

6.BATI KARADENİZ HEMATOLOJİ GÜNLERİ

26-27 Eylül 2020

E- Kongre

★KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI★

İÇİNDEKİLER

Bilimsel Program3,6	Didem Karaçetin29
Aysun Gönderen.....7,8	Müzeyyen Aslaner.....30
Ceyda Aslan.....9,11	Sinan Mersin... ..31,32
Meral Uluköylü.....12,14	Yasin Kalpakçı.....33,36
Özgür Mehtap.....15	Cenk Sunu.....37,41
Müzeyyen Aslaner.....16,17	Tuğba Hacıbekiroğlu.....42,43
Pelin Ertop.....18	Filiz Yavaşoğlu.....44,45
Şebnem İzmir Güner.....19	Ayfer Gedük46
Mustafa Köroğlu.....20,21	Merve Yenihayat.....47
Esra Terzi Demirsoy.....22,23	Serkan Ünal.....48
Serdar Bedii Omay.....24,25	Merve Gökçen Polat.....49
Necmi Eren.....26,28	Volkan Karakuş.....50,51

BİLİMSEL PROGRAM

Kongre Başkanları:

Abdullah Hacıhanefioğlu

Şehmus Ertop

26 Eylül 2020 Cumartesi

09.00-09.15

Açılış

09.15- 10.15

1.OTURUM

Oturum Başkanı: Abdullah Hacıhanefioğlu

09.15-09.30

Dacarbazine Bağlı KcS Olgusu

Aysun Gönderen

09.30-09.45

Tedaviye Dirençli P.Vera Olgularının Yönetimi

Ceyda Aslan

09.45-10.00

R/R Mantle Cell Lenfoma Hasta Yönetimi

Meral Mengüç

10.00-10.15

ITP Güncel Tedavi Yaklaşımları

Özgür Mehtap

10.15-10.30

Kahve Molası

10.30-12.00

2.OTURUM

Oturum Başkanı: Birgül Öneç – Ayşe Tülin Tuğlular

10.30-11.00

İmatinib: Sihirli Molekül Hala Etkin Mi?

Müzeyyen Aslaner

11.00-11.30

Hematolojide Dermatolojik Sorunlar

Pelin Ertop

11.30-12.00

R/R Hodgkin Lenfomada Hasta Yönetimi

Şebnem Güner

12.00-12.30

Öğle Arası

12.30-14.00

3.OTURUM

Oturum Başkanı: Birol Güvenç

12.30-13.30

Kronik GVGH Hastalığı: Patogenez Ve Klinik Özellikler

Emin Kansu

13.30-14.00

VTE: Değişen Paradigmalar ?

Reyhan Küçükkaya

14.00-14.15

Kahve Molası

14.15-15.45

4.OTURUM

Oturum Başkanı: Abdullah Hacıhanefioğlu

14.15-14.45

AML De Hedefe Yönelik (FLT3-Sorafenib)Ve Apoptozis Bazlı Tedaviler:2020

Mustafa Köroğlu

14.45-15.15

Parenteral Demir Tedavisi: Transfüzyon Gereksinmesini Azaltır Mı? Kime, Ne Zaman?

Esra Terzi Demirsoy

15.15-15.45

DBBL Da Güncel Tedavi Modaliteleri

Elif Birtaş Ateş

15.45-17.15

5.OTURUM

Oturum Başkanı:Elif Birtaş Ateş – Zahit Bolaman

15.45-16.15

Fellowlara Yönelik Hematolojik Sorunların Çözümü

Şehmus Ertop

16.15-16.45

Nefrolojik Yönetimle Atipik Hus/Hus

Necmi Eren

16.45-17.15

Hematolojik Hastalıklarda Radyoterapi (Kime-Ne Zaman?)

Didem Karaçetin

27 Eylül 2020 Pazar

09.00-11.00

6.OTURUM

Oturum Başkanı: Ali Ünal

09.00-09.30

MDS Yönetiminde EPO Deneyimleri

Bülent Ecevit Üniversitesi Deneyimi; Müzeyyen Aslaner

Kocaeli Üniversitesi Deneyimi :Sinan Mersin

09.30-10.00

Hematolojik Hastalıklarda Demir Yükünün Yönetimi

Biröl Güvenç

10.00-11.00

R/R Multiple Myeloma Olgularında Olgu Eşliğinde Hasta Yönetimi

Daratumumab Bazlı Tedavi: Yasin Kalpakçı

İxasomid Bazlı Tedavi: Birsen Sahip

Lenalidomid Bazlı Tedavi: Mehmet Ali Uçar

Kit Bazlı Tedavi: Cenk Sunu

11.00-11.15

Kahve Molası

11.15-12.45

7.OTURUM

Oturum Başkanı: Tuba Hacıbekiroğlu – Oktay Bilgir

11.15-11.45

R/R Kronik Lenfositik Lösemi Tedavi (Sut Ve Gerçek Yaşam Deneyimleri)

Tuba Hacıbekiroğlu

11.45-12.15

KML De İmatinib Dirençli Olgularda Hasta Yönetimi

Filiz Yavaşoğlu

12.15-12.45

Transplant Uygun Olmayan Hastalarda Mm Yönetimi

Ayfer Gedük

12.45-13.15

Öğle Arası

13.15-14.45 8.OTURUM

Oturum Başkanı: Orhan Ayyıldız – Sevgi Kalayoğlu Beşışık

13.15-13.45 G-CSF Kime, Ne Zaman?

Merve Yenihayat

13.45-14.15 Folliküler Lenfomalarda Hastaya Yaklaşım

Serkan Ünal

14.15-14.45 Hemofili A: Erişkin Hemofili Hasta Yönetimi

Birsen Sahip

14.45-15.00 Kahve Molası

15.00- 16.00 9.OTURUM

Oturum Başkanı: Dr. Şehmus Ertop

15.00-15.30 Akılcı İlaç Kullanımı

Gökçen Polat

15.30-16.00 Edinsel TTP Yönetimi

Volkan Karakuş

16.00 Kapanış

DAKARBAZİNE BAĞLI GELİŞEN KC SİROZUNA VAKA EŞİĞİNDE YAKLAŞIM

Dr.Öğr.Üyesi Aysun GÖNDEREN

K.S.B.Ü. Evliya Çelebi E.A.H

Hodgkin lenfoma(HL) tedavisinde standart olarak kabul edilen doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) kombinasyon rejiminde kemoterapi ilişkili hafif, geçici transaminaz yüksekliği görülebilir, bununla birlikte ABVD nadiren akut karaciğer yetmezliğine yol açar(1).

Doksorubisin karaciğer tarafından metabolize edilir ve doksorubisin monoterapisi alan hastaların % 40'ında serum aminotransferaz seviyesi hafif yükselebilir; ancak hastalar genellikle asemptomatiktir ve enzim seviyelerinde yükselme geçicidir, yüksek serum aminotransferaz seviyeleri, devam eden doksorubisine rağmen düzelme eğilimindedir(2,3).

Bleomisinli kombine rejimlerde hastaların % 1-7'sinde doza bağlı olarak enzim seviyeleri normalin 5 katına kadar yükselebilir ancak genel olarak bleomisine bağlı karaciğer disfonksiyonu insidansı düşüktür ve bleomisin kullanımına bağlı spesifik bir hepatik hasar paterni henüz tanımlanmamıştır(4,5).

Dakarbazin ile ilişkili akut karaciğer hasarı ise belirgin klinik progresyonla karakterizedir. Tedavinin ilk kürü sırasında, bazı vakalarda periferik eozinofili ile birlikte hafif bulantı ve ateş bildirilmiştir. Dakarbazin' in neden olduğu karaciğer hasarının nedeninin aslında akut sinüzoidal tıkanma sendromu (VOD) olduğuna inanılmaktadır(6,8). Karaciğer hasarı tipik olarak, ikinci kür sırasında aniden ortaya çıkar ve buna ateş, karın ağrısı ve serum aminotransferaz ve LDH seviyelerinde önemli bir artış eşlik eder(6,7). Literatürde dakarbazin ilişkili karaciğer yetmezliği gelişen çok az sayıda vaka bildirilmiş olup bunların hemen hepsi malign melanom hastalarıdır. Malign melanom hastalarında karaciğerdeki histopatolojik bulguların ABVD alan hastalarla benzerlik göstermesi ve karaciğer hasarının genellikle 2. kürden sonra gelişmesi gibi zamanlama açısından da olguların uyumu dakarbazin kaynaklı karaciğer hasarı düşüncesini desteklemektedir.

ABVD ilişkili tanımlanmış ilk vaka 1986 yılında Heikki Joensuu ve ark. tarafından bildirilmiş fatal seyreden veno-oklüzif karaciğer hastalığına bağlı ölümcül karaciğer nekrozuyla seyreden bir vakadır. ABVD protokolü verilen bu vakada dakarbazin 150 mg/m² 1-5. günlerde 28 günde bir kullanılmış ve 4. kür esnasında hastada kc yetmezliği gelişmiştir. Dakarbazin tarafından tetiklenen karaciğer nekrozunun toksisite yanında alerjik bir reaksiyon da olduğu ve periferik kanda eozinofili eşlik etmesinin bunu desteklediği ileri sürülmüştür(9). Diğer bir vaka ise 2018 yılında Amir Eslami ve arkadaşları tarafından bildirilen ilk kür ABVD den hemen 1 gün sonra gelişen akut KC yetmezliği vakasıdır ancak bu vaka KC biyopsisi ile desteklenememiştir(10).

Kliniğimizde dakarbazin ilişkili karaciğer sirozu gelişen vakamız, 44 yaşında evre III-SB klasik hodgkin lenfoma tanımlı erkek hasta. Daha önceden bilinen bir ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, ABVD 3. kür sonrası ateş, ellerde ciddi yanma hissi ve karın ağrısı nedeniyle tetkik edilen hastaya çekilen PET CT de hasta lenfoma açısından tama yakın yanıtıydı ancak sağ akciğer superior lob anterior segment lateralinde plevra tabanlı 57.7x46.1 mm lik kaviter hipermetabolik lezyon saptandı, tüberküloz ön tanısı nedeniyle tedaviye ara verildi. ABVD'nin 3. küründe hastanın periferik kandaki eosinofil sayısı %12(#1000/μl)lere kadar yükseldi. Tbc açısından bronkoskopi eşliğinde kültür ve pcr tetkikleri gönderilen hastanın takibinde transaminaz yüksekliği gelişmesi üzerine abd usg yapıldı ve karaciğerde(kc) granuler patern izlendi, hastanın tanı anında tedavi öncesi yapılan abd usg de kc parankimi normaldi. Gastroenteroloji tarafından kc biyopsisi yapılan hastada kc de 6/6 fibrozis tespit edildi. Tüberküloz açısından tetkikleri sonuçlanan hastada tbc düşünülmedi, antibiyoterapi ile lezyon tama yakın geriledi. Bu süre zarfında tedavisine 3 ay kadar ara verilmek zorunda kalınan hastanın çekilen kontrol pet ct incelemesinde lenfoma progresyonu gözlemlendi ve tedavisine ICE olarak devam edilmesine karar verildi, 2 kür ICE sonrası PET ct de remisyonda olan hasta siroz nedeniyle OKİT açısından riskli bulunarak tedavisine brentuximab olarak devam edildi. 3 kür brentuximab sonrası pet ct remisyonda olan hastada 6 kür brentuximab sonrası karaciğer dekompanzasyonu

nedeniyle tedaviye devam edilemedi ve bu dönemde hastada VOD düşünülerek defibrotid verildi. Son brentuximab verilmesinden bu yana 2 yıl geçen hasta halen remisyonda takip edilmektedir.

Literatürde ABVD ilişkili bildirilen benzer sadece 2 vaka olması nedeniyle bu vaka hodkgin lenfomalı hastalarda standart olarak kullandığımız ABVD rejiminin karaciğer toksisitesi açısından izleminde dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. el Saghir NS, Hawkins KA. Hepatotoxicity following vincristine therapy. *Cancer* 1984;54:2006–8.
2. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* 1974;33:19–27.
3. Johnson PJ, Dobbs N, Kalayci C, et al. . Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinaemic patients with hepatocellular carcinoma: relation to liver tests and pharmacokinetic parameters. *Br J Cancer* 1992;65:751–5.
4. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973;31:903–14.
5. Yagoda A, Mukherji B, Young C, et al. . Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med* 1972;77:861.
6. Herishanu Y, Lishner M, Kitay-Cohen Y. The role of glucocorticoids in the treatment of fulminant hepatitis induced by dacarbazine. *Anticancer Drugs* 2002;13:177–9.
7. Ceci G, Bella M, Melissari M, et al. . Fatal hepatic vascular toxicity of DTIC. Is it really a rare event? *Cancer* 1988;61:1988–1991.
8. McClay E, Lusch CJ, Mastrangelo MJ. Allergy-induced hepatic toxicity associated with dacarbazine. *Cancer Treat Rep* 1987;71:219.
9. Joensuu H, Soderstrom K-O, Nikkanen V. Fatal Necrosis of the Liver During ABVD Chemotherapy for Hodgkin 's Disease A Case Report. *Cancer* 1986;58: 1437-40
10. Eslami A, Mathur AD, Jha KK, et al. Acute liver failure secondary to ABVD use. *BMJ Case Rep.* 2018, doi:10.1136/bcr-2018-225474

TEDAVİYE DİRENÇLİ POLİSİTEMİA VERA OLGULARININ YÖNETİMİ

Dr.Ceyda ASLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji, Kocaeli

Philadelphia negatif myeloproliferatif hastalıklardan biri olan Polisitemia Vera (PV); kemik iliğinde panmiyelozisin izlendiği ön planda eritrosit ve buna bağlı bulgularla seyreden bir hastalık olup en önemli morbidite ve mortalite nedeni tromboembolik olaylardır. Akut myeloid lösemiye (AML) (20 yılda %10 dan az) ve myelofibroze dönüşüm gelişebilir. Sağkalım 60 yaş altı hasta grubunda 24 yılı bulmaktadır (1,2). Günümüzde hastalığın AML veya myelofibroze dönüşümüne etkili bir tedavi bulunmaması nedeni amaç trombohemorajik komplikasyonları önlemek, hayat kalitesini bozan semptomları iyileştirmektir. Tedavi risk gruplarına göre şekillenmektedir (3). 60 üzeri yaş ve/veya tromboz öyküsü bulunması hastaları yüksek risk grubuna dahil etmektedir. Düşük riskli hastalarda tedavi HCT 'yi 45 altında tutacak şekilde flebotomi, düşük doz aspirin (40-100mg/gün) ve kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimidir. Lökositöz, trombositöz, ilerleyici splenomegali, hastalık progresyonu ve semptomların kontrol altına alınmaması durumunda sitoredüktif tedavi başlanılmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda sitoredüktif tedavi birinci basamakta başlanılır (3). Birinci basamakta en sık tercih edilen ajan hidroksiüredir (HU). Yakın zamanda 1500 den fazla hastayı içeren bir çalışmada tek başına HU nun AML dönüşüm riskini arttırmadığı bildirilmiştir (4). Yine de genç hastalarda özellikle gebelik veya gebe kalma isteği olan kadın hastalarda HU 'ya bağlı teratojenitesi nedeni ile 1. basamak tedavide İnterferon (IFN) tercih edilmektedir. Busulfanın da tek başına lökomojenik dönüşüm ilişkisi gösterilmemiş olmasına rağmen ileri yaş hastalarda HU direnci veya intoleransında önerilmektedir. (3) Hidroksiüreye bağlı sitopeni, mukokutanöz ülser, diare, cilt kanseri, teratojenite, nadir pulmoner toksisite görülebilmekte iken hastaların %10 unda HU direnci bildirilmiştir (5).

JAK1/JAK2 inhibitörü Ruxolitinib; HU dirençli ve/veya HU'yu tolere edemeyen PV hastalarını içeren Response 1 ve Response 2 çalışmalarının erken ve uzun dönem sonuçlarının yayınlanmasının ardından PV de 2. basamakta EMA ve FDA onamı almıştır (6,7). Response 1-2 çalışmalarının 32 ve 38. Haftalarda erken sonlanım noktaları olarak hemotokrit yanıtı, dalak hacminde \geq %35 küçülme, Total Semptom Skorunda (TSS) \geq %50 azalma hedeflenmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastaların çoğu HU almakla birlikte kalan kısmı diğer ajanlar veya ilaçsız flebotomi ile izlenmiştir. Her iki çalışmada da erken dönem sonlanım hedeflerine ulaşılmıştır. Dalak boyutunda %35 den fazla azalma ruxolitinib ve kontrol grubu için sırasıyla % 38 e %1, HCT kontrolü %60 a %20, tam hematolojik yanıt oranı %24 e %9, TSS de en az %50 azalma sağlanan hasta oranı % 49 a %5 olarak ruxolitinib lehine sonuçlanmıştır. (6,7) 80. Hafta verilerinde elde edilen yanıtların splenomegalisi olan hastalarda yaklaşık %90, splenomegalisiz hastalarda %78 oranında korunduğu görülmüş (8,9). Response çalışmasının 5 yıllık uzun dönem verisinde hastaların %70 inde yanıtın korunduğu bildirilmiştir. Grade 3-4 anemi %0.9 - trombositopeni %1,2 izlenmiş. En sık Non hematolojik yan etki olarak çoğunluğu Herpes Zoster kaynaklı enfeksiyonlar görülmüş (%3,5) Ayrıca hastaların %0.7sinde kilo alımı, %0.7 sinde tromboemboli gelişmiş. İkincil malignite oranları: 100 hasta yılı maruziyette: Ruxolitinib kolunda :%7 kontrol ve cross grubunda sırasıyla %4,5, %4.1 oranında görülmüştür.(10)

Hem moleküler hem de hematolojik yanıtta başarılı olmasına rağmen yan etki profili nedeni ile daha az başvurulan İFN grubundan olan Ropeg- İFN alfa son dönemde 2.basamak tedavide EMA onamı almıştır. Yavaş salınımlı 2 haftada 1 uygulanan, aralığı ayda 1 e kadar azaltılabilen diğer İFN'lara göre daha kolay tolere edilebilen bir ajandır. PEGINVERA faz ½ çalışması ve faz 3 PROUD çalışmasında en fazla 3 yıl HU tedavisi almış veya hiç almamış hastalarda Ropeg -IFN, HU kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 12. Ayda hastaların %62 sinde Ropeg IFN ile tam hematolojik yanıt ve %43.6

sında moleküler yanıt sağlanmış. Semptom yükünde azalma ise Ropeg IFN ile % 52 hastada, HU ile % 37,8 hastada elde edilmiş.

Devam çalışması olan CONTI PV de Ropeg IFN ile tam hematolojik yanıt oranının (%75) ve moleküler yanıt oranının (%66) 36. ayda daha iyiye gittiği en son Mart 2020 de Lancet de paylaşılmıştır. Güvenlik verilerinde HU den daha az oranda sitopeni geliştiği fakat AST , ALT düzeylerinde artış (%10.5), GGT de artış (%11.6) ve miyalji (% 10,5) nin HU kolundan daha sık olduğu , diğer yan etkilerin ise hastaların %10 undan daha az kısmında gözlemlendiği bildirilmiştir (11-12). Günümüzde Mürin Double Minute 2 inhibitörü –İdasanutlin ve histondeasetilaz inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir (13).

İçinde bulunduğumuz SARS-CoV2 pandemisi PV yönetiminde bir takım önerileri beraberinde getirmiştir. Her ne kadar hastalığın kendisi immunsupresyon oluşturmaya da HU veya INF tedavilerine bağlı lökopeni enfeksiyon riskini artırabilir. JAK 1-2 inhibitörlerinin fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık yaptığı bilinmektedir bunun yanında Ruxolitinibin COVID-19 tedavisinde antienflamatuar etkinliğini gösteren ve devam eden çalışmaları mevcuttur. Yine de Ruxolitinib başlanması planlanan hastalarda mümkün olduğunca beklenmesi önerilmektedir. Ayrıca yüksek risk grubunda olmamasına rağmen sık flebotomi ihtiyacı olan hastalara sitoredüktif tedavi başlanılarak hastaneye geliş sıklığının azaltılması tavsiye edilmiştir (14).

Sonuç olarak birinci basamak tedaviye dirençli ve/veya intoleran olguların yönetiminde; yeni endikasyon almış veya alma yolunda olan ilaçların prelinik ve klinik çalışma sonuçlarına özellikle uzun dönem etkinlik / güvenlik ve gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Tefferi A et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124: 2507- 2513.
2. Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organisation classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):133-143.
4. Tefferi A et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81.
5. Barosi et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus Project Blood. 2013 Jun 6;121(23):4778-81.
6. Vannucchi AM et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(5):426-35.
7. Passamonti F et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99.
8. Verstovsek S et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016 Jul;101(7):821-9
9. Griesshammer M. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018 Sep;97(9):1591-1600.
10. Kiladjian J et al. Long-term efficacy and safety (5 years) in RESPONSE, a phase 3 study comparing ruxolitinib (rux) with best available therapy (BAT) in hydroxyurea (HU)-resistant/intolerant patients (pts) with polycythemia vera (PV). *Blood* 2018; 132: 1753.

11. Gisslinger H et al. Evidence for superior efficacy and disease modification after three years of prospective randomized controlled treatment of polycythemia vera patients with ropeginterferon alfa-2b vs. HU/ BAT. Blood 2018; 132: 579.
12. Gisslinger H, et al. Ropiginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e196-e208. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30236-4
13. Mascarenhas J et al. Oral idasanutlin in patients with polycythemia vera. Blood. 2019 Aug 8; 134(6): 525–533.
14. Santos FPS et al. Guidelines for therapy of patients with chronic myeloproliferative neoplasms during the novel coronavirus SARS-CoV2 pandemic. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Jul-Sep;42(3):195-199. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.005



RELAPS REFRAKTER MANTLE HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ

Dr. Meral ULUKÖYLÜ

Aibü İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) Hodgkin dışı lenfomaların %2,5-6'sını oluşturan noduler ya da diffüz büyüme patterni gösteren B hücreli bir lenfoma tipidir. Erkekleri daha sık tutan bu hastalık median 65 yaş civarında görülür ve genellikle tanı anında Ann Arbor evre 3-4 gibi ileri evrededir. Hastalığın karakteristik bulgusu Siklin D1 (CCND1) proteininin overekspresyonu ve hücre disregulasyonu ile sonuçlanan t(11; 14)(q13;q32) translokasyonudur. MHL'nın klasik ve blastoid variant olmak üzere 2 alt tipi mevcuttur. Blastoid variant alt tipi daha agresif seyirlidir ve yaklaşık 15 aylık genel sağkalıma sahiptir. Mantle Hücreli Lenfoma Prognostik İndeksi (MIPI) hastaları düşük orta ve yüksek şeklinde risk gruplarına ayırmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi MIPI'den bağımsız bir prognostik biyomarkerdir.

MHL'da relaps / refrakter hastalık durumunda günümüzde standart bir tedavi yoktur. MHL hastalarının büyük bölümü çeşitli komorbiditelerin eşlik ettiği ileri yaş hastalar olduğu için hastaların çoğunluğu intensif tedaviler ya da olog kemik iliği transplantasyonuna uygun bulunmamaktadır. Uygun durumlarda klinik çalışmalara katılım tavsiye edilmektedir. Günümüzde relaps refrakter hastalıkta kullanılan tedavilerin çoğu ne yazık ki randomize çalışmalarla karşılaştırılmamıştır.

Potansiyel kurtarma tedavi seçenekleri İbrutinib ,Acalibrutinib ,Lenalidomid ,Venetoclax , R-CHOP / R-Bendamustin , R-ICE, R-DHAP , Bortezomib ,Temsirolimus ve nonmyeloablative allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu şeklindedir.

İbrutinib tek ajan tedavisi temsirolimusla karşılaştırıldığında daha iyi efikasite ve tolerabilite gösterse de diğer ajanlarla bu durumda direk karşılaştırmalı çalışması yoktur. Az sayıda çalışmaya dayanan verilerde santral sinir sistemi tutulumlu olgularda cevap gözlenmesi ibrutinibin kan beyin bariyerini geçebildiğini düşündürmektedir. Ortalama 3 basamak tedavi almış 111 relaps refrakter MHL hastasını içeren faz 2 bir çalışmada İbrutinible %67 oranında genel yanıt ve median 17,5 aylık cevap süresi izlenmiştir. Bir başka faz 2 çalışmada median 3 basamak tedavi almış relaps refrakter MHL hastalarında ibrutinib ve rituksimab kombinasyonu incelenmiş ve genel yanıt oranı %88 olarak bulunmuştur, 11,12. Tek ajan ibrutinib kullanmış 370 relaps MHL hastasının incelendiği havuzlanmış datada hastaların %70'i tedaviyi 4 yıldan uzun kullanmış ve ortanca genel sağkalım (GS) 26,7 ay ve İS 12,5 ay olarak bulunmuştur.

İbrutinibin lenalidomidle kombinasyonu da daha önce tedavi almış MHL hastalarında bir faz 2 çalışmada incelenmiş ve 17,8 aylık takip süresinde %76 tüm yanıt oranına ulaşılmıştır. AİM çalışmasında 23 relaps MHL hastasında ibrutinib ve venetoclax kombinasyonu incelenmiştir. 16 haftada tüm yanıt oranı %71 , PET bazlı değerlendirmede tam yanıt oranı %62 saptanmıştır.

Acalibrutinib daha yeni yüksek selektif oral Bruton Kinaz inhibitörüdür. Medyan 2 basamak tedavi almış 124 relaps MHL hastasını içeren bir faz 2 çalışmada Acalibrutinib incelenmiş ve 15,2 aylık takipte tüm yanıt oranı %81 olarak bulunmuştur. 26 aylık takipte ortanca İS 19,5 ay olarak bulunmuşken ortanca GS 'a ulaşamamıştır. Tek ajan Acalibrutinibin etkinliğinin gösterilmesinden sonra relaps refrakter hastalarda venetoklaxla kombinasyonu çeşitli çalışmalarda incelenmeye başlanmıştır.

Venetoklax oral selektif BCL-2 inhibitörüdür. 28 relaps refrakter MHL hastasının alındığı bir faz 1 çalışmada tüm yanıt oranı %75 , tam yanıt oranı %21 ve ortanca İS 14 ay bulunmuştur.

Allojenik kemik iliği transplantasyonu yüksek riskli ,transpanta uygun TP53 mutasyonu bulunan relaps MHL hastalarında uygulanabilir. MHL hastalarının %30'unda allojenik nakille uzun dönem hastalık kontrolü sağlanabilmektedir.

Kimerik antijen reseptör T hücre (CAR-T) tedavisi refrakter MHL tedavisinde umut vaat etmektedir. Axicabtagene ciloucel anti CD19 CAR-T cell ürünüdür ve devam eden ZUMA-2 çalışmasında relaps refrakter MHL hastalarında kullanılmaktadır. CD19 a yönelik 4-1BB CAR-T cell ürünü olan JCAR-017 özellikle bruton kinaz inhibitörü altında relaps gelişen MHL tedavisinde yüne umut vaat eden ajanlardandır. MHL tedavisinde diper potansiyel antijenik hedefler CD79b, CD22, Sox-11 ve CCND1 'dir4.

Zanubritinib ,vecabrutinib ,LOXO-305 , ARQ-531 deneme aşamasındaki diğer bruton kinaz inhibitörleridir4.

KAYNAKLAR

- 1-Cheah CY. ,Seymour JF., Wang ML. Mantle cell lymphoma . J Clin Oncol. 2016; 34(11): 1256-59
- 2-Parrot M. , Rule S. , Kelleher M. , Wilson J.A systematic review of treatments of relapsed/ refractory mantle cell lymphoma . Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2017; vol 18 (1) :13-25
- 3-Hoster E. , Dreyling M. , Klapper W., Gisselbrecht C. , Van Hoof A. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood.2008 ;111(2) :558-65
- 4-Jain P. , Wang M .Mantle cell lymphoma : 2019 uptade on the diagnosis ,pathogenesis ,prognosication , and management. Am J Hematol. 2019;94: 710-725
- 5-Geisler CH. ,Kolstad A. , Laurel A. , Raty R. , Jerkeman M. et al. The mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI) is superior to the internal prognostic index (IPI) in predicting survival following intensive first line immuno-chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood. 2010;115 (8):1530-1533
- 6-Dreyling M., Jurzac W. , Jerkeman M. et al. Ibrutinib versus temsorilimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma . an international ,randomized, open –label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 387: 770-8
- 7-Lionakis MS. , Dunleavy K., Roschewiski M. et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma .Cancer Cell. 2017; 31 (6) :833-843
- 8-Grommes C. , Pastore A. ,Palaskas N. et al. Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. Cancer Discov.2017 ;7 (9) : 1018-1029
- 9-Grommes C. , Tang SS. , Wolfe J. et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma . Blood 2019; 133 (5) :436-445
- 10-Wang ML. , Rule S. , Martin P. et al.Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma .N Eng J Med. 2013;369 (6):507-516
- 11-Wang ML., Lee H. , Chuang H . et al.Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre ,open-label , phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17 (1):48-56
- 12-Jain P., Romauera J. , Srour SA. et al. Four year follow-up of a single arm,phase 2 clinical trial of ibrutinib with rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma .Br.J Haematol.2018;182 (3) :404-411
- 13-Rule S. , Dreyling M. , Goy A. et al. Ibrutinib fort he treatment of relapsed/ refractory mantle cell lymphoma: extended 3,5 year follow-up from a pooled analysis.Haematologica. 2018; haematol.2018.20522
- 14-Jerkeman M. , Eskelund CW. , Hutchings M. et al .Ibrutinib, lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma(PHILEMON): a multi-centre ,open-label, single-arm,phase2 trial. Lancet Haematol. 2018; 5 (3) : e109-e116

15-Cervantes-Gomez F. , Lamothe B. , Woyach JA. et al. Pharmacological and protein profiling suggest Venetoclax as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res. 2015 ; 21 (16) :3705-3715

16-Wang M. , Rule S. ,Zinzani PL. et al. Acalibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre ,phase 2 trial. Lancet. 2018 ;391 (10121):659-667

17-Davids MS . , Roberts AW. , Seymour JF. et al. Phase 1 first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma . J Clin Oncol.2017 ; 35 (8): 826-833

18-Robinson SP., Boumendil A. , Finel H. et al. Long term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle-cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT working party. Bone Marrow Transplant.2018; 53 (5) : 617-624

19- Lin RJ. , Ho C., Hilden PD. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br J Haematol. 2019; 184(6): 1006-1010

KRONİK ITP TEDAVİSİ

Doç. Dr. Özgür MEHTAP

KOÜ Tıp Fak. Hematoloji B.D

ITP insidansı toplumda 2-5/100.000 dir. Yeni tanı ITP hastasında klinik asemptomatikse, trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ ise veya minor kanama bulguları varsa ilk tedavi seçeneği steroidlerdir. Trombosit sayısı $>30.000/mm^3$ üzerinde saptansada antikouagülan, anti agregan tedavi alan veya 60 yaş üzeri hastalarda, komorbiditesi olan hastalarda tedavi gerekebilir. Metilprednisolon 1mg/kg dozunda başlanabilir ancak maksimum doz 80 mg dır. Bu doz ile 2 hafta içinde yanıt alınmaz ise tedavi azaltılarak kesilmelidir. Yanıtlı hastalarda ise en fazla 8 hafta içerisinde tedavi kesilmelidir. Son rehberlerde en önemli uyarılardan bir tanesi splenektominin geciktirilmesidir. Bunun sebebi ITP hastalarında spontan remisyonların görülüyor olmasıdır. Eltrombopag ülkemizde kullanılan trombopoietin analogudur. 50 mg dozunda başlanır, trombosit sayısına göre +/- 25 mg olarak titre edilir. 6 hafta sonunda yanıt alınmaz ise tedavi kesilir. Eltrombopag, plaseboya göre 8 kat fayda sağlamıştır. Tüm yanıt %86, sürdürülebilir yanıt ise %51 olarak gösterilmiştir. Eltrombopag alan hastalarda karaciğer toksisitesi nedeni ile ALT düzeylerini takip etmek gerekmektedir. ALT seviyesi maksimum 3 kat artabilir , tedaviyi kesince normale döner. Rituximab diğer bir tedavi seçeneğidir, yanıt 1-8 haftada oluşur. Rituximab ile devamlı yanıt 1. yılda %40-50, 2.yılda %20-40, 5. yılda yaklaşık %20 civarındadır. Tam yanıtlı hastaların çoğunda, nüks olduğunda, tedavi tekrarı ile yeniden yanıt görülür. Rituximab yanıtının bir prediktörü bulunmamaktadır ancak kadınlarda ilk 24 ay içinde kullanılır ise yanıt oranları %70' lere ulaşmaktadır. Splenektomi ile 5 yıllık yanıt oranları %60-70 dir. Splenektomiye yanıtızlık durumunda diğer tedavi seçeneklerinin başarı oranlarında değişiklik olmamaktadır. Laparoskopik splenektomi altın standarttır. Splenektominin erken mortalitesi yaklaşık %0.2'dir. İleri yaşta ve sekonder ITP'de splenektomi rölatif kontrendikedir. Sepsis açısından genel popülasyon ile mukayese edildiğinde post-op 1. yıl 14 kat, sonrasında ise 4 katlık rölatif risk artışı mevcuttur. Venöz tromboemboli riski 1. yıldan sonra düşmekle birlikte genel popülasyon ile kıyaslandığında 2.7 kat fazladır. Dirençli hastalıkta diğer tedavi seçenekleri mikofenolat mofetil (MMF), azatiopürin , danazol, siklosporin, siklofosfamid olarak sıralanabilir. MMF ile tedavi yanıtı (1000mgx2/gün dozunda) en az 3-4 haftada ortaya çıkmaktadır. Toplam yanıt oranı ~%50 olup tedavi kesildikten sonra süregelen yanıt oranı düşüktür. Azatiopürin 150 mg / gün dozunda kullanılabilir. Yanıt geç olduğu için tedaviye en az 3-6 ay devam edilmelidir. Tedavi kesildikten sonra hastaların %25 kadarında yanıt devam eder. Siklosporin A tedavisinde hedef serum seviyesi 100-200 ng/ml'dir. Yanıt doz bağımlıdır ve tam yanıt oranları ~%42'dir. Siklofosfamid 1-2 mg/kg/gün en az 16 hafta veya 0,3-1g/m², 1-3 doz, 2-4 haftada 1 olacak şekilde verilebilir. Yanıt oranları %24 -85 arası değişmektedir. AML , bulantı, kusma, nötropeni gibi yan etkiler karşısında uyanık olmak gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. P T. 2017;42:756-763.
- 2- Neunert C., Terrell D., Arnold D., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3829–3866.

İMATİNİB: SİHİRLİ MOLEKÜL HALA ETKİN Mİ?

Dr Müzeyyen Aslaner AK

ZBEUN Tıp Fakültesi/Hematoloji

KML ilk kez 1845 yılında, John Hughes Bennet tarafından ‘‘dalakta ve karaciğerde büyüme, kanda artmış iltihap sonucunda ölüm ile sonuçlanan bir hastalık’’ olarak tanımlanmıştır. Myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığıdır. Erişkin lösemilerinin %15’ini oluşturur. İnsidansı 1-2/100,000’dir. Erkeklerde daha sık (Erkek/Kadın: 1,3/1) görülür. 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artar. 1960 yılında Philadelphia (Ph) kromozomunun KML hastalarında gösterilmesiyle insanlarda spesifik bir kromozom anomalisi ile ilişkisi tespit edilen ilk hastalık olmuştur(1). Ph kromozomu resiprokal bir translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozomda yer alan ABL1 (Abelson) protoonkogeni ile 22. kromozomda yer alan BCR (Breakpoint cluster region-kırılma bölgesi) geninin füzyonu sonucu ortaya çıkar. BCR-ABL hibrid geni, normal ABL genine göre yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahip bir kimerik füzyon proteini sentezler. Bu füzyon proteinin adezyon, mitojen sinyal yolları ve apoptoz üzerine etkisi ile habis klonal transformasyon gerçekleşir(1). Pratik olarak normal sağlıklı insanda BCR-ABL pozitifliği olmaz. Ph kromozomu, KML tanılı hastaların %90-95’inde, çocukluk çağı ALL %5’inde, erişkin ALL’lerinin %15-30’unda ve AML nin %2’sinde saptanır. Akut lösemide var olan patolojik tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. KML klinikopatolojik seyri; kronik faz(%85), akselere faz(%10), blastik faz(%5) olarak adlandırılır(2) Kanserde hedefe yönelik tedavinin etkinliğinin kanıtlandığı ilk hastalıktır(2001)(4) KML, tedavi edilebilir bir hastalık ya da şimdiki ilaçlarla uzun süreli hastalısız yaşam olasılığı olan hastalık olarak tanımlanabilir(3) İmatinib, 1990 yıllarında Nicholas Lydon isimli biyokimyacı tarafından geliştirilmiş ilk TKİ’dür. İmatinibin spesifik olduğu tirozin kinaz bölgesi abl, c-kit ve PDGF-R bağlı tirozin kinazlarda mevcuttur. İmatinib özellikle bcr-abl tirozin kinaz aktivitesini azaltır. Bcr-abl kinazda, imatinib bağlandığı zaman tirozin kinazın aktivasyon bölgesi kapanır veya ‘‘self-inhibited’’ konformasyona geçer ve ATP bağlanması mümkün olmadığı için aktivitesi semi kompetitif bir şekilde inhibe olur(5). KML tedavisinin tarihsel sürecinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre azaltıcı sitotoksik tedaviler (başlıca hidrokorti ve busulfan) kullanılmıştır. Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar (interferon ve interferon/ ARA-C kombinasyonu) sitogenetik remisyon sağlama amaçlı olarak kullanılmıştır. 1998 yılında spesifik bcr/abl tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat bir ilaç olarak klinik uygulamaya girdikten sonra KML tedavisinde ‘‘İmatinib Dönemi’’ başlamıştır(6). Faz III IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) çalışmasında ilk tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin INF’a belirgin olarak üstün olduğunun gösterilmesi ile 2001’de kronik faz KML hastalarının ilk sıra tedavisinde FDA onayını almıştır(7). İmatinib kronik evre KML tedavisinde 1x400 mg /gün dozunda kullanılmaktadır. İmatinibe ilk sitogenetik yanıtın derinliği; hastalığın ileri faza geçiş riski ve toplam sağkalım süresini belirleyen önemli bir faktördür(7). IRIS sonuçlarına göre İmatinib ile ilk sıra tedavide stabil iyi bir yanıtı rağmen hastaların üçte biri imatinib intoleransı , yanıtızsızlık veya ileri faza geçiş gibi sorunlar nedeniyle diğer TKİ’lerine) ihtiyaç duymaktadırlar. Tedaviye yanıt standart RQ-PCR ve/veya sitogenetikle 3. ,6. ve 12. aylarda değerlendirilmelidir.(8)

Kaynaklar:

1. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2012;5(2):1-6
2. THD,2016 Kronik myeloid lösemi (KML) Tanı ve Tedavi Kılavuzu
- 3-1-Hematoloji akademisi-kml tedavi prensipleri. Prof.Dr Şehmus Ertop

4- Is there a best TKI for chronic phase CML?Richard A Larson, Blood 2015 Nov 19;126(21):2370-5. doi: 10.1182/blood-2015-06-641043.

5- M. Merve Tuğlu, Mehmet Melli,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2012, 65 (2) DOI: 10.1501/Tıpfak_000000813

6-Kronik Myeloid Lösemi,İbrahim C. Haznedaroğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi,

7- Baccarani M, et al. ELN recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. Blood 2013;122(6):872-84

8- NCCN Guidelines version 1.2020 CML



HEMATOLOJİDE DERMATOLOJİK SORUNLAR

Dr. Pelin ERTOP

Hematoloji hastaları geniş spektrumda değişik dermatolojik bulgular gösterebilir. Bu bulgular hastalığın tanısında veya tedavi sürecinde karşımıza çıkabilir ve hastalığın durumu, tedavi stratejisi, hastanın bağışıklık sistemi ve eşlik edebilecek enfeksiyöz veya immünolojik durumlar hakkında bilgi verebilir.

Bu dermatolojik bulgular neoplastik, reaksiyonel ve enfeksiyöz bulgular olarak üç ana başlık altında incelenebilir.

Neoplastik bulgular lösemik hücrelerin deriye infiltrasyonu sonucu 'lökemia kutis' tablosu şeklinde veya lenfomaların sekonder cilt tutulumu olarak görülebilir. Bununla birlikte hematolojik hastalıkların tedavisinde veya kök hücre nakli sonrası kullanılan immünsupresif ajanlara bağlı, skuamöz hücreli karsinoma, Kaposi sarkomu, Merkel hücreli karsinoma gibi deri kanserleri görülme sıklığında artış gözlenir.

Reaksiyonel durumlar; nötrofilik dermatozlar, paraneoplastik sendromlar ve ilaç reaksiyonlarından oluşur. Nötrofilik dermatozlar; Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum ve nötrofilik ektrin hidradenit olarak karşımıza çıkabilir ve özellikle bu hastalarda 'paterji fenomeni'ne yatkınlık olması dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Kutanöz küçük damar vaskülit, poliarteritis nodosa ve paraneoplastik pemfigus hematoloji hastalarında karşılaşılabilecek paraneoplastik durumlardır.

Hematoloji hastalarında, kemotörapatikler, hedefe yönelik tedaviler, antibiyotikler, NSAİİ'lar gibi çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. İlaça bağlı makulopapüler döküntü, pruritus, akneiform döküntü, ürtiker gibi benign ilaç reaksiyonları gözlenebilir. Bununla birlikte bazı hastalarda seyri daha ağır olan, mortal seyredebilecek DRESS(eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu) veya toksik epidermal nekroliz gibi ciddi ilaç reaksiyonları da görülebilmektedir. Böyle durumlarda sorumlu ilacın direk kesilmesi ve ilaç reaksiyonuna yönelik tedavilerin başlanması gerekmektedir.

Hastalığa veya kullanılan ilaçlara bağlı fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyöz durumların görülme sıklığı artmıştır. Hastalarda enfeksiyöz süreçler atipik ve komplikasyon oranı yüksek bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar; follikülit gibi yüzeysel enfeksiyonlardan nekrotizan fasit gibi daha ağır seyreden acil cerrahi ve tedavi gerektiren yumuşak doku enfeksiyonuna geniş spektrumda gözlenebilir. Viral enfeksiyonlardan zona; normalde dermatomal dağılım ve duyuşal tutulumla seyrederken hematoloji hastalarında yaygın döküntü ve motor tutulum ile seyredebilir. Nötropenik hastalarda, uzamış nötropeni ve >7 günden fazla antibiyotik kullanımı varsa fungal enfeksiyon için majör risk oluşturur. Kandida, fusarium, aspergillus vb. mantar türleri makulopapüler döküntü, papül, püstül, purpura, bül, nodül ve ülserasyon şeklinde değişik klinik bulgular ile gözlemlenebilir.

Hematoloji hastalarında dermatolojik bulgular, neoplastik, inflamatuvar, enfeksiyöz durumlara ikincil gelişebilir. Deri bulguları, sistemik reaksiyonlar açısından ipucu verebilir. Benzer deri bulguları farklı tedavi süreci gerektiren farklı hastalıklara bağlı da gözükülebilir. Hastalar ve dermatolojik belirtileri bu açıdan değerlendirilip, bazı durumlarda deri biyopsisi ve kültür alınması önerilir.

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA HASTA YÖNETİMİ

Doç.Dr.Şebnem İZMİR GÜNER

İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu

Memorial Şişli Hastanesi

Erişkin KİT Ünitesi ve Hematoloji Kliniği

Hodgkin Lenfoma (HL) çoklu kemoterapi ve/veya radyoterapi ile erken evre hastaların % 90 ı, ileri evre hastaların ise % 70 inde şifa sağlanabiliyor Olguların %15-20 si indüksiyon tedavisine dirençli ileri evre olguların %20-30 unda ise hastalık yineleyebiliyor 2.Primer Refrakter veya Progressif Hastalar; Hastaların %10'u ,Hiçbir zaman tam cevap elde edilmemiş veya KT sırasında ilerleme,KT tamamlandıktan sonra 3 ay içinde nüks.Bu olgular standart tedaviye karşı direnç gösterirler.Erken Nükseden Hastalar; Hastaların % 15' i tam remisyondan sonra 3 - 12 ay içinde nüks. Geç Nükseden Hastalar; Hastaların % 15' i tam remisyondan sonra > 12 ay sonra nüks. Ototolog Nakil Sonrası Nüks; Nakil yapılan hastaların %50'si.Allojeneik Nakil Sonrası Nüks; Hayatta kalan olguların %60'ı.Risk faktörleri: Primer dirençli hastalık,Erken yineleme (3-12 ay içerisinde),ileri evre, performans durumu (ECOG>0), anemi, B semptomları,ileri yaş (>50 yaş).Potansiyel Tedaviler; Salvage KT:Sonuçlar kötü (8 yıllık OS % 0 - 8), RT- Yaygın hastalık RT' nin kullanımını çok sınırlı.Yüksek doz KT+ Ototolog Kök hücre nakli (OKHN):Sonuçlar tatmin edici:EBMT : 5 yıllık PFS % 32, OS % 36.Yinelemiş, dirençli HL: Kurtama tedavisi:1. Kemoterapi 2.Ototolog kök hücre nakli 3.Allojeneik kök hücre nakli.

Kurtarma tedavileri:DHAP(Deksametazon,YüksekDozAra-C,Cisplatin),C-MOPP(Siklofosfamid,Vinkristin,Prokarbazin,Prednizolon)ESHAP(Etoposid, metilprednizolon, Yüksek Doz Ara-C, Cisplatin)ICE(İfosfamid, Karboplatin, Etoposid)IGEV (ifosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin) GCD(Gemsitabin, Karboplatin, Deksametazon)yanıt oranı (%60-70).Bu tedaviler ile; organ toksitesi az,anti-tümör etkisi olan, kök hücre mobilizasyonunu olumsuz etkilemeyecek, 5 Fonksiyonel görüntüleme çok önemli, kurtarma tedavi sonrası PET (+/-) olgularda %58 e karşılık % 87 3 yıllık sağ kalım bildirilmiş.

Ototolog Kök hücre nakli (OKHN), Schmitz (1993) ve Linch'in (2002) faz III karşılaştırmalı kontrollü çalışmaları yinelemiş ve dirençli (YD) HL'lı hastalarda ilerlemesiz sağkalım (İS) avantajı göstermiştir. Yüksek doz kemoterapi ve OKHN ile kemoterapiye duyarlı YD olguların %40 50 si, dirençli olguların ise %25-40'ı şifa bulur.

Allogeneik Kök Hücre Nakli ; Standart değildir. Yapılacaksa Nonmyeloablatif rejimler tercih edilmeli.Seçilmiş olgularda uygulanmalı. Bunlar: Ototolog Nakil sonrası nüks, özellikle erken nüks. Genç ve kötü prognozlu hastalar. Kemosensitif olgular. Nonmyeloablatif Haploidentik Naki.

Yeni ajanlar: Brentuximab vedotin, Bendamustine, Lenalidomid, Bortezomib, Talidomid, Panobinostat,HDAC inhibitörleri,mTOR inhibitörleri.

AML'DE SORAFENİB VE APOPTOZİS BAZLI TEDAVİ MODALİTELERİ

Dr. Mustafa KÖROĞLU

FLT3 bir tirozin kinaz reseptörüdür¹. Progenitör myeloid hücrelerde normal olarak sentezlenir. AML'de de çoğu olgu FLT3 sentezlemektedir. Büyüme arttırırken farklılaşmayı bloke eder. FLT3 tarafından başlatılan onkojenik sinyali bozan TKI'ler geliştirilmektedir. FLT3 inhibitörlerinin tedavi algoritmasına entegrasyonu ve allojeneik KHN kullanımının artması, sonuçları iyileştirdiği 2000-2014 yılları arası yeni tanı FLT3-ITD+AML vakalarında klinik sonuçlardaki farklılıkları değerlendiren bir çalışmada gösterildi. Bu çalışmaya göre Birbirini takip eden 3'er yıllık periyotlarda daha yüksek bir CR oranı elde edildi². SORAML çalışmasında sorafenibin yoğun indüksiyon kemoterapisine eklenmesinin FLT3-ITD mutasyona uğramış AML hastalarında sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceğini değerlendirdi. 267 genç hastanın kaydedildiği çalışmaya tamamı yeni tanı AML hastaları alınmış ve upfront tedaviye Sorafenib eklenmesi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Olaysız sağ kalım ve RFS'de iyileşme kaydedilmiştir. Ancak bu iyileşme toplam sağ kalıma katkı sağlamamıştır³.

Midastaurinin indüksiyon tedavisine eklenmesinin genel sağ kalıma olumlu etkisi gözlenmiştir (%50,9 vs. plasebo %40,3)⁴. Daha önce geliştirilen ve bu amaçla kullanılan ajanların etkilerinin izini süren Japon araştırmacılar büyük umutlar vaad eden bir moleküle ulaştılar: Gilteritinib. Bu yeni nesil tip 1 FLT-3 inhibitörünün relaps refrakter hastalıkta kullanılmasının median toplam sağ kalıma olumlu etkisi olduğu saptandı⁵. Yine de Gilteritinib'in FLT-3 mutasyonu saptandığı anda (up-front) kullanılmaya başlanmasının, standart indüksiyon ve konsolidasyon tedavisine eklenmesinin veya idame amaçlı kullanılmasının EFS, RFS ve OS'ye olan katkılarının henüz bilinmediğinin altı çizilmelidir.

Relaps refrakter hastalıkta monoterapi olarak, hipometilen ajanlarla, düşük doz Ara-C tedavisi ile, FLT-3 inhibitörleri ile, IDH 1/2 inhibitörleri ile, JAK-2 inhibitörü ile birlikte, MCL-1 inhibitörleri ile birlikte ve MDM2 inhibitörü ile birlikte kullanımının faydaları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bir kısmında fayda görülmezken bir kısmında aylarla sınırlı faydalar görülmüştür. Venatoclaixla ilgili doğru bir değerlendirme yapmak için gerçek yaşam verilerinin literatürü olgunlaştırması beklenmektedir⁶.

Antimetabolit bir ajan olan Klofarabin relaps refrakter AML ve MDS tedavisinde kendisine yer bulmuş bir başka ajandır. Kantarjian ve ark. tarafından yapılan bir faz II çalışma ile heterojen bir grup hematolojik hastalıklı 62 vakada Klofarabin'in etkinliği değerlendirilmiştir. 22 vakada (%32) tam yanıt alınmıştır⁷. Klofarabinin klinikte pek çok kullanım alanı olabilir. Yine bir allojenik kök hücre nakline kadar bir köprü ajan olarak relaps refrakter AML vakalarında kullanımını yeni yayımlanan bir çalışmada vurgulanmıştır⁸.

Sonuç olarak AML relaps refrakter olarak karşımıza çıktığında baş edilmesi zor bir durumdur. Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile alt tiplerinin identifikasyonu neticesinde geliştirilen hedefe yönelik ajanların doğru kullanımı ile klinikte iyileşmelerin sağlanacağı muhakkaktır. Ancak günümüzde bu ajanların hemen hepsi hastayı mümkünse allojenik kök hücre nakline götüren birer köprü tedavi olarak rol oynamaktadır.

Referanslar:

1. Grafone. Oncol Rev. 2012;6:e8
2. Badar T, Kantarjian HM, Nogueras-Gonzalez GM, Borthakur G, Garcia Manero G, Andreeff M, et al. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. Am J Hematol. 2015;90:1065–70.

3. Christoph Rollig, Hubert Serve, Andreas Hüttmann, Richard Noppeney, et al.; The Addition of Sorafenib to Standard AML Treatment Results in a Substantial Reduction in Relapse Risk and Improved Survival. Updated Results from Long-Term Follow-up of the Randomized-Controlled Soraml Trial. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 721. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.721.721.
4. Richard M. Stone, Sumithra J. Mandrekar, Sumithra J. Mandrekar, Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. August 3, 2017. *N Engl J Med* 2017; 377:454-464 doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688.
6. Jonathan R. Sillar and Anoop K. Enjeti. Targeting Apoptotic Pathways in Acute Myeloid Leukaemia. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov; 11(11): 1660. Published online 2019 Oct 26. doi: 10.3390/cancers11111660.
7. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 2003;102(7):2379-2386. doi:10.1182/blood-2003-03-0925
8. Gill H, Yim R, Pang HH, et al. Clofarabine, cytarabine, and mitoxantrone in refractory/relapsed acute myeloid leukemia: High response rates and effective bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med*. 2020;9(10):3371-3382. doi:10.1002/cam4.2865

**PARENTERAL DEMİR TEDAVİSİ: TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİ AZALTIR MI? KİME ,
NE ZAMAN?**

Dr. Esra TERZİ DEMİR SOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Demir eksikliği dünyada en sık görülen beslenme bozukluğudur. Demir eksikliği için mevcut küresel rakamlar bulunmamakla birlikte, dolaylı bir gösterge olarak anemi kullanıldığında gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocukların ve gebelerin büyük bir çoğunluğunda; gelişmiş ülkelerde bile en az % 30-40 oranında demir eksikliği bulunduğu tahmin edilmektedir (1). Demir eksikliği anemi (DEA) tedavisi için oral demir replasmanı hastaların çoğunda ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle en uygun birinci basamak tedavidir. Oral demir tedavisi ile ilişkili bulantı, şişkinlik, karın ağrısı, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal yan etkiler sık görülmektedir. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle hastaların yaklaşık %40-%50 'sinde ilacı düzenli olarak veya önerilen süre boyunca kullanmadığı veya tedaviyi bıraktığı gösterilmiştir(2). Hastanın oral demir tedavisini yan etkileri nedeni ile kullanmadığı durumlarda, sürekli veya kontrolsüz kan kaybı nedeniyle ve / veya artan demir ihtiyacı nedeniyle şiddetli DEA (Hb <9 g/dL) gelişen vakalarda, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve gastrektomi nedeni demir emilim bozukluğu olan, fonksiyonel demir eksikliğine (böbrek yetmezliğinden eritropoetin kullanımı, inflamatuvar hastalıklar, kanser) sahip hastalarda DEA tedavisinde parenteral demir tercih edilebilir. 1. Kuşak parenteral demir preparatı olan demir dekstranın başlıca avantajları düşük maliyeti ve tek seferde yüksek doz (1000 mg) verilebilmesidir. Test dozu gerekliliği ve 3-6 saatlik infüzyon dezavantajlarıdır. Ayrıca tüm demir dekstran preparatları, anafilaktik reaksiyon riskine ilişkin bir kara kutu uyarısı taşır. Paranteral demir preparatları arasında en yüksek anafilaksi riski demir dekstrana aittir. 2. kuşak IV demir preparatları; ferröz glukonat ve demir sukroz düşük stabiliteye sahip olup tek seferde yüksek dozlarda verilememektedir. Demir dekstrana göre daha düşük oranda anafilaksiye yol açarlar. 1000 mg demir dozu için en az 5 ile 8 doz damar girişimi gerekmektedir. 3. Kuşak olan ferrik karboksimaltoz (FKM) ile 1000 mg'lık demir dozu 20 dk.lık infüzyon ile test dozu verilmesine gerek olmadan kısa sürede verilebilir. Anafilaksi riski de çok düşüktür(3). Bu avantajları ile son yıllarda FKM yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Çalışmalarda FKM demir sükroza göre daha az tedavi seansı ve daha yüksek hemoglobin düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal kronik kan kaybı nedeni DEA olan FKM öncesi ortalama 6 eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda; 1000 mg FKM sonrası ortalama 326 gün takip süresinde hastaların %52'sinin transfüzyon ihtiyacı olmadı(4). Kolon kanseri nedeni ile operasyon öncesi FKM uygulanan hastalar paranteral demir almayan grupla karşılaştırıldığında; FKM tedavisi, eritrosit transfüzyon gereksinimi ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttı, hem hastaneye kabulde hem de ameliyattan 30 gün sonra daha yüksek hemoglobin yanıt oranlarına ulaşıldı (5). Benzer şekilde majör cerrahi girişimler önce FKM ile demir sükrozu karşılaştıran çalışmada FKM alan hastalarda intraoperatif, postoperatif daha az oranda transfüzyon ihtiyacı olduğu gösterildi (6). Peripartum dönemde DEA önemli anne, fetal ve infant morbiditesi ilişkilidir. Bu olumsuz sonuçları önlemek için parenteral demir kullanımı bir seçenek olabilir. Gebeliğin ilk 3 ayında paranteral demir kullanımı yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir.

İlk 3 aydan sonra parenteral demir kullanılabilir. 2019 yılında Birleşik Krallık'ın gebelerde DEA yönetimi rehberinde; oral demir tedavisine tolerans gösteremeyen veya yanıt vermeyen gebelerde 2. trimesterden sonra ve 34. Gebelik haftasından sonra hemoglobin 10 gr/dl altında olan gebelere paranteral demir tedavisi önerilmektedir. 16-36 haftalık gebelerde FKM ile demir sükrozu değerlendiren bir çalışmada; 12. haftada Hb'deki ortalama artış FKM grubunda demir sükroz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (29 g / L'ye karşı 22 g / L; p <0.001). FKM, yorgunluk skorlarında daha fazla iyileşme ile ilişkilendirildi.

FKM grubunda ziyaret sayısı önemli ölçüde daha azdı. Her iki grupta da ciddi yan etki kaydedilmedi. FKM ile tek doz 1000 mg demir verilebilmesi hızlı bir hemoglobin yükselmesine neden olur; bu durumda transfüzyon ihtiyacının azalmasına yol açabilir.

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. Switzerland: World Health Organization;2001.
2. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Pak J Med Sci. 2016 May-Jun; 32(3): 604–607.
3. Quinibi Wy. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. Arzneimittelforschung. 2010;60(6a):399-412.
4. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, Al-Khaffaf A. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. Transfusion. 2016 Nov;56(11):2720-2726.
5. Calleja JL, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á et al.; Colon Cancer Study Group. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. Int J Colorectal Dis. 2016 Mar;31(3):543-51.
6. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group .A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. España. Br J Anaesth. 2011 Sep;107(3):477-8.
7. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, Kriplani A. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Feb 4;19(1):54.

İNVASİF FUNGAL ENFEKSİYONLAR (TANI-PROFİLAKSİ, TEDAVİ)

Prof.Dr.Serdar Bedii OMAY

Yeni tedavi seçeneklerine rağmen İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar immün yetmezlikli hastalar, özellikler; AML, MDS, indüksiyon kemoterapisi alan hematolojik maligniteli hastalar ve allojenik kök hücre alıcıları için halen önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.(1) Erken teşhis ve uygun antifungal tedavinin başlatılması önemlidir. İFİ etkeni olarak en sık Aspergillus ve Candida türleri görülür . Bununla birlikte, İFİ sebebi olarak diğer funguslar giderek daha fazla tanımlanmaktadır. İFİ'nin kesin teşhisi için, konvansiyonel mikolojik kültür ve antikor / antijen ve moleküler testler gibi konvansiyonel olmayan mikrobiyolojik testlerin yanı sıra histopatoloji ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır.

(2)

Profilaksi;

ECIL yetişkinler için antifungal profilaksi klavuzlarını güncelledi; posakonazol, invaziv küf hastalıkları insidansı %8'i aştığında tercih edilen ilaçlar olmaya devam etmektedir. AML ve MDS için remisyon-indüksiyon kemoterapisi uygulanan hastalar için flukonazol; biyobelirteçler ve görüntüleme ile birlikte alternatif olabilir. Flukonazol ile birleştirilmiş aerosolize amfoterisin B,İFİ riski yüksek hastada düşünülebilir. Flukonazol, allojenik kök hücre naklinin engraftman öncesi aşamasında düşük İFİ riski varlığında birincil profilakside tercih edilebilir, ancak yüksek riskli hastalarda itrakonazol, posakonazol ve vorikonazol için yalnızca orta düzeyde bir öneride bulunulabilir. Posakonazol, engraftman sonrası invaziv küf hastalığını önlemek için şiddetle tavsiye edilir, ayrıca graft-versus-host hastalığının (GvHD) varlığında önerilir.(3) . TDM; vorikonazol profilaksisine başladıktan sonra 2 ila 5 gün içinde yapılmalıdır ve şüpheli advers olaylar veya etkileşen ilaçların doz değişiklikleri durumunda tekrarlanmalıdır . Posakonazol profilaksisi sırasında TDM önerilmemektedir (ancak uyumluluk veya absorpsiyonun doğrulanması için önemli İFİ gibi klinik başarısızlık durumlarında yardımcı olabilir.) (1)

İFİ tedavisinde başlıca üç ana antimikotik sınıfı ilaç kullanılır

Polienler; Başlıca lipozomal formülasyon (L-AmB) olarak verilen amfoterisin B, sistemik olarak uygulanabilen tek poliendir. L-AmB geniş antifungal etkinliğe sahiptir; edinilmiş direnç nadirdir. Azoller; ergosterolün sitokrom P-450 aracılı biyosentezini inhibe eder. Tüm azoller, iyi oral biyoyararlanım ile karakterize edilir.

Ekinokandinler; (1 → 3) -β-D-glukan-sentazı bloke ederek hücre duvarı biyosentezini inhibe eder. Ekinokandinler genellikle iyi tolere edilir ve diğer ilaçlarla etkileşim için daha düşük bir potansiyele sahiptir.(İdrar ve merkezi sinir sistemi dışında yeterince yüksek terapötik konsantrasyonlara ulaşılır.)

- 1) Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO) Ann Hematol. 2018 Feb;97(2):197-207.

- 2) Markus Ruhnke , Gerhard Behre, Dieter Buchheidt et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). Mycoses 2018 Nov;61(11):796-813.

3) Johan A Maertens , Corrado Girmenia , Roger J Brüggemann et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother. 2018 Dec 1;73(12):3221-3230.

4) Marie von Lilienfeld-Toal, Johannes Wagener, Hermann Einsele et al. Invasive Fungal Infection. Dtsch Arztebl Int. 2019 Apr; 116(16): 271–278.



NEFROLOJİK YÖNETİMLE ATİPİK HÜS/HUS

Dr. Necmi EREN

Trombotik mikroanjiopati (TMA): arteriol ve kapiller duvarlarda kalınlaşma, tromboz ve damar lümeninde tıkanma ve organ disfonksiyonu ile sonuçlanan klinik tablodur.

Primer TMA'lar:

- 1.TTP (herediter, edinsel)
- 2.Shiga toksin ilişkili TMA (eskiden STEC-HÜS)
- 3.Kompleman aracılı TMA (eskiden atipik HÜS; herediter, edinsel) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Sekonder TMA'lar:

- 1.İlaç ilişkili
- 2.Otoimmün hastalıkla ilişkili
- 3.Glomerüler hastalıklarla ilişkili
- 4.Malignite ile ilişkili olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Shiga-toksin aracılı HÜS, Shigella dysanteria, Escherchia coli O157:H7 / O104:H4, Nöraminidaz üreten pnömokoklara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Shiga-toksin glomerül endoteli, podosit, tübül epiteli ve mezengium hücrelerinde doğrudan hasara yol açmaktadır. Çoğu zaman sporadik olarak ancak bazen salgına da yol açabilmektedir. (2). Almanya'da 2011 yılında yaşanan salgında Shiga-Toksin üreten Escherichia coli O104:H4 serotipi izole edildi. Toplam 3816 olguda 845 (%22) HÜS olgusu saptandı. Bu olgulardan 54'ü öldü. Tipik olarak genç erişkinlerin etkilendiği, prodromal dönemin 5-10 gün sürdüğü izlendi. Nörolojik belirtiler olguların %25'de ortaya çıktı. Shiga toksin (+) ishali çocuklarda %6-9 oranında HÜS geliştiği saptanmış. Bu olguların da %60'da diyaliz gerektiren ABH ortaya çıktığı gözlenmiştir.

STEC HÜS – Tanısında: Shiga-toksin ve EHEC tespiti, gaitada Shiga-toksin üreten E. Coli ve Shiga-toksin rastlanması, serumda EHEC'e karşı IgG ya da IgM antikorlarının saptanması STEC durumunun kesin ve hızla belirlenmesi, hastalığın yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

Hastalık başlangıcı ile ilgili bilgi sahibi olabileceğimiz gaita ve kan tetkikleri hemen yapılmalıdır (3).

STEC (bakteri ya da toksin) için test sonuçları 24 saat içinde alınmalıdır (4).

Tedavide destekleyici yaklaşımlar: sıvı replasmanı, Hb<6g/dl →eritrosit transfüzyonu, gerektiğinde diyaliz, şiddetli hastalık veya MSS tutulumu varsa plazma değişimi, Eculizumab (???) kullanılmaktadır.

Kompleman sistemi doğuştan gelen bağışıklık sisteminin parçasıdır. Üç biyokimyasal yol kompleman sistemini etkinleştirir: klasik kompleman yolu , alternatif kompleman yolu, mannoz bağlayıcı lektin yolu.

Alternatif yol normal koşullarda da sürekli aktiftir (düşük düzeyde). İnfeksiyon, endotelial stres veya hasar gibi nedenlerle uyarılması durumunda aktivitesi yükselir. Normal koşullarda kompleman aktivasyonu düzenleyici proteinlerce sıkı kontrol altında tutulur: CFH, CFI, DAF, protektin, MCP, trombomodulin vs (5).

Kompleman aracılı TMA (aHÜS) hayati organları hedef alır ve erken ölüme yol açabilir. Altta yatan bozukluk: alternatif kompleman yolu etkinleşmesini sınırlandıran düzenleyici proteinlerin kalıtsal eksikliği: kompleman faktör H (CFH), CFH related proteinler (CFHRs, CFI), membran kofaktör protein (MCP, CD46), kompleman sistemi alternatif yolunun etkinleşmesini hızlandıran kalıtsal protein bozuklukları: CFB, C3; CFH ve CFI yetersizliği otoimmüniteye bağlı edinsel olarak da gelişebilmektedir.

Atipik HÜS nadir rastlanır, kronik ve ilerleyicidir, kötü prognozludur, hayati organları hedef alır, sadece böbreği etkilemez, multisistemiktir, SDBY'ne yol açar, böbrek dışında en sık etkilenen organlar kalp ve beyindir. aHÜS hastalarının %79'u 3 yıl içinde ölüm, diyaliz ihtiyacı veya kalıcı böbrek hasarı riski ile karşı karşıyadır. aHÜS tanısı koyan spesifik bir test yoktur. Shiga toxin testi GİS bozukluğu öyküsü/semptomları ve TMA belirti/semptomları olan hastalarda aHÜS'ü STEC-HÜS'ten ayırmak için yapılması önerilir. ADAMTS13 aktivitesi testi TMA belirti ve semptomları olan hastalarda aHÜS'ü TTP'den ayırmak için önerilir. aHÜS hastalarının pek çoğunda kompleman düzeyleri normal sınırlarda seyrettiğinden kompleman düzeyi bakılmasına gerek yoktur. Genetik ve antikor tarama aHÜS için rutin genetik taramada ya da tedavi öncesinde bakılması zorunlu değildir. Nadir spesifik durumlar dışında bakılmasına gerek yoktur (örneğin aHÜS hastasında izole MCP / CD46 mutasyonu).

Tedavi seçenekleri:

Plazma infüzyonu ile sağlam CFH, CFI, CFB ve C3 temini sağlanabilir. Plazma değişimi ile endotel hasarını tetikleyen olası unsurların uzaklaştırılması, mutant CFH, CFI, CFB ve C3'ün uzaklaştırılması, CFH-related protein 1'in uzaklaştırılması, sağlam proteinlerin TDP ile temini, anti-CFH antikorların uzaklaştırılması sağlanabilir. Eculizumab ile kompleman ihibisyonu sağlanarak C5'e yüksek afinite ile bağlanır, terminal kompleman kompleksi C5b-9'un oluşumunu önleyerek C5a ve C5b'e ayrılmasını inhibe eder, komplemanın proksimal işlevleri sağlam kalır. Kombine karaciğer ve böbrek nakli ile genetik anormalliklerin tümü düzelir (6-9).

Sonuç olarak primer TMA'lar arasında yer alan STEC HÜS ve aHÜS'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve tedavi girişimleri yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. George JN. Syndrome of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654-66
2. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, et al. HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med. 2011 Nov 10;365(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1106483. Epub 2011 Jun 22
3. Gould LH et al. MMWR Recomm Rep 2009;58:1-14.
4. Zuber J et al. Nat Rev Nephrol 2012;8:643-57;3.
5. Bomback AS, Appel GB. Nat Rev Nephrology, 2013
6. Rother RP et al. Nature Biotechnol. 2007;25:1256-1264.
7. Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344:1058-1066.
8. Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991;4:359-395.
9. Legendre, C. M., et al. (2013). N Engl J Med 369(14):1379-1380.

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA RADYOTERAPİ

Dr. Didem KARAÇETİN

Hematolojik malignitelerde radyoterapi; primer olarak tek başına ya da kemoterapi ile birlikte, ileri evre hastalıkta palyatif amaçlı, *lösemi ve lenfomalarda kranial tutulumun önlenmesinde profilaktik olarak uygulanmaktadır. Ayrıca kemik iliği transplantasyonu öncesi hazırlık rejiminin parçası olarak tüm vücut ışınlanması yapılmaktadır.

Hematolojik malignitelerde radyoterapinin rolü

1. Lenfomalarda radyoterapi**a. Hodgkin lenfoma****b. Hodgkin dışı lenfoma****2. Kemik iliği transplantasyonu öncesi " Tüm Vücut Işınlanması"****3. Plazma hücre hastalıklarında radyoterapi**

Hodgkin lenfoma radyoterapi;

Erken Favorabl evre:

2 kür ABVD + 20 Gy RT

Erken, anfavorabl evre:

*4 Kür ABVD (+) 30 Gy Tutulmuş alan RT

*2 kür BEACOPP (+) 2 kür ABVD (+) 30 Gy Tutulmuş alan RT

Diğer tüm evreler : 30-36 Gy RT

*Evre 3-4 hastalıkta, tartışmalar devam ediyor. (sadece Bulky hastalıkta RT ?)

Hodgkin lenfoma radyoterapi sahaları; Extented fielf RT (EFRT), Total Nodal RT (TNRT), Subtotal Nodal RT (STNRT), Total Lenfoid RT (TLRT)

Non-Hodgkin Lenfoma;

Foliküler Lenfoma: Evre I-II IFRT, 30 - 36Gy Evre III-IV palyatif (IFRT)

Gastrik Malt Lenfoma: H. pylori (-) / antibiyotik tedavisine dirençli ise Radyoterapi (30 – 33 Gy)

Mantle-hücreli Lenfoma: Evre I-II kemoterapi +Radyoterapi (30 - 36Gy IFRT)

Diffuz büyük B-hücreli Lenfoma: Evre I-II ; kemoterapi sonrası Radyoterapi (30-36 Gy IFRT, bulky hastalıkta 36 - 40Gy)

Lenfoblastik Lenfoma, Burkitt lenfoma: Intratekal kemoterapi + PBI (24Gy)

Tüm Vücut Işınlanması (TBI);

Akut lösemilerdeve kemoterapiye duyarlı bazı lenfomalarda kemik iliği transplantasyonunun bir parçası olarak tüm vücut ışınlanması (TVI) uygulanmaktadır. Amaç malign hücre ölümü ile birlikte özellikle immunosupresif etki yaratarak transplant sonrası doku reddini engellemektir. Yan etkiler; Pulmoner, hepatik ve GİS yan etkileri ve katarakt, özellikle akciğer dozunun 9Gy i geçmemesi istenir. Tedavi dozu 12 Gy/ 6 fr olmalıdır.

Plazma Hücreli Tümörlerde Radyoterapi;

Multiple Myelomda Kemik Lezyonlarında Palyatif radyoterapi. Tüm myelom hastalarının %70'i palyatif RT ihtiyaç duymaktadır. RT ile ağrı kontrolü %75-100

Plazmositom tedavisinde küratif radyoterapi 45-50 Gy uygulanır.

MDS YÖNETİMİNDE EPO DENEYİMLERİ ; ZBEÜ DENEYİMİ

Dr. Müzeyyen Aslaner AK

ZBEUN Tıp Fakültesi/Hematoloji

MDS (myelodisplastik sendrom) kazanılmış klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Sitopenisiz MDS olmaz, ancak her sitopeni MDS değildir. Anemi düşük ve orta risk MDS hastalarında en fazla görülen ve yönetilmesi zorunlu bir durumdur. Özellikle Düşük Risk MDS hastalarında (low-intermediate risk hastalar) hgb değeri kabul edilebilir düzeyde tutulması gerekmektedir. Düşük ve orta risk MDS hastalarında anemi ile birlikte ve EPO düzeyi düşüklüğü var ise eritropoez uyarıcı ajan(ESA) tedavi seçeneğini oluşturmaktadır(1). Transfüzyon gereksinmesi başlamadan ya da artmadan EPO düzeyi <500 ise ESA başlanmalıdır. EPO düzeyi ne kadar az ise yanıt o kadar iyidir.(2)

**Bülent Ecevit Üniversitesi deneyimi
Darbepoietin & rHuEPO**

(Yayma hazırlanıyor, istatistikler ve diğer veriler henüz çalışma aşamasında, ham sonuçlar)

Darbepoetin Alfa : 23 hasta (13 kadın, 10 erkek)
rHuEPO: 22 Hasta (13 kadın, 9 erkek)Ort. Yaş
Darbepoetin Alfa: 74.6
rHuEPO: 73.7

IPSS ve WPSS sonuçlarına göre low ve intermediate risk grupları çalışmaya alındı

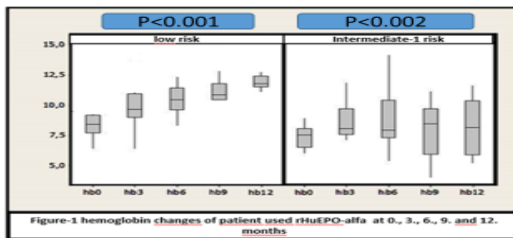
EPO düzeyi<500 ve daha önceden transfüzyon alan hastalar ile kısa süreli transfüzyon alan ilk tanı hastalar alındı... genellikle epo düzeyi <100 olanlar tercih edildi, 1 hasta >100 idi ve tedaviye yantısız

Transfüzyon bağımlılığı : Ayda en az iki Ü ES replasmanı gereksinmesi olarak tanımlandı
Transfüzyon bağımsızlığı : Kan transfüzyonu yapılmadan yaşamını idame ettirenler**Darbepoetin Alfa ile %59.1
rHuEPO ile %57.1
transfüzyon bağımsızlığı sağlandı
(İstatistiksel Fark YOK)!**

Hgb eşik değeri kadınlar için 8 gr, erkekler için 9 gr ya da hastada eşlikeden morbiditelere göre değerlendirildi.

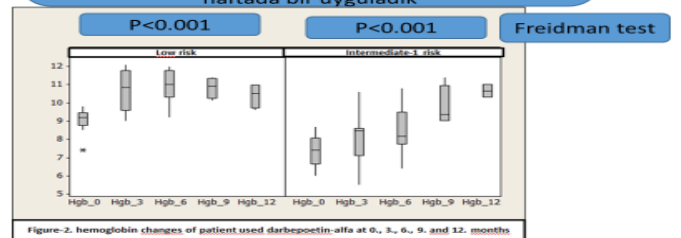
rHuEPO:4- 5x10.000 Ü /haftada 3-5 gün
Darbepoetin Alfa: 150mikrogr/hafta

rHuEPO ile özellikle low risk MDS te yavaş artan ancak geç yanıt elde ettik, intermediate riskte yanıt oranı daha düşük idi ancak kan transfüzyonu gereksinmesini azalmış olsa da devam ediyordu...



Her iki grupta tedaviyi iyi tolere etmiş ve yan etki gözlenmemiştir

Darbepoetin Alfa yanıtı, low risk MDS'te hızlı ve SUT kuralları ve Algoritimden dolayı sürekli kesilmesi gerekiyordu (stop-start) ancak yine de transfüzyon gerektirmeyen düzeylerde idi.. Bazı hastalarda bu nedenle hgb 11-11.5 gr olunca 150 mikrogr/iki haftada bir uyguladık



Darbepoetin Alfa, intermediate risk hastalarda daha güçlü ancak geç yanıt ancak stabil yanıt vermişti

Sonuç olarak her iki EPO da hastalarda güvenle kullanılabilir. Tedaviye erken başlama ve EPO düzeyi düşüklüğü yanıt için önemlidir.

Kaynaklar :1-Clinical Use of Erythropoietic Stimulating Agents in Myelodysplastic Syndromes Valeria Santini, Functional Unit of Haematology, AOU Careggi, University of Florence, Largo Brambilla 3, Firenze, Italy

3- To the editor, Blood 25 semptember 2013 volume 122

**MYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN TEDAVİ YÖNETİMİNDE
ERİTROPOETİN KULLANIMI, KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

Dr. Sinan MERSİN

Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD İzmit/Kocaeli

Myelodisplastik sendrom (MDS) sınıflaması 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yenilendiğinde, refrakter anemi terimi yerine displazi terimi kullanılmıştır. Bu sınıflamaya göre düşük riskli MDS (R-IPSS <3,5) grubunu; tek seri displazisi ile giden hastalar (MDS-SLD), ring sideroblastı ile birlikte tek seri displazisi olan hastalar (MDS-RS-SLD) ve izole 5q delesyonu olan hastalar oluşturmaktadır [1, 2]. AML transformasyonu ve sitogenetik açısından düşük riskli olan ve yaşam beklentisi uzun olan bu hastaların hayat kalitesini en önemli ölçüde etkileyen faktör aneminin varlığıdır. Anemi bu hastaların yaklaşık olarak %90'ında bulunmaktadır [3]. Bu hastalar çoğunlukla yaşlı hasta grubunda olup, özellikle ek hastalıkları (KAH, KKY, KOAH vb.) olanlarda anemi, ciddi semptomlara yol açabilmektedir. Bu hastalarda görülen aneminin tedavisinde başta eritrosit transfüzyonu, eritropoezi uyaran ajanlar (Rekombinant eritropoetin alfa, beta, zeta ve darbopoeitin alfa) ve lenalidomid veya talidomid gibi immunmodulator kullanılmaktadır [4]. Eritrosit transfüzyonu, özellikle kan hemoglobini (Hg) değeri <7gr/dl olan veya Hg değeri daha yüksek olup semptomatik olan hastalarda endikedir. Fakat bu hastalarda transfüzyon ile ilişkili komplikasyonlar görülebilmektedir ve ayrıca her transfüzyon ile hastalara demir yüklenmesi yapılmaktadır. İmmunmodulator tedaviler daha öncelikle del-5q MDS hastalarında kullanılmaktadır, diğer hastalarda ise uygun bir tedavi alternatifidir. Eritropoezi uyaran ajanlar ise özellikle kan Hg değeri 10gr/dl'den, kan eritropoetin düzeyi ise <500MU/ml'den düşük olan ve ayda ikiden fazla transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda kullanılmaktadır. Bu tedaviler ile başta kemik iliğinde eritropoezi indüklenir ve eritrosit öncüllerinde apoptoz inhibe edilir. Eritropoetin tedavisinin ile uzun dönemde hastaların %16 ila %7'inde Hg değerlerinde yükselme olduğu; düşük yanıtı hastalarda bu tedaviye ek G-CSF ile birlikte kullanımında bu yanıtın %70'e kadar çıktığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [5-7]. Bunun dışında yaşam kalitesinin arttığı ve toplam sağ kalımın da destek tedavisine oranla daha iyi olduğu yine benzer çalışmalarda gösterilmiştir [8]. Bu tedavilerin fayda göstermediği hastalarda, immunsupresif tedaviler, hipometilleyici ajanlar veya allojenik kök hücre naklin (ASCT) gibi tedaviler uygulanabilir ve bu tedaviler ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi Hematoloji kliniğinde de uzun süredir, düşük riskli hastaların tedavisinde diğer tedaviler ile birlikte eritropoetin analogları anemi tedavisinde kullanılmaktadır. Kliniğimizde şu ana kadar 48 düşük riskli MDS tanılı hasta Rekombinant eritropoetin tedavisi almıştır. Bu hastalar ortalama 24 ay boyunca takip edilmiş olup hastaların epidemiyolojik verileri, komorbiditeleri, transfüzyon ihtiyaçları, ortalama Hg değerleri, aldıkları eritropoetin tipi ile dozları ve diğer birlikte kullanılan tedaviler kayıt edilmiş ve tedaviye alınan yanıtlar buna göre değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, eritropoetin, anemi

Referanslar:

1. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016. 127(20): p. 2391-405.
2. Greenberg, P.L., Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes. Int J Lab Hematol, 2012. 34(3): p. 215-22.
3. Santini, V., et al., Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. Leuk Res, 2010. 34(12): p. 1576-88.

4. Gangat, N., M.M. Patnaik, and A. Tefferi, Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*, 2016. 91(1): p. 76-89.
5. Balleari, E., et al., Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol*, 2006. 85(3): p. 174-80.
6. Hellström-Lindberg, E., Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*, 1995. 89(1): p. 67-71.
7. Terpos, E., et al., Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *British Journal of Haematology*, 2002. 118(1): p. 174-180.
8. Greenberg, P.L., et al., Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*, 2009. 114(12): p. 2393-400.

RELAPS/REFRAKTER MİYELOMDA DARATUMUMAB BAZLI TEDAVİLER

Dr. Yasin KALPAKÇI

Multipl Miyelom tedavisinde gerek ilk tedavisi sırasında gerekse Ototog Periferik Kök Hücre Nakli (OPKHN) sonrası Relaps/Refrakter (R/R) hastalık tedavi yönetiminde önemli bir problemdir. Tedavi altında serum veya idrarda M protein artışı, serum serbest hafif zincir oranında yükselme progresyon olarak adlandırılır. Laboratuvar değerlerinde progresyon olan her hastaya acil tedavi başlanması gerekli değildir. Klinik relaps, ekstramedüller hastalık veya paraprotein miktarında hızlı artış tedavi endikasyonu olarak kabul edilir.

- Klinik relaps: M.M tanısında da kullanılan KRAB gelişimi
- Ekstramedüller Plazmositom: Kemik iliği dışında plazma hücreli tümör gelişmesi. Klinik olarak ekstramedüller hastalık şüphesi olanlarda PET/BT ile hastalık yaygınlığı değerlendirilir.
- Paraproteinemide hızlı artış: M protein miktarında 2-3 ayda 2 kat ve üzeri artış, serum M proteini mutlak değerinde ≥ 1 g/dL artış, 24 saatlik idrarda M proteini mutlak değerinde ≥ 500 mg/dL artış olması kurtarma tedavisi kriterleridir.

Klinik relaps olmadan paraproteininde yavaş yükselme varlığında tedavi ertelenebilir. OPKHN sonrası yeniden yapılanmanın göstergesi olan oligoklonal band varlığı tedavi gerektirmez.

İLK RELAPSDA TEDAVİ

Çoğu hastada monoklonal antikör içeren 3 ilaçlı kombinasyon tercih edilir. Monoklonal antikör içeren ve içermeyen 3 ilaçlı kombinasyonları doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak relaps refrakter hastalıkta kullanılan farklı kombinasyonların sonuçlarını, monoklonal antikör içeren kombinasyonlar ile indirekt karşılaştıran bir meta analizde monoklonal içeren kombinasyonların daha iyi bir seçenektir (1).

Monoklonal antikör içeren 3'lü ilaç kombinasyonları:

- DRd, DVd, DPd, DKd., ERd, EPd, IPd

Antikör içermeyen 3'lü ilaç kombinasyonları:

- KRd, KPd, VCd, IRd, PCd, VRd, SVd

Crino Botta et all. yapmış oldukları meta analizde kombinasyon çalışmalarının aktivite, etkinlik ve tolerabilitelerini karşılaştırılmış. Bu meta analizin sonucunda Daratumumab + Lenalidomide + Deksametazon kombinasyonunun progresyonsuz sağ kalım (PFS), tüm sağ kalım (OS), tam yanıt (CR) ve güvenilirlik ilk sırada olduğu gösterilmiştir.

DARATUMUMAB ETKİ MEKANİZMASI

CD38, 1980 yılında E.L Reinherz ve S. Schlossman tarafından keşfedildi ve bir tip II transmembran glikoproteindir. CD38 migrasyonun regülasyonunda, CD31 ve hyaluronik asit ile etkileşerek reseptör aracılı adezyonda ve sinyal yollarında önemli rolleri vardır (2). CD38 ayrıca ektoenzimatik aktiviteye sahiptir ve hücre içi kalsiyum depolarının kontrolünde rol oynayan nükleotid metabolitlerinin oluşumunda rol oynar (3). Normal koşullar altında, CD38, myeloid ve lenfoid hücrelerde ve bazı hematopoietik olmayan dokularda nispeten düşük seviyelerde ekspresyon edilir. Bunun tersine, normal plazma hücreleri ve multipl miyelom (MM) hücreleri yüksek seviyelerde CD38 ekspresyonuna sahiptir, bu da CD38'i MM'deki hücre yüzey moleküllerini hedefleyen terapötik antikörler için iyi bir hedef haline getirir. Şu anda daratumumab (tamamen insan; Janssen Pharmaceuticals), R/R MM 'da kombinasyon halinde ve tek ajan olarak onaylanan ilk CD38 hedefleyen antikördür. Klinik değerlendirme altında olan diğer CD38 antikörleri arasında Isatuximab (kimerik; Sanofi), MOR202 (tamamen insan; Morfoz) ve TAK-079 (tamamen insan; Takeda) bulunur. CD38 antikörleri sadece R/R MM'de değil, aynı zamanda yeni tanı konmuş MM hastalarında da değerlendirilmeye devam edilmektedir. Ayrıca, çeşitli prelinik çalışmalar, vaka raporları ve klinik araştırmalar, NK / T hücreli lenfoma, T hücreli akut lenfoblastik lösemi ve immünoglobulin hafif zincir amiloidozu gibi diğer malignitelerde CD38 antikörlerinin umut verici sonuçlarını bildirmektedir (4,5,6).

KLASİK FC'YE BAĞLI İMMÜN EFEKTÖR MEKANİZMALAR

CD38'ü hedefleyen insan monoklonal antikorları Fc'ye bağlı İmmün efektör mekanizmalar olan;

- CDC (kompleman bağımlı sitotoksiste)
- ADCC (antikor bağımlı hücresele aracıli sitotoksiste)
- ADCP (antikor bağımlı hücresele fagositoz)
- Çapraz bağlanmaya sekonder apopitoz

DOĞRUDAN ETKİLERİ

Bir antikor taramasında, Isatuximab, çapraz bağlama ajanlarının yokluğunda ve efektör hücrelerden bağımsız olarak, p53 mutasyonlarını barındıran hücrelerde bile MM hücre ölümünü doğrudan tetikleme kabiliyetini değerlendirmek için seçildi (7). Bu doğrudan etki, Fc reseptörlerine bağlanan Fc fragmanından bağımsızdır. Isatuximab aracıli doğrudan MM hücre ölümü;

- Klasik caspase bağımlı apapitotik yolak
- Lizozomal genişleme, lizozomal membran geçirgenliği artışı, katepsin hidrolaz salınımı ile karakterize lizozomal hücre ölüm yolağı

İMMÜNMODULATUAR ETKİLER

Daratumumab klasik Fc bağımlı etkilerinin yanında, ayrıca immunmodulatuvar etkileriyle CD38 pozitif immun supresör hücreleri (T regs, regulatuvar B hücreleri, myeloid kaynaklı supresör hücreler gibi) elemine eder (8). Kemik iliğı (Kİ) mikro ortamında bu baskılayıcı hücrelerin tükenmesi, Daratumumab tedavisinin başlamasını takiben T hücre sayıları, T hücre klonalitesi ve T hücre aktivitesindeki artışı açıklar. Dahası, Daratumab ile maruziyet sonrası T hücreleri daha yüksek Granzim B seviyelerine sahip olur ki öldürme kapasitelerinin arttığıının bir göstergesidir.

Laboratuvar çalışmaları isatuximabın da immünmodülatör etkileri olduğunu göstermiştir, ancak Isatuximab kullanan hastalara ait bir veri bulunmamaktadır. Isatuximab T reg hücrelerin sayısını azaltarak, onların supresif etkilerini azaltmış olur. Ayrıca IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin üretimini azaltarak immünitenin supresif etkisini zayıflatır. Böylelikle NK ve T hücre aracıli anti-tümoral immun yanıtın artışına neden olur (9).

DARATUMUMAB KULLANIM ENDİKASYONU

CD38 antijenini hedef alan bir insan monoklonal IgG1κ antikorudur. R/R MM 'da onaylanmış endikasyonu:

Multipl miyelom tanısı konmuş olan;

- Malign plazma hücrelerinde CD38 pozitifliği gösterilmiş olan hastalarda
- Daha önce proteazom inhibitörü ve immünmodülatör ajan içeren en az 1 seri tedavi almasına rağmen yanıt alınamayan veya nüks gelişen olguların tedavisinde
 - Monoterapi olarak veya
 - Lenalidomid + Deksametazon veya
 - Bortezomib + Deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

R/R MM'DA DARATUMUMAB MONOTERAPİSİ

Daratumumabın tek ajan olarak kullanıldığı iki çalışmanın, GEN501 ve SIRIUS çalışmaları, verileri birleştirilerek analiz edildi. Çalışmaya; son tedavide progrese olmuş MM hastaları, önceden ≥ 3 basamak tedavi almış (PI ve IMiD içeren) ya da son PI ve IMiD'e cevapsız, ECOG ≤ 2 olan 148 hastaya Daratumumab 16 mg/kg monoterapisi verilmiş.

Tüm hastalarda ortanca PFS 4.0 ay saptanırken, yanıt veren hastalarda ortanca PFS: 15.0 ay olarak hesaplandı.

Daratumumab monoterapisi verilen hastalarda tüm sağ kalım (OS) incelendiğinde ortanca OS:4.0 ay saptanırken, tüm yanıtli hastalar (ORR) göz önüne alındığında ortanca PFS:15.0 ay olarak saptandı. Önceden çoklu tedavilere dirençli bir grupta, Daratumumab monoterapisiyle hastaların 3.yılda üçte birden fazlası hayatta kalmıştır. Daratumumab tedavisine bağıli hiçbir hasta tedaviyi bırakmak zorunda kalmazken, evre 4 ciddi yan etkilerin oldukça nadir izlenmesi monoterapi olarak güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir.

R/R MM 'da DARATUMUMAB KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

R/R MM 'da uygun hastalarda kurtarma tedavisi olarak 3'lü kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan çok sayıda kombinasyon tedavi kullanılmaktadır.

Daratumumabın kombinasyon tedavisinde kullanıldığı 2 tane faz-3 çalışma sonrası Daratumumabın kombinasyon tedavilerinde kullanımı onaylanmıştır. Bu iki faz-3 çalışma:

- 1) CASTOR: Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (DVd)
- 2) POLLUX: Daratumumab + Lenalidomide + Deksametazon (DRd)

CASTOR ÇALIŞMASI

Çok merkezli, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır. Uygun kriterlere göre toplam 498 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (10). Dahil edilme kriterleri

- R/R MM
- Önceden ≥ 1 basamak tedavi
- Önceden bortezomib kullanımına izin verilmiş, ancak refrakter olmamalı
- ECOG ≤ 2

Standart kolda Vd verilmesine karşın, Daratumumab eklenerek DV d verilmesi planlanmıştır.

CASTOR DVd Faz 3 çalışmasının sonuçları özetlenecek olursa:

- Vd tedavisine Daratumab eklenmesi, önceki tedavi basamağı sayısından bağımsız olarak PFS ve ORR'yi iyileştirmektedir.
- DVd'den en fazla fayda görenler, önceden 1 basamak tedavi almış olanlardır.
- Tam ya da daha iyi yanıt görülenlerin oranı ve PFS'si DVd ile daha iyidir.
- MRD negatif hastaların oranı DVd kolunda daha fazladır (7 kat).
- DVd tedavisinde gözlenen advers olaylar öngörülebilir ve yönetilebilir.
- CASTOR sonuçları, derin yanıt ve PFS faydası ile ilk relaps sonrası RRMM'de DVd kullanımını desteklemektedir.
- PFS, GYO ve MRD negatifliği, Dara-Vd alan RRMM hastalarında Vd'ye kıyasla üstündür.
- Dara-Vd sitogenetik riskten bağımsız PFS'yi belirgin olarak uzatır.
- MRD negatifliği daha uzun PFS ile ilişkilidir.
- PFS, MRD negatif ve hatta Dara-Vd alan MRD pozitif hastalarda dahi belirgin olarak uzamıştır ($p < 0.008$)
- 6. ve 12. aylarda devam eden MRD negatifliği Dara-Vd kolunda daha yüksektir.
- Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranları her iki kolda düşük ve benzer düzeyde bulunmuştur.

POLLUX ÇALIŞMASI

569 hastanın dahil edildiği çok merkezli, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü faz 3 çalışmasıdır (11). 283 hastanın olduğu Lenalidomide+Deksametezon (Rd) koluna karşın, Daratumumab + Lenalidomide + Deksametazon (DRd) tedavisi verilen 286 hastanın sonuçları karşılaştırılmaktadır.

Dahil olma kriterleri:

- RRMM / Önceden ≥ 1 basamak tedavi / Önceden lenalidomid kullanımına izin verilmiş ancak refrakter olmamalı / ECOG ≤ 2

POLLUX DRd Faz 3 çalışmasının sonuçları özetlenecek olursa:

- Rd tedavisine Daratumumab eklenmesi, PFS ve ORR'yi iyileştirmektedir.
- Rd tedavisine Daratumumab eklenmesi, önceki tedavi basamağı sayısından bağımsız olarak PFS ve ORR'yi iyileştirmektedir.
- DRd'den en fazla fayda görenler, önceden 1 basamak tedavi almış olanlardır.
- $\geq CR$ ya da $\geq VGPR$ oranı ve PFS'si DRd ile daha iyidir.
- MRD negatif hastaların oranı DRd kolunda daha fazladır.
- DRd tedavisinde gözlenen advers olaylar öngörülebilir ve yönetilebilir.
- POLLUX sonuçları, derin yanıt ve PFS faydası ile ilk relaps sonrası RRMM'de DRd kullanımını desteklemektedir.
- PFS, GYO ve MRD negatifliği, Dara-Rd alan RRMM hastalarında Rd'ye kıyasla üstündür.
- Dara-Rd sitogenetik riskten bağımsız PFS'yi belirgin olarak uzatır.
- MRD negatifliği daha uzun PFS ile ilişkilidir.
- PFS, MRD negatif ve hatta Dara-Rd alan MRD pozitif hastalarda dahi belirgin olarak uzamıştır ($p < 0.001$).
- 6 ve 12. aylarda devam eden MRD negatifliği Dara-Rd kolunda daha yüksektir.
- Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranları her iki kolda düşük ve benzer düzeyde bulunmuştur.

REFERANSLAR

- 1) Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 2017; 1:455.
- 2) Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, et al. . Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev.* (2008) 88:841–86. 10.1152/physrev.00035.2007
- 3) van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, Lammerts van Bueren JJ, Ahmadi T, Sasser AK, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev.* (2016) 270:95–112. doi: 10.1111/imr.12389
- 4) Mustafa N, Nee H, Lee X, Jin W, Yu Y, Chen Y. Daratumumab efficiently targets NK/T cell lymphoma with high CD38 expression. *Blood* (2017)130:2814.
- 5) Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* (2018) 131:995–9. doi: 10.1182/blood-2017-07-794214
- 6) Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* (2017) 130:900–902. doi: 10.1182/blood-2017-01-763599
- 7) Deckert J, Wetzelm C, Bartle LM, Skaletskaya A, Goldmacher VS, Vallee F, et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* (2014) 20:4574–83. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0695
- 8) van de Donk N. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunol Lett.* (2018). 199:16–22. doi: 10.1016/j.imlet.2018.04.005
- 9) Feng X, Zhang L, Acharya C, An G, Wen K, Qiu L, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of t regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* (2017) 23:4290–300. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3192
- 10) Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., ... & Mark, T. M. (2016). Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 754-766.
- 11) Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., ... & Plesner, T. (2016). Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 375(14), 1319-133

**R/R MULTİPLE MYELOMA OLGULARINDA OLGU YÖNETİMİ: KİT BAZLI
TEDAVİ**

Dr. Cenk SUNU

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Multipl Myelom tedavisinde otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, uygun hastalarda, halen standart tedavi yaklaşımıdır. Proteozom inhibitörü ve immünmodülatuar ilaç kombinasyonu ile yapılan indüksiyon tedavileri ile oldukça iyi yanıtlar elde edilse de hiçbir indüksiyon yaklaşımı OKHN ile konsolidasyonu tedavi yaklaşımı dışında bırakamamıştır [1, 2]. IFM 2009 çalışmasında VRD indüksiyonu uygulanan hastalarda erken ve geç OKHN karşılaştırılmış ve erken nakil uygulanan hastalarda hem MRD oranının daha yüksek olduğu hem de PFS'in uzadığı gösterilebilmiştir. Nakile uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası OKHN standart tedavi olarak önerilmektedir [3]. OKHN'ne uygun hastalarda ilk indüksiyon tedavisine alınan yanıt nakil sonrası sağkalımı etkilememektedir. Vij R. ve ark. çalışmalarında ilk indüksiyon rejimine yanıt alınmadığı için OKHN nakli öncesi yanıtı derinleştirebilmek amacı ile uygulanan kurtarma rejimi ile nakile ilerlemek ile, kurtarma rejimi uygulamadan nakile ilerlemek arasında OS açısından fark gözlenmemiştir. Nakile uygun hastalarda ilk indüksiyon tedavisi ile progresif hastalık durumu olmayanlarda kurtarma tedavisi uygulanmadan direkt olarak OKHN'ne geçilebilir [4]. Otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi oldukça etkin bir anti myelom tedavidir [2].

OKHN'ne uygunluğun değerlendirilmesinde yaş tek başına bir kriter değildir. Yaş, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Yaş \leq 70, Karnofsky Performans Skoru \geq %90 ve yeterli renal, kardiyak, pulmoner/hepatik fonksiyon olan hastalarda tam doz 200 mg/m² melfelan önerilmektedir. Yaş > 70, Karnofsky Performans Skoru < %90 ve/veya yetersiz renal, kardiyak, pulmoner/hepatik fonksiyonu olan hastalara azaltılmış dozda 140 mg/m² melfelan önerilmektedir [5, 6].

OLGU:

53 yaşında kadın hasta anemi ve sedimentasyon yüksekliği olması üzerine Ekim 2014'te romatoloji polikliniğinden konsulte edildi. Tetkiklerinde; Wbc:5.4x10³/mm³, Hb:11.1 g/dl, Plt:261x10³/mm³, Sedimentasyon: 103 mm/sa, Üre/Kre:N, AST/ALT:N, Ca:8.5 mmol/l, Total protein:10.1 g/dl, Albumin: 3.5 g/dl saptandı. Hastadan miyelom tetkikleri istendi ve kemik iliği aspirasyon, biyopsisi yapıldı. Ig G: 6005 mg/dl, Ig A: 341 mg/dl, Ig M: 153 mg/dl, beta 2 mikroglobulin:3.8 mg/l. Serum immunfiksasyonda Ig G Kappa monoklonal gamapati, idrar immunfiksasyonda bant saptanmadı. Protein elektroforezinde gama bantında artış mevcuttu. Serbest kappa/lambda:2424/167:14.7. Kemik iliğinde %45 kappa monotiğik plazma hücresi saptandı. Sitogenetik tetkiklerinde: t(4,14), t(14,16), t(14,20), del17p negatif, kromozom analizinde anormallik saptanmadı. Çekilen düz grafiğinde ve MR değerlendirilmesinde sağ 10.kot lateralinde litik lezyon saptandı.

R-ISS evre 2, standart risk IgG kappa multiple miyelom tanısıyla hastaya VAD rejimi başlandı. 2 kür VAD sonrası Ig G: 3720 mg/dl, Serbest kappa/lambda:1492/152:9.8 saptandı. Takibinde hastaya VCD rejimi başlandı. 2 kür VAD+4 kür VCD sonrasında Ig G: 1390 mg/dl, Serbest kappa/lambda:1294/317:4.08 saptandı, kemik iliğinde plazma hücre oranı %10'ın altındaydı ve hasta VGPR olarak değerlendirilerek OKHN için nakil merkezine yönlendirildi. Dış merkezde G-CSF+siklofosfomid ile kök hücre mobilizasyonu sonrası melfelan 200 mg/m² ile Mayıs 2015 OKHN yapıldı. Nakil sonrası 3'er aylık takiplere alındı ve idame tedavisi o dönemde düşünülmedi. Hasta Haziran 2018'e kadar CR olarak takip edildi. Aralık 2018'de yapılan tetkiklerinde, Ig G: 1940 mg/dl, beta 2 mikroglobulin:1.7 mg/l. Serum immunfiksasyonda Ig G Kappa monoklonal gamapati, protein elektroforezinde gama bantında artış mevcuttu. Serbest kappa/lambda:62.5/8.5:7.3. Kemik iliğinde %20 kappa monotiğik plazma hücresi saptandı. Hastaya lenolidomid 25 mg/gün-deksametazon 40 mg/hafta (RD) tedavisi başlandı. Hasta 4 kür lenolidomid 25 mg, 2 kür lenolidomid 10 mg tedavileri sonrası VGPR yanıt ile ilk naklinden 48 ay sonra Temmuz 2019'da 2.OKHN yapıldı. Nakilden 3. ay sonrasında polikliniğimize kontrollere gelen hastaya lenolidomid 10 mg idame tedavisi başlandı. Kasım 2019'dan bu yana hasta CR yanıt ile izlenmekte ve lenolidomid 10 mg idame tedavisi almaktadır.

Multipl Myelom'da OKHN tek nakil olarak veya tandem nakil (ilk nakilden sonraki 6 ay içerisinde uygulanan ikinci OKHN) olarak uygulanabilir. İki nakilin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, STAMINA (BMT-CTN 0702) (Amerika) çalışmasında ilk indüksiyon VRD kombinasyonu ile yapılmış ve tanıdan en geç 12 ay sonrasında ilk OKHN uygulanmış hastalarda tandem olog nakil PFS veya OS'ı tandem nakil uygulanmayan hastalara kıyasla uzatmamıştır [7]; bir diğer çalışmada EMN02/HOVON95'de (Avrupa) ise proteozom inhibitörü ve immünmodülatuar ilaç kombinasyonunu içeren indüksiyon tedavisi uygulanmayan bir hasta popülasyonunda tandem OKHN özellikle yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda hem PFS'ı hem de OS'ı tek nakile göre anlamlı bir şekilde uzatabilmiştir [8]. Avrupa çalışmalarını içeren Cavo ve ark. meta-analizinde de gösterilmiştir. Bu meta-analizde de özellikle ilk nakil sonrası VGPR'dan daha kötü bir yanıt elde edilen hastalarda tandem naklin PFS'ı uzatabildiği vurgulanmaktadır [9].

Kurtarma olog nakli tandem nakilden tamamen farklı olup, ilk OKHN sonrası dönemde gelişen hastalık nüksü durumunda yapılan ikinci veya daha ileri nakillerdir. Bir çok retrospektif ve prospektif çalışmada ilk nakil sonrası en az 12-18 aylık bir progresyonsuz dönem elde edilmiş hastalarda kurtarma nakli PFS açısından etkin bulunmuştur. İdame tedavisi almayan hastalarda en az 18 ay, idame tedavisi alan hastalarda ise en az 36 aylık bir PFS sonrasında ikinci kurtarma olog naklini önerilmektedir. İlk nakilden daha erken nükslerde ikinci kurtarma olog nakli önerilmemektedir [6].

OKHN öncesi kök hücre mobilizasyonunda merkezin tercihinine göre kemomobilizasyon veya yalnızca büyüme faktörü ile mobilizasyon tercih edilebilir. Kemomobilizasyon ile sadece büyüme faktörü ile mobilizasyon arasında OS açısından fark gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Mobilizasyon için özellikle lenalidomide kullanımı, radyoterapi öyküsü, ileri yaş, alkilleyici ajan maruziyeti gibi zayıf mobilizasyona neden olabilecek faktörlerin varlığında kemomobilizasyon daha etkin olabileceğinden tercih edilebilir. Bir OKHN için toplanması gereken optimal kök hücre sayısı $>2 \times 10^6/\text{kg}$, ideal kök hücre sayısı ise $>3 \times 10^6/\text{kg}$ 'dir.

Yaşı 70'in altında olan hastalarda, kurtarma naklinde kullanılabileninden ve bazı hastalarda ileri sıra tedavilerde yeni ajanların kullanılabilmesine imkan sağlayacak kemik iliği rezervinin düzenlenmesinde kullanılabileninden, en az iki OKHN'ye yetecek düzeyde kök hücre mobilizasyonunu önerilmektedir [10]. Hem kemomobilizasyonda hem de sadece büyüme faktörü ile mobilizasyonda just-in-time veya mobilizasyon başarısızlığında plerixafor kullanımını da hem cost efektif bir yaklaşım olması hem de tekrar mobilizasyonda ortaya çıkabilecek komplikasyonları önleyebilmesi açısından desteklenilmektedir [11].

Allojeneik kök hücre naklinin myelom tedavisindeki rolü kısıtlıdır. AKHN, sınırlı graft versus myelom etkinliği ve bunun yanında oldukça yüksek nakil ilişkili mortalite nedeniyle etkin bir tedavi yaklaşımı olamamıştır. Yüksek mortalite ile ilişkili myeloablatif hazırlama rejimleri, yerini azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerine bırakmıştır. İyi seçilmiş hasta gruplarında RIC hazırlama rejimleri ile uygulanan AKHN uzun yanıt süresi sağlayabilmektedir [12]. Yüksek sitogenetik riskli veya yüksek klinik riskli myelom hastalarında tedavinin erken aşamalarında uygulanacak AKHN, yanıtı pekiştirebilmekte ve PFS'ı anlamlı düzeyde uzatabilmektedir. Alman grubu çalışmaları OKHN sonrası tandem mantığı ile uygulanan RIC-ALLO kök hücre naklinin de sağkalım üzerine olumlu etkilerini göstermektedir [13].

OKHN sonrası lenalidomid idamesinin etkinliğinin araştırıldığı CALGB 100104 çalışmasında idame kolunda medyan PFS 46 ay iken plasebo kolunda 27 ay olarak saptanmıştır. Medyan 34 aylık takip sonunda plasebo kolunda hastalık progresyonu veya mortalite %58 iken idame kolunda bu oran %37 olarak tespit edilmiştir. Sekonder primer malignite oranı plasebo ile kıyaslandığında idame kolunda yüksek saptanmıştır. Başka bir metaanalizde nakil sonrası lenalidomid idamesi ile progresyon veya mortalite riskinde %52'lik bir azalma gösterilmiş ve medyan OS'a ulaşılammıştır. Ancak OS avantajı, yüksek LDH düzeyi, düşük kreatinin klirensi ve yüksek sitogenetik riske sahip alt gruplarda gösterilememiştir [14]. HOVON-65/GMMG-HD4 çalışmasında bortezomib bazlı indüksiyon ve idame tedavisi ile kreatinin değeri 2mg/dL 'nin üzerinde ve 17p delesyonu pozitif olan yüksek riskli hasta gruplarında PFS ve OS avantajı gösterilmiştir [15]. Oral iksazomib idame tedavisinin değerlendirildiği TOURMALİNE-MM3 çalışmasında da yüksek sitogenetik riske sahip hasta grubunda 24 aylık PFS iksazomib kolunda %46 iken placebo kolunda %24 olarak tespit edilmiştir. İzole t(4,14) veya 17p delesyonu varlığında bortezomib ve karfilzomib tedavisi ile CR, PFS ve OS avantajı sağlanabilirken, multipl sitogenetik anomali varlığında bu ajanlar ile avantaj sağlanamamaktadır [16].

Bu kanıtlara dayanarak OKHN sonrası standart riskli hastalarda progresyona kadar lenalidomid idame tedavisini

rutin/standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmekte, yüksek riskli hasta grubunda idame tedavide proteozom inhibitörleri temelli yaklaşımların yine progresyon kadar tercih edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. Bone Marrow Transplant. 2011;46:485-501.
- 2- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. The New England journal of medicine. 1996;335:91-97.
- 3- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D et al. For the IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. The New England journal of medicine. 2017;376:14.
- 4- Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation.2015;7:1155-1166.
- 5- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlovski RZ et al. IMWG. International Myeloma Working Group (IMWG) Guidelines for the Management of Multiple Myeloma Patients Ineligible for Standard High-dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation. Leukemia. 2009;23:1716-1730.
- 6- Dimopoulos M, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H et al. Renal Impairment in Patients with Multiple Myeloma: A Consensus Statement on behalf of the International Myeloma Working Group (IMWG). J Clin Oncol. 2010;28:4976-4984.
- 7- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(7):589-597.
- 8- Soekojo CY, Kumar SK. Stem-cell transplantation in multiple myeloma: how far have we come? Ther Adv Hematol. 2019;10.
- 9- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P et al. Prospective, Randomized Study of Single Compared With Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Bologna 96 Clinical Study. J Clin Oncol. 2007;25:2434-2441.

- 10-** Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A et al. On behalf of the International Myeloma Working Group (IMWG). Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib- containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735.
- 11-** Duarte RF, Shaw BE, Mari'n P, Kottaridis P, Ortiz M et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46, 52–58.
- 12-** Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group Consensus Statement Regarding the Current Status of Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28:4521-4530
- 13-** Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121 (25):5055–5063.
- 14-** Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD et al. Updated analysis of CALGB 100104 (Alliance): a randomised phase III study evaluating lenalidomide vs placebo maintenance after single autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Lancet Haematol*. 2017;4(9):431–442.
- 15-** Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383-390.
- 16-** Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019,19;393(10168):253-264.

RELAPS / REFRAKTER KLL YÖNETİMİ

Dr. Tuğba HACİBEKİROĞLU

Kronik lenfosittik lösemi monoklonal olarak, fonksiyonları bozuk lenfositlerin kemik iliğinde birikimi ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Günümüz şartlarında KLL nin henüz küratif bir tedavisi bulunmamaktadır. Başlangıç tedavisine hiç yanıt alınamamış ya da tedavi yanıtından sonraki ilk 6 ay içinde hastalık tekrar etmiş hastalık ‘refrakter’, tedavi yanıtından 6 ay sonra tekrarlayan hastalık ‘relaps’ hastalık olarak tanımlanmaktadır. Nüks kaçınılmaz olan bu hastalıkta yeni tedavi ajanları ile genel ve progresyonsuz sağkalım uzatılabilmektedir. Günümüz şartlarında tedavi ajanlarını başlıca anti CD20 monoklonal antikolar, pürin analogları, Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörleri, Fosfotidil İnozitol 3 Kinaz (PI3K) inhibitörleri ve BCL-2 inhibitörleri oluşturmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın performansı ve genetik mutasyonları ana kriterleri oluşturmaktadır. Tedavi endikasyonu konulan hastanın performansı ve genetik özellikleri dikkatlice değerlendirilerek uygun tedavi ajanı ya da bu ajanların kombinasyonları tercih edilir. Nüks durumunda hastalık yeniden değerlendirmeli, tedavi endikasyonu mevcut ise hastanın KLL tanısı yeniden teyit edilerek, gelişebilecek yeni bir klon ihtimali düşünülerek, hastalığın genetik mutasyonları yeniden değerlendirilmelidir. Nüksün tedavi cevabından ne kadar süre sonra meydana geldiği ve başlangıç tedavisinde hangi ajanların kullanıldığı göz önüne alınarak uygun yeni tedavi rejimi seçilmelidir. Nüks, purin analogu kombinasyonlu tedavilerde (FCR) 3 yıl, hedefe yönelik tedavilerde (ibrutinib, venetoclax) ortalama 5-6 yıl, diğer kemoimmunoterapi seçeneklerinde (RB) ortalama 1 yıl sonra beklenmektedir. Bundan daha erken gelişen nüks erken nüks olarak değerlendirilmelidir. Her iki nüks durumunda da kemoimmunoterapi tedavisinden ziyade, hedefe yönelik yeni tedavi ajanlarının kullanılması önerilmektedir. Bu ajanların, kemoimmunoterapi ajanlarının yeniden kullanımı ile kıyaslandığında progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Kemoimmunoterapilerde ortalama PFS; FCR tedavisi ile 77 ay, RB 34 ay, RK 16 ay, KO tedavisi ile 27 ay olarak bulunmuştur. Bu oranların ibrutinib tedavisinde 5 yıllık PFS nin %70, venetoclax kombinasyonlarında 2 yıllık PFS nin %80 lere yükseldiği gösterilmiştir. Fit-geçer hasta nükslerinde, öncesinde yeni tedavi ajanları ile teması olmuş ise allojeneik kök hücre nakli seçeneği mutlaka değerlendirilmelidir.

Relaps/refrakter (R/R) hastalarda ilk basamakta hangi ajanın kullanıldığı ve bu ajanın hangi nedenlerle kesildiği önemlidir. İntolerans nedeniyle bırakılan ajanlarla sonradan yeniden tedavinin sonuçları, refrakterlik nedeniyle bırakılmasına göre çok daha iyi yanıt alındığı çalışmalarla gösterilmiştir. İntolerans durumunda yine aynı sınıftan başka bir tedavi ajanı ile değişiklik yapılarak tedavi edilmesinde sakınca yoktur. Fakat bunu yapmadan önce mutasyon analizlerinin yapılması ve o sınıf ilaçların hepsine karşı bir direnç gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir. Öncesinde ibrutinib kullanan hastalarda, ibrutinib altında progresyon görülmesi durumunda ise artık sınıf değiştirilmesi gerektiğinden, tedavinin venetoclaxa değiştirilmesi önerilmektedir. Başlangıçta venetoclax + Obinuzutumab alan hastalarda nüksün gelişme zamanı önemlidir. 12 ay süre ile zamanı tanımlanmış tedavi seçeneği olan V+O kombinasyon tedavisinin üzerinden 5-6 yıl geçmiş ise tekrar venetoclax + rituximab/obinuzutumab kombinasyonu ya da tek ajan ibrutinip denenebilir. Daha erken relaps durumunda ise BTK inhibitörlerine geçiş önerilmektedir. Venetoclax sonrası ibrutinip etkinliğini gösteren çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif bir çalışmada venetoclax sonrası BTK inhibitörü kullanan hastalarda, daha önce hiç BTK inhibitörü kullanmamışsa PFS 32 ay, önceden BTK inhibitörü kullanmış ve intolerans gelişmesi nedeniyle bırakmış ise PFS ye ulaşamamış, direnç geliştirdiği için bırakmış ise PFS 4 ay olarak bulunmuştur.

R/R hastalarda hangi sınıf yeni tedavinin seçilimini etkileyen bir diğer faktör hastanın komorbiditeleridir. Yüksek tansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, atrial fibrilasyon ve antikoagülasyon kullanımı sözkonusu hastalarda BTK inhibitörü yerine venetoclax tercih edilmesi daha doğrudur.

Kreatin klirensi düşük ya da güçlü CYP3A inhibitörü ilaçlar kullanan hastalarda ilaç etkileşimlerinden dolayı venetoclax yerine ibrutinib tercih edilmelidir. Venetoclax kullanımında en çok çekinilen yan etki olan tümör lizis sendromu için dikkat edilmeli ve önerilen basamaklı artırım şemasına uyararak ilaç kullanılmalıdır. İbrutinip tedavisinde kullanım süresi tanımlanmaz, progresyona kadar kullanılması gerekirken, venetoclax + monoklonal antikor kombinasyonunda 2 yıl olarak tanımlanmış bir tedavi süresi mevcuttur.

Relaps/Refrakter (R/R) hastalarda BTK inhibitörü olan ibrutinibin genel yanıt oranlarının %89, tam yanıt oranının %10, 5 yıllık PFS oranının %70 (ortalama PFS 44 ay, ortalama OS 68 ay) lerde olduğu gösterilmiştir (RESONATE) RESONATE 17 çalışmasında tek başına monoterapide 17p pozitif hastalarda 2 yıllık PFS %63, 2 yıllık OS %75 olarak bulunmuştur. İbrutinibin rituximab+ bendamustin (RB) tedavisine eklenmesi ile hem hastaliksız hem de genel sağkalım ajantajı kazandırdığı HELİOS çalışması ile ortaya konmuştur. İbrutinib monoterapisine rituximab eklenmesinin genel cevap ve hastaliksız sağkalım ajantajı kazandırmadığı fakat daha hızlı bir remisyon ve daha yüksek oranda MRD negatifliği sağladığı gösterilmiştir (ALLIANCE). İbrutinip tedavisine obinutuzumab eklenmesi ile de oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (ILLUMİNATE). İbrutinip yan etkileri arasında en sık hipertansiyon %21, atrial fibrilasyon %2 ve kanama %10 oranında tesbit edilmiştir. Venetoclax tedavisinin monoklonal antikorlar ile kombinasyon sonuçlarında oldukça iyidir. Venetoclax +obinutuzumab kombinasyonunda Kroram busil + Obinutuzumab koluna kıyasla 2 yıllık PFS nin %88 avantajlı olduğu (CLL14), venetoclax + rituximab kombinasyonunun RB kombinasyonuna göre hem PFS hem OS avantajı olduğu (2 yıllık PFS- OS: %85-92, 3 yıllık sonuçlarında aynı sonucu desteklemektedir.) gösterilmiştir (MURANO). Kombinasyon tedavilerinin diğer bir avantajı ise tek ajan venetoclax kullanımında süre tanımlanmamışken, monoklonal antikor kombinasyonunda süre 2 yıl olarak tanımlanmıştır. Ayrıca yüksek MRD negatifliği sonuçları da venetoclax tedavilerinin diğer bir avantajıdır. Venetoclax tedavisinde en sık görülen yan etki tümör lizis sendromudur. Bunda korunmak için 20 mg ile başlayıp 5 hafta içinde optimum doz olan 400mg a çıkılması tavsiye edilmektedir. Yine TLS önlemek için monoklonal antikor kombinasyonlarında obinutuzumabın venetoclaxdan önce, rituximabın venetoclax tedavisinden sonra başlanması önerilmektedir. Doz eskalasyonuna rağmen TLS görülme oranı venetoclax tedavisinde %6 oranındadır. TLS için allopurinol ve rasburicas gibi hipoürisemik ajanların venetoclax başlamadan 2-3 gün önce tedaviye eklenmesi, agresif bir hidrasyon ve elektrolit monitorizasyonu önerilmektedir. Tümör yükü ve renal disfonksiyon TLS gelişimi için risk faktörleridir. Bu yüzden kreatin klirensi <30 ve diyaliz hastalarında venetoclax kullanımı önerilmemektedir. 10 cm üzeri lenf nodu ve lenfosit sayısı 25.000 üzerinde olan hastalar TLS gelişimi için çok yüksek gruptadırlar. Bu hastalarda çok daha dikkatli izlem gerekmektedir. Venetoclaxın ibrutinip ve idelalisib sonrası kullanımında sonuçlar oldukça iyidir. Bir çalışmada ibrutinib sonrası venetoclax kullanımında 1 yıllık PFS %75, OS %91, ortalama PFS ise 25 ay olarak bulunmuştur. 17 p delesyonlu hastalarda Venetoclax kullanımında beklenen 2 yıllık PFS ve OS %54- %73 dür.

İbrutinip venetoclax kombinasyonu son yılların üzerinde sıkça çalışılan ve oldukça iyi sonuçlar alınan tedavi seçeneğidir. 12 aylık kombine kullanımda (ilk 8 hafta tek başına ibrutinip) kanda MRD negatifliği %53, kemik iliğinde %36 olarak bulunmuştur (CLARİTY). VİSİON/HOVON 141 çalışmasında V+İ kombinasyonunun 9 siklus kullanımı sonrasında MRD negatifliği %47 olarak tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak KLL tedavisinde allojenik kök hücre nakli halen tek küratif tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Yeni tedavi seçenekleri olan BTK inhibitörleri ve BCL-2 inhibitörü olan venetoclax PFS ve OS avantajları göstererek KLL tedavisinde umut olmuşlardır. Monoklonal antikorlarla kombinasyonları cevap oranlarını artırmıştır. RR KLL hastalarında bu tedavilerin sıralı ve kombinasyonlar şeklinde, yan etkileri iyi bir şekilde bilinip yönetilerek kullanılması durumunda tedavi başarılarımızın giderek artacağı aşikardır.

KML'DE İMATİNİB DİRENÇLİ OLGULARDA HASTA YÖNETİMİ

Dr. Filiz YAVAŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi

Kronik myeloid lösemi (KML) philadelphia kromozomu gelişmesi sonucunda bcr abl füzyon geninin ortaya çıkmasıyla karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır.KML'de tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanılmasıyla birlikte yaşam süresi uzamıştır.

Tedavide direnç iki ana başlık altında değerlendirilebilir: Primer ve sekonder. Primer direnç bir tirozin kinaz inhibitörüne istenen yanıtın alınamamasıdır.. İmatinib tedavisi alan kronik faz KML hastalarında %25'e varan oranlarda görülebilmektedir (1). Sekonder direnç ise başlangıçta yanıt elde edilmiş olan bir TKI ile yanıt kaybı olması durumudur. İmatinib tedavisi alan kronik faz KML hastalarında %8'e varan oranlarda görülebilmektedir (2). Tedavide direnç saptandığı zaman hastaların ilaç uyumları, kullandığı diğer ilaç ve ilaç dışı ürünler detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hemogram incelemesi, sitogenetik inceleme , bcr abl mutasyon analizi ve kronik/ akselere/blastik faz durum değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi yapılmalıdır. BCR-ABL 1 kinaz mutasyon varlığı değerlendirilmelidir. Olguların yaklaşık %40'ında bu mutasyonlar saptanabilmektedir. Mutasyon durumuna göre uygun tirozin kinaz inhibitör tedavisi başlanması önerilmektedir. İmatinib tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kullanılacak ajanlar ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleridir Hastaların yaklaşık yarısında ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri ile kalıcı bir sitogenetik yanıt elde edilmektedir (3). Daha önce imatinib tedavisine yanıt alınamayan hastalarda tüm ikinci kuşak TKI'lar etkindir. İkinci kuşak TKI ajanları arasında etkilerini doğrudan karşılaştıran bir randomize çalışma yoktur. Dasatinib, nilotinib ve bosutinib; saptanan BCR ABL 1 kinaz mutasyonun varlığına göre seçilmelidir. T315I mutasyonu varlığında kullanılabilir TKI ponatinib'tir. BCR ABL 1 kinaz mutasyon saptanamadığı durumlarda ilacın yan etki profili ve hastanın komorbidite durumuna göre tedavi bireyselleştirilmelidir. İkinci kuşak TKI'lar da da yanıt değerlendirmesi 1. Kuşak TKI'lardaki gibidir.

Dasatinib ; imatinibe kıyasla daha potent bir 2. Kuşak TKI'dır. DASSION çalışmasında dasatinib 100 mg/gün ile imatinib 400 mg/gün karşılaştırılmış. 5 yıllık verilerde dasatinibin erken moleküler yanıt oranları %84, 1 yıllık MMR oranları %46, 5 yıllık kümülatif MMR ye ulaşma oranları %76. MMR 4.5 oranları %42'dir. Bu oranlar imatinib tedavisine göre yüksek, OS ve PSF imatinib tedavisi ile benzerdir. Diğer yapılan çalışmalarda da bulgular benzerdir. (4,5,6). Dasatinibin plöroperikardiyal toksisitesi mevcuttur (7).

Nilotinib ; diğer bir potent 2. kuşak TKI'dır . ENESTnd çalışmasında nilotinib 300 mg günde iki kez ile imatinib 400 mg/gün dozu karşılaştırılmıştır (8). Ve bu çalışmanın 10. Yıl verileri yayınlanmıştır (9). nilotinib tedavisi ile 5 ve 10 yıllık MMR elde etme olasılığı %77 ve %82, MR4.5 elde etme olasılığı %54 ve %64'tür. Nilotinibin ilk basamak dışınsda önerilen dozu günde iki kez 400 mg dır. 10 yıllık izlemde kardiyovasküler yan etki oranı imatinib ile %5 iken, nilotinib ile %20'lere ulaşmaktadır (9).

Bosutinib: diğer bir 2. Kuşak TKI'dır. BFORE çalışmasında bosutinib ve imatinib 400 mg/gün dozlarında karşılaştırılmıştır.Yaklaşık 2 yıllık takiplerde bosutinib ile erken moleküler yanıt oranları %75 ve 1 yıllık MMR oranları %47dir. Bu oranlar imatinibe kıyasla yüksektir. Bosutinibin ikinci basamak kullanımında önerilen dozu 500 mg/gündür. Kontrendike bir durum tanımlanmamıştır (10,11).

BCR-ABL1 T315I mutasyonu varlığında kullanılabilir tedavi ponatinib'tir. Ve hastayı allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu açısından değerlendirmek gerekir. İki veya daha fazla TKI tedavisi ile yanıt elde edilemeyen hastalar için de küratif tedavi AKHN'dir.

Özetle; imatinib refrakter KML hastalarında BCR ABL 1 kinaz mutasyon durumu değerlendirilmeli. BCR ABL 1 kinaz mutasyonu saptanmamış hastalarda ilacın yan etki profili ve hastanın komorbidite durumuna göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Pankreatit, bilirubin yüksekliği, hiperglisemi öyküsü olan hastalarda dasatinib önerilirken, plevral , perikardiyal effüzyon öyküsü olanlarda nilotinib daha ön plana çıkmaktadır. Hem dasatinib hem de nilotinib QT uzamasına neden olmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastalarda QT uzaması olup olmadığını değerlendirmek gerekir. Bosutinibin QT uzaması yaptığına dair veri bulunmamaktadır (12).

KAYNAKLAR

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122:872
2. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103:451.)
3. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 2012; 119:1838
4. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:3898–905.
5. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Soderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol*. 2015;94: 243–50.
6. O'Brien S, Cork L, Bandeira V, Bescoby R, Foroni L, Alaily L, et al. Spirit 2: final 5 year analysis of the UK national cancer research institute randomized study comparing imatinib with dasatinib in patients with newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2018;132:457. (abstract).
7. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333–40.
8. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044–54.).
9. Hughes T, Saglio G, Larson R, Kantarjian H, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: ENESTnd 10-year analysis. *Blood*. 2019;134:2924. (abstract).
10. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:231–7.
11. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Giskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3486–92.)
12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2

TRANSPLANT UYGUN OLMAYAN HASTALARDA MM YÖNETİMİ

Dr. Ayfer Gedük

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fak. Hematoloji B.D

Otolog kök hücre nakline uygun olmayan hasta grubunda tedavi seçimi yaparken hastanın performansı, komorbiditeleri, ilaç yan etkileri, hasta beklentileri ve hastalığın risk durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Performans değerlendirmesi için kullanılabilen pek çok skala olup günümüzde en çok kabul gören IMWG kırılmalılık indeksi ve R-MCI'dır. Tedavi sürecindeki sorular aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1- Tedavinin amacı nedir ?

Hastanın hayat kalitesini koruyup arttırarak en derin yanıtı sağlamaktır.

2- Kaçlı kombinasyonlar ile tedaviye başlanmalı ?

Günümüzde bu hasta popülasyonunda önerilen başlangıç tedavisi proteozom inh/ immünmodulator / streoidler / monoklonal ajanlardan oluşan üçlü/dörtlü kombinasyonlardır.

3- En etkin kombinasyonlar hangileridir ?

Dara-VMP, Dara-RD ve VRD kombinasyonları mevcut klinik çalışmalara göre yanıt derinliği ve sağkalım açısından en etkin kombinasyonlardır.

4- Tedavi süresi ne kadar olmalıdır ?

FIRST çalışmasında sürekli RD tedavisinin RD18 ve MPT'ye üstünlüğünün gösterilmesini baz alan bazı otörler ve ASCO kılavuzu başlangıç tedavisinin progresyona kadar veya tolere edilemeyen toksisiteye kadar devam ettirilmesini önermektedir. Ancak Larocca ve ark. çalışmasında karşıt sonuçlar elde edilmiştir. Yine proteozom inh. temelli faz 3 çalışmaları da sabit süreli olarak dizayn edilmiştir. Mevcut data ile tedavi süresine hastanın klinik özelliklerine göre karar verilmesi önerilebilir.

5- İdame tedavinin yeri nedir ?

MM015 ve Myeloma XI çalışmalarında lenalidomid idamesi ile TOURMALINE-MM4 çalışmasında iksazomib ile progresyonsuz sağkalım avantajı gösterilmiş olup, genel sağkalım avantajı saptanamamıştır. Mevcut data ile tolere edebilen hastalarda idame tedavi önerilmektedir.

6- Yanıt derinliğini arttırmak için tedavi değişikliğine gidilmeli mi ?

Transplant adayı hastalarda MRD pozitifliğinin ve PET pozitifliğinin prognostik önemini ortaya koyan çalışmalar olmakla birlikte bu popülasyonda tedavi değişikliği önerisinde bulunmak için yeterli data yoktur. Yanıt derinliğini arttırmak için tedavi değişikliğine gitme kararı hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurularak, hasta ile birlikte verilmelidir.

Bu hasta grubunda antimyelom tedavi ile birlikte destek tedavide büyük önem taşımaktadır. Myelomun yanı sıra senil ve postmenapozal osteoporozada sahip olan bu hastalara kalsiyum, D vitamini replasmanları yapılmalı ve kreatinin klirensine uygun bifosfonat ya da denosumab tedavisi uygulanmalıdır. Özellikle kırık riski olan bölgeler tespit edilmeli ve cerrahi stabilizasyon veya RT uygulaması ile kırıkların önüne geçilmelidir.

Kaynaklar

- 1- NCCN Guidelines Version 4.2020
- 2- Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline J Clin Oncol. 2019;37(14):1228-1263.
- 3- THD MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU Sürüm 1.03 - Mart 2020
- 4- Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, et al. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. Haematologica. 2019;104(5):1026-1035.

G-CSF KİME, NE ZAMAN?

Dr. Merve YENİHAYAT

Granulosit colony stimulating faktör (GCSF); stromal hücreler, endotel hücreleri, fibroblast ve monositler tarafından üretilir. Reseptörleri myeloblasttan nötrofile olgunlaşacak tüm ara basamak hücrelerinde eksprese edilir. GCSF'ler daha fazla granülosit koloni oluşturan birimin miyeloblastlara proliferasyonunu, miyeloblastlardan promiyelosit, miyelosit, nötrofillere dönüşümünü ve oluşan nötrofillerin periferik kanda sayı, fonksiyonlarını arttırarak etki gösterir (1). GCSF'lerin başlıca kullanım alanı miyelosüpresif tedavi sonrası nötropenik komplikasyonların profilaksisi ve febril nötropeni tedavisidir (2). Afebril nötropeni tedavisinde kullanım endikasyonu olmamakla birlikte febril nötropeni tedavisinde de rutin kullanım endikasyonu yoktur (3). Profilaktif GCSF kullanımı nötropeniyi ve kanıtlanmış enfeksiyon oranlarını azaltmasına rağmen sağkalıma etkisi gösterilememiştir (4). GCSF'nin etki mekanizalarından birisi de kemik iliği ile kök hücre arasındaki bağlantıyı sağlayan SDF1/CXCR4 sinyalizasyonunun kesmesidir. Buna istinaden GCSF'lerin diğer kullanım alanları kök hücre mobilizasyonunu sağlamak ve graft yetmezliğini engellemektir (5). GCSF'lerin yüksek riskli MDS ve AML tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. ALL intensifikasyon tedavisinde önerilirken ALL'nin konsolidasyon tedavisinde ek risk faktörlerine göre karar verilir. Lösemi tedavisinde GCSF kullanımının en önemli etkisi lösemik hücreleri farklılaştırarak, hücreleri S fazına sokup kemoterapinin etkisini arttırmaktır. Ayrıca kronik, konjenital, idiopatik nötropeni tedavisinin en önemli basamağı GCSF kullanmaktır (6).

Kaynaklar

- 1- Tabbara IA, Robinson BE. Hematopoietic growth factors. *Anticancer Res.* 1991;11(1):81-90.
- 2- Weycker D, Bensink M, Lonshteyn A, Doroff R, Chandler D. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010 to 2016: a longitudinal assessment. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1073-1080. doi:10.1080/03007995.2018.1558851.
- 3- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-e93. doi:10.1093/cid/cir073.
- 4- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):400-411. doi:10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010.
- 5- Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF. *Methods Mol Biol.* 2012;904:37-47. doi:10.1007/978-1-61779-943-3_3.
- 6- Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood.* 1993;81(10):2496-2502.

FOLİKÜLER LENFOMA'DA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Dr. Serkan ÜNAL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD

Foliküler lenfoma (FL), lenf dokusu germinal merkezinin proliferasyonu ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %5'i ve non-hodgkin lenfomaların yaklaşık %20-25'ine tekabül eder. Sıklıkla indolent seyir izleyerek tedavi ihtiyacı gereksinimi olmasa da, bazı hastalar tedavi gereksinimi ve diffüz büyük b hücreli lenfomaya transformasyon açısından dikkatle takip edilmelidir. Tanı eksizyonel lenf nodu biyopsi ile konur ve Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılır. Sentroblast sayısına göre histopatolojik olarak üç grade'e ayrılır.

TEDAVİ İHTİYACINI BELİRLEMEK

FL tanısı alan hastalar için tedavi planlama kararı sıklıkla, yüksek veya düşük tümör yükü varlığını tespit etmek için Groupe d - Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterleri ve İngiliz Ulusal Lenfoma Araştırması (BNLI) tarafından oluşturulan kriterlere dayanmaktadır. Günlük klinikte sıklıkla GELF kriterleri kullanılmaktadır. 3 ya da daha fazla nodal bölgenin >3 cm üzerinde tutulumu, splenomegali, b semptomlarının varlığı, 7 cm'den daha büyük nodal ya da ekstra-nodal kitle varlığı, asit ya da plevral effüzyon, lösemik faz ya da sitopeni gelişimi GELF kriterleri olarak sayılabilir.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Düşük tümör yükü ya da evre I-II olan hastalar için temel birkaç yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Gözlem ve yakın takip veya tek ajan rituksimab ile, idame rituksimab kullanımı temel yaklaşımlar olarak sayılabilir. RESORT çalışmasında tek başına rituksimab ya da ritüksimab sonrası idame tedavi uygulanmasının anlamlı bir farkı olmadığı ortaya konmuştur. Yine tek başına radyoterapi, bu hasta grubunda tedavi edici özellik gösterebilir.

Yüksek tümör yükü varlığında (GELF pozitif ya da EVRE III-IV hastalar), sistemik kemoterapi tercih edilmelidir. R-CHOP (rituksimab, siklofosamid, vinkristin, metilprednizolon), R-bendamustin ilk tercih edilecek tedavi protokolleridir. İntensif tedaviye uygun olmayan hastalarda tek başına rituksimab, tek başına siklofosamid ya da tek başına klorambusil tercih edilebilir. Tedaviler radyoterapi ile kombine edilebilir. Tekrarlayan hastalıkta, nüks zamanı önemlidir. İlk 24 ay içinde olan nükslere erken nüks denir. Bu vakalarda daha farklı tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. 6 aydan geç olan nükslerde, rituksimab tedavide tekrar düşünülebilir fakat tedavi yanıtı kötü olacağı düşünülen hastalarda olog kök hücre nakili, bazı hastalarda uzun süreli remisyon sağlamada yardımcı olabilir. Lenalidomid, ibrutinib, obinituzumab ile olan çalışmalar mevcuttur ve relaps vakalarda düşünülebilir. İdealisib, copanlisib, duvelisib gibi bazı yeni ajanlarla da halen çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

FL her ne kadar indolent seyir izlese de, hastaların yakın izlemi ve takibi önemlidir. Tedavi ihtiyacı belirlenen hastaların büyük bir çoğunluğunda mevcut tedavi yaklaşımları ile uzun süreli hastalıksız sağ kalım elde edilebilir. Tekrarlayan hastalığın tespit edilmesi için, tedavi sonrası yakın takip gereklidir ve güncel çalışmalar ile bu hasta grubunda da efektif tedavi imkanı önümüzdeki yıllarda mümkün görünmektedir.

Kaynak : How I manage patients with follicular lymphoma Carla

Casulo, <https://doi.org/10.1111/bjh.16011>

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Dr. Merve Gökçen POLAT

Akılci ilaç kullanımı (AİK); Bir hastalığın önlenmesi, kontrol altına alınması veya tedavi edilmesi amacıyla kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı ,uygun süre ve dozda,doğru uygulama yoluyla yeterli bilgilendirme yapılarak uygun maliyetle kullanılmasına dair ilkeler bütünüdür. AİK’da sorumluluk sahibi taraflar; Hekim ,eczacı, hemşire , hasta ve hasta yakını , düzenleyici otorite , medya sayılabilir. Uygunsuz ilaç kullanım şekilleri ise;Çoklu ilaç kullanımı, ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi, piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranılması, uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması, gereksiz antibiyotik ve vitamin tüketimi, gereksiz enjeksiyon önerilmesi, bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı, ilaç-, ilaç etkileşimleri ve besin ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesidir. Akılci olmayan ilaç kullanımı; mortalite ve morbidite oranında artışa,hastanın tedaviye uyumunun azalmasına ,ilaçların yan etkisinin artmasına , temel ilaçlara bile ulaşılabilirliğinin azalmasına ,ilaçlara direnç gelişmesine , tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü tarafından AİK’nın teşvik edilmesi için ilaç kullanım politikalarını koordine edecek ve bunların etkilerini izleyecek kurumların oluşturulması, eğitim denetim ve karar alma süreçlerinin desteklenmesine yönelik klinik Tanı ve Tedavi rehberlerinden yararlanma, ilk seçenek tedavileri Esas alan temel ilaçlar listesi oluşturma,bölgelerde ve hastanelerde ilaç ve tedavi kurumları kurma, mezuniyet öncesi müfredat programında probleme dayalı farmakoterapi eğitimi vermeyi sağlama, hizmet içi sürekli Tıp eğitimlerin düzenlenmesi, kurumsal çerçevede izleme denetim ve geri bildirim sistemlerinin geliştirilmesi ,ilaçlar konusunda bağımsız bilgi kaynaklarını kullanma ,kamuoyunun ilaçlar hakkında eğitilmesi, etik olmayan mali girişimlerden sakınılması ,uygun ve zorunlu düzenlemeleri hayata geçirme, ilaçların ve personellerin mevcudiyetini güvence altına almaya yönelik yeterli devlet harcamalarının sağlanması önerilmektedir.Türkiye’de sağlık bakanlığınca akılci ilaç kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1992 yılında başlatılmıştır akılci ilaç kullanımına ilişkin çalışmaların derlenmesi toplanması ve ülkenin ihtiyaçlarına önceliklerine ve kaynaklarına uygun stratejik planlar hale getirilmesi için geniş kapsamlı ulusal Politikalar belirlemek ve hayata geçirebilmek amacıyla 2 Ekim 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde akılci ilaç kullanımı Şube Müdürlüğü kurulmuştur Mart 2012 tarihinde Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz Kurumu bünyesinde akılci ilaç kullanımı ilaç tedarik yönetimi ve tanıtım dairesi kurulmuştur. Hastalarda farkındalık oluşturma, tüm sağlık personelini bu amaçla programa dahil etme ve eğitim çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar:

- 1) www.akilciila.gov.tr
- 2) World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the conference of experts. Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva 1987.
- 3) Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. Clinical Medicine 2009; 9:481–485.
- 4) World Health Organization. WHO Policy perspectives on medicines. Promoting rational use of medicines: core components. Geneva, Sep 2002.
- 5) Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy and Planning 1999; 14: 89-102.

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Dr.Volkan KARAKUŞ

Alanya ALKÜ Tıp Fakültesi, Hematoloji BD

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve çeşitli derecelerde organ yetmezliği ile karakterize yıkıcı bir hastalıktır. Tarihsel olarak TTP ölümcül bir prognoza sahiptir. bu durum 1991 yılında terapötik plazma değişiminin (TPD) kullanımı ile değişmiştir. 1998 yılında vWF multimerlerini parçalayan bir proteaz olan ADAMTS-13'ün disfonksiyonunun tanımlanması ve bu enzimin antikor aracılı otoimmün mekanizma ile inhibe edildiğinin gösterilmesi patogenezi anlamak ve B- hücre üzerine uygulanan tedavilerinin önünü açtı.

Klinik ve Tanı

TTP'nin insidansı yılda 2-4/1 000 000, erkek/kadın oranı 2/3, ortalama görülme yaşı 4. dekadır. Hastalığın ortaya çıkışında ani olmasına rağmen prodromal dönemde, yorgunluk, artralji, myalji, ateş, abdominal ve lomber ağrı gibi semptomlar sıklıkla görülür.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni de TTP'nin klinik özellikleri arasındadır ve organ hasarı ile ilişkilidir. Serabral ve sindirim sistemi bulguları en sık görülenlerdir. Renal hasar tipik olarak hafif şiddettedir veya görülmez. Tanı anında yüksek serum troponin düzeyi , yüksek LDH seviyeleri ve ileri yaş mortalite açısından en önemli prediktördür.

Klinik bulgular TTP için spesifik değildir bu nedenle diğer TMA'lar ile karışabilir. 2016'da tanımlanan PLASMIC skorlaması (Trombosit sayısı<30000/mm³ , değişken hemoliz bulgular, aktif kanser olmaması, solid organ veya kök hücre nakli olmaması, MCV<90/fl, INR<1.5, kreatinin<2mg/dl) tanısal olarak yardımcı olmaktadır. 0-4 puan düşük, 5-6 orta 7 yüksek riski göstermektedir.

Otoimmün ciddi ADAMTS-13 eksikliğinin (Aktivite<%10) gösterimesi bazen gösterilemesede TTP tanısında en önemli parametredir.

TTP Tedavisinin Patofizyolojik Temeli

TTP epizotları otoantikor ilişkili ADAMTS-13 bozukluğu ile oluşur. Enzim eksikliği nedeniyle parçalanamayan vWF multimerleri mikrovasküler alanda birikerek trombosit kümeleri oluşturur. Güncel tedavinin temelinde yüksek volümde plazma uygulanarak ADAMTS-13 aktivitesi sağlamak ve buna karşı gelişen antikorları ortamdaki uzaklaştırmak için yapılan plazmaferez oluşturur.

İmmunomodülasyon

Kanıtlar yeterli olmasada TTP'nin otoimmün doğasından dolayı steroid kullanımını gerekli kılmaktadır. Ancak Rituksimab tedavisi TTP hastalarında plazmaferezden sonra ikinci bir kırılma noktası olmuştur. Rituksimab öncelikle konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda kullanılmış ardından yanıt süresini kısalttığı gösterilmiştir. 375mg/m² dozunda haftada 1 veya 2 kez 4 infüzyon olarak uygulanmıştır. Rituksimab ile elde edilen yanıt oranlarının siklosporin ve vincristinden daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Rituksimab alan hastalarda ilk bir

yılda relaps gözlenmedi. En önemli yan etki yönetilebilir enfeksiyonlardı. Rituksimab tedavisi her ne kadar iyi görünsede hala ilk on günde ortaya çıkan ölümleri önleyememektedir.

TPD tek başına TTP'yi %85 tedavi etmektedir. Tedavideki gelişmelere rağmen TDP hala önemini korumaktadır ve sağ kalımda çok az ilerleme olmuştur.

Ölümün iki ana sebebi tanının gecikmesi ve ciddi vakalarda tedavide karşılanmayan ihtiyaçlardır.

Tedavide Gelecek Caplacizumab (ALX-0081) bir nanobodydir. vWF platelet etkileşimini inhibe eder. TITAN ve HERCULES çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü faz 2 ve faz 3 çalışmalarıdır. Standart tedaviye ek olarak Caplacizumab alanlarda trombosit sayılarının normale gelme süresi belirgin bir şekilde daha kısaydı ve iskemik organ hasarını gösteren biyomarkırlar daha hızlı bir şekilde normal seviyelerine geldi. Ayrıca Caplacizumab hastanede yatış süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve TPD seansı sayısını azaltarak hasta bakım yükünü azaltmıştır. Çalışmalarda ayrıca atakları önlemek için TPD sonlandırıldıktan sonra 30 gün daha ilaca devam edildi ancak Caplacizumab devam eden immün yanıtı hedeflemediğinden ilaç kesildikten sonra ataklar gözlemlendi. Relaps görülen hastalar ciddi persistan ADAMTS-13 eksikliği olanlardı. Bu bulgular iki yeni yaklaşımı ortaya çıkardı. Birincisi B hücre depleasyonu tedavileri ve steroidler mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. İkincisi ise mikrotrombüs ve organ hasarını erken dönemde önlemede Caplacizumab'ın potansiyel etkisini kullanmayı önermektedir.

Recombinant ADAMTS-13, 53 saatlik yarılanma ömrü ile güvenilir ve iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. Ciddi yan etki bildirilmemiştir ve anti-rADAMTS-13 antikorları geliştiği gösterilmemiştir. rADAMTS-13 sadece konjenital değil otoimmün TTP'de de gelecekte önemli olacaktır. rADAMTS-13 immünomodülatuar tedaviler ve Caplacizumab ile birlikte anti-ADAMTS-13 antikorları doyurarak ve vWF multimerlerini parçalayarak TPD tedavi sayısını ve hastanede kalış süresini azaltır. Anti-ADAMTS-13 antikorların doyurulma ihtiyacı nedeniyle otoimmün TTP hastalarında kullanılması gereken rADAMTS-13 miktarı daha fazladır.

Relapsların Önlenmesi

TTP'li hastaların %40'ında bir veya daha fazla relaps görülür. Persistan ADAMTS-13 eksikliği klinik relapslarla ilişkilidir. bir diğer neden ise antikorun tekrar oluşmasıdır. Genç hastalarda relaps riski daha fazladır. Rituksimab relaps riskini azaltan en önemli ilaçtır. 3 ayda bir ADAMTS-13 düzeyi ölçülmeli eğer 3 yıl boyunca >%50 saptanırsa ölçümler 2 yıl boyunca yılda iki kez ardından 3 yıl boyunca yılda bir kez ölçülerek sonlandırılır. ADAMTS-13 düzeyi <%10 olursa tek doz 375mg/m² Rituksimab uygulanır. %80 hastada 4-6 haftada enzim düzeyleri normal seviyelere gelir. Ancak yanıt veren hastaların %50'si bir yıl içinde tekrar düşme gösterir. Bu da daha fazla Rituksimab uygulamalarını gerektirir. %10-15 hasta Rituksimab yanıtsızdır veya zamanla yanıt kaybı gösterir. Bu hastalarda 4-6 haftada bir 4 kez lenfoma benzeri tedaviler veya Bortezomib kullanılabilir.

Splenektomi, kabul edilebilir bir güvenlik profili ile relapsı azaltarak alternatif bir tedavi oluşturur. Splenektominin etkinliğinin Rituksimab ile karşılaştırılmalı çalışması yoktur.

TTP Yönetiminde Cevaplanmamış Sorular

1. Tanı algoritmaları, trombosit sayısı ve serum kreatinin düzeyi gibi kolay ulaşılan testler, ADAMTS-13 aktivite sonucunu beklerken tedaviye başlamada yeterli göstergeler midir?
2. Rituksimab TPD ve siteroidlere standart olarak eklenirken Caplacizumab'ın da bunlara eklenmesi gerekli midir?
3. Klinik remisyonda ciddi immün ilişkili ADAMTS-13 eksikliği olan hastalarda preemtif tedavi önerilmeli midir?
4. rADAMTS-13 iTTP hastalarında bir seçenek midir?
5. ADAMTS-13 antikorlarının kaynağı uzun süre yaşayan plazma hücreleri midir? Bortezomib ve Daratumumab daha önemli tedavi seçenekleri haline gelebilir mi?
6. N-asetil sistein'in vWF multimerlerini azalttığı hayvan çalışmalarında gösterilsede iTTP hastalarında etkili olduğu yönündeki çalışmalar çelişkilidir, bu açıdan bakıldığında profilaksidede bir seçenektir mi?