

VII. B A T I
K A R A D E N İ Z
H E M A T O L O J İ
G Ü N L E R İ

e-KONGRE

www.batikaradenizhematolojigunleri.org

29.30 MAYIS
2021

KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI

İÇİNDEKİLER

KLL İlk Basamak Tedavisinde Kısa Süreli / Sürekli Tedavi Seçeneklerinin Klinikte Uygulaması	
Cenk Sunu.....	4
Lenfoproliferatif Hastalıklarda Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Yönetimi	
Meral Mengüç.....	5
Relaps/Refrakter Mantle Cell Lenfoma Tedavisi	
Serkan Ünal.....	6
Kronik Faz Kronik Myeloid Lösemi’de İlk Tanıda 1. Ve 2.Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri Kullanım İlkeleri	
Birsen Sahip.....	7
Yeni Tanı ve RR Multipl Miyelomda Anti-CD38 Bazlı Tedavilerin Avantajları	
Birgül Öneç.....	9
MM Tedavisinde Oral Tedavi İle Hasta Yönetimi Olası Mı?	
Ayfer Gedük.....	11
Yüksek Riskli MDS Tedavisinde Klasik Ve Güncel Yaklaşımlar	
Hayrunnisa Albayrak.....	13
Demir Birikimi ve Şelasyon Tedavisi	
Fatih Kurnaz.....	16
Akılcı İlaç Kullanımı	
Haşim Atakan Erol.....	17
Agresif T Hücreli Lenfoma Tedavi Stratejileri	
Aysun Gönderen.....	18
Foliküler Lenfomada Sıralı Tedavi Uygulamaları Nasıl Yapılmalı?	
Emel Merve Yenihayat.....	21
Transforme Lenfoma: Nasıl Yönetelim?	
Elif Birtaş Ateşoğlu.....	23
Fit Olmayan Agresif Lenfoma Yönetimi;Radyoterapi Kime Ve Ne Zaman	
Didem Karaçetin.....	24
Hodgkin Lenfomada Relaps Olursa Nasıl Yönetelim?	
Şebnem İzmir Güner.....	25
Ph Pozitif Erişkin/Adölesan ve Genç Erişkin (Adolescents and Young Adults =AYA) ALL Yönetimi	
Esra Terzi Demirsoy.....	27

Olgularla <i>FLT3</i> Mutasyonlu AML'de Tedavi	
Mustafa Köroğlu	29
AML'de İdame Tedavisi Yapılmalı Mı? Neden?	
Kemal Aygün	31
MDS/MPN Sendromları ve Erken Dönem Myelofibrozis	
Yasin Kalpakçı	32
MPH: Çok Fazla Değişik Hücre & Tedavi Seçenekleri Az? Optimal Tedavi Nasıl Yapılmalı?	
Sinan Mersin	34
Relaps Refrakter ITP'de Şimdiki ve Güncel Yaklaşımların Değerlendirilmesi	
Ceyda Aslan	37
Gebelikte Trombofilik Yönetimi	
M. Gökçen POLAT	39
Hematolojide İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Yönetimi ve İdame Tedavisi	
Nevin Alayvaz Aslan.....	40
Hemofilide Gelecek Tedaviler	
Filiz Yavaşoğlu	41

KLL İlk Basamak Tedavisinde Kısa Süreli / Sürekli Tedavi Seçeneklerinin Klinikte Uygulaması

Dr. Cenk Sunu

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD

Kronik lenfositik lösemi (KLL), hematolojik neoplazmların yaklaşık % 11'ini oluşturan en yaygın lenfoid kanserlerden biridir. Pürin nükleozid analoguna veya alkilleyici bazlı kemoterapiye anti-CD20 monoklonal antikorların eklenmesi ile KLL'li hastalar arasında progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. Fludarabin-siklofosamid-rituximab (FCR) kombinasyonu, organ fonksiyonu ve yan etki riskleri göz önünde bulundurularak tedavi için uygun olan <70 yaş KLL hastaları için standart birinci basamak tedavi olarak etkili görünmektedir. Ancak FCR tedavisi etkili olmasına rağmen, ciddi miyelosupresyon, miyelodisplazi, T hücre immünosupresyonuna bağlı fırsatçı enfeksiyonlar dahil önemli toksik etkilerle ilişkilidir. İbrutinibin başlangıçta relaps/refrakter KLL hastalarında kalıcı etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Daha önce tedavi edilmemiş progresif KLL'li ve agresif tedavi alamayacak kadar zayıf hastaları içeren faz 3 çalışmalarında (Resonate-2), ibrutinib klorambusil ile karşılaştırıldığında progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı göstermiştir. İbrutinib ve rituksimab, önceden tedavi edilmemiş KLL hastaları için FCR'ye kıyasla üstün PFS ve OS sağlar. Ortalama 48 aylık takip süresiyle, IR hastalarının %73'ü tedaviye devam etmektedir. İbrutinib ile tedavi edilen hastaların sadece %7'si tedavi sırasında ilerleme kaydetmiştir. PD'den veya ölümden önce ibrutinibi bırakan hastalar, son ibrutinib dozundan sonra ortalama 23 ay boyunca ilerleme göstermemiştir.

Sitogenetik/moleküler anormalliklerle karakterize yüksek riskli (HR) KLL hastaları kötü prognozla ilişkilidir. Küçük moleküler inhibitör (SMI) tedavileri, klinik araştırma ortamında CIT ile karşılaştırıldığında HR KLL'li hastalarda tekrar tekrar daha iyi sonuçlar ortaya koysa da, CIT kullanımı gerçek dünya uygulamasında yaygın olmaya devam etmektedir. Birinci basamak tedaviye dayalı olarak HR ve HR olmayan KLL hastalarında klinik sonuçlara dair sınırlı kanıt vardır. Bir çalışmada, birinci basamak tedavisi olarak ibrutinib (IBR) veya CIT alan KLL hastalarında tedavi modellerini ve sonraki tedaviye kadar geçen süreyi (TTNT) açıklanmaktadır. Bu çalışma, birinci basamak IBR ile CIT'de HR KLL hastalarında klinik sonuçları karşılaştıran bugüne kadarki en büyük gerçek dünya çalışmasıdır. Tek ajanlı IBR ile tedavi edilen HR KLL hastaları, benzer demografik ve klinik özelliklere rağmen, CIT ile tedavi edilenlere göre önemli ölçüde daha uzun TTNT'ye sahipti. Bu çalışmasında ayrıca IBR tedavisinin risk durumundan bağımsız olarak sürekli klinik fayda sağladığını ve IBR'nin birinci basamak kullanımını desteklediğini, IBR sonrası bir sonraki tedavi basamağına ihtiyaç duyanlar arasında venetoclax (VEN)'in en yaygın ikinci basamak ajanı olduğunu göstermiştir. Son olarak, bu çalışma, klinik tedavi kılavuzlarıyla uyumlu olarak, CIT tedavisinden önce sitogenetik/moleküler test yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. İlluminate çalışmasında 4 yıla kadar takip ile, uzun süreli PFS faydası KLL/SLL hastalarında birinci basamak ibrutinib-obinutuzumab ile gözlenmiştir; daha da önemlisi, yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda benzer fayda gözlemlenmiştir.

Tedavinin etkinliğini artırmak, yüksek oranda MRD negatif remisyon için yeni tedavi kombinasyonlarının yeteneklerini keşfetmeliyiz.

Lenfoproliferatif Hastalıklarda Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Yönetimi

Meral Mengüç

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bruton tirozin kinazlar (BTK) ilk olarak 1952 de tanımlanan X'e bağlı agamaglobulinemide eksikliği gösterilen XLA geni tarafından kodlanan non-reseptör tirozin kinazlardır. Tec tirozin kinaz ailesine üye olan BTK antijen uyarısına yanıt olarak B hücre reseptörü (BCR) sinyalizasyonu ,CD40 ,Toll-like R ,Fc R ,kemokin R stimülasyonu ,sinyalizasyon ve overekspresyonun modülasyonu ,hücre proliferasyonu, survival, diferensiasyonu,motilite , anjiogenez, sitokin üretimi ve antijen prezentasyonu gibi fonksiyonlara sahiptir.Başta B hücre fonksiyonu olmak üzere birçok sinyalizasyon yolağını etkileyen BTK'ların inhibitörleri malign ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere bir çok hastalıkta merakla araştırılmaktadır.

B hücreli lenfomalar tüm lenfoma tiplerinin yaklaşık %80 'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle BTK inhibitörleri başta kronik lenfosittik lösemi (KLL) olmak üzere birçok hematolojik malign ve non –malign durumda kemoterapisiz tedavi seçeneği oluşturmak üzere geliştirilmiştir.Ibrutinib,akalibrutinib,zanibrutinib,tirabrutinib , orelabrutinib irreversible BTK inhibitörüken Vecabrutinib başta olmak üzere reversible BTKinhibitörleriyle ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

1.jenerasyon BTK inhibitörü olan İbrutinib oral kovalent bağlanma gösteren bir ilaçtır.İlk olarak 2013 yılında relaps /refrakter mantle hücreli lenfomada kullanım onayı alan ilaç 2014'te relaps/refrakter KLL'de ,2015'te Waldenstrom Makroglobulinemisinde ,2016'da KLL/SLL 1. Basamak tedavisinde , 2017'de başlangıç tedaviye yanıt vermeyen kronik graft versus host hastalığı ve marjinal zon lenfomada kullanım onayları almıştır.

Malign hematolojik hastalıklarda belirgin etkinliği olan ilacın başta cilt döküntüsü olmak üzere atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve kanama riskinde artış gibi yan etkileri bulunmaktadır.Kanama olaylarının çoğu düşük grade düzeyinde olsa da hastaların %5 ve daha fazlasında grade 3 ve 4 kanama bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1-Munot PN, Mirgh S, Mehra N, Bagal BP. Ibrutinib: A narrative drug review. Cancer Res Stat Treat 2020;3:767-84.
- 2-Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ (2019) Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 14(2): e0211228.
- 3-Estupiñán HY, Berglöf A, Zain R and Smith CIE (2021) Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Front. Cell Dev. Biol. 9:630942
- 4-Gu D. ,Tang H., Wu J., Li J., Miao Y. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies . J Hematol Oncol (2021) 14:40
- 5-Lipsky A. , Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors . Hematology 2020 | ASH Education Program
- 6-Lasica, M., Tam, C.S. Management of Ibrutinib Toxicities: a Practical Guide. Curr Hematol Malig Rep 15, 177–186 (2020).

Relaps/Refrakter Mantle Cell Lenfoma Tedavisi

Dr.Serkan Ünal

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Görülme sıklığı 1-2/200.000 olan nadir ve agresif bir B hücreli lenfoid neoplazidir. Ekstranodal tutulum sıklıkla karşılaşılır ve başta kemik iliği, gastrointestinal sistem ve walderheyer halkası etkilenir. İlk sıra tedaviye refrakterlik ya da relaps durumlarında tedavi güçlükler barındırır ve çok sayıda yeni bruton kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesine rağmen sonuçlar henüz yüz güldürücü değildir. Relaps / refrakter hastalarda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, mevcut veriler otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonunun, indüksiyon kemoterapisini takiben ilk tam veya kısmi remisyonadaki hastalarda özellikle yararlı bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle relaps hastaların büyük bir çoğunluğu otolog kök hücre nakli gerçekleştirilmiş hastalar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Allojenik kök hücre nakli, relaps refrakter vakalarda tek küratif yaklaşımdır ama kemo-sensitif vakalarda intensif kemoterapi yaklaşımları tercih edilebilir. Ayrıca bortezomib, lenalidomid, temsirolimus ve ibrutinib yeni bir terapötik dönem başlatmıştır. Bu yeni moleküllerin uygun kullanımını değerlendirmek için daha fazla randomize çalışma yapılmalıdır. Relaps / refrakter MCL için onaylanmış olan Ibrutinib, Th2 aktivasyonunu ve dolayısıyla otoantikör üretimini inhibe eden immünomodülatör bir ilaçtır. Tek başına veya venetoklaks ile kombine kullanımının, geleneksel kemoterapi yöntemlerine göre etkinlik, yan etki profili, hastalısız sağ kalım ve total sağ kalım açısından başarılı sonuçlarını vurgulayan çalışmalar mevcuttur.

Bortezomib (%4-%8 CR ile ORR%25-50), temsirolimus (ORR%22), lenalidomid (ORR%28 tek ajan ve%57 rituksimab) gibi diğer ajanlar veya bunların rituximab ile kombinasyonları orta düzeyde yanıt oranları ile karşımıza çıkmaktadır ve tek ajan obinutuzumab (ORR%30) ve idelalisib (%5 CR ile ORR%40) diğer tedavi yaklaşımları olarak sayılabilir.

Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, Zanubrutinib, Vecabrutinib (SNS-062), ARQ-531 gibi halen çalışmaları devam eden fakat günlük pratikte henüz kendisine yer bulamamış ajanlar ile gelecek yıllarda R/R MCL tedavisinde daha başarılı sonuçlardan bahsetmek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. ANNUAL CLINICAL UPDATES IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management Preetesh Jain , Michael Wang
2. Cassaday, R.D., et al., Specific features identify patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma benefitting from autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2013.

Kronik Faz Kronik Myeloid Lösemi'de İlk Tanıda 1. Ve 2.Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri Kullanım İlkeleri

Dr.Birsen Sahip

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Kronik myeloid lösemi(KML) ya da Kronik granülositik lösemi ilk kez 1845 yılında, John Hughes Bennet tarafından "dalakta ve karaciğerde büyüme, kanda artmış iltihap sonucunda ölüm ile sonuçlanan bir hastalık" olarak tanımlanmıştır. Primitif pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, çevre kanında olgun miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı (bazofili ile birlikte) ve splenomegali ile karakterizedir. Akut lösemide var olan patolojik tablonun aksine, lösemi hücreleri farklılaşma yeteneklerini kaybetmemişlerdir. Erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. İnsidansı herhangi bir coğrafi veya etnik farklılık olmadan 10 ile 15 olgu/10⁶/yıl arasında değişmektedir. Tanıda ortanca yaş Avrupa'da 60 ile 65 arasında değişmektedir, ancak daha genç nüfusa sahip ülkelerde daha erken yaşlarda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (E/K:2/1,2) görülmektedir. 1960 yılında Philadelphia (Ph) kromozomunun KML hastalarında gösterilmesiyle insanlarda spesifik bir kromozom anomalisi ile ilişkisi tespit edilen ilk hastalık olmuştur. Ph kromozomu resiprokal bir translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozomda yer alan ABL1 (Abelson) proto-onkogeni 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.

KML klinikopatolojik seyri; kronik faz (%85), akselere faz (%10), blastik faz (%5) olarak adlandırılır. KML tedavisinde başlangıçta hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen sitotoksik tedaviler (başlıca hidroküüre ve busulfan),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. Tedavi seçenekleri arasında tirozin kinaz inhibitörleri;1.kuşak (imatinib),2.kuşak (dasatinib, nilotinib, bosutinib, radotinib-Güney Kore'de onay almıştır, flumatinib-Çin'de kullanılan), 3.kuşak (ponatinib),bir protein sentez inhibitörü (omacetaxime) ve allojenik kök hücre nakli yer almaktadır.Kronik Faz-KML'de tedavide hedeflerimiz klinik remisyon elde etmek,uzun süreli hastalık kontrolünü sağlamak,tedaviye bağlı toksisiteyi azaltarak hastanın yaşam kalitesini artırmak, akselere faz veya blastik faza ilerlemesini önlemek uzun vadeli hastalık yönetim hedefimiz ise sürekli ve derin moleküler remisyon elde eden hastalarda, tedavisiz remisyon (TFR= treatment-free remission) için tedavinin kesilebilirliğinin denenmesidir. KML risk skoru, puanlama sistemlerinden birini kullanarak tedaviye başlanmadan önce hesaplanmalıdır. Sokal, Hasford ve ELTS hastaları düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç risk grubuna, EUTOS ise düşük ve yüksek risk gruplarına dahil eder. Gebelikte teşhis edilen KML hariç, KF-KML'li tüm hastaların 1.basamak tedavisi için ;diğer tedavilere kıyasla üstün tedavi sonuçları ve daha az toksisite nedeniyle bcr-ABL1 tirozin kinaz inhibitörü (TKI) önerilmektedir. Şu anda, FDA ve EMA tarafından birinci basamak tedavi için dört TKI onaylanmıştır; imatinib, nilotinib, dasatinib ve bosutinib. KF-KML'de başlangıç tedavisinde TKI seçiminde KML risk puanına ve tedavisiz remisyon elde etme hedefine (örneğin 2 kuşak TKI ile elde edilen daha hızlı

e-KONGRE

moleküler yanıtın istendiği çocuk sahibi olmak isteyen kadınlar) göre belirlenmelidir. Beraberinde hastanın yaşı, ilacın yan etki profili, eşlik eden hastalıklar, ulaşılabilirlik, kullanılabilirlik, maliyet, hasta tercihi de değerlendirilmelidir. KML'li hastaların çoğu yaşamlarının geri kalanında bir TKI tedavisi alacağından, tedaviye bağlı gelişecek hem kısa hem de uzun süreli toksisitelerin etkili bir şekilde yönetilmesi gerekir. Aritmi, koroner arter hastalığı veya hiperglisemi hastaları için imatinib, bosutinib veya dasatinib'i öncelikli tercih ediyoruz. Pankreatit öyküsü olan hastalar için ise nilotinib ve bosutinib'den kaçınmaya çalışıyoruz. Akciğer hastalığı öyküsü olan veya plevral efüzyon riski olan hastalar için imatinib, nilotinib veya bosutinib'i tercih ediyoruz. TKI ile ilişkili yan etkiler genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkar. Çoğunlukla hafif-orta şiddettedir (yani, sınıf ≤ 2). Kendiliğinden geçebileceği gibi, doz ayarlamaları ile kontrol edilebilir. Yan etkilerin semptomatik yönetimi, toksisiteyi şiddetlendirebilecek ilaçlardan kaçınma ve TKI doz ayarlaması veya tedaviye kısa süreli ara verilmesi ile kontrol edilebilir. Bununla birlikte, subterapötik bir dozun uygulanmasını önlemek için moleküler yanıtın dikkatli bir şekilde izlenmelidir. TKI tedavisinde uzun süreli kesintilerden kaçınılmalıdır çünkü hastalık sonuçlarını etkileyebilir.

KML artık birkaç yıl içinde ölümcül olabilen bir hastalık değildir. Aksine, yaşa bağlı komorbiditeleri olan kronik bir duruma evrilmiştir. Bu nedenle löseminin kendisi artık birincil morbidite ve mortalite nedeni değildir.

Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966.
2. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31:2398.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:917.
4. Saglio G, Jabbour E. First-line therapy for chronic phase CML: selecting the optimal BCR-ABL1-targeted TKI. *Leuk Lymphoma* 2018; 59:1523.
5. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:2138.
6. Jain P, Kantarjian H, Boddur PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv* 2019; 3:851.
7. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116:377.

Yeni Tanı ve RR Multipl Miyelomda Anti-CD38 Bazlı Tedavilerin Avantajları

Doç. Dr. Birgül Öneç
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD.

Monoklonal antikorlar (MoAb) Multipl miyelom (MM) tedavisinde proteazom inhibitörleri (PI) ve immunmodülatör ajanların (İMD) ardından, tedavi algoritmalarını değiştiren ve sağ kalımı uzatan en önemli tedavi modalitesi olarak kullanıma girmiştir. Miyelom hücresi çok sayıda potansiyel hedef taşımaktadır ancak CD38 klinik çalışmaların en yoğun olduğu hedefler arasındadır. Tüm antiCD38 antikorlar Fc ilişkili mekanizmalarla, hem tümör hücresi üzerine direkt Ab ve kompleman aracılı sitotoksite, hem de antikor aracılı selüler fagositoz üzerinden etki eder. Bunun yanında diğer CD38+ immunsupresif hücrelerin depresyonu ve T hücreler üzerinden immunmodülatör etkileri de vardır. İnsan IgG1k MoAb olan daratumumab en güçlü kompleman bağımlı sitotoksite ve antikor bağımlı selüler fagositoz etkisine sahipken, kimerik IgG1k olan isatuksimab direkt proapoptotik etkiye sahiptir ve CD38 enzimatik fonksiyonunu değiştirebilme kapasitesi vardır.

Daratumumab (D) klinik kullanımımıza 2015 yılında çoklu tedavi almış relaps-refrakter (RR) hastalarda yapılmış Faz II monoterapi çalışması (SIRIUS,) ve destekleyici Faz I/II çalışma (GEN501) ile girmiştir. Bunun ardından kombinasyonlarla değerlendirildiği randomize Faz III CASTOR (Dvd vs Vd) ve POLLUX (DRd vs Rd) çalışmaları gelmiştir. Her iki çalışmada da primer sonlanım olan progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı gösterilmiştir. Bunun yanında en dikkat çeken avantajı median 1 ay gibi kısa bir sürede ve derin (CASTOR'da \geq çok iyi kısmi yanıt [VGPR] %63 vs %29 iken POLLUX'da %81 vs %49, MRD negatifliği oranları kontrol gruplarına göre sırasıyla 7 kat ve 4 kat fazla) yanıtlar elde edilmiş olması ve yanıtların PI ve İMD refrakterliğinden bağımsız, altgruplarda tutarlı olmasıdır. Her iki çalışmada en sık görülen advers olaylar nötropeni, trombositopeni ve anemi olarak bildirilmiş ve kontrol gruplarıyla benzer bulunmuş ancak infüzyon ilişkili reaksiyonlar (IRR) hastaların %45-48'inde görülmüştür. Çoğunluğu grade 1-2 (CASTOR'da %9 gr 3, gr 4 yok, POLLUX'da %5 gr 3, gr 4 yok) olan IRR genellikle ilk infüzyonda görülmüştür ve bu nedenle tedavi bırakma çok nadirdir. RRMM'da takip eden kombinasyon çalışmaları EQUULEUS (DPd), APOLLO (DPd vs Pd) ve CANDOR (DKd vs Kd) benzer avantajları göstermiş ve bu kombinasyonlarda kullanımları onaylanmıştır. Yeni tanı MM hastalarında kullanımı ise 2018 yılında yapılan ALCYONE (D-VMP vs VMP) ve MAIA (D-Rd vs Rd) çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Yeni tanı, transplanta uygun olmayan MM hastalarında yine derin, kalıcı yanıtlar ve PFS avantajı sağladığı bildirilmiş, uzun dönem takipde MRD yanıtının sürekli olduğu ve PFS avantajını getirdiği ortaya konmuştur. 2020 yılı verilerinde muhtemelen progresyona kadar devam eden daratumumab uygulaması ile ilişkili olarak, D-VMP tedavisi ile \geq CR ve MRD negatifliği sağlanmış hastalarda VMP grubunda aynı duruma ulaşan hastalara göre PFS avantajı olduğu da gösterilmiştir. Bu hasta grubu içinde yüksek sitogenetik riskli hastalarda daratumumablı kolda MRD negatifliği oranının 10 kata kadar arttığı bildirilmektedir. Yine her iki çalışma median 73-75 yaş olan hasta grubunda daratumumabın iyi tolere edildiğini göstermiştir. Transplantasyona uygun yeni tanı hastalarda da CASSIOPEIA (D-VTd vs VTD) ve GRIFFIN (D-VRd vs VRd) çalışmaları ile, transplanta ulaşma ve engraftmanda problem olmaksızın derin yanıt avantajı gösterilmiştir. İdame Daratumumab kullanımının da zamanla yanıtların derinleşmesini sağladığı anlaşılmakla beraber PFS ve OS sonuçları henüz yeterli değildir.

e-KONGRE

Subkutan formülasyon kullanımına dair ilk çalışmalar özellikle IRR azalması avantajını getirmektedir ve ilk çalışmalarda benzer etkinliği düşündürmektedir ancak çeşitli kombinasyonlarda kullanımının karşılaştırmalı sonuçları etkinlik açısından henüz oldunlaşmamıştır.

Isatuksimab (Isa), daratumab'a benzer mekanizmalarla etki eden bir kimerik anti-CD38 MoAb'dur ancak MM hücrelerinde çapraz bağlanmaya ihtiyaç duymadan direkt apoptoza da yol açabilmektedir. Bu mekanizmanın bir avantaj sağlayıp sağlamadığı henüz netleşmemiştir. Isatuksimabın etkinliği ilk olarak bir Faz II çalışma ile RRMM'da monoterapi olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada ORR %24-29, ilk yanıt kadar geçen süre med. 4 hafta, median yanıt sürekliliği 25 hafta bulunmuştur, IRR'lar çoğunlukla Gr1-2 olmak üzere %51 hastada, çoğunlukla ilk infüzyonda görülmüştür ve bu nedenle tedaviyi bırakma çok nadir yaşanmıştır. Isa-Kd, Isa-Rd ve Isa-Pd kombinasyonlarının öncül çalışmalarının iyi yanıtları (ORR %52-56) ardından FazIII çalışması ICARIA'nın (Isa-Pd vs Pd) yolunu açmıştır. Isa eklenmesi ile yanıt oranlarının iyileşmesi yanında derin yanıtlar ve PFS avantajı da gösterilmiştir.

Sonuç olarak, geliştirilmekte olan CAR-T hücreler gibi başka modaliteler de olmakla birlikte anti-CD38 tedavilerin klinik kanıtları başta daratumumab ve kısmen de isatuksimab çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalar tutarlı olarak göstermiştir ki standart tedavilere anti-CD38 MoAb eklenmesi ile hem yanıt olasılığı artırılmakta hem de hızlı bir şekilde derin ve uzun süreli yanıtlar alınabilmektedir. Bu derin yanıtlar çalışmaların çoğunda progresyonsuz sağkalımın uzaması şeklinde de yansımıştır ancak genel olarak toplam sağkalımı değerlendirmek için yeterli takip henüz yapılamamıştır. Özellikle 75 yaş üstü hastalar, yüksek sitogenetik riskli hastalar ve PI ve /veya IMiD direnci olan hastalar gibi alt gruplarda da bu sonuçların tutarlı olması, yanıt bir ay gibi kısa sürede ulaşılması klinik kullanımda avantaj haline gelmiştir. İnfüzyon reaksiyonları sık olmakla birlikte genellikle ilk infüzyon sırasında ve gr 1-2 düzeyinde yaşandığından yönetilebilir bir yan etki olmuştur. Yeni subkutan formülasyonda uygulama ilişkili yan etki sıklığı çok azalmıştır ancak etkinlikle ilgili kanıtların olgunlaşmasına ihtiyaç vardır.

MM Tedavisinde Oral Tedavi İle Hasta Yönetimi Olası Mı?**Dr. Ayfer Gedük****Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fak. Hematoloji B.D**

Sürekli tedavilerin MM tedavisinde rutin günlük pratiğe girmesi ile birlikte oral ajanlar hekim ve hastalara ciddi kullanım kolaylığı sağlamıştır. Covid-19 pandemisi sonrası hastaların hastane maruziyetinin minimuma indirilme çabası oral ajanların MM tedavisindeki payını daha da arttırmıştır. Günümüzde kullanımda olan oral ajanlara bakacak olursak;

- Alkilleyiciler: melfalan, siklofosfamid
- Proteozom inhibitörleri: iksazomib
- İmmünmodulatorlar: talidomid, lenalidomid, pomalidomid
- Histon deasetilaz inhibitörleri: panobinostat
- Eksportin 1 inhibitörleri: selineksör
- Bcl-2 inhibitörleri: venetoklaks
- Steroidler

olarak sıralanabilir.

Yeni tanı almış OKHN'ye uygun hasta popülasyonunda önerilen kombinasyon tedavilerine bakacak olursak iksazomib/lenalidomid/deksametazon (IRD), lenalidomid/siklofosfamid/deksametazon (RCD) ve iksazomib/siklofosfamid/deksametazon (ICD) kombinasyonlarının kendilerine yer bulduğunu görmekteyiz. IRD kombinasyonunun faz I/II çalışmasında medyan 35.4 aylık PFS sağladığı ortaya konmuştur. Bu değer benzer kohortta yapılmış Endurance çalışmasının sonuçlarına benzerdir. Ancak bu etkinliğin Faz III çalışmalarında desteklenmesi gerekmektedir.

Yeni tanı almış OKHN'ye uygun olmayan hasta popülasyonunda sürekli lenalidomid/deksametazon (RD) tedavisinin etkinliği FIRST çalışmasında gösterilmiştir. Ancak RD kombinasyonuna alkilleyici ajan eklenmesi tedavi yanıtında belirgin bir artış sağlamamıştır. Tourmaline-MM2 çalışmasında RD kombinasyonuna iksazomib eklenmesinin yanıt derinliğini arttırdığı ancak PFS üzerinde anlamlı bir uzama sağlamadığı gösterilmiştir.

Relaps/refrakter MM hasta grubunda birçok oral tedavi seçeneği mevcuttur. IRD kombinasyonunun PFS'te %35'lik iyileşme sağladığı ve yanıt derinliğini arttırdığı Tourmaline-MM1 çalışmasında gösterilmiştir. Yine iksazomib/pomalidomid/deksametazon kombinasyonunun değerlendirildiği faz I/II çalışmalarda umut vaat edici sonuçlara ulaşılmıştır. Hovon grubunun yaptığı faz I/II çalışmada medyan 3 dizi tedavi almış hasta grubunda RCD rejimi %67 yanıt oranı ve 12.1 aylık PFS sergilemiştir. Yine siklofosfamidin pomalidomid/deksametazon kombinasyonuna eklenmesi hem yanıt derinliğinde hem de PFS'te anlamlı iyileşme sağlamıştır. ICD kombinasyonunun değerlendirildiği bir faz II çalışmada ise 65 yaş üstü hasta grubunda daha iyi PFS oranları elde edilmiştir. Panobinostat/lenalidomid

kombinasyonun umut verici sonuçlarına karşın FDA onayı sadece bortezomib ile kombinasyonu için mevcuttur. Selineksörün gerek deksametazon, gerek pomalidomid deksametazon kombinasyonları ağır tedavi görmüş, geç relapslı hastalarda etkinlik sağlamıştır. Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaksın ise Bellini çalışmasında enfeksiyon nedeni artmış ölüm sıklığı beraber olduğunun görülmesi üzerine pek çok kombinasyon çalışması geri çekilmiştir.

Oral kombinasyonlar seçilmiş kişilerde uygun koşullarda başarı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. NCCN Guidelines Version 7.2021
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

Yüksek Riskli MDS Tedavisinde Klasik Ve Güncel Yaklaşımlar

Hayrunnisa Albayrak

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Myelodisplastik sendrom (MDS), bir veya daha fazla seri çekirdekli hücrede ortaya çıkan morfolojik displazi, inefektif hematopoez, periferik kan sayımında bir veya daha fazla seride oraya çıkan sitopeni ve artmış akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskini barındıran, hematopoetik kök hücrelerinden meydana gelen klonal bir neoplazmdir. Karakteristik ve tekrarlayan genetik anomaliler barındıran MDS genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. Genel toplumda görülme sıklığı 100.000 kişide 5'tir. Yaşla birlikte insidansında artış olur ve yaklaşık olarak 50 yaş altında 100.000 kişide 0.5 iken, 80 yaş ve üzerinde 89 olduğu tahmin edilmektedir. Olguların çoğu kemik iliği yetersizliği ve buna bağlı gelişen bir veya daha fazla sitopeni kaynaklı ortaya çıkan klinik semptomlar ile başvururlar. Başka bir nedene bağlanamayan bir veya daha fazla sitopeni ve en az bir seri çekirdekli hücrede % 10'un üzerinde morfolojik displazinin varlığı ile birlikte kemik iliğinde %20'den az blast bulunması ve/veya karakteristik sitogenetik veya moleküler bulguların eşlik etmesi durumunda MDS tanısı konulur.

Kemik iliği blast yüzdesi, karyotip ve sitopeni bulgularının kullanıldığı uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS) ve bunun revize formu olan R-IPSS'ye göre MDS olgularının risk hesaplaması yapılmalıdır. IPSS'ye göre orta-2 ($\geq 1,5$ puan) ve yüksek risk, R-IPSS'ye göre orta ($\geq 3,5$ puan), yüksek ve çok yüksek risk grubuna giren olgular yüksek risk MDS olarak ayrılırlar. Yüksek risk MDS olgularının düşük risk MDS olgularına göre genel sağkalım süresi ve AML'ye kadar geçen süre belirgin olarak daha kısadır. Bu yüzden bu grup olguların tedavi yaklaşımı düşük risk MDS olgularından daha farklı olmaktadır. Yüksek risk MDS'de tedavi seçeneklerini yüksek ve düşük yoğunluklu tedaviler olarak iki ana başlık altında toplayabiliriz. Genellikle ileri yaş olan bu olgular, ECOG ve Karnofsky performans skorlamalarının yanı sıra geriatric değerlendirme ölçekleri (Charlson comorbidity index (CCI) gibi) ile de ele alarak uygun tedavi seçeneği açısından değerlendirmelidir. Yüksek riskli bir MDS olgusunda tedavi kararını belirlemede ilk bakılacak parametre olgunun allojenik kök hücre nakline (AKHN) uygun olup olmadığıdır. HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) olguların nakile uygunluğu açısından kullanılabilir bir ölçektir. Buna benzer olarak EBMT, GITMO ve PAM skorlamaları da aynı amaçla kullanılabilir. Yaş tek başına AKHN'e engel bir durum değildir.

Uygun (genç yaş ve fit) hastalarda yoğun kemoterapi ve MDS'de tek küratif seçenek olan AKHN yüksek yoğunluklu tedavi seçenekleridir. 2019 yılında yayınlanan ve 2000-2012 yılları arasında AKHN yapılan MDS olgularının ele alındığı çok merkezli bir retrospektif çalışmada, AKHN ile 2, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %53, %43 ve %35 bildirilmiştir. Yine bu çalışmada yapılan nakil sayısının 12 yıl içerisinde yaklaşık 5 kat arttığı, bununla birlikte nakil yapılan yaş ortalaması ve akraba dışı nakil sayısının da belirgin yükseldiği gösterilmiştir. 24 AKHN çalışmasını içeren bir gözlemsel çalışmada myeloablatif rejim uygulanan olguların non-myeloablatif ve düşük yoğunluklu rejim alan olgulara göre yaş ortalamasının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak her iki grupta izlenen genel sağkalım, relaps riski ve derece 2-4 greft-versus-host hastalığı oranları benzer görülmektedir. Fit, periferik kanında blast olan ve/veya kemik iliği blast oranı $>10\%$ olan, myeloablatif rejim planlanmayan olgularda, özellikle de nakile kadar geçecek süre 2-3 aydan uzun olacak ise nakile kadar köprü

e-KONGRE

amaçlı yoğun kemaoterapi (KT) hipometile edici ajanlar (HMA) +/- hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir. Özetle, tek küratif seçenek olması, greft-versus-tümör etkisi, 3 yıllık %30-52 324 arasında genel sağkalım ve %16-50 arasında hastalısız sağkalım AKHN'nın avantajları iken; artmış fırsatçı enfeksiyonlar, kronik sitopeniler, greft-versus-host hastalığı ve tedavi ilişkili mortalite dezavantajlarıdır. Tek başına yoğun KT'nin genel yanıt oranları yüksek olsa da yanıt süresi genellikle 12 aydan kısa sürmektedir. AKHN sonuçları tek başına yoğun KT'den daha iyi olduğundan, KT sonrası remisyon veya minimal kalıntı hastalık olsa bile olgulara AKHN ile konsolidasyon veya HMA +/- hedefe yönelik tedaviler önerilmektedir.

Hasta popülasyonunun daha çok ileri yaş ve kırılğan hastalardan ibaret olması nedeni ile olgular genellikle AKHN'e uygun değildir ve bu olgularda yaygın olarak HMA (azasitidin, desitabin) gibi düşük yoğunluklu tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Kılavuzlarımıza girmesini sağlayan faz 3 çalışmasında azasitidinin destek, düşük doz ara-c ve yoğun KT tedavilerine göre daha uzun bir genel sağkalım (24 ay/15 ay) sağladığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada azasitidin ile tedavi edilenlerde AML'ye dönüşüm süresi destek tedavisi verilenlere göre daha geç iken, düşük doz ara-c ile tedavi edilenler ile benzer bulunmuştur. Desitabin ise faz 3 çalışmasında yalnızca destek tedavisi ile yanıt oranları ve AML'ye dönüşüme kadar geçen süre açısından karşılaştırılmıştır. Yanıt oranları açısından belirgin üstün olan desitabinde yanıt kadar geçen süre ortalama 3.3 ay olarak bildirilmiştir. AML'ye kadar geçen süre açısından orta-2 ve yüksek risk IPSS grubunda avantaj sağladığı görülmüştür. Hem azasitidin hem de desitabini, 10 yılın üzerinde tecrübe sahibi olduğumuz, düşük toksisite, hematolojik düzelme ve uzamış sağkalım avantajlarını gördüğümüz tedavi seçeneklerimiz olarak görebiliriz. Ancak bu tedavi seçenekleri klonal bozukluğu düzeltmez ve kür sağlayamazlar. Olguların yarısından azında yanıt süresi uzun olmaktadır ve genellikle yanıt süresi 6-24 ay arasında kalmaktadır. Doza, döngüye, minimum uygulama sayısına bağımlılık ve ciddi eşlik eden komorbiditeler nedeniyle de gerçek yaşam verileri kontrollü çalışmalara göre bir miktar kötü sonuçlara sahiptir.

Özellikle HMA ile tedavi edilen olguların yanıt değerlendirmesi 4-6 ay sonra yapılmalıdır. Yanıtsız veya nüks olan yüksek risk MDS olguları için tedavi seçenekleri maalesef kısıtlıdır. Bu durumdaki olgular öncelikle performans durumu ve ilk sıra tedavi sırasında olduğu gibi nakile uygunluk açısından yeniden değerlendirilmelidir. Bunların yanı sıra hastanın yaşı, komorbiditeleri aktif enfeksiyon durumu, tedavi talebi ve günümüzdeki COVID-19 pandemi süreci tedavi stratejisini belirlemede diğer etmenlerdir. Eğer olgu hala nakile uygun görülüyor ise bu yönde tedavi planlanabilir. Ancak nakile uygun olmayan ve ilk sıra tedavide HMA kullanılmış hastalarda kılavuzlar klinik çalışmalara katılımı önermektedir. Yeni HMA'lar (guadecitabine, oral azasitidin, decitabin+cedazuridine (cytidine deaminase inhibitor)), hedefe yönelik tedavi seçenekleri (venetoclax (Bcl-2 inhibitörü) ivosidenib, enasidenib (IDH 1-2 blokerleri), gilteritinib (FLT-3 inhibitörü)), immün kontrol noktaları üzerine olan ajanların (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) ve bazı diğer seçeneklerin (rigosertib, pevonedistat) MDS açısından çalışmaları devam etmektedir. Yakın zamanda bu tedavi seçeneklerinin yavaş yavaş hayatımıza gireceğini tahmin etmek zor değildir.

Sonuç olarak yüksek riskli MDS olgularında tedavi seçenekleri özellikle nüks/refrakter hastalıkta kısıtlı olmakla birlikte çok sayıda klinik çalışma bu hasta grubunda devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS). In: Up To Date [online]. Available at: www.UpToDate.com. Sep 18, 2020
2. Estey EH, Negrin RS. Treatment of high or very high risk myelodysplastic syndromes. In: Up To Date [online]. Available at: www.UpToDate.com. Jul 28, 2020.
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454.
6. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006 Apr 15;106(8):1794-803.
7. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(8):597-609.
8. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST . Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1536–1542.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Myelodysplastic Syndromes V.2.2020. ©National Comprehensive Cancer Network I.
10. Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2012;2012:65-73.
11. Santini V. How I treat MDS after hypomethylating agent failure. *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):521-529.
12. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; 33: 686–695.
13. Witte Td, Hagemeijer A, Suci S. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica.* 2010 Oct;95(10):1754-61.
14. Zeidan AM, Stahl M, Hu X, et al. Long-term survival of older patients with MDS treated with HMA therapy without subsequent stem cell transplantation. *Blood.* 2018;131(7): 818-821.

Demir Birikimi ve Şelasyon Tedavisi

Fatih Kurnaz

VM Medical Park Kocaeli

Demir yaşamsal bir element olduğuna kadar fazla olması durumunda vücuda zarar verici etkisi söz konusudur. Demir özellikle oksijen transportunda, ATP/enerji üretiminde olmak üzere çeşitli metabolik faaliyetlerde önemli rol oynar. Bu bağlamda demir metabolizmasında denge sağlıklı organizma için oldukça önem arz eder. Fazla demir çeşitli organlarda demir-ilişkili hasar yapmaktadır. Kadınlarda 200 ng/ml, erkeklerde 300 ng/ml üzerinde ferritin demir birikimi olarak kabul edilmektedir bununla birlikte transferrin saturasyonunun kadınlarda >%45, erkeklerde >%50 olması da demir birikimini destekler, bazı kaynaklarda bu rakam kadınlar için %40 erkekler için %50 olarak geçer. Fazla demir birikimi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizleyerek hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olur. Serbest radikaller çeşitli dokularda hasara neden olur.

Aşırı demir birikimi artmış demir absorpsiyonuna bağlı veya artmış demir alımına/transfüzyona bağlı olabilir. Kronik kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastalıklarda (talasemi, orak hücreli anemi, hemolitik anemiler, kemik iliği yetmezliği ve myelodisplastik send gibi) demir birikimi olmaktadır. Yıllık ortalama 15-20 ü eritrosit transfüzyonu yapılan hastalarda demir birikimi görülebilmektedir, çocuklarda bu rakam daha düşük olmaktadır. Vücutta demir birikimi başta karaciğer (kc sirozu), kalp (aritmisi) ve pankreas olmak üzere tüm vücuda zarar vermektedir.

Absorpsiyon bozukluğuna/ artmış absorpsiyona bağlı durumlarda (hemokromatozis gibi) hastanın hemoglobin ve vital durumu elverdiği ölçüde flebotomi en önemli tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Transfüzyona bağlı demir birikiminde şelasyon tedavileri önemli rol oynamaktadır. Şelasyon tedavisinin total demir yükünü azalttığı ve organ fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Preklinik çalışmalarda şelasyon tedavisinin özellikle labil demiri uzaklaştırarak toksik etkiyi saatler içerisinde azalttığı gösterilmiştir.

Şelasyon tedavilerinde özellikle renal fonksiyon bozukluğu, oküler ve otik toksisite ve agranülositoz gibi olası yan etkiler açısından uygun monitörizasyon gerekir. Deferoksamin, deferipron ve deferasiroks şelasyon tedavileri ile sağ kalım avantajı sağlanmaktadır. Kombinasyon şeklinde şelasyon tedavileri de uygulanmaktadır. Mevcut demir yükünü azaltmaktan öte demir birikimini önleyecek düşük doz “non-deferoksamin” şelasyon tedavisinin daha uygun olacağına dair görüşler olmakla birlikte henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Akılcı İlaç Kullanımı

Haşim Atakan Erol

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

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, en uygun maliyetle kullanılmasına dair ilkeler bütünüdür (1).

Uygunsuz ilaç kullanım şekilleri; çoklu ilaç kullanımı, ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi, piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi, ilaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz.), uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması, gereksiz yere antibiyotik tüketimi, gereksiz yere enjeksiyon önerilmesi, gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı, bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi olarak değerlendirilebilir.

Akılcı ilaç kullanım sürecinde hastanın sorununun tanımlanması, hekim tarafından doğru tanının konulması, ilaçlı veya ilaçsız, etkili ve güvenilir tedavinin tanımlanması, tedavinin gerçekleştirilebilirliğinin ve maliyetinin değerlendirilmesi, tedavinin başarısı ve hastanın uyumunun değerlendirilmesi, ilaçla tedavi uygulanacaksa uygun ilaçların seçimi, çoklu ilaç kullanımlarında etkileşimlerin göz önüne alınması, her bir ilaç için uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi ve uygun reçetenin yazılması gerekmektedir. Bu aşamada güncel tanı ve tedavi kılavuzları esas alınmalıdır. Hasta ve hasta yakını tedavi hakkında bilgilendirilmelidir. Bu konuda DSÖ tarafından akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi için önerilen 12 temel müdahale şeklinde öneriler bulunmaktadır (2). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bünyesinde, akılcı ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır ve Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri oluşturulmuştur.

Türkiye’de bu konuda sınırlı sayıda olan çalışmalarda görülen durumlardan bazıları şöyledir; İshal olan çocuklara antibiyotik ile tedavi, fonksiyonel kabızlık durumlarında müshil alışkanlığı, yeni çıkmış olan ilaçların bilinçsiz bir şekilde kullanımı, analjeziklerin yanlış kullanılması , etkileşime açık ilaçları kombine bir şekilde kullanmak, vitaminin iyiye kullanılmaması , grip, nezle, farenjit gibi durumlarda antibiyotik kullanılması ve fuzuli aşılama yapma vb. durumlar maalesef sıkça görülmektedir (3).

Günümüzde akılcı ilaç kullanımı konusu, dünyada en önemli konuların başında yer almaktadır. Sağlık harcamalarının önemli bir kısmını ilaçların teşkil etmesi dolayısıyla ülkemizde daha da önemli hale gelmektedir. Akılcı olmayan ilaç kullanımı, hem sağlığımız hem de ekonomimiz üzerine ciddi şekilde tehdit ve yük olmaktadır. Bu kapsamda akılcı ilaç kullanılmamasına neden olan durumlar bilinir ve bu nedenleri ortadan kaldırmak için tüm paydaşlar (hekim,hemşire,eczacı,hasta-hasta yakını, ilaç sanayi vs.) çaba gösterirse sorunun üstesinden gelmek kolaylaşacaktır.

Anahtar kelimeler: akılcı ilaç, çoklu ve uygun olmayan ilaç kullanımı

Referanslar:

1. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).
2. WHO Policy Perspectives on Medicines; September 2002
3. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. 2009.

Agresif T Hücreli Lenfoma Tedavi Stratejileri

Dr. Aysun Gönderen

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi EAH

Agresif NHL'ların %15-20'sini oluşturan T hücreli lenfomaların ortalama görülme yaşı 60, insidansı 1.7/100000 olup, erkeklerde daha sık görülmektedir. En yaygın alt tip Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL), yetişkinlerde tüm nonhodgkin lenfomaların (NHL) %15'inden daha azını oluşturan, genellikle agresif seyirli neoplazm grubudur. Vakaların çoğu (yaklaşık %70'i) ileri evrede tanı alırlar. PTCL daha sıklıkla nodal prezentasyon (PTCL' ların %60'ı) gösterir, bu grupta da PTCL-NOS(başka türlü sınıflandırılmayan) sıklığı Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma(AITCL), ALK+ ve ALK- PTCL' dan daha fazladır(1).

Klinik, immunohistokimyasal ve moleküler bulgular farklı prognostik grupları tanımlayarak daha akılcı tedavi planları yapmamıza katkı sağlayabilir.

Agresif non hodgkin lenfomalar için tasarlanmış olan uluslararası prognostik indeks(IPI) PTCL' lar için de geçerlidir. Vakaların klinik sonuçlarını daha iyi değerlendirmek için geliştirilmiş olan PTCL-NOS prognostik indekste(PIT) ECOG performans durumu >1, laktat dehidrogenaz(LDH) artışı ve yaş>60 dışında kemik iliği infiltrasyonu, modifiye PIT(mPIT)'te Ki-67 ekspresyonu, uluslararası T hücreli lenfoma projesinde(ITCLP) ise trombosit sayısı(<150.000/mmc) hesaba katılır. Bu prognostik skorların tümü siklofosamid, doksorubusin, vinkristin, prednizon içeren CHOP veya en azından bir antrasiklin içeren rejim alan popülasyonda doğrulanmıştır(2,3).

Kombinasyon kemoterapisi ile 5 yıllık genel sağkalım IPI skoru düşük(<=1puan) grupta %74, IPI orta-düşük(2 puan) grupta %49, IPI orta yüksek(3 puan) grupta %21, IPI yüksek(>=4 puan)grupta %6 olarak saptanmıştır.(4) ALK(-)ALCL hastalarının yaklaşık %30'unda saptanan DUSP22+ grupta 5 yıllık OS %90'larda olup genel sağkalım sonuçları en az ALK+ALCL kadar yüksektir. ALK(-)ALCL TP63+ grupta ise 5 yıllık OS %17 olup kötü prognostik olarak tanımlanmıştır(5).

PTCL'lı hastalarda CHOP yada CHOEP gibi antrasiklin içeren rejimler ile genel yanıt oranları %50-70 arasında değişmekle birlikte yüksek nüks oranı nedeniyle daha agresif kemoterapi ajanları ve konsolidatif kök hücre transplantasyonu gündeme gelmiştir(6). Genel olarak otolog kök hücre transplantasyonu(OKİT), ikinci veya sonraki tam remisyonlara yada parsiyel remisyona göre ilk tam remisyonunda yapıldığında daha faydalı olmaktadır. İlk tam remisyonunda IPI ve lenfoma alt tipine göre değişmekle birlikte 3 yıllık OS %85 ,beş yılda ise %30'lara kadar yüksek olabilir. İlk remisyonunda allogenik kök hücre transplantasyonu(AKİT) ile konsolidasyonun kanıtlanmış bir rolü yoktur(2,7).

CHOP kemoterapisine etoposid eklenmesi(CHOEP) 60 yaş ve altı hastalarda genel sağkalım avantajı sağlamasa da hastaliksız sağkalımı iyileştirirken bu avantaj 60 yaş üstü hastalarda gösterilememiştir ve yüksek toksisite ile ilişkili bulunmuştur(2,8).

e-KONGRE

HyperCVAD (siklofosfamid, vincristine, doksorubisin, deksametazon) gibi daha yoğun rejimlerle tedavi PTCL tanılı hastalarda CHOP ile kıyaslandığında yüksek toksisite nedeniyle ölüm oranının arttığı ve klinik sonuçlarda iyileşme olmadığı gösterilmiştir(9).

Mevcut veriler ile CHOP ile kombinasyon kemoterapisinin hastaların çoğunda yanıt için yeterli olduğu gösterilse de, remisyon kalıcı olamamaktadır. ALCL'li hastalar AITL ve PTCL-NOS'lu hastalardan daha yüksek yanıt oranlarına sahiptir. Antrasiklin bazlı rejimlerle tedavi edilen hastalarda, tahmini beş yıllık OS, ALK pozitif ALCL'li hastalarda (%70-93), ALK negatif ALCL'li hastalara göre (%15-49) daha üstündür(2).

Güncel çalışmalar ışığında çok merkezli çift kör 452 hastanın(vakaların %70'i ALCL) değerlendirildiği ESCHELON-2 çalışmasında gösterilen, immünohistokimyasal olarak hücrelerin % ≥ 10 'unun CD30 eksprese ettiği PTCL için, toksisite eklenmemiş üstün yanıt oranlarına dayanarak, CHOP (CHP + vincristine) yerine başlangıç tedavisi olarak BV + CHP (Brentuksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednizon) ile tedavi kategori 1 düzeyinde önerilmektedir(10).

Lokalize PTCL-NOS düşük veya düşük-orta dereceli IPI skoru olan hastalarda 5 yıllık OS sırasıyla %74 ve 49 olduğundan ilk tam remisyonunda olog kök hücre transplantasyonu düşünülmez. Bu iki kategoriye uymayan PTCL hastalarının (AITL gibi)yalnızca kombinasyon kemoterapisinden sonra yüzde 20 veya daha az beş yıllık OS oranları vardır. Bu tür hastalar konsolidasyon tedavisi için düşünülmelidir(4).

ALCL tanılı evre I-II hastalarda hasta kemoterapiyi tolere edebiliyor ise 6 kür antrasiklin bazlı KT, tolere edemiyorsa ise 3-4 kür KT sonrası RT önerilmektedir. 6 kür KT sonrası radyoterapi(RT), tam yanıt elde edilen hastalarda ek bir yarar sağlamamakla birlikte 6 kür KT sonrası kısmi yanıt sağlayan hastalarda önerilmektedir(2,11).

IPI skoru ≥ 3 olan 40 yaş üstü ALK+ALCL tanılı hastalarda ilk tam remisyonunda OKİT önerilmektedir. IPI < 3 olan yada 40 yaş altı hastalarda iyi prognozlar gözönüne alınarak OKİT önerilmemektedir.(12).

ALK(-)ALCL tanılı hastalar ALK+ grup ile kıyaslandığında daha kötü prognoza sahiptir, ancak IPI skoru < 2 olan ALK(-)ALCL hastalarda indüksiyon KT sonrası tam yanıt elde edilirse konsolidatif OKİT in yararı tartışmalıdır. Bu grup dışındaki ALK(-)PTCL tanılı hastalarda ilk tam remisyonunda OKİT önerilmektedir. (13).

KAYNAKLAR

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.
2. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570-1577.
3. Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2011; 22(2):397-404.
4. Sonnen R, Schmidt WP, Müller-Hermelink HK, Schmitz N. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2005; 129:366.
5. Parrilla Castellar ER, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-1480;
6. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117.
7. Loirat M, Chevallier P, Leux C, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncol* 2015; 26:386.
8. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116:3418.
9. Escalón MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 103:2091.
10. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:229.
11. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. Survival in patients with limited-stage peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2015; 56:1665.
12. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111:5496.
13. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30:3093.

Foliküler Lenfomada Sıralı Tedavi Uygulamaları Nasıl Yapılmalı?**Dr.Emel Merve Yenihayat****Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı**

Germinal merkez B hücrelerinden köken alan indolan seyirli lenfoma olup tüm hematolojik malignitelerin %5 i, Non-Hodgkin lenfomaların %20-25'i oluşturmaktadır. Günümüzde yıllık görülme sıklığı yüzbinde 5 civarındadır. Tanısı için eksizyonel biopsi gereklidir.(1) Mikroskopik olarak FL'da neoplastik hücreler küçük orta boyutlu sentrosit ve büyük sentroblastlardan veya bunların karışımından oluşur. Sentroblastların sayısı arttıkça kliniğin daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle DSÖ tarafından bir 'gradeleme' sistemi oluşturulmuştur. Buna göre; her bir büyük mikroskopik büyütme alanında 0-5 adet sentroblast varlığı 'grade 1', 5-15 adet sentroblast varlığı 'grade 2' ve 15 üzeri sentroblast varlığı 'grade 3' olarak sınıflandırılmıştır. Grade 3 ise 'grade 3a' sentroblast sayısının 15 üzeri olması ve 'grade 3b' sentroblastların tabakalar halinde mevcut olduğu durum olarak 2 alt başlıkta toplanır ki, klinikte grade 3b olgularının diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL) gibi seyrettiği bilinmektedir.(2) Bu nedenle DSÖ sınıflamasına göre grade 3b olarak belirtilen olgular DBBHL gibi tedavi edilmelidirler. Folliküler lenfomada FLİPİ, FLİPİ2, PRİMA-Pİ, M7-FLİPİ olmak üzere çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiş. Bu prognostik indeksler tedaviye başlama kararında kullanılmamakla birlikte klinisyene tedavi yaklaşımı açısından yol gösterici olabilir.(3) Folliküler lenfoma indolan seyirli bir hastalık olduğu için yıllarca asemptomatik kalabildiği gibi relaps yapmış hastalarda dahi semptom olmayabilir. Bu nedenle bu hastalarda tedavi endikasyonu hastalığın tümör yüküne bakılarak karar verilir. Erken evre FL tedavisinde RT, bekle gör stratejisi, R monoterapisi kullanılabilir. Bununla birlikte ESMO 2021 kılavuz önerisi; öneri IA olacak şekilde, tüm çalışmalardaki toplam sağkalım verilerine dayanılarak; Evre I/II Sınırlı hastalıkta ve düşük tümör yükü mevcut hastalarda küratif amaçlı RT (24-30 Gy) uygulanmasıdır. ESMO kılavuzunda ayrıca RT + Rituximab kombinasyonu ile sağlanan uzun PFS sürelerine değinilmiş, bazı özel hasta gruplarında ise (geniş alan RT, sınırlı yaşam beklentisi vb) bekle-gör ve/veya R monoterapisinin seçilebileceği belirtilmiştir. Ancak evre I/II dahi olsa yüksek tümör yükü mevcut olan yani GELF kriterlerini taşıyan hastaların mutlaka ileri evre hastalıkta olduğu gibi sistemik tedavi yöntemleri ile tedavi edilmeleri gerekebilir.

İleri evre düşük Tümör Yükü olan hastalar; evre 3/4 hastalığı olan fakat tedavi kriterleri olarak da bilinen GELF kriterlerini taşımayan hastalar olarak tanımlanır. Yapılan tüm çalışmalardaki toplam sağkalım verilerini temel alarak, bu grup hastalarda tedavisiz izlem yapılması öneriliyor. Kılavuzlarda seçilmiş vakalarda R monoterapisinin önerilebileceği ve temelde tedavinin klinik risk faktörleri, semptomlar ve hasta beklentileri ile beraber değerlendirilerek karar verilmesi önerilir.

Yüksek tümör yükü olan ileri evre FL hastalarının tedavisinde, bir anti-CD20 monoklonal antikoru ile birlikte sistemik kemoterapi veya Rituximab+Lenalidomide gibi kemoterapisiz bir rejim tercih edilebilir. Bu hasta grubunda tedavi kararı GELF kriterleri kullanılarak verilmelidir. Obinituzumab/Rituximab + CHOP/Bendamustin tedavileri hedef tam remisyon veya uzun PFS ise tercih edilecek ajanlar olmalıdır. Aynı şekilde; ESMO 2021 kılavuz önerisi doğrultusunda Rituximab/Obinituzumab-CHOP tedavi rejimi, özellikle grade 3 FL, PET'de yüksek SUVmax (transformasyon riskinin yüksek olması nedeniyle bulunan olgularda önerilmektedir. Diğer yandan kemoterapi alamayacak veya yaşlı hastalarda R-lenalidomide, R monoterapisi, R-klorambucil gibi diğer alternatif ajanlar da seçenekler arasında

e-KONGRE

bulunmaktadır.(4) Geçtiğimiz yıllarda açıklanan PRİMA çalışmasının uzun dönem takip sonuçlarında R idame tedavisinin kemo immünoterapi sonrası anlamlı derecede PFS’de uzamaya yol açtığı, toplam sağkalımda ise izlem koluna göre anlamlı farklılık görülmediği vurgulanmıştır.

Relaps foliküler lenfoma hastasında her zaman semptom olmadığı gibi her zaman tedavi endikasyonu da olmayabilir. Tedavi endikasyonu GELF kriterlerinin olup olmamasına göre karar verilir. Erken evre düşük tümör yüklü hastalarda tutulu alan RT önerildiği gibi R monoterapisi veya bekle gör stratejisi de tedavi öneriliri arasındadır. Düşük tümör yüklü ileri evre hastalarda ise R monoterapisi ve bekle-gör de tedavi seçenekleri olarak sunulmuş. Yüksek tümör yükü olan relaps refrakter FL hastalarında kemoimmünoterapi önerilmektedir. Kemoimmünoterapi seçimi önceki almış olduğu tedavi, yaşı, yaşam beklentisi, komorbiditeleri gözönüne alınarak yapılmalıdır. Relaps refrakter foliküler lenfoma hastalarında R monoterapisine lenalidomide eklenmesiyle artan sağkalım oranları özellikle daha önce antrasiklin bazlı tedavi alan kemoimmünoterapiyi tolere edemeyecek hastalarda umut vaat etmektedir. Çoklu basamak tedavileri almış hastalarda relaps refrakter hastalara fosfoinozitol 3 kinaz inhibitörleri olan copanlisib, idelalisib,duvalesib ve EZH2 inhibitörü tezemetostat ve Car-T cell tedavileri düşünülebilir.

Foliküler lenfomada yüksek doz kemoterapi eşliğinde otolog periferik kök hücre naklinin yerini birinci basamak tedavide araştıran birçok çalışma mevcuttur. Özetlemek gerekirse, bu çalışmalar sonucunda otolog nakilin PFS’a olumlu katkısı gösterilmiş ancak toplam sağkalıma anlamlı katkısının olmadığı görülmüştür. Yapılan takiplerde bunun en önemli nedenlerinden birinin otolog nakil ile uzun dönemde gelişen yüksek sekonder malignite riski olduğu izlenmiştir. Allojeneik nakil de yine potansiyel küratif bir seçenektir ancak nakil ilişkili mortalite oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında zamanlaması çok dikkatli ayarlanmalıdır. Sonuç olarak, FL birinci basamak tedavisinde nakilin yerinin olmadığı ve nakilin relaps/refrakter hastalık için saklanması gerektiği hatırlanmalıdır.

Kaynaklar;

1-Carbone, Antonino, et al. "Follicular lymphoma." *Nature Reviews Disease Primers* 5.1 (2019): 1-20

2- Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.

3-Boughan KM, Caimi PF. Follicular Lymphoma: Diagnostic and Prognostic Considerations in Initial Treatment Approach. *Curr Oncol Rep.* 2019 May 23;21(7):63. doi: 10.1007/s11912-019-0808-0. PMID: 31119485.

4- Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059

5- Bachy E, Seymour JF, Feugier P et al. (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 37 (31):2815-2824. doi:10.1200/JCO.19.01073

Transforme Lenfoma: Nasıl Yönetelim?

Doç. Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu

Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kemik İliği Ünitesi

Transforme lenfoma; düşük dereceli bir lenfoproliferatif hastalığın daha agresif seyirli bir lenfomaya dönüşmesi olarak tanımlanmaktadır. Kronik Lenfosik Lösemi daha agresif bir lenfomaya (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL), Hodgkin Lenfoma, T hücreli Lenfoma) dönüşmesi durumunda Richter Transformasyonu olarak adlandırılmaktadır. Folliküler lenfoma, Marjinal zon lenfoma, Lenfoplasmasitik Lenfoma gibi indolan seyirli bir lenfoma agresif seyirli bir lenfomaya dönüşürse (DBBHL, Yüksek Gradlı B Hücreli Lenfoma (YGBHL),..) transforme lenfoma adını almaktadır. Bu yazıda Folliküler Lenfoma'nın (FL) DBBHL transformasyonundan bahsedilecektir.

Link ve ark. Yaptığı çalışmada Rituksimab döneminde transformasyon oranı %2 olarak bulunmuştur. Sarkozy ve ark. Yaptığı çalışmada ise Transforme FL hastalarının 10 yılda kümülatif lenfoma ilişkili ölüm oranı %45,9 olarak belirlenmiştir. Yani, FL hastalarında transformasyon hastaların sağkalımını azaltan bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar tanı sırasında yüksek LDH, anemi, ECOG performans statüsünün > 1, yüksek FLIPI , B semptom varlığını transformasyon için risk faktörleri olarak belirlemiştir. PRIMA çalışmasında transformasyon tespit edilen hastaların %58'inin ilk 1 yıl içinde progrese olan hastalar olduğu ve transforme hastalarda relapsa kadar geçen süre 9,6 ay iken , FL relapsı tespit edilen hastalarda bu süre 22,8 ay olarak bulunmuştur. Bunun dışında Kanada'dan yapılan bir çalışmada Rituximab-Bendamustin tedavisi alan hastalardan ilk 2 yılda progresyon gösteren hastaların %76'sında transformasyon görülmüş ve bu hastaların 2 yıllık sağkalımının %40 olduğu tespit edilmiştir.

Transforme Lenfoma tanısında altın standart biyopsidir. FL'nın DBBHL'ya transforme olabileceği gibi daha agresif bir lenfomaya (YGBHL) transforme olma olasılığı olduğu da unutulmamalıdır. Erken progresyon gösteren, PET'de yüksek SUVmax değeri olan, hızlı büyüyen LAP olan, ektranodal tutulum (kemik iliği dışında) gelişen, sistemik semptomlar gelişen, performans statüsünde hızlı düşüş olan, artmış LDH değeri olan ve hiperkalsemisi olan hastalarda transforme lenfomadan şüphelenilmelidir. Mümkünse biyopsi SUVmax en yüksek dokudan yapılmalıdır.

Hasta eğer ilk tanıda transforme lenfoma tanısı aldıysa ya da bekle-gör veya rituksimab monoterapisi sonrası transformasyon görüldüyse bu hastalarda antrasiklin içeren kemoterapi (R-CHOP) kullanılmalıdır. Bu hastalarda Rituksimab idamesine ya da Ototolog Kök Hücre Nakli'ne (OKHN) gerek yoktur. Eğer FL tanısı ile antrasiklin içeren bir kemoterapi aldıysa standart bir kurtarma tedavisi (ICE, DHAP, GDP,...) sonrası bu hastalarda OKHN yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Fischer T, Zing NPC, Chiattonne CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. Ann Hematol. 2018; 97(1):17-29.
2. Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1):306-311.
3. Anderson MA, Blombery P, Seymour JF. Transformed Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30(6):1317-1332.

Fit Olmayan Agresif Lenfoma Yönetimi; Radyoterapi Kime Ve Ne Zaman**Didem Karaçetin****Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi**

Hızlı seyirli (agresif) lenfomalar histopatolojik açıdan oldukça farklı antitelere oluşmaktadır. Bu nedenle, tanı aşamasında moleküler biyolojik yöntemlere başvurulması önem taşımaktadır. Tedavi planlama aşamasında, evrelendirme yapılması ve olguların prognostik indekslere göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavide kemoterapinin yanında, İmmünoterapi ve lokal kontrolün önem kazandığı durumlarda radyoterapi kullanılmaktadır. Tedavi bitiminde, pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) ile cevap değerlendirilme önem kazanmıştır. Radyoterapi kararı ve planlanmasında da PET-CT önerilmektedir. Tedaviye dirençli olgular ve nüksler için kemoterapi, radyoterapi, monoklonal antikolar, radyoimmünoterapi ve kök hücre nakli yer almaktadır.

Hodgkin Lenfoma da; Altmış yaş altı erken evre kötü riskli hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD +30 Gy RT'dir. Alman HL grubu, Bulky hastalığı evre 1-2 olmak koşulu ile bu gruba sokmaktadır. Genel sağkalım avantajı göstermemesine karşın, 2 kür yüksek doz BEACOPP +2 kür ABVD takiben 30 Gy RT alternatif bir tedavidir. Özellikle Alman grupları arasında yaygın kullanım alanı bulmasına rağmen ağır yan etki profili, ikincil malignite ve azospermi riski nedeniyle diğer gruplar arasında fazla destek görmemiştir. Standart uygulama; İki kür ABVD sonrası PET ile ara değerlendirme yapılması ve Deauville skoru 1-3 olan hastalarda tedavi planına devam edilmesidir. Deauville skoru 4-5 olan hastalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP ve 30 Gy İFRT uygulanması önerilir.

Yaşlı hastalarda (>60 y) HL'nin prognozu kötüdür. B semptomları, mikst sellülarite, Epstein-Barr virüs pozitifliği ve komorbid hastalıklar yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. Dirençli veya Tekrarlayan HL da; mutlaka biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Yüksek doz kemoterapi sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli tercih edilen tedavi seçeneğidir. Geç dönem lokal nüksü olan hastalarda RT ile kurtarma tedavisi uygulanabilir.

Foliküler Lenfoma NHL alt tipi, diffüz varyantı diffüz büyük B-hücreli lenfomaya (DBBHL) benzer, farklı moleküler özellikler gösterir ve klinik olarak daha agresiftir, Kemik iliği tutulumu sıktır. B semptomları, veya hızlı lenfoma progresyonu gibi semptomlar geliştiğinde tedaviye başlanmalıdır. İleri evre, yüksek tümör yükü olan hastalarda: kemoimmünoterapi, Kemoterapiye uygun olmayan özellikle komorbiditesi olan yaşlı hastalarda radyoimmünoterapi tedavi seçeneğidir. FL'li hastaların %15'inde DBBHL'e histolojik transformasyon gelişir. Komorbiditesi olan yaşlı hastalarda R-CHOP tedavisi sonrası radyoimmünoterapi ile konsolidasyon önerilmektedir.

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) tüm Hodgkin dışı lenfomaların %30-58'ini oluşturur. insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kitleli (bulky) hastalık erken evre olsa dahi, ileri evre protokolü uygulanmalıdır. 3 kür R-CHOP + İFRT veya 6-8 kür R-CHOP KT ile tedavi edilmelidir. İleri Evre Hastalık (Evre III-IV) RT gerekliliği konusunda PET CT değerlendirme ; başlangıçtaki kitle (boyutu 10 cm'yi aşsın veya aşsın) tedavi sonunda 2 cm'yi geçer ve PET-CT pozitif ise RT uygulanması, negatif ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta 2. seri KT veya yüksek doz KT ye dirençli olgularda palyatif Radyoterapi önerilir.

Mantle Hücreli Lenfoma, tanı anında ileri evre olup, Kİ tutulumu, GİS ve CNS tutulumu ile karakterizedir. Medyan Sağkalım 3-5 yıldır.

Hodgkin Lenfomada Relaps Olursa Nasıl Yönetelim?

Şebnem İzmir Güner
Memorial Şişli Hastanesi

Çoklu kemoterapi ve/veya radyoterapi ile erken evre hastaların % 90'ı, ileri evre hastaların ise % 70'inde şifa sağlanabiliyor.Olguların %15-20' si induksiyon tedavisine dirençli.İleri evre olguların %20-30' unda ise hastalık nüks edebiliyor.

1. 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.

2. Erken Nükseden Hastalar

Hastaların ~ % 15' i Tam remisyondan sonra 3 - 12 ay içinde nüks.

3. Geç Nükseden Hastalar

Hastaların ~ % 15' i ,Tam remisyondan sonra > 12 ay sonra nüks.

4. Otolog Nakil Sonrası Nüks

Nakil yapılan hastaların %50'si.

5. Allojeneik Nakil Sonrası Nüks

Hayatta kalan olguların %60'ı.

Risk Faktörleri

- Primer dirençli hastalık
- Erken nüks (3-12 ay içerisinde)
- İleri evre
- Performans durumu (ECOG>0)
- Anemi
- B semptomları
- İleri yaş (>50 yaş)

PRİMER REFRAKTER VEYA PROGRESSİF HASTALAR

- Potansiyel Tedaviler
- **Salvage (Kurtarma) Kemoterapi**
- Sonuçlar kötü (8 yıllık OS % 0 - 8).
- Radyoterapi
- Yaygın hastalık RT' nin kullanımını çok sınırlı.
- Yüksek Doz Kemoterapi + Otolog Kök Hücre Nakli
- Sonuçlar tatmin edici;
- EBMT : 5 yıllık PFS % 32, OS % 36,
- Randomize çalışma yok.

- **RT**
- Nüks lokalse ve RT almamışsa ,
- Nüks lokal ve RT alanı dışında ise,
- B semptomları yoksa,
5 yıllık hastalıksız sürvi RT ile % 36-75 olabilir.
- **Salvage KT**
- Geç nükseden olgular.
- Bu olgularda salvage KT % 50 CR oluşturabilir ve hastalıksız sürviyi uzatabilir.
- **YDK + Otolog KHN.**

PET/CT GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ

- Fonksiyonel görüntüleme çok önemli,
- Kurtarma tedavi sonrası PET (+/-) olgularda %58' e karşılık % 87 3 yıllık sağ kalım bildirilmiş.

KURTARMA TEDAVİSİ

Kemoterapi

Otolog Kemik İliği Nakli

Allojenik Kemik İliği Nakli

İKİNCİ SIRA TEDAVİLER

- DHAP(Deksametazon, Yüksek Doz Ara-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)
- GVD (Gemstabin, Karboplatin, Lipozomal Doksorubisin)
- MINE (Mitoksantron, İfosfamid, Mesna, Etoposid)
- Mini –BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melfelan)

ÇÖZÜM

İndüksiyon sonrası yineleme oranını azaltmak – Riske yönelik tedavi (BEACOPP vs ABVD)
OKKİ ve AKKİ sonrası yineleme oranını azaltmak – Yeni hedefe yönelik ajanlar ?
OKKİ/AKKİ öncesi TY' ın sağlanması.

Yüksek riskli olguları önceden belirleyerek erken AKİT (ardışık OKİT) veya idame tedaviler, (Risk uyarlanmış tedavi.....), Yeni, hedefe yönelik ajanlar ? PET ile takip ve DLI. Hazırlık rejimi GVHH 'na yönelik protokollerin gözden geçirilmesi, Kemo-duyarlı olgular,İleriye dönük klinik çalışma bazında AKHN GVHL etkisinin artırılması gerekir.

Ph Pozitif Erişkin/Adölesan ve Genç Erişkin (Adolescents and Young Adults =AYA) ALL Yönetimi

Dr. Esra Terzi Demirsoy
SBÜ Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Philadelphia(Ph) kromozomu olarak da adlandırılan 9. ve 22. kromozomların translokasyonu, t(9; 22) (q34;q11) , BCR / ABL1 füzyon proteininin oluşması neden olarak başta KML ve ALL olmak üzere çeşitli hematolojik malignitelerde rol oynamaktadır. Ph (+)'liği ALL'de erişkin hastaların yaklaşık% 20-30'unda saptanır; insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üzerinde ALL vakaların yarısını oluşturmaktadır (1). Tarihsel olarak Ph (+) ALL hastalarının sağkalım sonuçları düşük olmakla beraber, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanılmaya başlanmasından bu yana büyük ölçüde değişmiştir. TKİ ile birlikte yoğun kemoterapi rejimleri ile GMALL, GRALL, PETHEMA, MD Anderson, NCR/ECOG gibi gruplarda çalışılmıştır. Bu çalışmalarda 1 yıllık genel sağkalım %66-76, 4 yıllık genel sağkalım %30-52 arasında bulunmuştur. En son 2019'da yayınlanan derlemede; uygun bir vericisi olan genç hastalarda, özellikle daha güçlü TKİ olan ponatinib indüksiyon tedavinin bir bileşeni olmadığında, tam yanıt tedavinin erken döneminde elde edilemediğinde ve MRD pozitifliğinde, ilk tam remisyonda allogeneik nakil mutlaka düşünülmelidir. Erken dönemde tam remisyona ulaşan, MRD negatifliği ve uygun vericisi olanlarda, allogeneik nakil ile nakil olmazsa devam edecek tedavinin riskleri ve faydaları hasta ile ayrıntılı bir şekilde konuşularak karar verilmelidir. Uygun vericisi olmayan genç hastalarda ise TKİ ile birlikte indüksiyon, konsolidasyon idame kemoterapi sonrası progresyona kadar TKİ tedavisi önerilmektedir. Son yıllarda KML'de ki deneyimlerine dayanarak, ALL'de tam remisyonda bile sürekli TKİ uygulanmasını önerilmektedir. Kapsamlı yayınlanmış veriler olmamasına rağmen TKİ tedavisine transplantasyon sonrası da devam edilmelidir. Genel olarak transplantasyon sonrası çalışmalarda TKİ kullanımı 1-2 yıl arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda transplant sonrası progresyona kadar TKİ kullanılmıştır. Ponatinib, T315I mutasyonuna karşı tercih edilen TKİ olsa da transplant sonrası diğerlerine göre herhangi bir spesifik TKİ'nin kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur. Fit olmayan veya daha yaşlı hastalarda yoğun indüksiyon kemoterapi sırasında tedavi ile ilişkili toksisteler daha fazladır. Bu nedenle TKİ ile birlikte daha az yoğunlukta kemoterapi seçenekleri kullanılabilir (2). The European Working Group for Adult ALL (EWALL) grubu yeni tanı almış Ph (+) ALL olan yaşlı hastaların başlangıç tedavisi için dasatinib'i vinkristin ve steroid sonrası daha yoğun kemoterapi ile konsolidasyon izledi. Tam yanıt oranı % 96 olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım %36 olarak bulundu. Bu nedenle, kemoterapinin azaltılması başlangıçtaki morbidite ve mortaliteyi azaltabilse de, hastalarda uzun vadeli kür sağlanamadı (3). Son yıllarda T315I mutasyonuna etkili ponatinibin 1. sırada hem HyperCVAD kemoterapisi ile hem de yaşlı veya fit olmayan hastalarda sadece steroidle kombine edildiği çalışmalar mevcuttur (4-5). Daha yeni, daha güçlü TKİ'lerin yanı sıra blinatumomab ve inotuzumab gibi monoklonal antikolar ve CAR T-cell tedaviler relaps-refrakter Ph (+) ALL'de kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Ther Adv Hematol.* 2020; 11: 2040620720903531.
2. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019; 133(2):130-136
3. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al; European Working Group on Adult ALL (EWALL) group. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood.* 2016;128(6):774-782.
4. Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First report of the Gimema LAL1811 Phase II Prospective Study of the combination of steroids with ponatinib as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood.* 2017;130(suppl 1). Abstract 99.
5. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1547-1555.

Olgularla *FLT3* Mutasyonlu AML'de Tedavi**Doç. Dr. Mustafa Köroğlu****Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi &
Hisar Intercontinental Hospital Kemik İliği Nakil Ünitesi**

CD135, Fetal karaciğer kinaz-2 (FLK-2) veya FMS like tirozin kinaz 3 olarak adlandırılan reseptörü kodlayan insan genine *FLT3* ismi verilmiştir. Bu genin kodladığı reseptör tirozin kinaz sınıf III'e ait bir sitokin resptörüdür. Bu reseptöre 'FLT3 Ligandı' (FLT3L) bağlanır. Birçok hematopoietik progenitor hücrenin yüzeyinde ifade edilir. *FLT3* 'ün sinyali, hematopoietik kök hücre ile öncül hücrelerin normal gelişimi için önemlidir. *FLT3* ayrıca Akut Myeloid Lösemi (AML) olgularının çoğunda blastlarda ifade edilmekte olup; %30'unda değişik mutasyonlar bulunur: %27'sinde *FLT3-ITD* ve %7'sinde *FLT3-TKD*. *FLT3* mutant olmayan (wild type) ancak yüksek allelik düzeyleri bulunduran AML olgularındaki kötü gidişattan sorumlu olabileceği rapor edilmektedir. FLT3 reseptörü, beş ekstrasellüler immunglobulin benzeri domain, bir adet ekstrasellüler alan, bir transmembranöz alan, bir jukstamembranöz alan ile tirozin kinaz eki ile birleşmiş iki lobdan oluşan tirozin kinaz domaininden oluşur. *FLT3* (CD135) aracılı sinyalizasyon, hücre hayatta kalması, proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynar ve lenfosit gelişimi için önemlidir. FLT3 aktivitesini down modüle eden (ve FLT3 ile indüklenen hematopoietik aktiviteyi bloke eden) iki sitokin vardır: TNF-Alfa ve TGF-Beta. Özellikle TGF-Beta, FLT3 protein düzeylerini düşürür ve öncül hücre döngüsünün G1 fazında harcadıkları zamandaki FLT3L ile indüklenen kısaltmayı tersine çevirir. *FLT3*, bir proto-onkojendir [9]. FLT3 reseptörünün mutasyonları, akut löseminin gelişmesine yol açarken dahili tandem duplikasyonları (*FLT3-ITD*), AML ile ilişkili en yaygın mutasyon olup prognozu kötüleştirir. *FLT3* mutasyonu yeni tanı AML'de gelişebileceği gibi sekonder olarak da gelişebilmektedir. FLT3 resptörünün yapısının daha iyi anlaşılması kötü gidişatı durdurmak için tedavide bir hedef olarak ele alınmasına neden oldu. İlerleyen yıllarda tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) bir kısmının Anti-FLT3 etkileri anlaşıldı ve kullanılmaya başlandı. Günümüzde ise direkt FLT3'ü hedefleyen ve daha etkili inhibitör etki ortaya çıkartan ilaçlar geliştirilmektedir. Üstelik bunların bir kısmına ait faz çalışmalarını neticelenmiş ve FDA'den kullanım onayı almıştır. Dual bir FLT3-AXL tirozin kinaz inhibitörü olan Gilteritinib'in [10], *FLT3-ITD* ve *FLT3-TKD* mutasyonlu relaps veya refrakter (R/R) AML hastalarında kullanıldığı bir faz 3 çalışması tamamlanarak yayınlandı. Kasım 2018'de FDA, yetişkin R/R AML hastaların tedavisi için *Gilteritinib*'i onayladı. Quizartinib (AC220), FLT3 mutant, özellikle kök hücre nakli sonrası R/R AML hastalarında bir faz II klinik çalışmada kullanıldı [13] [14] ve olumlu sonuçlar alındı [15]. Midostaurin'in, kemoterapi ile kombine kullanımı FLT3 mutasyonlu yeni tanı AML'li yetişkin hastaların tedavisi için 2017'de FDA tarafından onaylandı. [16] Ancak ilaç, FLT3 mutasyonunu saptamak için kullanılan, *LeukoStrat CDx FLT3 Mutasyon Testi* ile kullanım için onaylanmıştır. Bir TKI olan *Sorafenib*'in FLT3-ITD mutasyonlu AML'ye karşı önemli aktivite gösterdiği bildirilmiştir. [17] [18] Yine bir multi-TKI olan *Sunitinib*'in RCC ve GİST 'deki kullanımına ait diğer yararlı etkileri yanında FLT3'ü de inhibe edici etkisi bilinmektedir. *Lestaurtinib* klinik çalışmaları devam etmektedir. 2012'de Nature'da yayınlanan bir makalede, FLT3 inhibitörlerine direnç geliştiren hastaları incelendi. Bu dirence katkıda bulunan spesifik DNA bölgeleri tanımlanmıştır. Ayrıca dirençli mutasyonları hesaba katabilecek daha güçlü inhibitörlerin gelecekteki gelişimi için fırsatları vurgulanmıştır. Bu sunumda *FLT3* mutasyonunun dünü, bugünü ve geleceğini tartışmak için gerçek yaşam verilerimiz olan *FLT3* mutasyonlu 6 vakayı ve ülkemizde ilk kez *Gilteritinib* kullanmış olan vakamızın orta vadede güncel durum verisini paylaştık. Ayrıca literatürdeki gerçek yaşam verilerine temas ederek yayımlanmış vaka sunumlarını tartıştık. Akut lösemiye

e-KONGRE

tedavi etmeye çalışan tüm hemato-onkoloji merkezlerini ilgilendiren bu mutasyona ait vakaların literatürdeki kemik iliği nakil sonuçlarının da tartışıldığı sunumumuz konuyla ilgilenen meslektaşlarımıza güncel bilgiler ile kliniğimizin verileri ışığında bir projeksiyon sağlamayı hedeflemektedir.

REFERANSLAR:

1. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C et al. (April 2001). "Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies". *Blood*. 97 (8): 2434–9.
2. "FLT3 Signaling". Pathway Central. SABiosciences. Archived from the original on 2017-11-11. Retrieved 2012-12-18.
3. Verstraete K, Vandriessche G, Januar M, et al. (February 2011). "Structural insights into the extracellular assembly of the hematopoietic Flt3 signaling complex". *Blood*. 118 (1): 60–68.
4. Mooney CJ, Cunningham A, Tsapogas P. Selective Expression of Flt3 within the Mouse Hematopoietic Stem Cell Compartment. *Int J Mol Sci*. 2017 May 12;18(5):1037.
5. Huret J-L. "FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3)". *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. University Hospital of Poitiers.
6. Chew S, Mackey MC, Jabbour E (2020). "Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation". *Review. Therapeutic Advances in Hematology*. 11: 2040620720930614.
7. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, et al. (October 2019). "FLT3-Mutated AML". *The New England Journal of Medicine*. 381 (18): 1728–1740.
8. "Gilteritinib Granted Orphan Drug Status for Acute Myeloid Leukemia". 20 July 2017.
9. Clinical trial number NCT00989261 for "Efficacy Study for AC220 to Treat Acute Myeloid Leukemia (AML)" at ClinicalTrials.gov
10. Fletcher L, Joshi SK, Traer E (2020). "Profile of Quizartinib for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia: Evidence to Date". *Review. Cancer Management and Research*. 12: 151–163.
11. Gever J (2012-12-09). "Drug Tames Refractory AML". *ASH: Hematology Latest News*. MedPage Today, LLC.
12. Office of the Commissioner. "Press Announcements - FDA approves new combination treatment for acute myeloid leukemia". www.fda.gov. Retrieved 2017-05-04.
13. Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, Wanzel M, et al. (June 2009). "Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation". *Blood*. 113 (26): 6567–71.
14. Zhang W, Konopleva M, Shi YX, McQueen T, Harris D, Ling X, Estrov Z, Quintás-Cardama A, Small D, et al. (February 2008). "Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia". *J. Natl. Cancer Inst*. 100 (3): 184–98.
15. Smith CC, Wang Q, Chin CS, Salerno S, Damon LE, Levis MJ, et al. (April 2012). "Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia". *Nature*. 485 (7397): 260–3. Bibcode:2012Natur.485..260S.

AML'de İdame Tedavisi Yapılmalı Mı? Neden?

Uzm.Dr.Kemal Aygün

Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup yaşa uyarlanmış insidansı popülasyonda 3.6/100.000'dir. Tanı anında medyan yaş 68 olup, yaşlı grupta insidans artar. Yeni tanı AML olgularının %70'i 55 yaş üstüdür.

<60 yaş AML hastaları için '7+3' protokolü; 3 gün intravenöz antrasiklin seçenekleri; (Daunoblastin 60 mg/m²/gün - Mitoksantron 10-12 mg/m²/gün - İdarubisin 10-12 mg/m²/gün) - 7 gün sitozin arabinozide 100-200 mg/ m²/gün şeklinde tedavi verilir

>60 yaş –İyi ve orta risk sitogenetik bulguları olan, komorbid hastalığı olmayan hastalar genç hastalar gibi tedavi edilir. Hastaya uygun doz ve süre ayarlaması yapılabilir. Komorbid hastalığı bulunanlarda düşük doz tedaviler (düşük doz sitozin arabinozide, hipometile edici ajanlar; azasitidin desitabin) ya da sadece iyi destek tedavi (+hidroksüre) önerilir. Daha sonra genetik risk durumuna göre konsolidasyon tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.(1)

Akut miyeloid lösemide (AML) küratif tedavi, tam bir remisyon (CR) elde etmek için başarılı indüksiyon tedavisine ve relapsı önlemek için remisyon sonrası tedaviye bağlıdır. Konsolidasyon tedavisinden sonra ve allojenik kök hücre naklinden sonra yüksek nüks oranları, özellikle yüksek riskli AML hastalarında etkili idame tedavisi , konsolidasyon sonrası remisyon aralığının uzatılmasında kritik bir öneme sahip olabilir.(2)

AML HASTALARINDA KONSOLİDASYON SONRASI UYGULANABİLECEK İDAME TEDAVİ SEÇENEKLERİ (3)

- Kemoterapi
- Hipometile edici maddeler
5-Azasitidin
Desitabin
- İmmünoterapi
İnterferon ve interlökin-2
Lenalidomid
- Gemtuzumab Ozogamisin
- İmmun checkpoint inhibitörleri
- FLT3 inhibitörleri
- İzositrat dehidrojenaz (IDH) inhibitörleri
- Venetoklaks

AML'de idame tedavisinin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bugüne kadar, idame tedavileri standart olarak kabul edilmemiştir ve AML algoritmasına dahil edilmemiştir.

KAYNAKLAR:

1. Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemiler Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu
2. Patrick K. Reville and Tapan M. Kadia Maintenance Therapy in AML frontiers in oncology review doi:10.3389/fonc.2020.619085
3. Matteo Molica, Massimo Breccia, Roberto Foa, Elias Jabbour, Tapan M. Kadia Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future , wileyonlinelibrary.com/journal/ajh Am J Hematol. 2019;94:1254–1265.

MDS/MPN Sendromları ve Erken Dönem Myelofibrozis

Yasin Kalpakçı

Sakarya Üniversitesi Korucuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Myelodisplastik sendrom (MDS) / myeloproliferatif neoplazm (MPN) overlap sendromları, displazik ve myeloproliferatif özellikleri beraber sergileyen miyeloid neoplazmalardır. WHO 2016 Klasifikasyon sistemine göre MDS/MPN overlap sendromları:

- Kronik miyelomonositik lösemi (CMML),
- MDS / MPN ring sideroblasts-trombositoz (MDS / MPN-RS-T),
- BCR-ABL1 negatif atipik kronik miyeloid lösemi (aCML),
- MDS / MPN-sınıflandırılmayan (MDS/MPN-U)

olmak üzere dört yetişkin başlangıçlı myeloid neoplazmdan oluşur.

- Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), pediatrik başlangıçlı tek antitedir (1).

MDS/MPN overlap sendromlar arasında CMML en sık görülenidir. Kalıcı monositoz (monosit>%10 ve >1000) ile birlikte tekrarlayan mutasyonlar (TET2 %60, SRSF2 %50 ve ASXL1 %40); RAS yolu mutasyonları ve proliferatif CMML'de (WBC $\geq 13 \times 10^9 / L$) JAK2V617F saptanabilir. CMML genellikle yaşamın 7.dekadında, erkek>kadın ve <36 aylık bir medyan genel sağ kalım ile ilişkilidir. CMML'deki advers prognostik faktörler; ileri yaş, yüksek WBC, dolaşımdaki olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin varlığı, anemi, trombositopeni ve ASXL1 kesme mutasyonlarını içerir. Tek küratif seçenek olan Allo-KİT, bu neoplazmanın geç başlangıçlı ve yüksek komorbidite sıklığı göz önüne alındığında çoğu hasta uygun değildir. Azasitidin, desitabin ve oral desitabin / sedazuridin gibi hipometile edici ajanlar %40-50 genel yanıt oranları ve <%20 tam remisyon oranları ile CMML yönetimi için ABD FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ajanlar, yanıt veren hastaların bir alt kümesinde hematopoezi epigenetik olarak eski haline getirirken, mutasyonel alet yüklerini etkilemezler ve hastalığın nihai olarak AML'ye ilerlemesi kaçınılmaz kalır. CMML'de yaygın olarak görülen epigenetik, sinyal yolağı ve ekleme anormalliklerinden yararlanan daha yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır.

Erken Dönem (Pre-fibrotik) PMF

Prefibrotik miyelofibroz (pre-PMF), revize edilmiş 2016 WHO sınıflandırmasına göre kronik miyeloproliferatif neoplazm arasında ayrı bir antitedir. pre-PMF tanısı için histopatolojik zeminde, granülopoietik ve megakaryositik proliferasyon nedeniyle yaşa göre artmış selülerite, prekürzörlerde artış ve atipi, sık kümeler ile karakterizedir. Fibrozis eksikliği ve bazen izole trombositoz ile karakterize başlangıç, pre-PMF'nin ET olarak yanlış teşhisine yol açabilir. Kemik iliği histolojisi ayrımda çok önemlidir. Özellikle ET, hücreliliğin genellikle korunduğu, granülopoez ve eritropoezin düzenli oranda olduğu, megakaryositlerin artmış olmasına rağmen atipi göstermemesiyle pre-PMF'den farklıdır (2).

Klinik tablo, ET'yi taklit eden izole trombositozdan yüksek riskli PMF semptomlarına kadar değişebilir. Çalışmalar, pre-PMF'li hastaların sağkalımının ET'den daha kötü ve aşikâr PMF'den daha iyi olduğunu göstermiştir. Spesifik bir prognostik skorlaması olmamasına karşın, IPSS Sistemi pre-PMF hastalarında da sağ kalımı tahmin edebilir. İntermediate-1 ve -2 gruplarını ayırmada başarısız olsa bile klinik uygulamada kullanılabilir. Her hasta yaşam ve

e-KONGRE

kanama/tromboz riski açısından değerlendirilmeli ve tedavi kişiselleştirilmelidir. Uzun süreli sağ kalım beklenen düşük riskli hastalarda yalnızca gözlem önerilir. Medyan sağ kalımı 10 yıldan fazla olarak tahmin edilen kümülatif intermediate-1 ve -2 riskli vakalarda tedavi semptomlara dayanır. 5 yıldan daha düşük ortalama sağ kalımlı yüksek riskli vakalarda yoğun tedavi gereklidir. Kanama ve tromboz riski açısından yaklaşım:

-Asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem veya düşük doz aspirin

-Önceki arteriyel veya venöz tromboz durumunda aspirin veya oral antikoagülasyon

-Trombositoz veya lökositoz durumunda ilk tercih sitoredüksiyon olarak hidroksiüre

Referanslar

1- McCullough, K. B., & Patnaik, M. M. (2019). Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes—Advances in treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 101130.

2- Finazzi, G., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2018). Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*, 8(11), 1-5.

MPH: Çok Fazla Değişik Hücre & Tedavi Seçenekleri Az? Optimal Tedavi Nasıl Yapılmalı?

Sinan Mersin

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

BCR-ABL negatif myeloproliferatif hastalıkların (MPH) patogenezi ve moleküler anomaliler ile ilişkili güncel bilgiler, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bu hastalık grubu için yeni tanı kriterleri ve sınıflamalar kullanmasına sebep olmuştur [1, 2]. Bu son güncelleme ile hastalık tanı kriterlerinde özellikle genetik anomaliler (JAK2/ CALR/ MPL vb.) ile kemik iliği biyopsisinin önemi artmıştır [3-6]. Fakat bu kriterlerle bile hastalıkların ayırıcı tanısında güçlükler yaşanılmakta, özellikle pre-fibrotik dönem myelofibrozis esansiyel trombositoz ile karışabilmektedir [7]. Hastalıkların moleküler, patolojik ve klinik özelliklerinin iç içe olduğu bu hastalık grubunda tanı sonrası karşılaşılan en büyük sorun ise hangi hastaya hangi tedavinin uygun olduğu sorusudur.

Primer myelofibrozis dışında sağlıklı popülasyona benzer sağ kalım gösteren MPH tanılı hastaların tedavisinde esas amaç hastalık ilişkili semptomların giderilmesi, olası gelişebilecek trombozların ve hastalık progresyonunun önlenmesidir. Fakat hastalığın uzun seyirli olması tedavi ilişkili komplikasyonların da önemini arttırdığı için sitoredüktif gibi riskli tedaviler her zaman her hastaya uygun olmayabilir. Bu sebep ile her hastalık grubu için genetik, laboratuvar ve klinik etkenler göz önüne alınarak farklı risk sınıflamaları oluşturulmuştur.

Polistemia vera (PV) tanılı hastalar, bu hastalık grubu içerisinde en genç hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Tedavi için en önemli unsur yüksek hematokrit seviyesinin yarattığı semptomlar ve tromboz profilaksisi olup flebotomi ve düşük doz aspirin uygun olan her hastaya önerilir. Sitoredüktif tedavi ise uzun dönemde ciddi yan etkilere sahiptir ve bu sebep ile uzun süreli tedaviler özellikle 60 yaş üstü veya tromboz geçirmiş olan yüksek riskli hastalarda tercih edilmelidir [8, 9]. Hidroksiüre halen ilk sırada kullanılan ajandır fakat dirençli hastalarda veya kontraendike olması durumunda (yan etki, gebelik vb.) interferon veya son yıllarda klinik çalışmalar ile kullanıma giren pegile interferon tedavide kullanılabilir. JAK2 inhibitörleri de (ruxolitinib) yine dirençli hastalarda veya eşlik eden semptomların kontrolü için kullanılan etkin ajanlardır [10, 11].

Esansiyel trombositoz (ET) hastaları için tedavide amaç yine PV tanılı hastalara benzer olarak semptomların giderilmesi ve majör trombozların engellenmesidir. Özellikle tromboz ile ilişkili risk grupları derlendiğinde; JAK2V617F mutasyonunu taşıyan, kardiyovasküler risk grupları içerisinde olan veya yaşlı nüfusa dahil hastaların yüksek riskli oldukları gösterilmiştir. Bunun sonucunda WHO tarafından IPSET (International Prognostic Scoring for Essential Thrombocythemia) skorlama sistemi oluşturulmuş ve sonrasında revize edilmiştir [12]. Bu sınıflamaya göre düşük risk grubu için düşük doz aspirin tedavisi yeterlidir. Orta ve yüksek riskli gruplarda ise sitoredüktif tedavi önerilir. Hidroksiüre tedavide ilk sırada önerilir, tedavi başarısızlığında veya bu tedavinin uygun olmadığı durumlarda anagralide, interferon ve pegile interferon kullanılabilir [10]. JAK2 inhibitörlerinin ise ET tanılı hastaların tedavisinde diğer ajanlara üstünlüğü gösterilememiş olup fibrozis dışında kullanılması önerilmez [13].

Myelofibrozis tanılı hastaların tedavisinde esas belirleyici prognoz ile ilişkili olan hastalık risk grubunun belirlenmesidir [14]. Özellikle sağ kalımın düşük olduğu yüksek riskli hastalık

e-KONGRE

gruplarının ayırımı için geçmiş yıllarda “International Prognostic Scoring System” (DIPSS) skorlaması kullanılmış olup, son yıllarda genetik risk faktörlerinin dahil edildiği DIPSS-Plus, MIPSS ve GIPSS gibi skorlamalar geliştirilmiştir [15-18]. Fakat yeni jenerasyon gen sekans uygulamasının yaygın olmaması sebebi ile halen en sık DIPSS kullanılmaktadır. Buna göre yüksek riskli gruplarda uygun olan bütün hastalar allojenik kök hücre nakil adaydır. Uygun olmayan hastalarda veya düşük riskli hastalarda semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Bunun için uygun transfüzyonlar ile birlikte semptomatik hastalarda hidroksiüre tedavide ilk sıradadır [14]. Fakat hidroksiüre tedavisi ile uzun süreli yanıt elde edilememektedir. Bu sebep ile JAK2 inhibitörleri (ruksolitinib, fedratinib, pacritinib ve momelotinib) semptomatik olan ve trombosit değerleri tedaviye uygun olan her hastada ($<100 \times 10^9/L$) önerilmektedir [19].

Her hasta grubu için tedaviye takibi gereklidir ve üç hasta grubunda da tedavi sonrası yanıt değerlendirmeleri için European LeukemiaNET ve IWG-MRT kriterleri mevcuttur. Bu kriterlere göre yanıtsız hastalarda alternatif tedavilere geçilmesi önerilir [20, 21].

MPH tanılı hastalar için yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ile alternatif tedaviler ortaya çıkmış olsa da ideal tedavi için her hastanın klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Uygun tedavi şu anda güncel kullanılan risk sınıflamalarına göre verilebilir fakat yakın gelecekte özellikle sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre her hasta için kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirilebilir. Bu sebep ile genetik alt gruplara göre her hastayı tek tek ele almak her hasta için özellikle önem taşımaktadır. Geniş çalışmalar bu konuda daha yeni bilgiler verecektir.

Anahtar kelimeler: myeloproliferatif hastalıklar, polistemia vera, esansiyel trombositoz, primer myelofibroz

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.Barbui, T., et al., The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*, 2018. 8(2): p. 15.
- 3.Baxter, E.J., et al., Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*, 2005. 365(9464): p. 1054-61.
- 4.Beer, P.A., et al., MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*, 2008. 112(1): p. 141-9.
- 5.Klampfl, T., et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*, 2013. 369(25): p. 2379-90.
- 6.Scott, L.M., et al., JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*, 2007. 356(5): p. 459-68.
- 7.Barbui, T., et al., Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(23): p. 3179-84.

e-KONGRE

- 8.Cervantes, F., F. Passamonti, and G. Barosi, Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*, 2008. **22**(5): p. 905-14.
- 9.Marchioli, R., et al., Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(10): p. 2224-32.
- 10.Barbui, T., et al., Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*, 2018. **32**(5): p. 1057-1069.
- 11.Kiladjian, J.J., et al., Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*, 2020. **7**(3): p. e226-e237.
- 12.Barbui, T., et al., Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*, 2015. **5**(11): p. e369.
- 13.Harrison, C.N., et al., Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood*, 2017. **130**(17): p. 1889-1897.
- 14.Tefferi, A., Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 2018. **93**(12): p. 1551-1560.
- 15.Passamonti, F., et al., Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*, 2010. **116**(15): p. 2857-8.
- 16.Gangat, N., et al., DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(4): p. 392-7.
- 17.Tefferi, A., et al., MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(17): p. 1769-1770.
- 18.Tefferi, A., et al., GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*, 2018. **32**(7): p. 1631-1642.
- 19.Cervantes, F., et al., Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 2013. **122**(25): p. 4047-53.
- 20.Barosi, G., et al., Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*, 2013. **121**(23): p. 4778-81.
- 21.Tefferi, A., et al., Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and *European LeukemiaNet (ELN) consensus report*. *Blood*, 2013. **122**(8): p. 1395-8.

Relaps Refrakter ITP'de Şimdiki ve Güncel Yaklaşımların Değerlendirilmesi

Ceyda Aslan

Kocaeli Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

İmmün Trombositopeni (ITP), trombositlerin otoantikor aracılı yıkımına bağlı gelişen kazanılmış bir trombositopeni hastalığıdır. Bu otoantikorların ayrıca megakaryositleri etkileyerek trombosit üretiminde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (1). ITP tedavisinde günümüz pratiğinde güncel 2019 American Hematoloji Cemiyeti (ASH) ITP kılavuzu ve Uluslararası Konsensus Raporu (ISR) yol göstericidir (2,3). Amaç trombosit sayısını normale getirmekten ziyade ciddi kanamaları önleyecek seviyeye çıkarmaktır (2,3). Trombosit düzeyi, aktif kanama olup olmaması, kanamanın yeri, hızlı yanıt ihtiyacı, antikoagülan veya antiagregan ilaç kullanımı, ek hastalıklar, meslek, yaşam tarzı, hastanın tercihi ve maliyetler tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (2,3).

Trombosit sayısı $<30.000/\text{microL}$ olan ve ciddi kanaması olan hastalara hızlı yanıt elde etmek amacı ile İntravenöz İmmunglobulin (IVIG) ve yüksek doz kortikosteroid önerilmektedir. İntra kranial kanama gibi yüksek riskli kanamalarda trombosit süspansiyonu replasmanı yarar sağlayabilir (3). Trombosit sayısı $<20.000/\text{microL}$ olan yeni tanı almış hastalara kanama eşlik etmese de ilk basamakta kortikosteroidlerle (prednisone 0,5-1 mg/kg veya deksametazon 40mg/gün 4 gün) tedaviye başlanması önerilmektedir (2,3) ASH 2019 kılavuzunda önceki kılavuzlardan farklı olarak önerilen steroid tedavi süresi 6 haftaya kısaltılmıştır. Erken dönemde hastaların 2/3 ü steroidlere yanıt vermekle birlikte uzun dönem remisyon sadece %20 hastada sağlanabilmektedir (3).

İkinci basamak tedavi genellikle, glukokortikoid bazlı tedaviyi takiben ciddi kanama semptomları olan veya kalıcı yahut tekrarlayan derin trombositopenili (örn. Trombosit sayısı $<20.000 / \text{mikroL}$) hastalar ve kortikosteroid bağımlı hastalar için ayrılmıştır. İkinci basamak tedavide kronik glukokortikoid kullanımı yerine splenektomi, ritüksimab veya bir trombopoietin reseptör agonisti (TPO-RA) önerilmektedir (4). Bu üç seçeneği birbiri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (5). Tedavi seçimini büyük ölçüde hasta özellikleri ve tercihi şekillendirmektedir. Splenektomi ve ritüksimab, uzun vadeli bir remisyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Remisyonlar splenektomi ile daha kalıcıdır ancak cerrahi ve postsplenektomi riskleri mevcuttur. Güncellenmiş ICR 2019'da splenektomi artık sadece yaş ve komorbid durumlara bağlı olarak medikal tedavilerin başarısız olduğu hastalarda önerilmektedir (3). Spontan remisyon olasılığı nedeni ile splenektominin mümkünse tanıdan 1 yıl sonrasına bırakılması, öncesinde immunizasyon yapılması ve laparoskopik yöntem tercih edilmesi önerilmektedir (2,4). Steroidlere ve splenektomiye yeterli trombosit sayısı yanıtı alınamamış veya splenektomi adayı olmayan veya tercih etmeyen hastalar için Ritüksimab önerilmektedir. ritüksimabın oluşturacağı immunsupresyon nedeni ile öncesinde immunizasyon ve hepatit B taraması ve profilaksisi gereklidir. Ritüksimab tercih etmeyen hastalar için TPO RA lar diğer bir seçenektir. TPO RA lar genellikle kalıcı remisyon sağlayabilen ilaçlar değillerdir. Eltrombopag günde 1 oral, Romiplostim ise haftada 1 subkutan uygulanmaktadır. Her iki ajanın da etkinlik ve toksisite profili benzerdir. Avatrombopag 2018 de ruhsatlanmış 3. TPO RA ilaçtır. Eltrombopag dan farklı olarak diyet kısıtlamasına gerek olmadan oral kullanım avantajı mevcuttur (4).

e-KONGRE

İlk ve ikinci seri tedavilere dirençli hastalarda farklı tedavi ajanları ve kombinasyonları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bunlar arasında fostamatınib, danazol, aralıklı glukokortikoidler, diğer immünosupresif ajanlar ve kombinasyon tedavileri bulunmaktadır (3,4). Refrakter ITP tedavisinde seçenekler klinisyen ile hasta tercihine ve özelliklerine göre değişmektedir; Her ne kadar elimizdeki tedavi seçenekleri artmış da olsa her hasta için en iyi yaklaşımı bulmak zorlayıcı olabilmektedir.

Kaynaklar:

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817
4. George JN, Arnold DM. Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults: Second-line and subsequent therapies. *Uptodate* 2020 May.
5. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second line setting. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):118-132.

Gebelikte Trombofili Yönetimi

M. Gökçen POLAT

Kocaeli Üniversitesi Hematoloji B.D

Venöz Tromboemboli (VTE) gebeliğe bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Gebelikte VTE insidansı 1-2/1000 'dir. Aynı yaş grubundaki kadınlara göre gebelerde VTE görülme riski 5-6 kat artar. Trombofili, tromboza eğilim yaratan edinsel ve kalıtsal tüm faktörleri kapsamaktadır. Kalıtsal trombofililer VTE açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Heterozigot Faktör 5 Leiden (FVL) veya Protrombin G20210A mutasyonu (PTG), protein C eksikliği ve protein S eksikliği düşük riskli trombofili olarak sınıflandırılırlar. Öte yandan homozigot FVL veya homozigot PTG mutasyonu, çift heterozigot mutasyon olması veya antitrombin eksikliği yüksek riskli trombofili olarak tanımlanır. Obezite, sigara öyküsü, östrojen- hormon replasmanı, cerrahi ve Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) gibi edinsel risk faktörleri varlığında da kalıtsal trombofili risk faktörlerinin trombojenik potansiyeli artmakta ve tromboz görülmektedir. Kalıtsal trombofili ve istenmeyen gebelik sonuçları arasında net olarak bir ilişki kurulamaz büyük prospektif kohort çalışmaları, kalıtsal trombofili ve tekrarlayan düşükler,ölü doğum,preeklamsi ,fetal gelişim geriliği, abruptio plasenta gibi istenmeyen gebelik sonuçları arasında ya hiç ilişki olmadığını ya da zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kalıtsal trombofililerin taranması, ancak sonuçlar tedavi kararlarını etkileyecek ise faydalıdır. Daha önce trombofili testi yaptırmamış ve geçirilmiş VTE öyküsü olanlarda ve 1. derece akrabasında yüksek trombofili öyküsü olanlarda gebelikte trombofili testleri önerilmektedir. Bazı klavuzlarda geç düşüklerde FVL, PTG mutasyonu ve protein S bakılmasını önerirken diğer gebelik komplikasyonlarında kalıtsal trombofili testlerine bakılması önerilmiyor. Kalıtsal trombofili testlerinin yapılmasının önerilmemesine rağmen, tekrarlayan gebelik kayıpları ya da ölü doğumları olanlarda, antifosfolipid sendromu ile ilişkili antikorların araştırılması önerilir. Laboratuvar testleri mümkünse trombotik olaydan uzak bir dönemde (6 hafta sonra) ve hasta gebe değil iken ve antikoagulan tedavi ya da hormon tedavisi almadığı bir dönemde yapılmalıdır. Trombofili test panelinde FVL ve PTG mutasyonu, Protein C Protein S, Antitrombin 3 aktivitesi, AFAS antikorlarına bakılmalıdır. Kılavuzların trombofilik gen varyasyonları olan gebelerde VTE profilaksisi konusunda farklı yaklaşımları mevcuttur. Genel olarak zayıf trombofilik risk faktörü olan, daha önce hiç VTE geçirmemiş, ailesinde VTE öyküsü olmayan, VTE açısından ek risk faktörü olmayan gebelerde antepartum dönemde VTE profilaksisi gerekli değildir. Postpartum profilaksi o dönemdeki durum (anne yaşı, doğumun şekli, doğum sırasındaki komplikasyonlar, hastanede yatış süresi) dikkate alınarak planlanır. Yüksek riskli trombofilisi olan gebelerde daha önce VTE öyküsü yoksa antepartum DMAH profilaksisi tartışmalıdır, ancak postpartum mutlaka DMAH önerilir. Daha önce idiopatik, masif, hayati organı tutan veya tekrarlı VTE öyküsü varsa (kalıtsal trombofili olsun olmasın) gebelik + postpartum en az 6 haftayı karşılayacak şekilde farmakolojik profilaksi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy." *Obstetrics and gynecology* 132.1 (2018): e18-e34.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi-Ankara 2014.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2015. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No.37a
4. Croles, F. Nanne, et al. "Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis." *Bmj* 359 (2017).

Hematolojide İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Yönetimi ve İdame Tedavisi

Dr. Nevin Alayvaz Aslan

Denizli Devlet Hastanesi

Hematolojik malignitelerde özellikle akut lösemi, myelodisplastik sendrom ve kök hücre nakli alıcılarında invaziv fungal enfeksiyonların sıklığı artmış olup, İFE bu hasta gruplarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak yerini korumaktadır.

Günümüzde yüksek riskli hastalarda invaziv fungal enfeksiyon profilaksisi ile enfeksiyon sıklığında azalma görülmekle birlikte, özellikle kandida için dirençli suşların sıklığı artmakta ve profilaksi altında "breakthrough" enfeksiyonlar izlenmektedir. 2018 yılında yayınlanan ASCO ve IDSA ortak çalışması ile hazırlanan rehberde AML ve MDS tanıli indüksiyon/reindüksiyon tedavisi alan hastalara, hazırlama rejimi alan allojenik kemik iliği nakli alıcılarına, Graft-versus-host hastalığı gelişen hastalara, mukoziti olan olog kök hücre nakli alıcılarına oral posakonazol profilaksisi verilmelidir. ALL indüksiyon/reindüksiyon tedavisi alan hastalara ise azollerin özellikle vincristin toksisitesini artırması sebebi ile i.v ekinokandin-micafungin profilaksisi önerilmektedir. Profilaksiye hastalar nötropenide kaldığı sürece devam edilmelidir. Sekonder antifungal profilaksi ise daha önce invaziv fungal enfeksiyon geçiren hastalarda daha sonraki immünsüpresif tedavileri boyunca verilmelidir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların (İFE) tedavisinde empirik, preemtif ve spesifik tedavi olmak üzere 3 farklı yaklaşım mevcuttur. Hematolojik malignitesi olan yüksek riskli hastalarda devam eden ateş olmasına dayalı empirik tedavi uygulanmaktadır. Preemtif tedavi ise İFE varlığını düşündüren galaktomannan pozitifliği veya aspergillus özgül akciğer tomografi bulguları ile başlanan tedavidir.

İnvaziv kandidiazis tedavisinde IDSA ilk seçenek olarak kaspofungin (70mg yükleme, 50mg/gün idame dozunda) önermektedir. Amfoterisin B'de etkili bir tedavidir ancak yan etkileri nedeniyle ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. Kritik hastalığı olmayan ve daha önce azol maruziyeti olmayan hastalarda flukonazol, küflere etkinliği de olan bir tedavi tercih ediliyor ise vorikonazol kullanılabilir. Tedaviye kan kültürü negatifleştikten, kandida ilişkili semptomlar düzeldikten ve hasta nötropeniden çıktıktan sonra 2 hafta daha devam edilmelidir. Katater çıkarılması hasta bazında düşünülmelidir, katater dışı bir etken var ise katater korunabilir.

İnvaziv aspergillozis (IA) için ise İDSA tedavide Vorikonazol (6mg/kg 12 saatte bir ilk gün, takiben 4mg/kg 12 saatte bir) önermektedir. IA riski yüksek olan hasta grubunda tanısal testlerin sonucu beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Vorikonazole alternatif tedavi lipozomal amfoterisin B ve isavuconazoldür. İnvaziv pulmoner aspergilloz tanısı dökümante edilmiş seçili hastalarda vorikonazol ile ekinokandin kombinasyonu kullanılabilir. İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisi minimum 6-12 hafta devam etmelidir. Bu sürenin uzunluğu hastalığın seyri, immünsüpresyon süresi ve derecesi ve hastalık yerleşimi ile ilişkilidir. Tedavi süresince farmakokinetik olarak güvenli aralıkta olduğunu saptamak için ilaç düzeyi takibi önerilmektedir. Oral vorikonazol tedavisine kliniği stabil, farmakokinetik olarak güvenilir aralıkta olan ve klinik yanıtın alındığı hastalarda geçilebilir. Tedavisi sonlandırılan hastalar biyomarker ve kontrastsız BT ile takip edilmelidir. Progresiv/refrakter IA tedavisinde ise hastanın almakta olduğu tedaviden alternatif bir tedaviye geçiş veya iki farklı grubun kombinasyonu kullanılmalıdır. Sıklıkla lipozomal amfoterisin B kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır.

Hemofilide Gelecek Tedaviler

Filiz Yavaşoğlu

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi / Hematoloji BD

Faktör replasmanı; intravenöz uygulama gerektirmesi ve %1'lik hedef çukur faktör aktivitesini sürdürmek için sık infüzyon gereksinimi, düzenli faktör kullanımına rağmen inhibitör gelişimi tedavinin zorluklarını oluşturmaktadır. Profilaktik faktör replasmanı kanama riskini ve gelişebilecek morbiditeleri azaltmasına rağmen ; hemofilili bireyler hiçbir zaman normal bir yaşam sürememektedirler.

Faktör konsantrelerinin kullanımda olmasına rağmen, zorlukları nedeniyle halen dünyada suboptimal düzeydedir. Bu nedenle hemofili tedavisinde yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Hemofili tedavisindeki yeni yaklaşımlar (1):

- hemostazı iyileştirmeye ve mevcut hemofili yönetimindeki boşlukları ele almaya odaklanan tasarlanmış faktör konsantreleri,
- gen tedavisi
- faktör dışı replasman.

Bu ürünler arasındaki uygulama seçeneklerinin değişkenliği ve farklı risk ve fayda profilleri, hastalara ve sağlayıcılarına, belirli bir hastanın klinik ihtiyaçlarına hangi önleyici tedavi stratejisinin en uygun olduğunu belirlemelerine yardımcı olacaktır.

Rekombinant faktör VIII ve IX ürünlerini uygulamak daha kolay, immunojenitesi daha az, artmış etkinlik ve artmış yarı ömür söz konusudur.

Gen tedavisi: kısa ve orta vadeli etkinliği ve güvenilirliği gösterilen faktör kullanımında ve kanama sıklığında orantılı düşüş gösteren, umut vadeden bir tedavi şeklidir.

Emicizumab hemofili A idame tedavisinde onaylanmış olan Faktör X ve IXa için bispesifik antikordur.

Yeni gelişen tedaviler protein C, protein S, doku faktör yolu inhibitörü, ve antitrombin III gibi doğal antikoagulanları hedefleyen tedavilerdir. Bu tedaviler; immunojenik pıhtılaşma faktörü proteinlerine maruz kalmadan kararlı durum hemostatik kontrol için bir fırsat sağlar.

Hemofili tedavisinde faktör dışı ajanlar tabloda özetlenmiştir (2):

Tablo1:

ilaçlar	Etki mekanizması	Hasta popülasyonu	Uygulama durumu
Emicuzimab	Faktör X ve IXa için bispesifik antikor	Hemofili A (inhibitörsüz+inhibitörlü)	FDA onaylamış
BS027125	Faktör X ve IXa için bispesifik antikor	Hemofili A (inhibitörsüz+inhibitörlü)	Preklinik
Fitusiran	AT3 yıkımını sağlayan siRNA (müdahaleci RNA)	Hemofili A-B	Faz 3
Concizumab	Doku faktör yolu inhibitörüne karşı monoklonal antikor	Hemofili A-B	Faz 2
PF-06741086	Doku faktör yolu inhibitörüne karşı monoklonal antikor	Hemofili A-B	Faz 2
BAY1093884	Doku faktör yolu inhibitörüne karşı monoklonal antikor	Hemofili A-B	Faz 1
SerpinPC	Aktive protein C'nin serin proteaz inhibitörü	Hemofili A-B	Preklinik
HAPC1573	Aktive protein C'ye karşı monoklonal antikor	Hemofili A-B	Preklinik
PS siRNA	Protein S yıkımını sağlayan siRNA	Hemofili A-B	Preklinik

KAYNAKLAR

1. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. Am J Hematol. 2021 Jan;96(1):128-144. doi: 10.1002/ajh.26018. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33064330.
2. Angela C. Weyand, Steven W. Pipe; New therapies for hemophilia. Blood 2019; 133 (5): 389–398. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-872291>