmalarda JAK inhibisyonu CR (komplet yanıt), trombozis, hemoraji veya transformasyon oranlarında belirgin bir yanıt gösterilememiştir. ET de etkinlikleri tartışmalıdır. Hastalık ilişkili semptomları iyileştirmede etkili olabilir. Front line(1.cil sıra) tedavide ön planda yeri yoktur.

### **TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLARIN PROFLAKSİ VE TEDAVİSİ:**

Trombotik komplikasyonlar , akut tromboz yönetimi ile yönetilmelidir. ET hastalarında akut trombotik olay geliştiğinde sistemik antikoagülan verilmelidir. ET hastaları tromboza yatkınlığı artıran doğum kontrol hapları, sigara ve hormon yerine koyma tedavisinden kaçınılmalıdırlar. Trombosit yüksekliği olan hastalarda tromboferez tedavisinin yararı ve işlem sonrası hedeflenen trombosit sayısı tam olarak bilinmemektedir. Akut arteriyel trombozlarda heparin sonrası warfarin tedavisine geçilmelidir. Hastanın kanama risk durumuna göre tedaviye düşük doz aspirin eklenebilir. Optimal antikoagülasyon süresi net değildir.

### **GEBELİK:**

KMPH lar ;düşük, abrupcio plasenta, preeklampsi,maternal VTE ve /veya hemorajiyi artırabilirler. Literatürde gebelik ile yayınlar ;PV ve PMF ye göre ET de daha fazladır. Konsensusu oluşan guide linelerin hiçbirinde kanıtlanmış sonuçlar bulunmamaktadır.

Yüksek riskli ve düşük riskli gebelik olarak tanımlanmıştır.

**Düşük riskli gebelik:** yüksek riskli gebelik dışı gebelikler olarak ayrılır. PV kökenli ise hematokrit <45% altında tutulmalıdır, aspirin anteportum dönemde önerilir, postpartum dönemde düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılabilir.

**Yüksek riskli gebelik:** Tromboz öyküsü veya kanama öyküsü, önceki gebelik komplikasyonları, extreme trombozis(>1,500 × 10<sup>9</sup>/L ) olarak tanımlanır. Yüksek riskli

gebeliklerde hamilelik boyunca düşük ağırlıklı heparine ihtiyaç duyulabilir, yakın hemorajik takip yapılmalıdır. Daha önce majör bir kanama öyküsü varsa aspirinden uzak durulabilir. trombosit sayısı  $>1,500 \times 10^9/L$ , üzeri olursa IFN terapisi endike olabilir. Sitoredüktif tedavi içinde IFN gebelikte güvenle kullanılabilen tek ajandır.

## 7.TEDAVİ VE TOKSİSİTE YÖNETİMİ

### Hidroksiüre

KMPH: Önerilen dozu günlük 500 mg lık tb ile başlamaktır.İhtiyaç durumuna göre dozu artırılarak titre edilebilir.Yüksek hidroksiüre başlangıç dozları acil kan değerlerinin düşürülmesi gerekliliğine göre başlanabilir.

Siklus sıklığı: Hastalık progresyonuna veya yan etki oluşumuna bağlı intolerabilitesine kadar sürekli kullanılmalıdır.

Tedavi, 1-2 haftada bir tekrarlayan kan sayımları ve karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir, Yanıt elde edilir ve ilaca bağlı yan etki profili oluşmazsa aylık kontrollere geçilebilir.

HEDEFLER:

|     |                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PMF | Beyaz küre sayısını $5 -10 \times 10^9 /L$ arasında tutmak                                                                                              |
| ET  | Trombosit sayısını $< 400 \text{ cells} \times 10^9 /L$ ve beyaz küre sayısını $> 4 \times 10^9 /L$ . Tutmak.                                           |
| PV  | Hematokrit değerini $< 45\%$ and trombosit sayısını $< 400 \text{ cells} \times 10^9 /L$ and beyaz küre değerini $5 -10 \times 10^9 /L$ arasında tutmak |

DOZ MODİFİKASYONLARI:

Hematolojik:

Beyaz küre sayısı  $2.5 \times 10^9/L$  in (nötrofil  $<1.5 \times 10^9 /L$ ) altına inince veya trombosit sayısı  $100 \times 10^9/L$  altına inince tedaviye ara verilmelidir.

Anemiye göre :Hematolojik hastalığa ikincil kemik iliği supresyonu mevcutsa,hemogram değerleri yakından takip edilip dikkatle kullanılmalıdır.

Non- Haematolojik:

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması:

| CrCl (ml/min) | Dose |
|---------------|------|
| >60           | 85%  |
| 45 – 60       | 80%  |
| 30 – 45       | 75%  |
| 10 – 30       | 50%  |
| <10           | 20%  |

Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması yoktur.

#### **Ruxolitinib**

Cilt tümörlerinin gelişimi açısından dikkatli olunması , cilt muayenelerinin yapılması gerekir.

| TEŞHİS | Trombosit sayısı x<br>10 <sup>9</sup> /L                                         |                                                                                    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| MF     | > 200                                                                            | RUXOLITINIB 20mg PO günde 2 kez sürekli                                            |
|        | 100 - 200                                                                        | RUXOLITINIB 15mg PO günde 2 kez sürekli                                            |
|        | 50 - <100                                                                        | RUXOLITINIB max 5mg PO , günde 2 kez sürekli , dozu dikkatli bir şekilde titre et. |
| PV     | RUXOLITINIB max 5mg PO ,günde 2 kez sürekli, dozu dikkatli bir şekilde titre et. |                                                                                    |

Başlangıç dozu, tedavinin ilk 4 hafta içinde artırılmamalıdır ve sonrasında takiplerde 2 haftadan önce doz artırılmamalıdır. Hb <110g/L altında düşük doz başlanabilir. EPO düzeyi < 500 ise EPO tedavisi verilmelidir.

- Mümkün olduğunca,ilacın direkt olarak kesilmemesi gerekir,çünkü sitokin fırtınası oluşabilir.Eğer acil kesilmesi gerekiyorsa, steroid kullanılması,mümkünse dozun azaltılarak kesilmesi gerekmektedir.

| Değer                                                                                  | Modifikasyon                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plt < 50 x 10 <sup>9</sup> /L or ANC < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L or<br>Hb < 80g/L in PV | Ruxolitinib kesilmelidir. Kan değerleri toparlayınca ruxolitinib 5mg PO günde 2 kez başlanmalı ve takipte kan değerlerine göre titre edilmelidir. |
| Plt < 100 x 10 <sup>9</sup> /L or Hb < 100g/L in PV                                    | Doz azaltılması düşünülmelidir. Direkt olarak ilacı kesmekten sakınılmalıdır.                                                                     |

#### Doz ayarlama:

Eğer etkinliğin yetersiz ve kan değerlerinin uygunluğu görülürse, ruxolitinib dozu günde 2 kez 5 mg artırılarak maximum doz günde 2 kez 25 oluncaya kadar artırılabilir.

#### Renal Yetmezlik:

| GFR                                        | Modifikasyon                                                              |                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| < 30ml/min                                 | Başlangıç dozu günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır. |                                                                     |
| Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği | Trombosit sayısı x 10 <sup>9</sup> /L                                     | Başlangıç dozu                                                      |
|                                            | >200                                                                      | RUXOLITINIB 20mg PO tek doz veya RUXOLITINIB 10mg PO 12 saat arayla |
|                                            | 100 - 200                                                                 | RUXOLITINIB 15mg PO tek doz                                         |
|                                            | Diyaliz günlerinde diyaliz sonrası uygulanmalıdır.                        |                                                                     |

#### Hepatik Yetmezlik

| Yetmezlik | Modifikasyon                                                                                                                                        |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Herhangi  | Başlangıç dozu günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır. Sonrasında dozlar, KCFT ve kan değerlerinin durumuna göre ayarlanmalıdır. |

CYP3A4 ü indükleyen ilaç/gıdalarla beraber kullanılmamalıdır.

#### Interferon/peg-Interferon

Tiroid fonksiyon testleri bazal (TSH and T4) ve anti-tiroid peroxidase antikorları tedavi öncesi bakılmalıdır.

Geçmiş psikiyatrik hastalık anamnezi dikkatle alınmalıdır.

## DOZ

PEG-INTERFERON ALPHA-2a\*\* (Pegasys ®) :45 microgram haftalık subcutan

\*\*Peg-interferon alpha-2b tecrübe ve veri eksikliğinden dolayı kullanımı önerilmemektedir.

INTERFERON ALPHA-2\*:haftada 3 kez 1.5 million unite subcutan.

\*Interferon alpha-2 Roferon-A (interferon alpha-2a) or IntronA (interferon alpha-2b) olarak piyasada bulunmaktadır.bu iki preparat arasında karşılaştırılmalı bir çalışma yoktur,seçimi ilgili hekimin tecrübesine göre olmalıdır.

## DOZ MODİFİKASYONLARI

### Haematojik Toksisite

interferon/ peg-interferon dozunu her 4 haftada hematolojik yanıtı göre titre et.

|                                                                                                                                         |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Platelet > 400 x 10 <sup>9</sup> /L, or<br>WBC > 10 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                | Dozu level 1 e göre artır.    |
| Platelet 100-400 x 10 <sup>9</sup> /L, and<br>WBC ≤10 x 10 <sup>9</sup> /L                                                              | Mevcut dozu devam ettir.      |
| Platelet <100 x 10 <sup>9</sup> /L, or<br>Neutrophil <1.0 x 10 <sup>9</sup> /L, or<br>Yeni ilaçla ilişkili anemi gelişmesi (Hb <100g/L) | Dozu level 1 e göre azalt.    |
| Herhangi bir Grade 4 hematolojik olay                                                                                                   | İyileşinceye kadar ilacı kes. |

|       | Peg- interferon      | Interferon                     |
|-------|----------------------|--------------------------------|
| Level | Doz                  | Doz                            |
| 0     | 45 microgram/ hafta* | 1.5 milyon ünite haftada 3 kez |

|              |                      |                                |
|--------------|----------------------|--------------------------------|
| <b>0.5**</b> | 65 microgram/ hafta  | -                              |
| <b>1</b>     | 90 microgram/ hafta  | 3 milyon ünite haftada 3 kez   |
| <b>2</b>     | 135 microgram/ hafta | 4.5 milyon ünite haftada 3 kez |
| <b>3</b>     | 180 microgram/ hafta | 6 milyon ünite haftada 3 kez   |

\*Peg-interferon enjeksiyon sıklığı, hematolojik remisyon devamlılığına göre her 2-3 haftada bir azaltılabilir.

\*\*Doz Level 0.5 (65 microgram/ hafta) ;peg-interferon toksisitesi endişesi olan hastalarda doz titrasyonu açısından kullanılabilir.

Tedaviye grade 3 non hematolojik toksisitede ara verilmelidir. Ateş , grip benzeri semptomlar,döküntü grade 4 olarak düşünülmelidir.Grade 2 karaciğer toksisitesinde,yakından takip edilmeli ve eğer devam ederse interferon tedavisi kesilmelidir. Toksisite geçtiğinde, tekrar ilaca başlangıç düzeyi olarak 1 level altından başlanmalıdır.

Parasetamol 1000 mg interferon tedavisinden 30 dakika önce kullanımı ilk 2 haftada gereklidir. Sonraki kullanımlarda gerekli durumlarda kullanılabilir.

#### **Anagrelide:**

Anagrelide, 0.5mg oral günde 2 kez başlanmalıdır.Doz, trombosit değeri 150 x 10<sup>9</sup> /L and 400 x 10<sup>9</sup> /L arasında olacak şekilde mümkün olacak en düşük doz olacak şekilde titre edilmelidir.Titre edilirken doz 0.5mg/gün artırılıp veya azaltılabilir. Önerilen maximum tek doz 2,5 mg ı aşmamalıdır. Genel idame dozu 1-3 mg/gündür.İlacın klinik geliştirme esnasında 10 mg/ günlük dozları kullanılmıştır.yanıtlar genelde 8-16 haftada oluşmuştur,yaklaşık %90 PR ve %70 CR yanıtları gözlemlenmiştir.

Renal yetmezlikle dikkatle kullanılmalıdır. Orta ve ciddi hepatik yetmezlikte kullanılmamalıdır.

Kontrendikasyonları:Hamilelik,emzirme,orta ve ciddi karaciğer yetmezliği,kardiyak yetmezlik ve aritmilerdir.

Her 3 yılda bir olası kemik iliği fibrozisi nedeniyle kemik iliği biopsisi yapılmalıdır.

## 8.YANIT DEĞERLENDİRME

|                           |                                                                                                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Komplet Remisyon</b>   | <b>KRİTER</b>                                                                                                                                |
| A                         | Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi) <sup>†</sup> ve |
| B                         | Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$ , lökosit sayısı                                        |
| C                         | Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu, ve                                                        |
| D                         | Kemik iliğinde histolojik yanıt; megakaryosit hiperplazisinin kaybolması ve > 1. derece retikülin fibrozis yokluğu                           |
| <b>Parsiyel Remisyon</b>  |                                                                                                                                              |
| A                         | Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi) <sup>†</sup> ve |
| B                         | Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$ , lökosit sayısı                                        |
| C                         | Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu ve                                                         |
| D                         | Kemik iliğinde histolojik remisyon bulgularının yokluğu, megakaryosit hiperplazisinin sebat etmesi                                           |
| <b>Yanıtsız</b>           | Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt                                                                                                   |
| <b>Progresiv Hastalık</b> | k Post-PV myelofibroz, MDS veya akut lösemiye dönüşüm <sup>‡</sup>                                                                           |

Moleküler yanıt, tam yanıt veya kısmi yanıtın belirlenmesinde gerekli değildir.

Moleküler yanıt değerlendirilmesi için periferik kanda granülositlerinde yapılır.

Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır.

Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastaları için geçerlidir. Allel yükünde  $\geq 50$  azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır.

\*En az 12 hafta süreyle, †Semptomların büyük oranda düzelmesi ( $\geq 10$  puan azalma) . ‡PV tanısı için DSÖ ölçütleri, post-ET myelofibrozis tanısı için IWG-MRT ölçütleri , Myelodisplastik sendrom ve akut lösemi için DSÖ ölçütlerine bakınız.