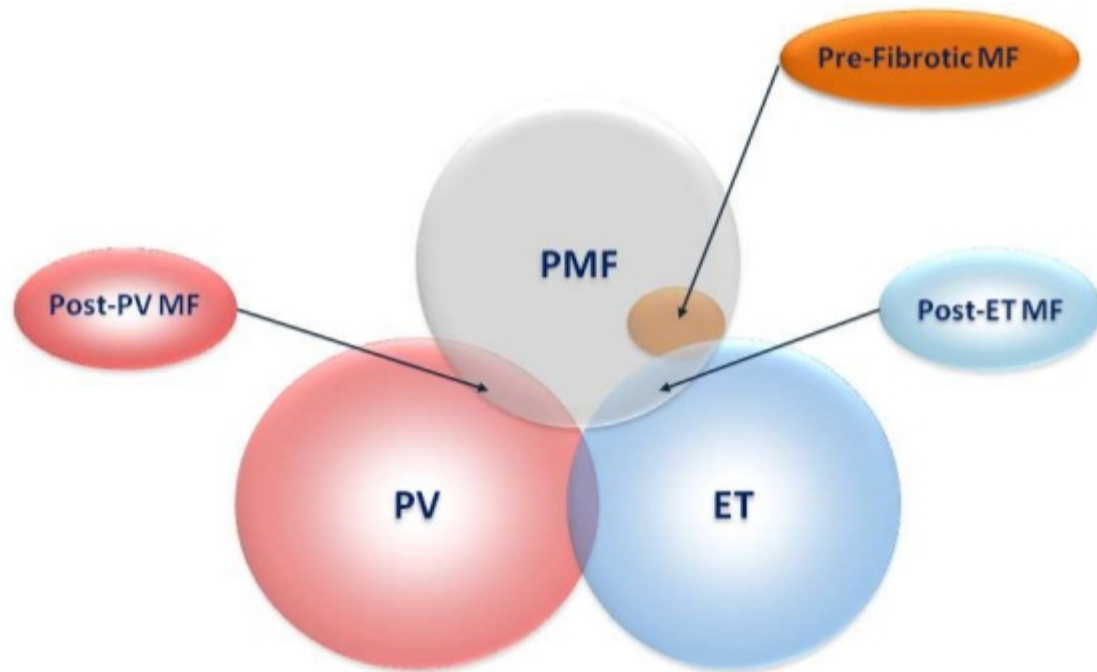


Esansiyel Trombositoz'a Tedavi Yaklaşımı Kime, Ne zaman, Nerede, Nasıl ?

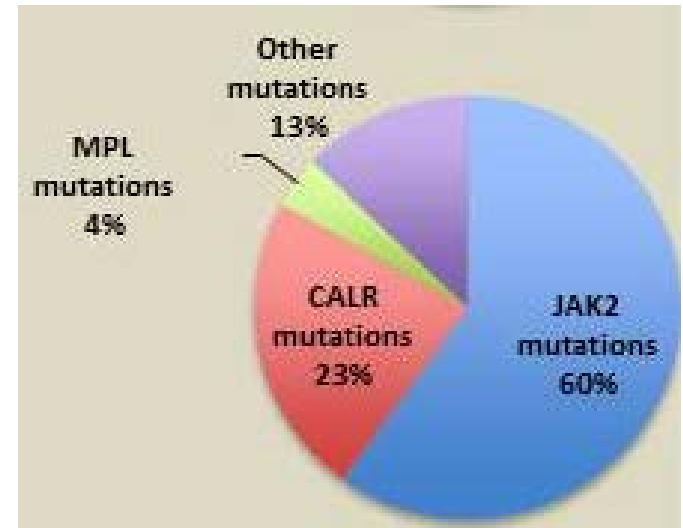
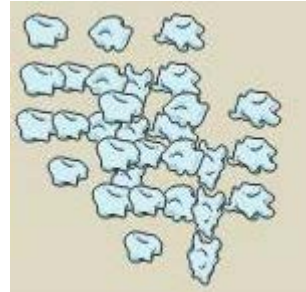


Dr. Elif Akdoğan

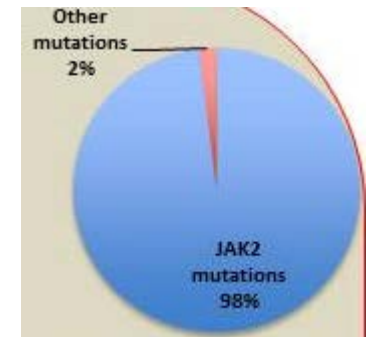
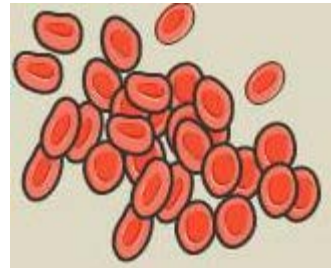
Philadelphia-negatif Myeloproliferatif Neoplasmlar



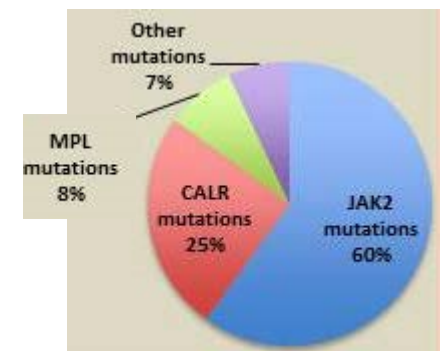
Esansiyel trombositemi (ET)



Polisitemia vera



Primer myelofibrosis



JAK2V617F

- Daha yüksek lökosit ve hemoglobin
- Tromboz risk artışı
- Post- ET MF riski düşük

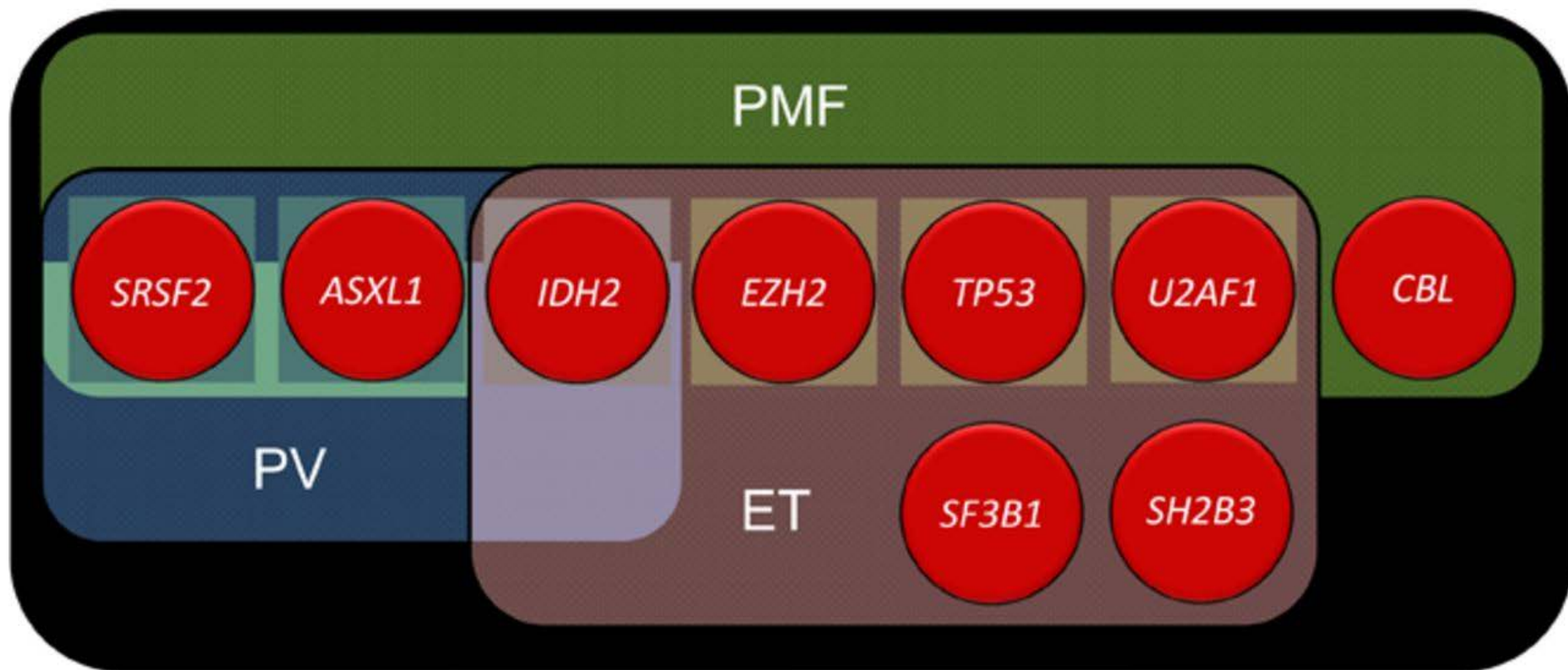
Calreticulin (CALR:19p13.2)

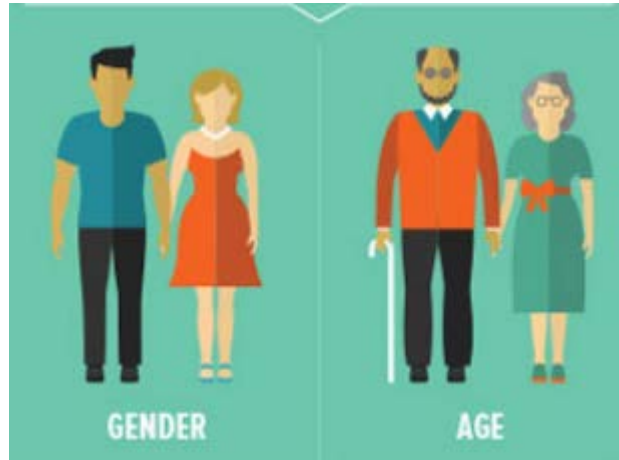
- Genç yaş, erkek cinsiyet
- Daha yüksek plt sayısı, daha düşük lökosit sayısı ve hemoglobin
- Trombotik olay riski düşük

MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene; 1p34)

- Post- ET MF riski yüksek

Prognostically important genes, other than *JAK2/CALR/MPL*, in essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF)





K/E 2:1

60 y
%10 < 40 y



BAŞĞARISI



**GÖRME
BOZUKLUĞU**



YORGUNLUK



ERİTROMELALJİ



**PARMAKLARDA
SOĞUKLUK
MORARMA**



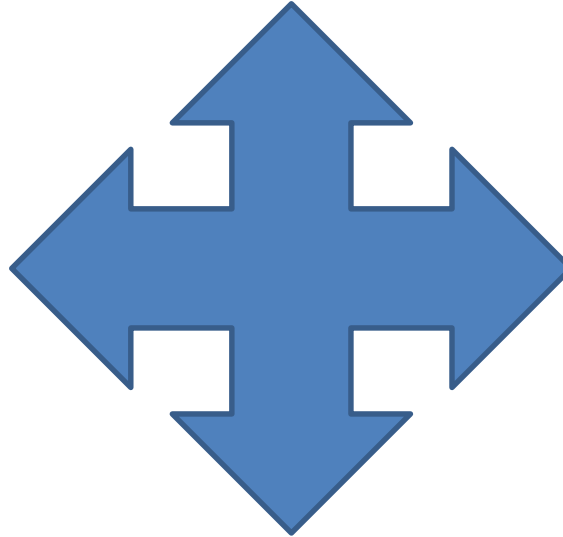
SPLENOMEGALİ

Venöz tromboz

- DVT
- Pulmoner emboli
- Splanchnik ven trombozu
- Süperior sagittal ven trombozu

Kanama

- Kazanılmış Von Willebrand sendromu
- Trombosit fonksiyon bozukluğu



Progresyon

- Myelofibrozis
- Akut myeloid lösemi

Arteriyel tromboz

- Myokard infarktüsü
- Geçici iskemik atak
- Serebral vasküler olay

Yaşam süresi : 20 yıl
Lösemik transformasyon: % 2,1-5,3
Fibrotik transformasyon: % 4-11



ET için 2016 WHO tanı kriterleri

Esansiyel trombositemi	Majör kriterler	Minör kriterler
Plt sayısının $\geq 450 \times 10^9 /L$	+	
Kemik iliği biyopsisinde megakaryositik seride artış , hiperlobule çekirdekli matür ve büyük görünüm Eritropoez ve granülopoezde anlamlı bir sola kayış izlenmemesi ve çok nadiren minör (grade 1) retikülin fibrozisde artış	+	
BCR-ABL1 + KML, PMF, MDS ve diğer myeloid neoplazmların WHO tanı kriterlerinin olmaması	+	
JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı	+	
Bir klonal markerın varlığı veya reaktif trombositoz sebeplerinin olmaması		+

Tanı için dört major kriterin varlığı veya ilk üç major kriterle birlikte bir minör kriter varlığı

ET'de risk gruplarının tayini

International Prognostik Score for essential Thrombocytemia (IPSET)

- WBC >11.000/L (1 puan)
- Tromboz öyküsü (1 puan)
- >60 y (2 puan)

Düşük risk: 0 puan

Intermediate risk: 1-2 puan

Yüksek risk: 3-4 puan

24,5 yıl

13,8 yıl

ET'de risk gruplarının tayini 2-tiered skoru

Düşük	Yaş≤60 Tromboz öyküsü yok
Intermediate	Düşük risk kriterleri ile birlikte kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı
Yüksek	Yaş>60 ve/veya tromboz öyküsü

Kardiyovasküler (KV) risk faktörleri; hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara, obezite

ET'de risk gruplarının tayini

IPSET-thrombosis

- JAK2V617F mutasyon varlığı (2 puan)
- Tromboz öyküsü (2 puan)
- >60 y (1 puan)
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (1 puan)

Düşük risk: 0-1 puan

Intermediate risk: 2 puan

Yüksek risk: >2 puan

Yıllık tromboz görülme riski

%1

%2.4

%3,6

ET'de risk gruplarının tayini

Revised IPSET-thrombosis

Çok düşük	Tromboz öyküsü yok Yaş≤60, JAK2 negatif
Düşük	Tromboz öyküsü yok Yaş≤60 JAK2 pozitif
Intermediate	Tromboz öyküsü yok Yaş >60 JAK2 negatif
Yüksek	Tromboz öyküsü Yaş>60 JAK2 pozitif

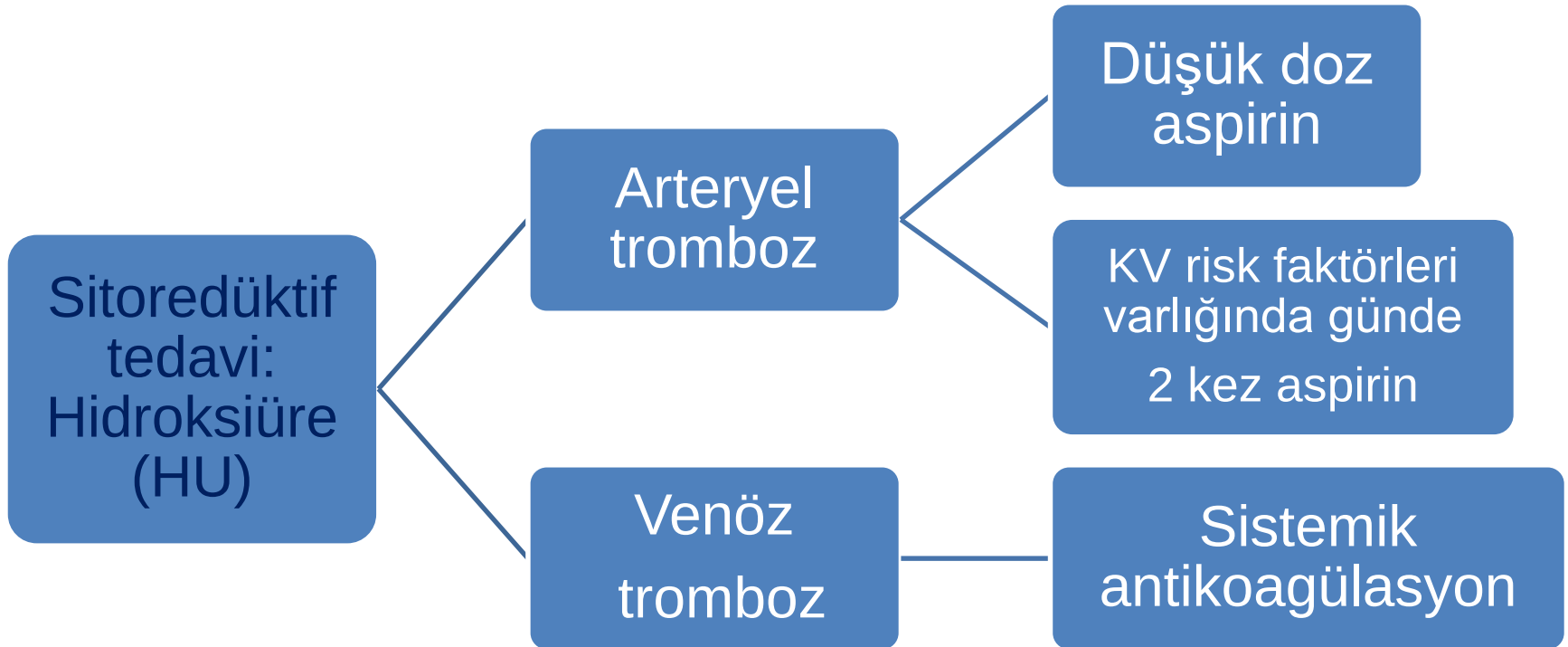
Tedavi hedefi

Trombotik ve hemorajik komplikasyonların önlenmesi

Semptomların baskılanması

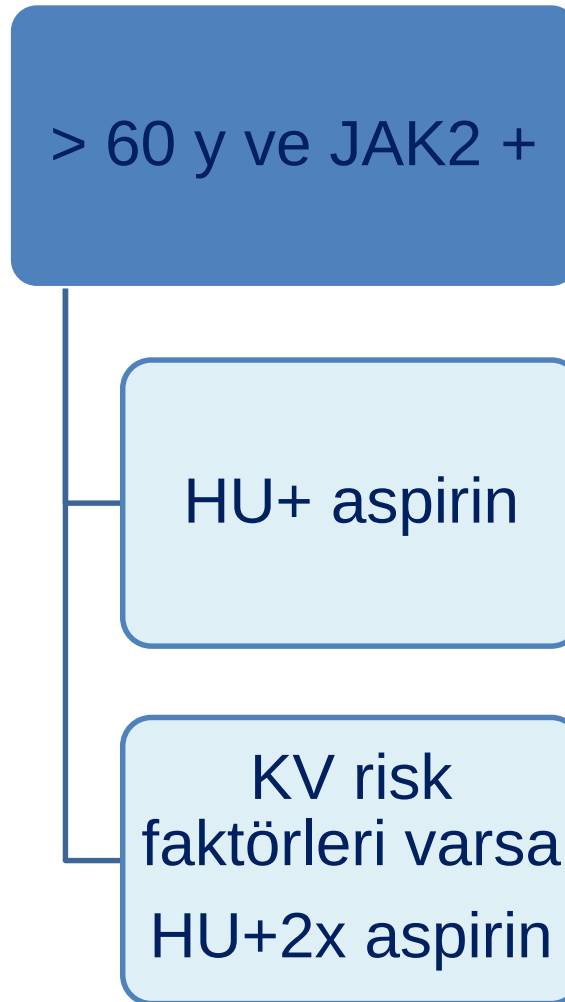


Yüksek risk grubunda tedavi



Hedef plt düzeyi: $100-400 \times 10^9 / L$

Yüksek risk grubunda tedavi



Intermediate risk grubunda tedavi

> 60 y ve JAK2 –
tromboz öyküsü yok

HU+ aspirin

KV risk
faktörleri varsa
HU+2x aspirin

Düşük risk grubunda tedavi

≤60y, JAK2 +
Tromboz öyküsü yok

Düşük doz
aspirin

KV risk faktörleri
varsa 2x aspirin

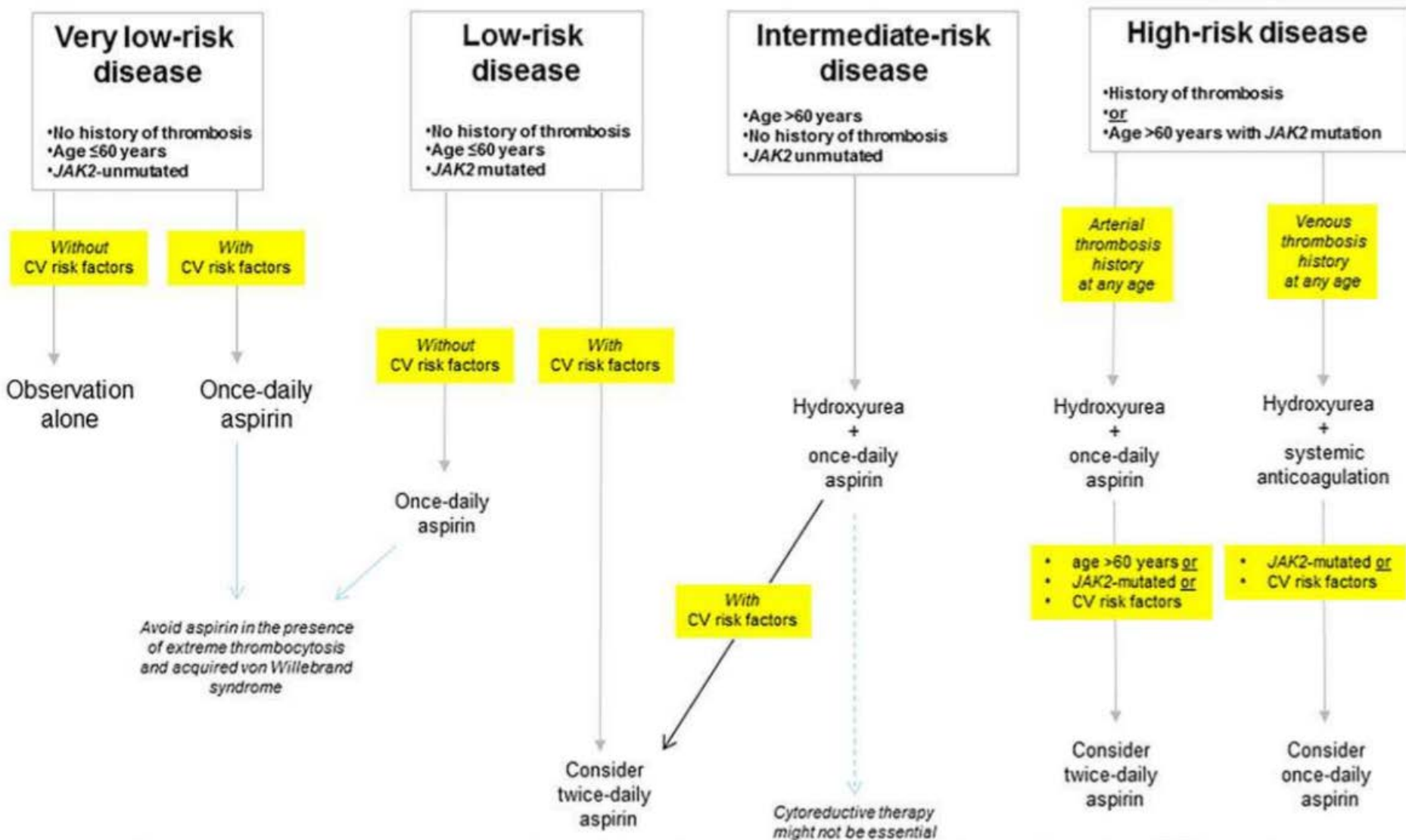
Cok düşük risk grubunda tedavi

≤60y, JAK2 –
Tromboz öyküsü yok

Gözlem

KV risk faktörleri varsa aspirin

Vazomotor semptomlar varsa aspirin



Antiplatelet tedavi

Düşük doz aspirin- 81-100 mg

Kazanılmış vW hastalığı durumunda (ristosetin kofaktör aktivitesi <30) kanama riski nedeniyle aspirin başlanmamalıdır.

Günde iki kez aspirin

-Günde bir kez aspirin tedavisi ile vasomotor semptomların devam etmesi

-JAK2 pozitifliği ve KV risk faktörleri varlığında

Sitoredüktif tedavi

Hidroksiüre

- Başlangıç dozu 15mg/kg/g
- Oral ülser, cilt döküntüsü, hiperpigmentasyon, tırnak değişiklikleri

Hidroksiüre tedavisine direnç veya intolerans tanımı

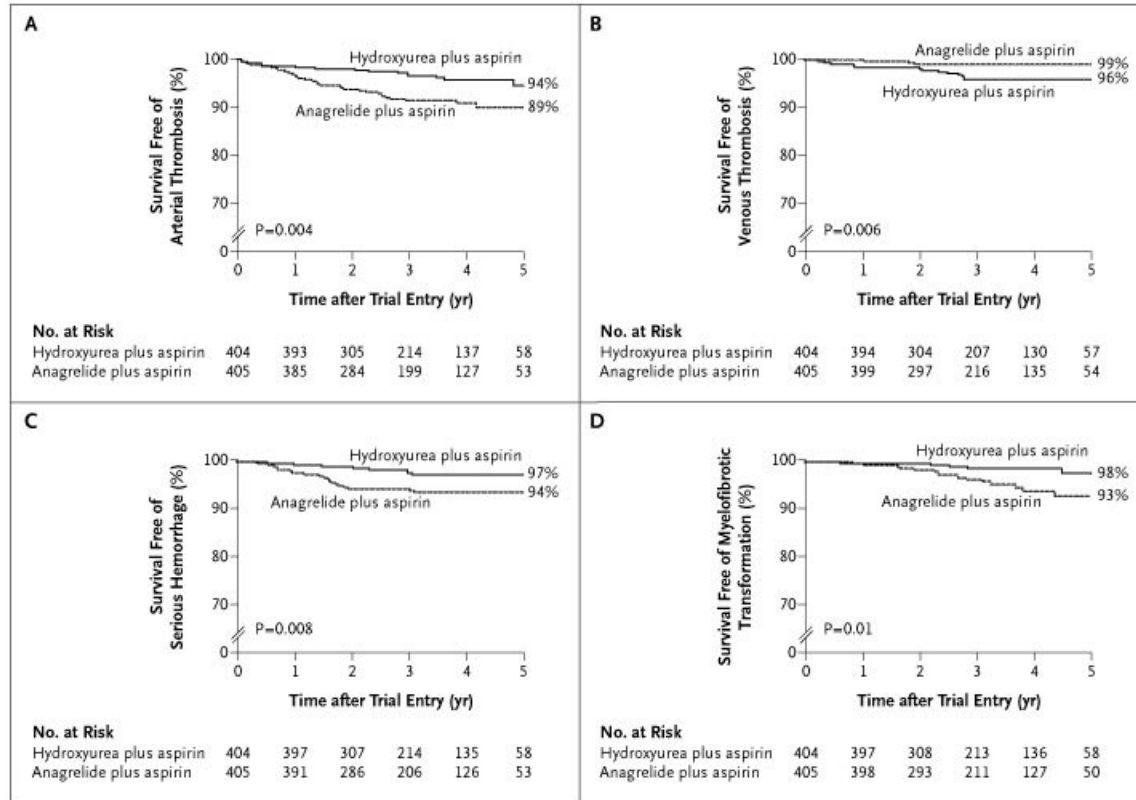
- Üç ay süre ile ≥ 2 g/gün dozunda hidroksiüre (80 kg 'ın üstündeki hastalarda 2,5 g/gün) kullanımına rağmen plt sayısının 600×10^9 /L'nin üstünde olması
- Herhangi bir hidroksiüre dozunda plt sayısının $>400 \times 10^9$ /L ile birlikte WBC $< 2,5 \times 10^9$ /L veya Hgb <10 g/dL
- Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserlerinin olması veya diğer kabul edilemeyen mukokutanöz belirtilerin varlığı
- Hidroksiüre ilişkili ateş

Sitoredüktif tedavi

Anagralide

- Oral imidazoquinazoline derivativesidir.
- Platelet siklik AMP fosfodiesteraz aktivitesini inhibe eder.
- Başlangıç dozu 0,5 mg, günde 2-4 kez, 1-4 mg/g
- Vazodilatatör etki ile baş ağrısı, çarpıntı, sıvı retansiyonu

PT-1 çalışması

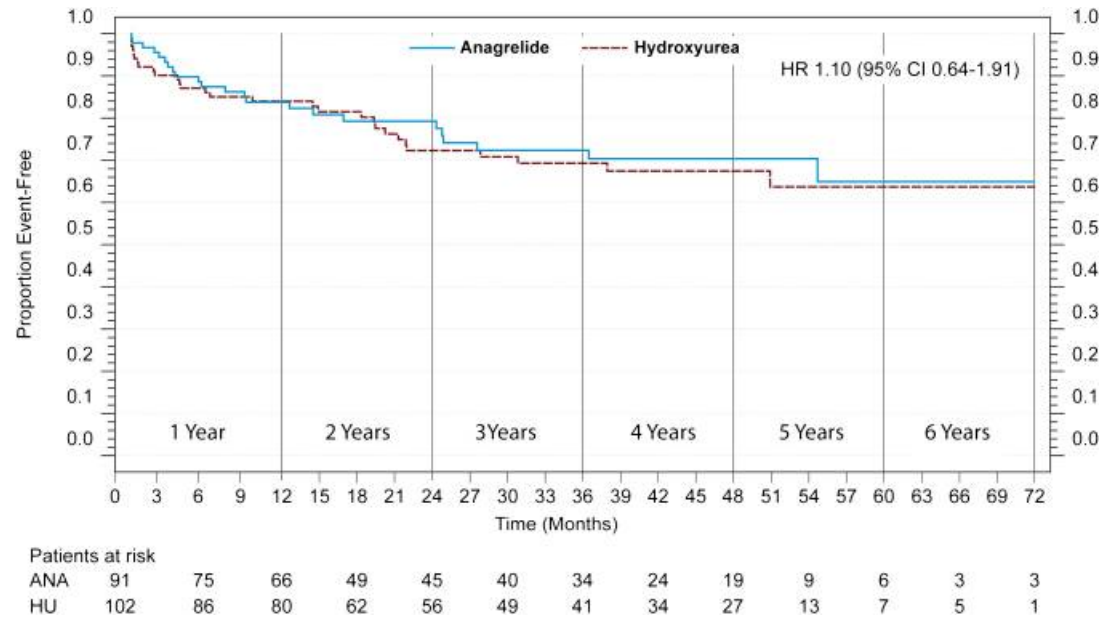


[Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia.](#)

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study.

N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):33-45.

ANAHYDRET çalışması



[Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial.](#) Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE; ANAHYDRET Study Group. Blood. 2013 Mar 7;121(10)

Sitoredüktif tedavi

interferon alfa

- 3 milyon ünite/sc haftada 3 kez

Pegylated interferon

- 45mcg/hf sc ilk iki hafta, max 180 mcg/hf

Diğer tedavi yaklaşımları

Diğer ilaçlar

- Busulfan : 2-4 mg/g
- Pipobroman: 0,8-1.0 mg/kg/g
- 32P

Plateletferez

- Ciddi veya hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu
- Kazanılmış vW hastalığına bağlı kanama

Tam yanıt (Hepsi)	-Hastalığa bağlı semptomların düzelmesi, splenomegalinin gerilemesi -Plt $<400 \times 10^9 /L$, WBC $<10 \times 10^9 /L$ -Hastalığın progresyonuna ait bulguların olmaması, hemoraji ve trombotik olay olmaması -Kemik iliğinde histolojik remisyon (megakaryosit hiperplazisinin kaybolması ve grade 1 den fazla retikülin fibrozisinin yokluğu)
Kısmi yanıt (Hepsi)	-Hastalığa bağlı semptomların düzelmesi, splenomegalinin gerilemesi -Plt $<400 \times 10^9 /L$, WBC $<10 \times 10^9 /L$ -Hastalığın progresyonuna ait bulguların olmaması, hemoraji ve trombotik olay olmaması -Kemik iliğinde histolojik remisyon olmaması (megakaryosit hiperplazisinin devam etmesi)
Cevapsız	Parsiyel yanıtı karşılamayan herhangi bir yanıt
Progresif hastalık	Myelofibrozise veya akut lösemiye transformasyon

Gebelik durumunda tedavi

Çok düşük ve düşük risk grubunda düşük doz aspirin

Yüksek risk grubunda IFN- α , peg-IFN- α

ET'de yüksek riskli gebelik kriterleri

- Platelet sayısının $> 1.500 \times 10^9 /L$
- Daha önceden venöz veya arterial tromboz öyküsü
- ET ye bağlanan daha önceki kanama öyküsü
- Daha önceki gebeliklerde aşağıdakilerden komplikasyonlardan birinin olması
 - ≥10 hf lik gebelikte morfolojik olarak normal bir fetusun açıklanamayan ≥1 ölümü
 - ≥1 prematür doğumun 34 hf lık gebelik öncesinde ciddi preeklampsi , eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle kaybı
 - 10 gebelik haftası öncesinde 3 veya daha fazla açıklanamayan düşük
 - İntraüterin açıklanamayan büyüme geriliği
 - Transfüzyon gerektiren belirgin antepartum veya postpartum kanama
 - 20. gebelik haftasında anormal uterin arter dopleri (mean pulsatility index>1)

Aşırı trombositoz

Platelet sayısı risk sınıflaması yapılırken artık kullanılmıyor.

Plt > $1.000 \times 10^9 /L$ iken aspirin tedavisinden kaçınılmalı.

Plt > $1.500- 2.000 \times 10^9 /L$ sitoredüktif tedavi başlayan klinikler mevcut.

Cerrahi

Aspirin tedavisinin cerrahi öncesi kesilmesi

$\text{Plt} < 1.000 \times 10^9 /\text{L}$ olması

Post- ET myelofibrozis tanı kriterleri

Ana kriterler

- Tanının WHO kriterlerine göre konduğunun dokümente edilmesi
- Kemik iliği fibrozisi grade 2-3 (0-3 scale göre) veya grade 3-4 (0-4 scale göre)

Ek kriterler

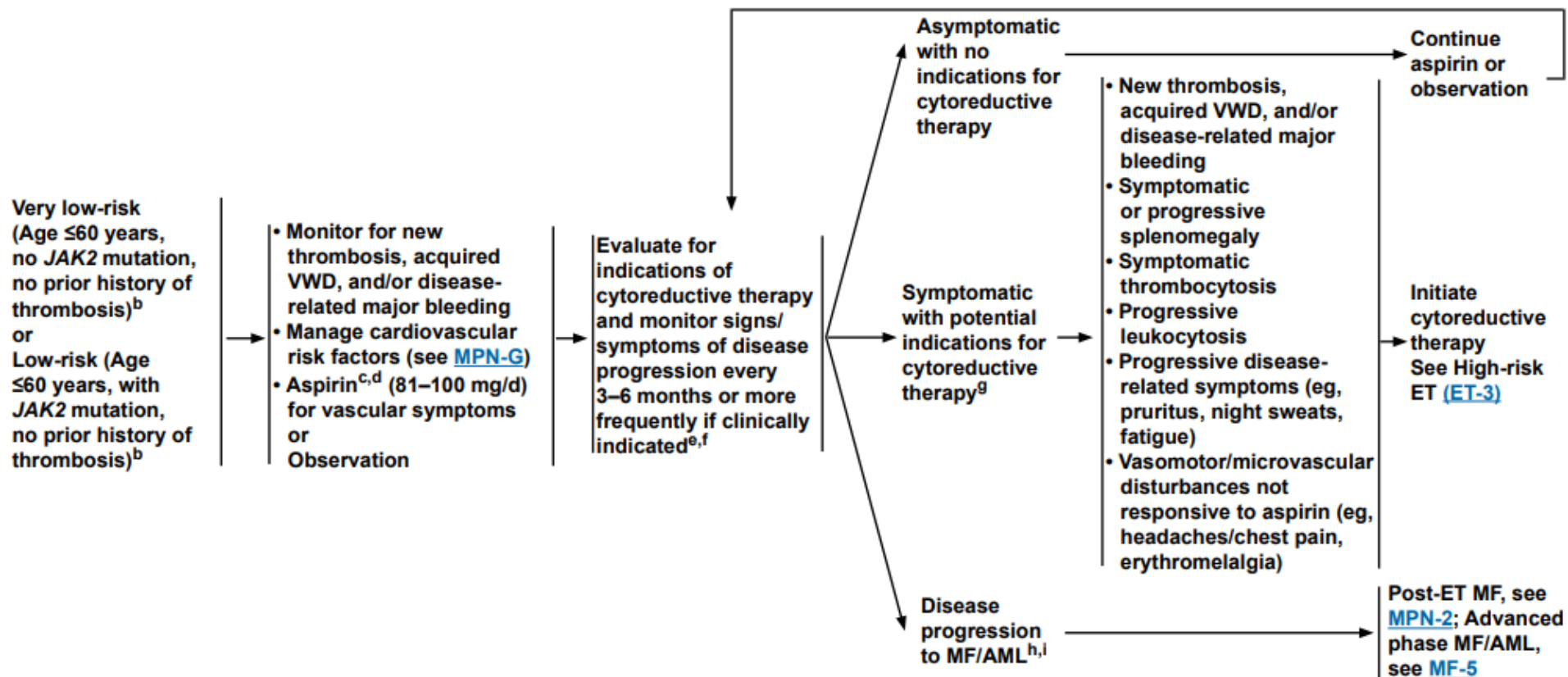
- Anemi ve önceki Hb değerine göre 2g/dL 'den fazla düşüş
- Periferik kanda lökoeritroblastik tablo
- Yeni palpe edilen dalak veya önceki dalak boyutundan 5 cm'lik artış
- LDH düzeyinin artışı
- 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı, gece terlemesi ve açıklanamayan ateş gibi semptomlardan 1 veya daha fazlasının varlığı

Ana kriterlerin hepsi ve en az 2 tane ek kriter olması

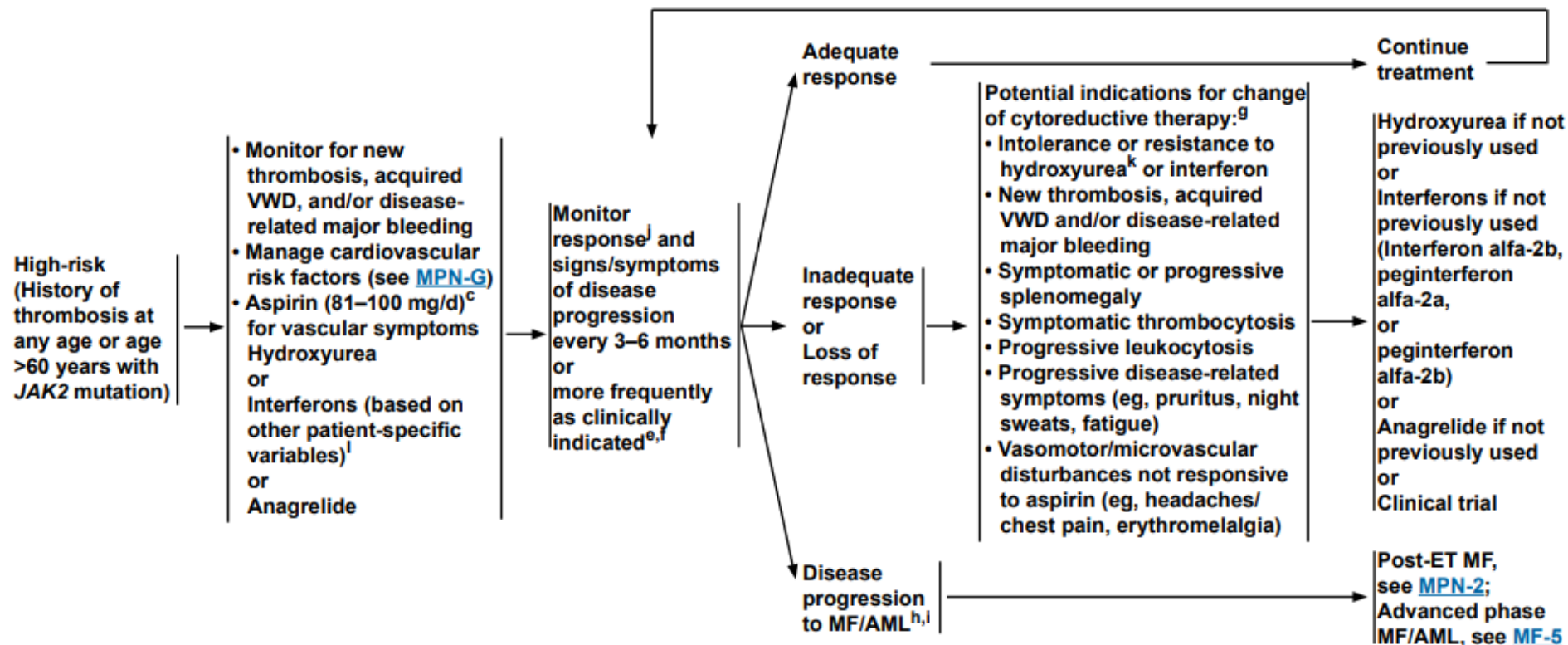
Teşekkür ederim.



TREATMENT FOR VERY LOW-RISK OR LOW-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a



TREATMENT FOR HIGH-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a



TREATMENT FOR INTERMEDIATE-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a

