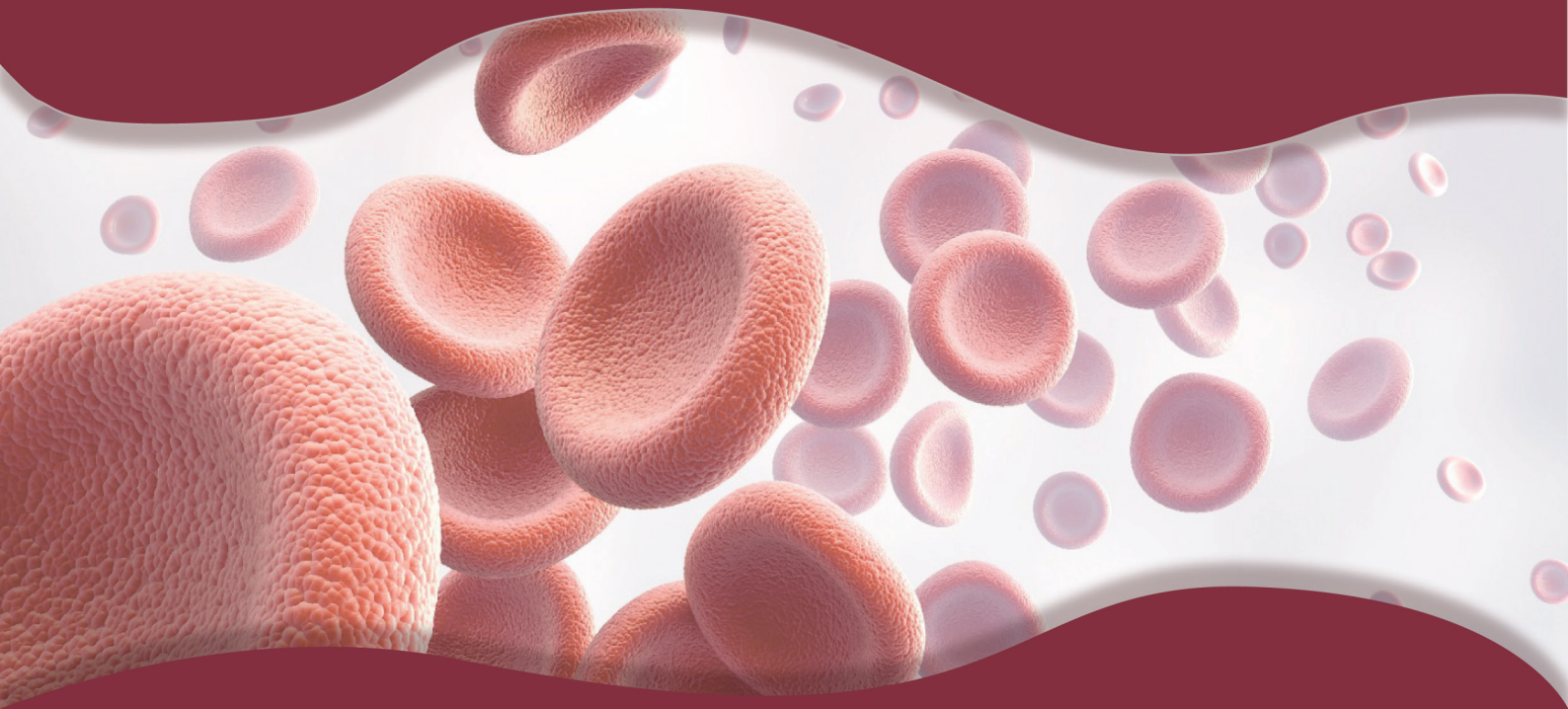
6. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

7 - 10 Kasım 2024

Papillon Zeugma Relaxury Hotel, Antalya



Bildiri Özetleri Kitabı

HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA DERNEĞİ

PHARMACKT ORGANIZASYON
Yenilikçi Yaklaşımlarla Size Özgün Çözümler

Değerli Katılımcılar,

2019 yılının Kasım ayında başarı ile ilkini gerçekleştirdiğimiz "Hematoloji Eğitim ve Araştırma Kongresi" bu yıl Kasım ayında 6. organizasyonunu gerçekleştirecektir. Derneğimize ulaşan geri bildirimlerle kendimizi geliştiriyor, yeniliyor ve toplantılarımızda daha da yarar sağlayacağı belirtilen tüm detaylara içtenlikle eğiliyoruz. Beklentilere ve reaksiyonlara istinaden tedavi algoritmalarınıgüncel Türkiye verileriyle destekleyerek, hematoloji alanında malign ve benign tüm tedavileri kapsayacak bilimsel programımızı titizlikle hazırladık.

HEAD olarak bu yıl düzenleyeceğimiz kongremizde, sizlerle bilimsel bir etkinlikte yeniden bir araya gelecek olabilmenin heyecanını taşıyoruz. 07-10 Kasım 2024 tarihlerinde VI. Hematoloji Eğitim ve Araştırma Kongresi'nde tekrardan buluşmak dileğiyle…

Derneğimiz adına camiamıza en iyi temennilerimizi sunarız.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Seçkin Çağırgan - *HEAD Başkanı*

Prof. Dr. Mehmet Sinan Dal - *HEAD Genel Sekreteri*

HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA DERNEĞİ

VI. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

BİLİMSEL PROGRAMI

HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA DERNEĞİ

1. GÜN - 7 KASIM 2024 PERŞEMBE	
15:00-15:15	Açılış: Dr. Seçkin Çağırgan
İNNOVASYON Oturum Başkanı: Dr. Seçkin Çağırgan, Dr. Düzgün Özatlı	
15:15-15:45	Hematolojide İnnovasyon: 2030 ve Sonrası Bizleri Ne Bekliyor? Konuşmacı: Dr. Bahar Uncu Ulu
15:45-16:15	Yapay Zekanın Hematolojideki Yeri ve Gelecek Konuşmacı: Dr. Can Özlü
Hematolojide Akılcı İlaç Kullanımı ve Geriatrik Değerlendirme Oturum Başkanı: Dr. Abdullah Karakuş	
16:15-16:45	Prognostik Belirteçler Işığında Hematolojik Hastaların Geriatrik Değerlendirilmesi Konuşmacı: Dr. Neslihan Kayahan Satış
16:45-17:15	Hematolojide Akıllı İlaç Oturumu Konuşmacı: Dr. Sema Seçilmiş
2. GÜN - 8 KASIM 2024 CUMA	
A. KML-1 Oturum Başkanı: Dr. Bülent Eser, Dr. Burhan Turgut	
09:00-09:15	1. Yeni Tanı KML-TKI Versus Asciminib/ Kim Güçlü? Gladyatörlerin Savaşı Konuşmacı: Dr. Mehmet Bakırtaş
09:15-09:30	2. TKI Keselim Mi? Riske Değer Mi? Konuşmacı: Dr. Mustafa Merter
09:30-09:45	3. TKI/ Yeni Ajanlar? Nasıl Kullanalım? Hangi Öğün? İlaç-Besin Etkileşimleri ? Gerçekten İlaç İntoleransı? İlaç Refrakterliği? Konuşmacı: Dr. Rafiye Çiftçiler
09:45-10:45	Pfizer KML TEDAVİSİNDE BOSULİF VE DENEYİMİN GÜCÜ ELİNİZDE! Oturum Başkanı: Dr. Seçkin Çağırgan Konuşmacı: Dr. Mehmet Ali Uçar, Dr. İlhami Berber
10:45-11:00	Ara
B. KML-2 Oturum Başkanı: Dr. Mustafa Yılmaz, Dr. Ali Ünal	
11:00-11:15	1. İmatinib Sonrası Hangi TKI? Konuşmacı: Dr. Seda Yılmaz

11:15-11:30	2. Buz Dağının Altı? PCR? FISH? Yeni Metodlar Konuşmacı: Dr. Hatice Zeynep Dikici
11:30-11:45	3. T315I Mutasyonu? Ne Yapalım? Panik Var Mı? Konuşmacı: Dr. A. Emre Eşkazan
11:45-12:00	Tartışma
12:00-12:30	astellas RELAPS REFLAKTER FLT3 POZİTİF AML'DE GILTERITINIB İLE UZAMIŞ SAĞ KALIM YOLCULUĞU Oturum Başkanı: Dr. Fevzi Altuntaş Konuşmacı: Dr. Sinem Namdaroğlu
12:30-13:30	Öğle Arası
C. AML Oturum Başkanı: Dr. Cengiz Demir, Dr. Murat Albayrak, Dr. Songül Şerefhanoğlu	
13:30-13:45	1. 3 + 7 Devam Mı? Tamam Mı? Konuşmacı: Dr. Aslı Odabaşı
13:45-14:00	2. Tp 53 Pozitif AML/ MDS ? Üstesinden Gelebiliyor Muyuz? BCL 2 inhibitorlerinin Yeri ? Konuşmacı: Dr. Soykan Biçim
14:00-14:15	3. APL: Artık Mutlu Muyuz? Yeni Ajanlar Konuşmacı: Dr. Mahmut Bakır Koyuncu
14:15-14:30	4. R/ R AML: Hedefleri İmha Edebiliyor Muyuz? Bir ATRA Efekti Var Mı? Konuşmacı: Dr. Vildan Gürsoy
14:30-14:45	Tartışma
14:45-15:00	Ara
D. MDS Oturum Başkanı: Dr. Birol Güvenç, Dr. Serdal Korkmaz Dr. Mustafa Köroğlu	
15:00-15:15	1. MDS: Sınıflayabiliyor Muyuz? WHO/ ICC/ ? Konuşmacı: Dr. Müzeyyen Aslaner Ak
15:15-15:30	2. Düşük Risk MDS: Acaba Düşük Risk Mi? Nakil Düşünür Müyüz? Konuşmacı: Dr. Aslı Kum
15:30-15:45	3. Eritroid Stimüle Edici Ajanlar: EPO Dışı Tedaviler Kime? Neden? Ne Zaman Başlayalım? Konuşmacı: Dr. Aydan Akdeniz

15:45-16:00	4.MDS: Transfüzyon-Şelatör? Şelatör Kullanıyor Muyuz? Konuşmacı: Dr. Ersin Bozan
16:00-16:15	Ara
E. ALL Oturum Başkanı: Dr. Gülsüm Özet, Dr. Simten Dağdaş, Dr. Güçhan Alanoğlu	
16:15-16:30	1.İlkSıraALL:Tedavide Moleküler Hedefleri Kullanıyor Muyuz? Konuşmacı: Dr. Emel İşleyen
16:30-16:45	2.R/R ALL: Monoklonal Antikorlar? Kime? Ne Zaman? Konuşmacı: Dr. Fatih Kurnaz
16:45-17:00	3.Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazide Yeni Tedavi Seçenekleri Konuşmacı: Dr. Mehmet Gündüz
17:00-17:15	Tartışma
F.ITP Oturum Başkanı: Dr. Mehmet Dağlı, Dr. Hasan Kaya, Dr. İlhami Kiki	
17:15-17:30	1. İmmun Trambositopeni? Tromboz? Korkalım Mı? Profilaksi? TPO İlişkisi-Birlikteliği Konuşmacı: Dr. Handan Haydaroğlu Şahin
17:30-17:45	2. İmmun Trambositopeni–TPO/RTX/Splenektomi? Ne Yapalım? Konuşmacı: Dr. Mehmet Can Uğur
17:45-18:00	3. Trombopoetin Reseptör Agonistleri: Neredeyiz? Konuşmacı: Dr. Emine Hidayet
18:00-18:15	4. Dirençli ITP: Ne Yapıyorsunuz? Konuşmacı: Dr. Mehmet Baysal
18:15-18:30	Tartışma
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ÖZEL OTURUM Oturum Başkanı: Dr. Fevzi Altuntaş	
21:00-22:00	Klinik Araştırmalar Dünyada Trendler "What international research organizations are looking for in Clinical Institutions" Konuşmacı: Juan D. Esquivel

3. GÜN - 9 KASIM 2024 CUMARTESİ	
G. KLL Oturum Başkanı: Dr. Münci Yağcı, Dr. Hikmetullah Batgi, Dr. Abdülkadir Baştürk	
09:00-09:15	1. KLL'de MRD Bakalım Mı? Konuşmacı: Dr. Mehmet Hilmi Doğu
09:15-09:30	2. BTK İnhibitörleri—Aklım Karıştı? Hangisini Seçeyim? Konuşmacı: Dr. Samet Yaman
09:30-09:45	3. Kemoimmunoterapi / Hala Kullanıyor Muyuz? Konuşmacı: Dr. Burcu Aslan Candır
09:45-09:55	Tartışma
09:55:10:00	Ara

10:00-10:30	abbvie **VENCLYXTO KLİNİK DENEYİMLERİ İLE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TAMAMLANAN TEDAVİ** Oturum Başkanı: Dr. Tuba Hacıbekiroğlu Konuşmacı: Dr. Zeynep Tuba Güven
10:30-10:45	Ara
10:45-11:15	AstraZeneca **KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİDE ACALABRUTINIBIN YERİ** Oturum Başkanı: Dr. Mehmet Ali Erkurt Konuşmacı: Dr. Mehmet Sinan Dal
11:15-11:30	Ara
H. LENFOMA **Oturum Başkanı: Dr. Emin Kaya, Dr. Mehmet Ali Erkurt**	
11:30-11:45	1. Büyük Hücreli Lenfoma: Sınıflama -Aklım Karıştı? Who/ ICC / Fark Var Mı/ Tedaviye Yansıyor Mu? Konuşmacı: Dr. İbrahim Halil Açar
11:45-12:00	2. Foliküler Lenfoma: POD 24/ Seçeneğimiz Çok Mu? Konuşmacı: Dr. Derya Şahin
12:00-12:15	3. R/R DBBHL: Tedavi Seçeneklerimiz Konuşmacı: Dr. Orhan Kemal Yücel
12:15-12:30	4. R/R Periferik T Hücreli Lenfoma: Tedavi Seçeneklerimiz Değişiyor mu? Konuşmacı: Dr. Şebnem İzmir Güner
12:30-13:30	Öğle Arası
I. MYELOMA -1 **Oturum Başkanı: Dr. Vahap Okan, Dr. Merih Kızılçakar**	
13:30-13:45	1. 4 , 3 ten Gerçekten Büyük Mü? Konuşmacı: Dr. Alpay Yeşilaltay
13:45-14:00	2. Multiple Miyeloma: MRD Ne Zaman Bakalım? Çalışmalar ve Gerçek Dünya Farklı Mı? Konuşmacı: Dr. Semih Başcı
14:00-14:15	3. Anti CD 38 ler: Isa-Dara? / Kimi Seçelim? Yol Arkadaşları ? Birbirlerine Direnç? Konuşmacı: Dr. Demet Kiper

14:15-14:30	4. R/R Myelomada Yeni Moleküller Konuşmacı: Dr. Turgay Ulaş
14:30-14:45	Tartışma
J. MYELOMA-2 Oturum Başkanı: Dr. Güven Çetin, Dr. Funda Ceran	
14:45-15:00	1. Amiloidoz? Atlıyor Muyuz? Tedavi Yönetimi Konuşmacı: Dr. Utku Iltar
15:00-15:15	2. Ekstra Meduller Myelom Tedavi Yaklaşımı Konuşmacı: Dr. Güven Yılmaz
15:15-15:30	3. Multple Miyelomda MRONJ Yönetimi Konuşmacı: Dr. Umut Pamukçu
15:30-15:45	Tartışma
15:45-16:00	Ara
K. MPN Oturum Başkanı: Dr. Mesut Ayer, Dr. Osman Yokuş, Dr. Gül İlhan	
16:00-16:15	1. Primer Miyelofibrozis Tedavisinde Yeni JAK İnhibitörlerinin Yeri Konuşmacı: Dr. Gülşah Akyol
16:15-16:30	2. Eozinofili: Nasıl Yaklaşmalıyım? Sebebini Bulabiliyor Muyum? Konuşmacı: Dr. Merve Ecem Erdoğan Yön
16:30-16:45	3. KML Dışı Kronik Lösemiler: Atlıyor Muyum? Ayırıcı Tanı. Konuşmacı: Dr. Nurcan Alhan
16:45-17:00	4. Esansiyal Trombositemi- Polistemia Vera'da Tedavi: 2025'de Tedavi Algoritmaları? Konuşmacı: Dr. Gürsel Güneş
17:00-17:15	Tartışma
17:15-17:30	Ara
L. KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ Oturum Başkanı: Dr. Sami Kartı, Dr. Şeniz Öngören, Dr. Sibel Hacıoğlu	
17:30-17:45	1. Aplastik Anemi - Hiposellüler MDS? Ayırabiliyor Muyuz? Tedavi Süreci / Farkları Konuşmacı: Dr. Gülden Sincan
17:45-18:00	2. PNH: Eculizumab İle Mutlu Muyuz? Yeni Tedaviler/ Eculizumab ve Ötesi Konuşmacı: Dr. Anıl Tombak
18:00-18:15	3. Aplastik Anemi: Nakil Sürecin Neresinde? Tam Uyum Şart Mı? Konuşmacı: Dr. Servihan Ünal
18:15-18:30	4. Kemik İliği Yetmezlik Sendromları: Gözden Kaçırıyor Muyuz? Ne Yapmalıyız? Konuşmacı: Dr. Dilek Özden Özlük
18:30-18:45	Tartışma

4. GÜN - 10 KASIM 2024 PAZAR			
SALON A		**SALON B**	
10:00-11:00	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Atakan Tekinalp	10:00-11:00	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Hakan Keski
11:00-12:00	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Cihan Ural	11:00-12:00	SÖZEL BİLDİRİLER Oturum Başkanı: Dr. Mesut Göçer
12:00-12:30	Genç Katılımcılar Plaket Takdimi		
	Sözel Bildiri 1, 2 ve 3'üncüsünün Açıklanması		
	Özel Hizmet Plaket Takdimi		



HEMATOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
DERNEĞİ

KONUŞMA METİNLERİ

FT-01. MDS: TRANSFÜZYON-ŞELATÖR? ŞELATÖR KULLANIYOR MUYUZ?
Ersin Bozan 2

FT-02. FOLİKÜLER LENFOMA: POD 24/ SEÇENEĞİMİZ ÇOK MU?
Derya Şahin 7

FT-03. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ (KLL)'DE BTK İNH. AKLIM KARIŞTI, HANGİSİNİ SEÇSEM?
Samet Yaman[1] 17

FT-04. TKI VERSUS ASCIMINIB-GLADYATÖRLERİN SAVAŞI
Mehmet Bakırtaş 20

FT-05. MDS: SINIFLAYABİLİYOR MUYUZ? WHO/ICC
Müzeyyen Aslaner Ak[1] 30

FT-06. PROGNOSTİK BELİRTEÇLER IŞIĞINDA HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN GERİATRİK DEĞERLENDİRİLMESİ
Abdurrahman Yurtaslan 32

FT-07. İMATINIB SONRASI HANGİ TKI?
Seda YILMAZ 37

FT-08. AA'DE NAKİL SÜRECİN NERESİNDE? TAM UYUM ŞART MI?
Servihan Ünal 40

FT-09. 3+7 DEVAM MI? TAMAM MI?
Aslı Odabaşı 49

FT-10. AA'DE NAKİL SÜRECİN NERESİNDE? TAM UYUM ŞART MI?
Servihan Ünal 52

SÖZEL BİLDİRİLER

OP-01. LENFOMA KEMOTERAPİSİ DEVAM EDEN HASTADA GELİŞEN HİPERKALSEMİ ATAKLARI REMİSYONUN OLMAYACAĞININ GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?
[1]Nida Akgül, [1]Ali Doğan 63

OP-02. MGUS'TAN MULTİPL MİYELOMA'YA İLERLEYİŞTE, KEMİK İLİĞİ MİKRO ÇEVRESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER VE T8 LENFOSİT YORGUNLUĞU
Ali Ünal, Gökçen Dinç, Huriye Çelikzencir, Neslihan Mandacı Şanlı 65

OP-03. RELAPS REFRAKTER ERKEN T- HÜCRE ÖNCÜ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNE KÖPRÜ TEDAVİ OLARAK VENETOKLAKS + NELARABİN + PEGASPARGASE: OLGU SUNUMU
Nuray Gül Açar[1] 68

OP-04. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE POLİSİTEMİA VERANIN NADİR GÖRÜLEN BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU
Esra Güngör 70

OP-05. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİRENÇLİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİ (İTP) TANILI HASTADA ROMİPLOSTİM DENEYİMİ
Esra Pirinççi, Songül Beskisiz, Ethem Özkaya, Ebru Kavak Yavuz, Vehbi Demircan, Abdullah Karakuş, Orhan Ayyıldız 74

OP-06. AML İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLE ORTAYA ÇIKAN SİSTEMİK MASTOSİTOZ OLGUSU
Mert Seyhan[1], Merve Apaydın Kayer[1], Nazik Okumuş[1], Ali Durdu[1], Tuğba Zorlu[1], Büşra Yavaş[2], Fevzi Altuntaş[3] 79

OP-07. MM HASTALARINDA OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA +1.GÜN VEYA NÖTROPENİ GELİŞTİĞİNDE BAŞLANAN FİLGRASTİM TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Süleyman Arslan[1], İlhami Berber[1], İrfan KUKU[1], Emin Kaya[1], Mehmet Ali Erkurt[1], Soykan Biçim[1], Ahmet Kaya[1] 82

OP-08. RUKSOLİTİNİB KULLANIMINA SEKONDER TÜBERKÜLOZ REAKTİVASYONU
Seda Yılmaz[1], Ayşe Günay[2], Ayşe Nur Uğur Kılınç[3], Salih Cırık[1], Abdulkadir Baştürk[1] 95

POSTER BİLDİRİLER

PP-01. LÖSEMİ VE LENFOMALARIN TANI VE AYIRICI TANISINDA,
YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ FLOW SİTOMETRİ KULLANIM PROJESİ
Ali Ünal, Neslihan Mandacı, Gülşah Yıldırım, Özge Yağışman. 99

PP-02. İZOLE TROMBOSİTOZLA SEYREDEN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU
Aysu Timuroğlu 100

PP-03. TAKİBİNDE MASİF ASSİT GELİŞİMİ GÖSTEREN KLL/SLL OLGUSU
Merve Apaydın Kayer[1], Emine Hidayet[1], Abdülkadir Şahin[1],
Uğur Hatipoğlu[1], Sinem Kul[1], Nisa Develi[2], Fevzi Altuntaş[3] 102

PP-04. PRİMER REFRAKTER İTP TANILI HASTADA
ROMİPLOSTİM TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU
Müjde Altınay Bozan[1], Berfin Seçil Gül[1], Filiz Abatan[1], Ebru Kavak Yavuz[2],
Orhan Ayyıldız[2] 105

PP-05. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA
DASATİNİBE BAĞLI OLUŞAN NADİR BİR YAN ETKİ: PLEVRAL EFÜZYON
[1]Nida AKGÜL, [1]Ali DOĞAN, [1]Ramazan İPEK, [1]Cihan URAL 109

KONUŞMA METİNLERİ

FT-01. MDS: TRANSFÜZYON-ŞELATÖR? ŞELATÖR KULLANIYOR MUYUZ?

Ersin Bozan

Ankara Sincan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Miyelodisplastik sendrom (MDS) klonal, kazanılmış bir kök hücre hastalığıdır ve heterojen bir yapıya sahiptir. İnefektif eritropoeze bağlı olarak her 3 seride de sitopeniler gelişebilmekte ve hastalık seyrinde akut miyeloid lösemiye progresyon görülebilmektedir.

Patofizyoloji

MDS'de eritroid seri çok sık etkilenmektedir.

Hastaların %50-90'ında eritrosit süspansiyonu replasmanı öyküsü vardır.

%30-50 hasta transfüzyon bağımlıdır. İdeal hemoglobin düzeyi öneren bir kılavuz olmamakla birlikte bir çok klinikte hastaların yaşı ve komorbiditeleri göz önüne alındığında eşik değer 8 g/dl olarak kabul edilmektedir.

İnefektif eritropoez: Hepsidin sentezini baskılayarak artmış demir emilimine sebep olur. Santini ve ark. Yaptıkları çalışmada özellikle SF3B1 mutasyonunun görüldüğü MDS-ring sideroblast hastalarında hepsidin seviyesi en düşük grup olarak görülmüştür. Sık yapılan kan transfüzyonları diğer nedendir.

Transfüzyonlarla alınan fazla demir ilk olarak kemik iliği ve karaciğer-dalak gibi retiküloendotelyal sistem makrofajları tarafından depolanır.

Transferrinin demir taşıma kapasitesi aşıldığında serbest demir, non transferrin bound iron (NTBI) oluşmaktadır.

Serbest demirin hücre içine geçişi transferrine bağlı demire göre daha hızlı olur.

Serbest demir oksiradikal oluşturarak toksisiteye neden olur.

Transferrine bağlı olmayan serbest demir şelasyon tedavisinin esas hedefini oluşturmaktadır.

Dokularda biriken demir reaktif oksijen radikalleri oluşumuna zemin hazırlayarak toksisite oluşturur.

-DNA fragmantasyonu

-Mitokondriyal DNA hasarı

-Telomer hasarı

-Epigenetik değişiklikler

-Y kromozomunda mikrodelesyonlar

Serbest oksijen radikalleri NF-kB aktivasyonu yoluyla miyelosüpresyon-sitopeni yapmaktadır.

Demir birikimi ve reaktif oksijen radikallerinden en çok etkilenen organlar karaciğer, kalp ve endokrin organlardır (özellikle pankreas).

Artmış oksidatif stres kemik iliğinde ekstra hasara neden olarak kliniğin daha da kötüleşmesine neden olur. Enfeksiyonlara yatkınlık, transfüzyon gereksiniminde artma ve AML progresyonu gözlenebilmektedir.

KLİNİK-LİTERATÜR

Başlangıçta transfüzyon bağımlı olan hastalarda ortalama sağ kalım 19 ay, tedavi-takip sürecinde transfüzyon bağımlı olanlarda 60 ay, transfüzyon bağımlı olmayan hastalarda 96 aydır.

Malcovati ve ark. düşük risk MDS hastalarında yaptıkları çalışmada lösemi dışında ölüm nedeni %51 kardiyovasküler, %31 enfeksiyöz, %8 hepatik yetmezlik olarak gösterilmiştir.

GİMEMA MDS0306 çalışmasında demir şelasyonunun pozitif hematolojik yanıtları gözlenmiş ve bir grup hastada transfüzyon bağımsızlığı sağlanmıştır.

Hartmann ve ark. çalışmalarında ferritin yüksekliğinin eritroid öncülleri (BFU-E) baskıladığını ve şelasyon tedavisiyle bu baskılamanın ortadan kaldırılabildiğini göstermişlerdir.

Cremers ve ark. kök hücre nakli sonrasında şelasyon tedavisi alan hastalarda relapse free sağ kalımı arttırdığını göstermişlerdir.

ALLIVE çalışmasında nakil öncesi artmış demir yükünün daha düşük sağ kalım oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

TELESTO çalışmasında Angelucci ve ark. deferasiroks ile şelasyon tedavisi alan MDS hastalarında olaysız sağ kalım oranlarının daha iyi olduğunu gözlemlemişler (1440 gün vs. 1091 gün).

GİMEMA çalışmasında düşük riskli MDS hastalarında deferasirox alan hastaların %11'i transfüzyon bağımsız hale gelmiştir.

Tanı

-Serum ferritin düzeyi ölçümü

-Karaciğer demir ölçümü

-T2 karaciğer MR

-T2 kardiyak MR

-Kc-kardiyak biyopsi

Her ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200mg demir içerir. Ortalama toplam vücut demiri 4 gramdır.

10-20 ünite eritrosit süspansiyonu almış bir MDS hastasında demir yüklenmesi olduğu kabul edilir.

Serrum ferritin değeri iki defa 1000 ng/ml üzerine çıktığında şelasyon tedavisi açısından hastalar değerlendirilmelidir.

Yaşam beklentisi 12 aydan fazla olan hastalarda şelasyon açısından değerlendirilmelidir.

Yüksek riskli MDS hastalarında ; performans durumu iyi, 65 yaşın altında, ciddi komorbiditesi olmayan, hipometile edici ajan- kök hücre nakli planı olan hastalar şelasyon için değerlendirilmelidir.

Labil plazma demirini ölçümü klinik pratikte mümkün değildir. Ferritin değeri enfeksiyon ve inflamatuar durumlardan etkilenebilmektedir. Transferrin satürasyonunun %70'i aşması çoğunlukla artmış serbest serum demiri ve oksidatif hücre hasarıyla ilişkilidir.

IPSS risk skoru düşük-orta riskli hastalara şelasyon önerilmektedir.

IPSS yüksek risk grubundaki hastalara yaş ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak hasta bazlı karar verilmelidir. Allojenik nakil öncesi demir şelasyonu verilebilir.

Tedavi

Kişinin klinik durumu,yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalı.

-Demir içeren gıdaların tüketimi kısıtlanmalı

-Alkol alımı kısıtlanmalı

-Gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmalıdır.

-Şelasyon

Tedavide esas hedef dokularda demir birikmesinin engellenmesiyle organ hasarında gerileme ve fonksiyon kaybının önlenmesidir.

Demir Şelatörleri

-Deferoksamin

-Deferasiroks

-Deferiprone

Deferoksamin

Kısa yarı ömrü nedeniyle uzun infüzyon şeklinde kullanılır. Subkutan veya intravenöz verilir.

MDS hastalarında kullanımı kısıtlı. İnfüzyon reaksiyonu, ototoksisite, oküler toksisite görülebilir.

Deferasiroks direnci olan veya tolere edemeyen hastalarda verilebilir.

Deferasiroks

Fe +3 formuna afinitesi yüksek. Oral formu olduğu için klinik uyum daha fazla. Deferoksamine göre demir bağlama kapasitesi daha fazla. Kardiyak ve karaciğer demir birikimi için daha etkilidir.

20-40 mg/kg dozunda verilir.

Deferiprone

Agranülositoz yapabildiği için mds de kullanımı önerilmemektedir.

Ferritin 500 ng/ml olduğunda şelasyon tedavisine ara verilip takip edilmelidir.

Gfr 40 ml/dk altında olan hastalarda demir şelatörü kullanılmamalıdır.

Deferasiroks ilişkili renal ve hepatik hasar açısından hastalar bft ve kcft ile takip edilmelidir.

Referanslar

1- Killick, S.B., Wiseman, D.H. et al(2021), British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. Br. J. Haematol., 194: 282-293.

2- Parisi, Sarah, and Carlo Finelli. "Prognostic factors and clinical considerations for iron chelation therapy in myelodysplastic syndrome patients." Journal of Blood Medicine (2021): 1019-1030.

3- Whetherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. Bailliére's Clinical Hematology 11(1): 127-46, 1998. 2. Olivieri NF. The β thalassemias. N Engl J Med 341(2): 99-109, 1999. 3. Rund D, Rachmilewitz E. β thalassemia. N Engl J Med 353(11): 1135-46, 2005.

4- Forget BG, Pearson HA. Hemoglobin synthesis and the thalassemias. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.1525.

5- Schwartz E, Benz EJ Jr. Thalassemia syndromes. In: Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood, 6th ed, Miller DR, Baehner RL (Eds), CV Mosby, St. Louis 1989. p.428.

6- Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, et al. Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. Semin Hematol 1996; 33:66.

7- Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, et al. Coagulation and splenectomy: an overview. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054:317.

8- Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost 2006; 96:488.

9- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood 2011; 118:3479.

10- Angelucci E., Urru S.A.M., Pilo F., Piperno A. Myelodysplastic syndromes and iron chelation therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017.

FT-02. FOLİKÜLER LENFOMA: POD 24/ SEÇENEĞİMİZ ÇOK MU?

Derya Şahin

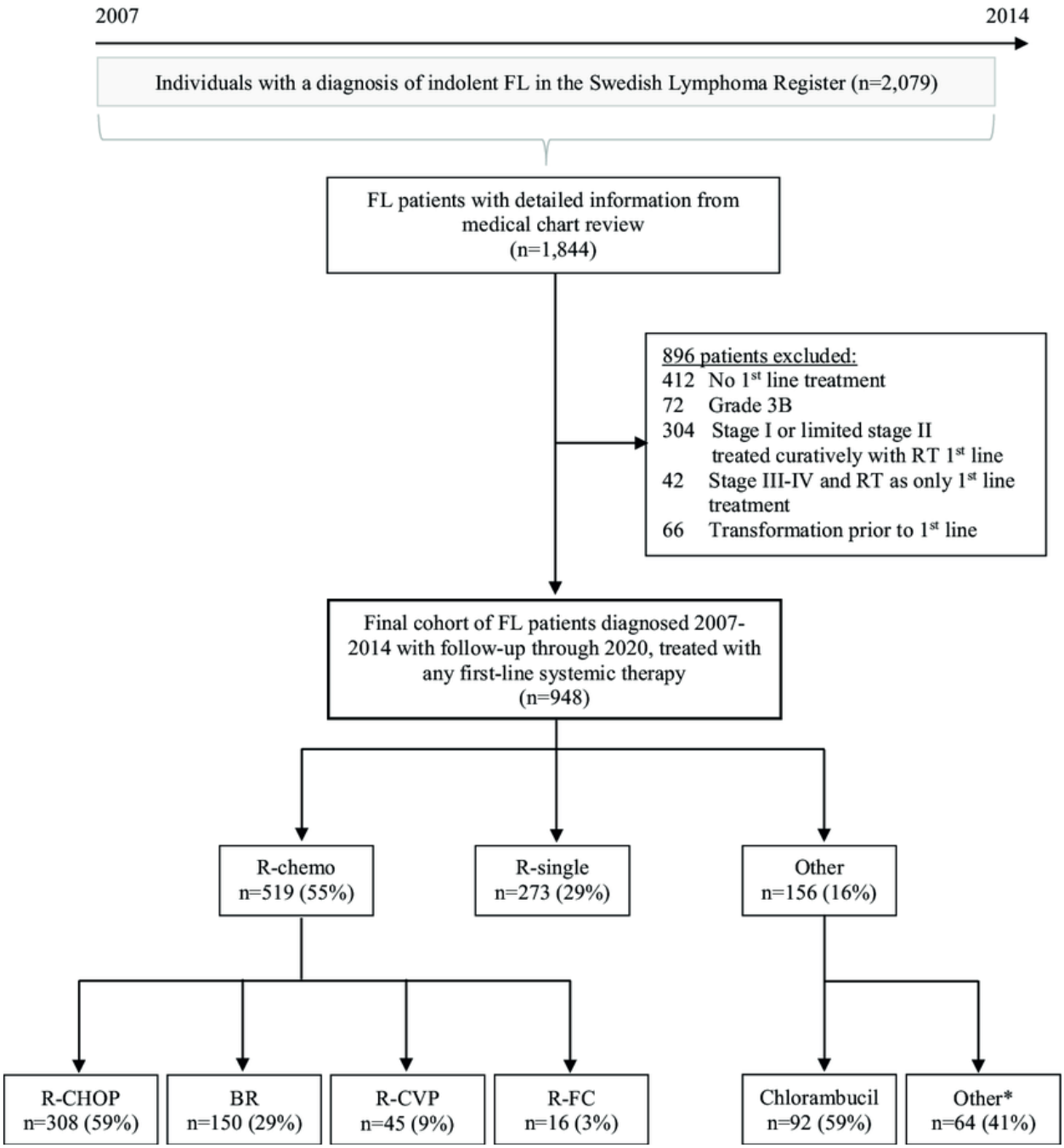
Foliküler lenfoma (FL), tüm lenfomaların yaklaşık %20'sini oluşturan en yaygın yavaş ilerleyen lenfoma türüdür. Radyoterapi ile tedavi edilebilen sınırlı evreli hastalık haricinde çoğunlukla kür sağlanamaz. Son yıllarda, FL'nin hem tümör moleküler özellikleri hem de klinik seyri açısından heterojenliği giderek daha fazla tanınmaya başlandı. Yavaş ilerleyen FL'li birçok hasta başlangıçta bekle ve gör yaklaşımıyla yönetilir. Ancak, bazı hastalar hızla ilerleyen veya semptomatik hastalık nedeniyle acil sistemik tedaviye ihtiyaç duyar. Monoklonal anti-CD20 antikor tedavisinin (esas olarak rituksimab, R) ve iyileştirilmiş destekleyici bakımın uygulanmasının ardından hem ilerlemesiz hem de genel sağ kalım (PFS/OS) iyileşmiştir.

Tercih edilen tedaviler arasında tek başına ajan olarak veya kemoterapiyle kombinasyon halinde (örneğin, bendamustin, BR ile) R veya hızlı tümör küçültmesinin gerekli olduğu durumlarda R-CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) yer alır. Yine de bazı hastalar tedaviye yanıt vermez ve hızla ilerleyen hastalıktan ve yaygın büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riskinden muzdariptir. Hastalığın erken ilerlemesini ve tedavi ihtiyacını belirleyen faktörler henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Şu anda FL'li hastalar, klinik ve laboratuvar özelliklerini ve ikincisindeki moleküler özellikleri hesaba katan FLIPI, FLIPI2 ve m7-FLIPI kullanılarak risk sınıflandırmasına tabi tutulmaktadır, ancak bunlar hala tedavi ihtiyacını ve ilerleme riskini tahmin etmek için yeterli değildir, bu nedenle yeni puanlama yöntemleri geliştirilmektedir.

Tanı anında sistemik tedaviye alınıp ardından 2 yıl içinde yeniden tedaviye ihtiyaç duyan FL hastalarının (POD24) özellikle kötü bir prognoza sahip olduğunu bulunmuştur. POD24'ün prognoz üzerindeki etkisi başlangıçta R-kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için belirlenmişti, ancak o zamandan beri yalnızca immünoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında da sonucu tahmin ettiği gösterilmiştir.

2007-2014 yılları arasında teşhis edilen ve birinci basamak sistemik tedavi gören ve 2020'ye kadar takip edilen İsveç Lenfoma Kaydı'nda 948 evre II-IV indolen FL hastası ile yapılan bir çalışmada OS, hastalık-ölüm modeli kullanılarak POD ile tahmin edildi. 6,1 yıllık medyan takip süresince, 414 hasta POD yaşadı (%44), bunların 270'i (%65) ≤24 ayda meydana geldi. POD vakaların %15'inde histopatolojik dönüşüm tespit edilmiş[1].

Hastalar, R-kemoterapi (R-kemo), R-single veya diğer tedavilerle birinci basamak tedavi görenler olarak sınıflandırıldı. R-kemo grubu, R-CHOP, BR, R-CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon) ve R-FC'yi (fludarabin, siklofosfamid) içeriyordu. Çalışma süresince İsveç'te bendamustin'in standart dozu 90 mg/m2 idi. "Diğer" grup, R içermeyen kemoterapi (CHOP/B/CVP/FC), klorambusil, trofosfamid veya lenalidomid gibi oral tedaviler ve sistemik tedavi türü hakkında eksik bilgisi olan hastalardan oluşuyordu (figür 1).



Dahil edilen hastaların akış şeması ve dışlama nedenleri ve İsveç'te 2007-2014 yılları arasında yavaş ilerleyen FL tanısı almış hastalar arasında birinci basamak tedavinin dağılımı. *Bunlardan 27 hasta (%42) R olmaksızın CHOP/B/CVP/FC almış ve kalan 37 hasta (%58) trofosfamid veya lenalidomid gibi oral kemoterapi almış veya sistemik tedavi türü hakkında bilgileri eksikti. B = bendamustin; kemo = kemoterapi; CHOP = siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon; CVP = siklofosfamid, vinkristin ve prednizon; FC = fludarabin ve siklofosfamid; FL = foliküler lenfoma; R = rituksimab.

Tanı anındaki ortanca yaş, R-kemo, R-single ve diğer tedavilerle tedavi edilen hastalar için sırasıyla 66 (IQR: 58–73), 64 (55–71) ve 71 (62–79) yıldı. Evre dağılımı tedavi grupları arasında biraz farklılık gösterdi, R-kemo, R-single ve diğer tedaviler için evre IV oranı sırasıyla %47, %40 ve %51 idi (P = 0,022). R-single ile tedavi edilen hastalarda, R-kemo (%57) ve diğer tedavilerle (%39) tedavi edilen hastalara kıyasla daha düşük oranda yüksek riskli FLIPI (%35) vardı (P değeri < 0,001). Artan yaş, erkek cinsiyet, yüksek riskli FLIPI ve zayıf performans durumu, tüm nedenlere bağlı ölüm oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (tablo 1).

BR ile tedavi edilen hastalar için daha düşük hastalık ilerleme oranları (POD) bildirilmiştir, ancak daha yüksek bir histopatolojik dönüşüm riski vardır (tablo 2).

Pod oranı, R-single ile tedavi edilen hastalarda (%60) R-kemo ile tedavi edilen hastalardan (%35) daha yüksekti (P < 0,001). R-kemo grubunda, sırasıyla R-CHOP ve BR ile tedavi edilen 110 (%36) ve 44 (%29) hasta POD yaşadı. POD oranı birinci basamak tedaviden sonraki ilk 2 ila 3 yılda en yüksekti(figür 2).

R-kemodan sonra POD yaşayan hastalarda, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 8 kat artmıştı. BR'den sonra POD24'e sahip hastalar, PF hastalarına kıyasla 17 kat daha fazla ölüm oranı yaşadı, oysa R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda bu oran 6 kat arttı (P = 0,0154)(figür 3).

Variable	R-chemo[a]	R-CHOP	BR	R-single	Other[b]	Total
Overall	519 (100)	308 (100)	150 (100)	273 (100)	156 (100)	948 (100)
Year of diagnosis, n (%)						
2007–2010	252 (48.5)	189 (61.4)	17 (11.3)	127 (46.5)	92 (59.0)	471 (49.7)
2011–2014	267 (51.5)	119 (38.6)	133 (88.7)	146 (53.5)	64 (41.0)	477 (50.3)
Age at diagnosis, n (%)						
≤49	62 (12.0)	39 (12.7)	20 (13.3)	52 (19.1)	9 (5.8)	123 (13.0)
50–64	160 (30.8)	103 (33.4)	45 (30.0)	87 (31.9)	43 (27.6)	290 (30.6)
65–74	194 (37.4)	111 (36.0)	59 (39.3)	84 (30.8)	38 (24.4)	316 (33.3)
≥75	103 (19.9)	55 (17.9)	26 (17.3)	50 (18.3)	66 (42.3)	219 (23.1)
Median age (range)	66 (24-92)	65 (24-92)	66 (31-90)	64 (27-91)	71 (38-98)	66 (24-98)
Sex, n (%)						
Male	276 (53.2)	166 (53.9)	74 (49.3)	121 (44.3)	85 (54.5)	482 (50.8)
Female	243 (46.8)	142 (46.1)	76 (50.7)	152 (55.7)	71 (45.5)	466 (49.2)
Stage, n (%)						
Ann-Arbor II	97 (18.7)	57 (18.5)	32 (21.3)	57 (20.9)	33 (21.2)	187 (19.7)
Ann-Arbor III	177 (34.1)	103 (33.4)	51 (34.0)	108 (39.6)	41 (26.3)	326 (34.4)
Ann-Arbor IV	242 (46.6)	146 (47.4)	67 (44.7)	108 (39.6)	79 (50.6)	429 (45.3)
Missing	3 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	6 (0.6)
FLIPI, n (%)						
Low risk	86 (16.6)	44 (14.3)	33 (22.0)	68 (24.9)	31 (19.9)	185 (19.5)
Intermediate risk	132 (25.4)	77 (25.0)	41 (27.3)	105 (38.5)	57 (36.5)	294 (31.0)
High risk	298 (57.4)	187 (60.7)	74 (49.3)	96 (35.2)	61 (39.1)	455 (48.0)
Missing	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (1.5)	7 (4.5)	14 (1.5)
Performance status, n (%)						
0	327 (63.0)	200 (64.9)	100 (66.7)	220 (80.6)	98 (62.8)	645 (68.0)
1	141 (27.2)	80 (26.0)	37 (24.7)	45 (16.5)	39 (25.0)	225 (23.7)
2+	38 (7.3)	19 (6.2)	11 (7.3)	5 (1.8)	17 (10.9)	60 (6.3)
Unclear	13 (2.5)	9 (2.9)	2 (1.3)	3 (1.1)	2 (1.3)	18 (1.9)
Grade, n (%)						
1	103 (19.9)	60 (19.5)	28 (18.7)	73 (26.7)	46 (29.5)	222 (23.4)
2	226 (43.6)	128 (41.6)	71 (47.3)	120 (44.0)	62 (39.7)	408 (43.0)
3A	111 (21.4)	78 (25.3)	26 (17.3)	51 (18.7)	22 (14.1)	184 (19.4)
Low-grade UNS	16 (3.1)	10 (3.3)	3 (2.0)	10 (3.7)	1 (0.6)	27 (2.9)
Unclear	63 (12.1)	32 (10.4)	22 (14.7)	19 (7.0)	25 (16.0)	107 (11.3)

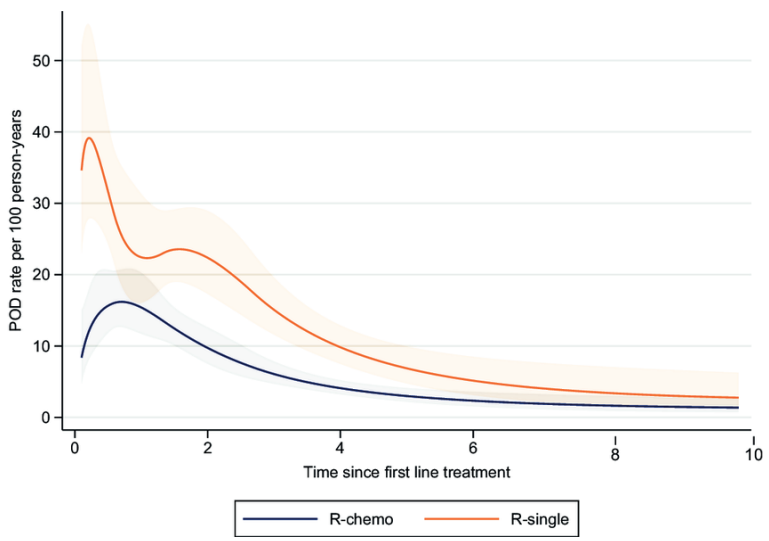
Tedavi Tipine Göre Herhangi Bir Birinci Basamak Sistemik Tedavi ile Tedavi Edilen Yavaş Foliküler Lenfoma Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Table 2

Number and Proportions of Patients Experiencing POD During Follow-up After First-line Treatment, and Among These the Proportion of Progressions Within 24 Months of First-line Treatment (POD24), and the Number and Proportion of Morphologically Verified Transformation at POD and POD24

	POD			Transformation	
Treatment, n (row %)	Yes	Yes, within 24 mo (POD24)	No	Yes, at POD	Yes, at POD24
R-chemo[a]	179 (34.5)	110 of 179 (61.5)	340 (65.5)	32 of 179 (17.9)	21 of 110 (19.1)
R-CHOP	110 (35.7)	67 of 110 (60.9)	198 (64.3)	18 of 110 (16.4)	13 of 67 (19.4)
BR	44 (29.3)	26 of 44 (59.1)	106 (70.7)	9 of 44 (20.5)	5 of 26 (19.2)
R-single	165 (60.4)	113 of 165 (68.5)	108 (39.6)	19 of 165 (11.5)	13 of 113 (11.5)
Total	414[b] (43.7)	270 of 414 (65.2)	534 (56.3)	62[c] of 414 (15.0)	41 of 270 (15.2)

B = bendamustine; chemo = chemotherapy; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; col = column; R = rituximab; POD = progression of disease.
[a]Patients treated with R-CHOP, BR, R-CVP, or R-FC.
[b]All patients treated with any first-line immunochemotherapy.
[c]In addition to this number, 10 clinically suspected transformations occurred.



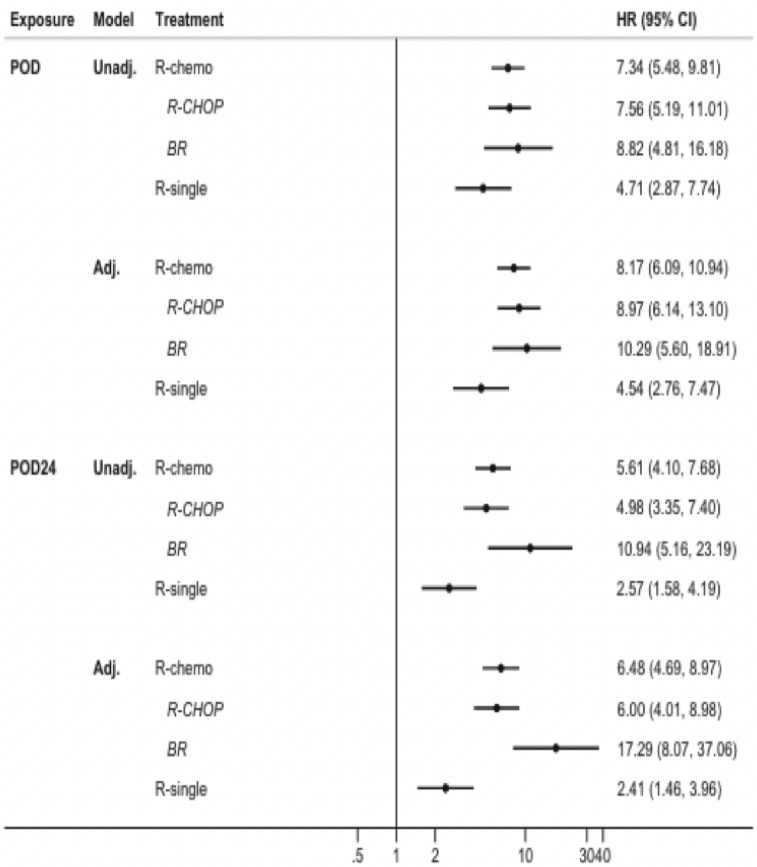
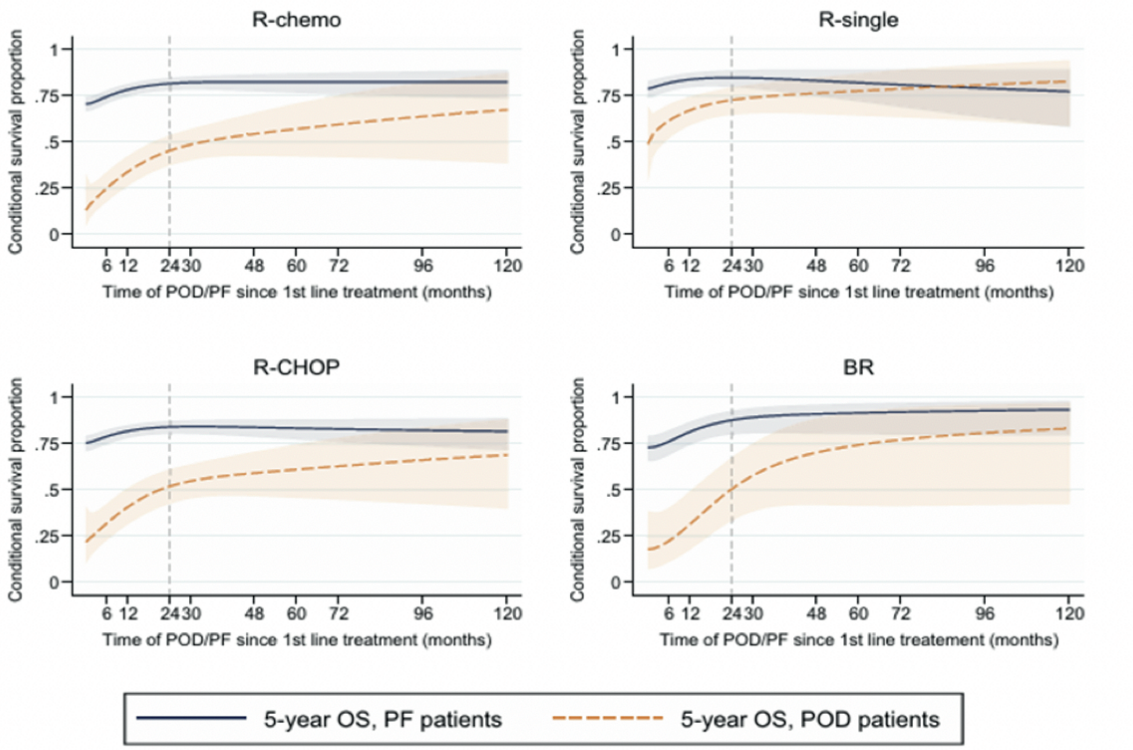


Figure 3. Forest plot showing unadjusted and adjusted HRs with 95% CIs comparing all-cause mortality among patients with POD and patients still progression-free, by first-line treatment. In the top panel, POD could occur at any time point during follow-up whereas in the bottom panel POD occurred within 24 months (POD24). Adj. = estimates from Cox proportional hazards models additionally adjusted for age at diagnosis (categorized), sex, calendar year of diagnosis (categorized), and FLIPI; B = bendamustine; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; CI = confidence interval; FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; HRs = hazard ratios; POD = progression of disease; R = rituximab; Unadj. = estimates from Cox proportional hazards models adjusted for time since first-line treatment.

12 ayda POD yaşayan R-kemoterapi alan hastalar arasında, 5 yıllık koşullu OS %34 iken, PF'de bu oran %78'dir. 24. ve 60. aylarda POD yaşayan R-kemoterapi uygulanan hastalar arasında, karşılık gelen OS oranları %46 ve %57 iken, 24. ve 60. aylarda PF olan hastalarda sırasıyla %82 ve %83 idi. R-single için, olumsuz ilk iki yıl içinde meydana gelen ilerlemeyle sınırlıydı (12., 24. ve 60. aylarda POD ve PF'ye bağlı 5 yıllık OS sırasıyla %67, %73, %78 ve %84, %85, %82 idi) (figür 4).



Point estimates of 5-year conditional OS with 95% CIs.

	6 months		12 months		24 months		60 months	
Treatment	**POD**	**PF**	**POD**	**PF**	**POD**	**PF**	**POD**	**PF**
R-chemo	0.25 (0.18-0.34)	0.75 (0.71-0.78)	0.34 (0.27-0.43)	0.78 (0.75-0.81)	0.46 (0.38-0.54)	0.82 (0.78-0.85)	0.57 (0.42-0.71)	0.83 (0.77-0.87)
R-CHOP	*0.27 (0.18-0.38)*	*0.77 (0.73-0.81)*	*0.36 (0.27-0.47)*	*0.80 (0.76-0.84)*	*0.49 (0.39-0.59)*	*0.83 (0.79-0.87)*	*0.61 (0.44-0.75)*	*0.82 (0.76-0.88)*
BR	*0.22 (0.11-0.40)*	*0.76 (0.69-0.82)*	*0.32 (0.18-0.49)*	*0.82 (0.75-0.87)*	*0.51 (0.34-0.68)*	*0.88 (0.80-0.93)*	*0.75 (0.43-0.93)*	*0.92 (0.80-0.97)*
R-single	0.62 (0.52-0.70)	0.82 (0.78-0.86)	0.67 (0.59-0.75)	0.84 (0.80-0.87)	0.73 (0.65-0.80)	0.85 (0.80-0.89)	0.78 (0.64-0.87)	0.82 (0.72-0.89)

Figure 4. Conditional 5-year survival among FL patients who experienced POD or were still PF, as a function of time point of POD/PF since first-line treatment initiation (in months), by first-line treatment type (top panel: R-chemo and R-single, bottom panel: R-CHOP and BR). The vertical dashed line indicates POD24/PF24. The table shows point estimates of the 5-year conditional OS with 95% CIs for POD/PF at 6, 12, 24, and 60 months. B = bendamustine; chemo = chemotherapy; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; CI = confidence interval; CVP = cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; FL = follicular lymphoma; OS = overall survival; PF = progression-free; POD = progression of disease; R = rituximab.

POD24 analizinde erken progresyonun, özellikle R-kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, 24. ayda PF olan hastalara kıyasla daha kötü bir OS'yi öngördüğü doğrulandı (figür 5).

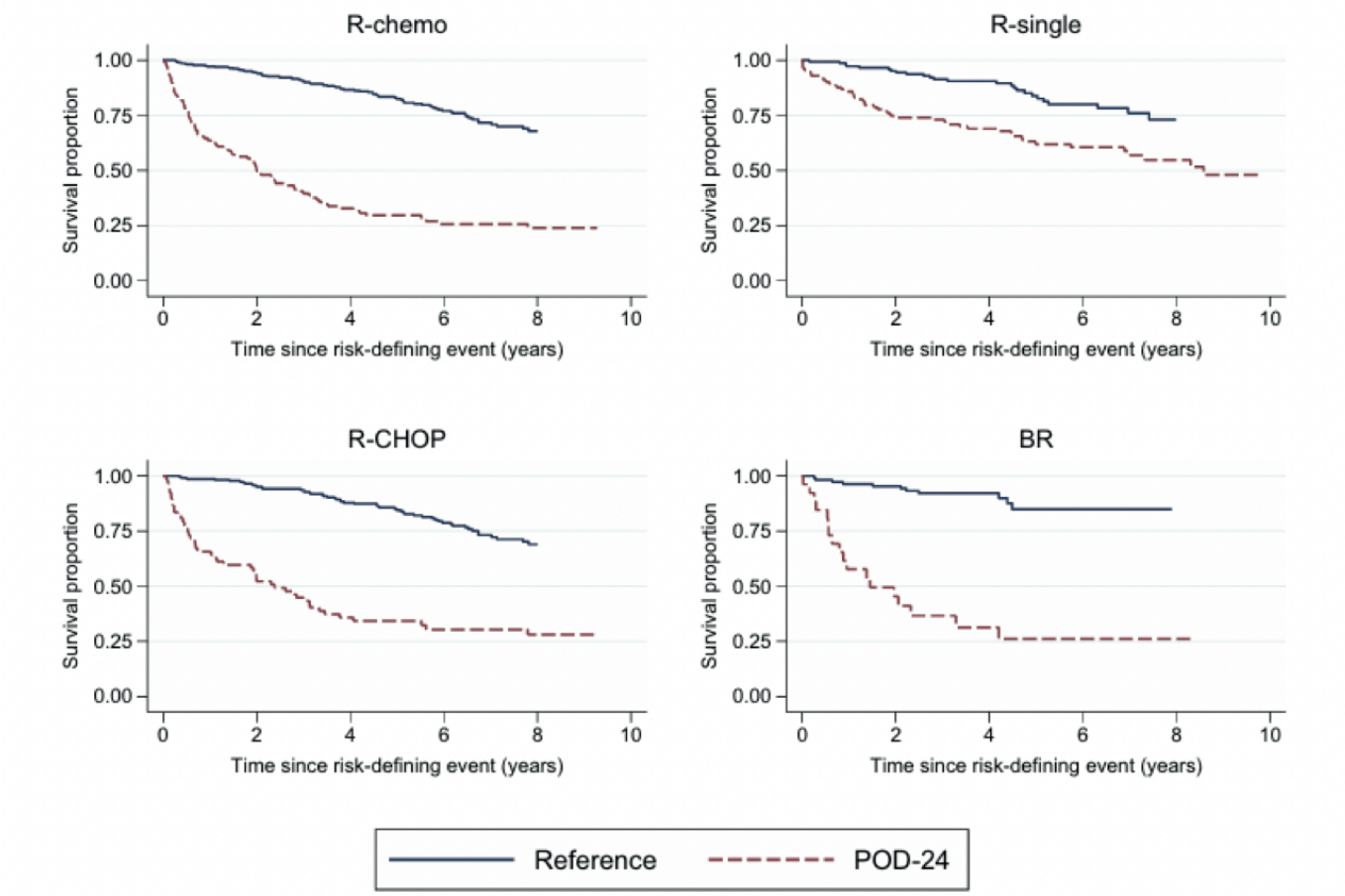


Figure 5. OS estimated with the Kaplan–Meier method among patients with FL treated with R-chemo or R-single as first-line therapy, by POD24 (progression of disease within 24 months of first-line treatment initiation). Follow-up started at date of progression for POD24-patients and at 24 months after treatment for progression-free patients ("reference"). Eighty patients not experiencing POD within 24 months were excluded due to death (n = 74) or administrative censoring (n = 6). Top panel: R-chemo and R-single, bottom panel: R-CHOP and BR. B = bendamustine; chemo = chemotherapy; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; FL = follicular lymphoma; OS = overall survival; POD = progression of disease; R = rituximab.

Birinci basamak sistemik tedaviden beş yıla kadar POD, immünokemoterapi ile tedavi edilen hastalar için güçlü bir prognostik değere sahiptir, ancak R-single ile tedavi edilen hastalar için daha az değerlidir. Önceki çalışmalarda POD24'ün kötü sağkalımın bir belirteci olarak güçlü bir gösterge olmasına ek olarak, POD ile sağkalım arasındaki ilişkinin gücünün hem 24 aylık zaman noktasından önce hem de sonra sürekli olarak değiştiğini aklımızda tutmalıyız.

5225 hastadan oluşan kohortta, hastaların yaklaşık üçte biri (%29,3) pod24 yaşadı. Hastalığın 24 ay içinde tekrarlaması olarak tanımlanan pod24 1. basamakta kemoimmunoterapi alan hastaların %20 side görülmekte. Erken nüksü olmayan grupta 5 yıllık genel sağkalım %90 iken pod24 grubunda %34 ila %50 arasında değişmektedir[2].

Pod24 hastalarının 3 ve 5 yıllık (kayıt sonrası) sağkalım olasılıkları sırasıyla %86,8 ve %71,2 idi. 24 ayda progresyon göstermeyen hastaların 3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları sırasıyla %98,5 ve %93,6 idi[2].

İndüksiyon kemoterapisi immünoterapi (R-kemo; n 5 2133) ile tedavi edilen hastaların %17,3'ünde pod24 görüldü ve erken POD'lu hastalarda OS 73,5 ay idi. R-kemo sonrası POD, muhtemelen düşük tümör yükü ve antrasiklin gerektirmeyen daha elverişli hastalık nedeniyle, kötü sonraki sonuç üzerinde kıymetli bir etkiye sahipti[2].

R-single ile tedavi edilen hasta grubunda (n 5 249), %42,2'sinde pod24 görüldü ve erken POD'lu hastalarda OS 90,9 ay idi. Yüksek riskli FLIPI skoru bu grupta pod olasılığını anlamlı derecede artırdı. Rituksimab sonrası erken POD, sonraki OS üzerinde mütevazı bir etkiye sahipti. Rituksimab olmadan indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilen hastaların (kemo; n 5 2041), %30,4'ünde pod24 görüldü ve erken POD'lu hastalarda OS 66,9 ay idi[2].

Bu sonuçlar önemli klinik biyobelirteçleri belirlese de, POD24, büyük olasılıkla çok faktörlü olan belirleyicilerle agresif hastalık histolojisini yansıtır. 7 genin mutasyonel durumu, düşük performans durumu ve yüksek riskli FLIPI'yi içeren klinikogenetik bir öngörücü (m7-FLIPI), düşük riskli hastaların belirlenmesini iyileştirmek için önerilmiştir ve yüksek riskli m7-FLIPI, POD24'lü hastalarda zenginleştirilmiştir.

Bu hastalar için en uygun tedavi dizisini anlamak da sürekli bir araştırma girişimidir. Devam eden çalışmalar, korunmuş FL histolojisine sahip POD24 hastaları için yeni tedavileri test etmektedir. S1608 çalışması (www.clinicaltrials.gov'da NCT03269669 olarak kayıtlıdır), POD24 ve erken tedavi başarısızlığı olan hastalarda obinutuzumab'ı umbralisib, lenalidomid veya CHOP/bendamustin ile birlikte değerlendirmek için yapılan tek prospektif randomize çalışmadır. Diğer çalışmalar, lenalidomid ile rituksimab veya fosfoinozitid 3-kinaz inhibitörleri idelalisib, kopanlisib ve duvelisib kullanan AUGMENT,13 MAGNIFY14 ve GALEN15 çalışmaları dahil olmak üzere POD24'lü hastaların alt gruplarında etkinliği değerlendirmiştir. CD19 CAR-T hücreleriyle tedavi umut vericidir ve POD24'lü hastalarda değerlendirme aşamasındadır.

Ulusal LenfoCare Çalışması ve Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi'nden gelen birleşik bir gözlemsel çalışma, otolog naklin konsolidasyon olarak erken kullanımının (önceki basamak indüksiyon başarısızlığından itibaren 1 yıl içinde olarak tanımlanmıştır) önemli ölçüde daha düşük ölüm riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Otolog naklin 5 yıllık OS'si %70'tir ve eşleştirilmiş kardeş donör veya eşleştirilmiş akraba olmayan donör allojenik nakline kıyasla daha düşük nükssüz ölüm oranına sahiptir. Bu çalışma tekrarlayan FL'li hastalara odaklanmış olsa da, histolojik dönüşümlü hastaların da dahil edilmiş olması mümkündür.

Ulusal LenfoCare Çalışması ve Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi'nden gelen birleşik bir gözlemsel çalışma, otolog naklin konsolidasyon olarak erken kullanımının (önceki basamak indüksiyon başarısızlığından itibaren 1 yıl içinde olarak tanımlanmıştır) önemli ölçüde daha düşük ölüm riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Otolog naklin 5 yıllık OS'si %70'tir ve eşleştirilmiş kardeş donör veya eşleştirilmiş akraba olmayan donör allojenik nakline kıyasla daha düşük nükssüz ölüm oranına sahiptir. Bu çalışma tekrarlayan FL'li hastalara odaklanmış olsa da, histolojik dönüşümlü hastaların da dahil edilmiş olması mümkündür.

Bachy ve meslektaşları, yalnızca B2M ve kemik iliği tutulumunu kullanarak basitleştirilmiş bir prognostik indeks oluşturdular. PRIMA prognostik indeksi, FLIPI veya FLIPI-2 gibi sonuçların ayrımını yapan bir özellik olarak görünmekte olup, ayrıca POD24'ün bir alt grubunu da kapsamaktadır, ancak benzer şekilde daha geniş bir tedavi yelpazesinde test edilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Weibull CE, Wästerlid T, Wahlin BE, et al. Survival by First-line Treatment Type and Timing of Progression Among Follicular Lymphoma Patients : A National Population-based Study in Sweden. :11-13.
2. Casulo C, Dixon JG, Le-rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. 2022;139(11).

FT-03. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMI (KLL)'DE BTK İNH. AKLIM KARIŞTI, HANGİSİNİ SEÇSEM?

Samet Yaman[1]

1-Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Tedavi Naif KLL de Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnh. Çalışmaları:

ELEVATE-TN çalışması acalabrutinib (A) +/- obinituzumab (O) ile klorombusil (C) obinituzumab kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmadır. A içeren rejimlerde progresyonsuz sağkalım (PFS) daha üstün saptandı. Yan etki olarak güvenli bir profil izlendi. A kolounda Atrial Fibrilasyon (AF) %6,1, hipertansiyon (HT) ise %7,4 oranında saptandı.

RESONATE-2 çalışmasında del17p nin **eşlik etmediği KLL hastalarında** ibrutinib (I) ile C karşılaştırıldı. 8 yılın sonunda PFS I kolunda %59 iken C kolunda %9 saptandı. Genel sağkalım (OS) I kolunda %78 olarak saptandı. I kolunda %12 hastada 3.derecede HT oluşurken , %6 hastada 3.deredece AF gelişti.

Alliance A041202 **çalışmasında I içeren rejime** rituximab (R) eklenmesiyle bendamustin (B) + R kombinasyonu karşılaştırıldı. 4 yılın sonunda PFS I kolunda %76, I+R kolunda %76 ve BR kolunda ise %47 olarak saptandı. Bu çalışmada I tedavisine R eklenmesinin ek faydası gösterilemedi. Yüksek riskli gruplar dahil **tüm gruplarda I etkinliği gösterildi. Tüm derecelerde AF I kolunda %19 olarak saptandı. HT ise %73 olarak saptandı.**

ILLUMINATE çalışmasında I+O ile O+C kolları karşılaştırıldı. 30 aylık PFS I+O kolunda %79 iken O+C kolunda %31 olarak saptandı. Her iki grupta da en sık yan etki olarak grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni **gözlendi.**

SEQUOIA çalışmasında ise del17p olan hastalara zanubrutinib (Z) monoterapisi, del17p eşlik etmeyen hastalara ise Z ya BR kombinasyonunun verildiği çalışmadır. Z kolunda del17p+ ise 42 ay sonunda PFS %79,4 iken del17p negatif ise %82,4 olarak saptandı. Z kolunda herhangi bir derecede AF % görülürken grade 3 ve üzeri %1.3 olarak saptandı. Z BR ye göre birinci basamakta etkili ve güvenli bir seçenek olarak saptanmıştır.

Nüks/ Dirençli KLL de BTK İnh. Çalışmaları:

ASCEND çalışması A ile araştırmacının seçtiği BR ya da idelalisib ve R kombinasyonunun karşılatırıldığı çalışmadır. 42 ay sonunda OS A kolunda %78 iken araştırmacının seçtiği kolda %65 olarak saptandı. A kolunda AF %8, HT %8 major kanama ise %5 olarak saptandı. 4 yılın sonunda acalabrutinib relaps refrakter KLL de etkin bir seçenek olarak gözükmektedir.

RESONATE çalışmasında yüksek risk özelliklerine sahip KLL hastalarında I ile ofatumumab karşılaştırıldı. I kolunda PFS 44.1 ay iken ofatumumab kolunda ise 8.1 ay olarak saptandı. I kolunda tüm derecelerde HT %21 iken AF %12 oranında saptandı. %16 hasta yan etki nedenli I kolunda tedaviyi bırakmış.

ELEVATE-RR çalışmasında ibrutinib ile akalabrutinib karşılaştırıldı. Medyan 40.9 aylık takip sonunda her iki kolda da 38.4 aylık PFS saptandı. Tüm dereceli yan etkiler A kolunda %9,4 iken I kolunda %16 saptandı. AF ve HT I kolunda daha fazla saptandı. Yan etki nedenli tedaviyi bırakma oranı A kolunda %14.7 iken I kolunda %21.3 olarak saptandı. A kolu yan etki olarak daha güvenilir gözükmektedir.

ALPINE çalışmasında ise ibrutinib ile zanubrutinib karşılaştırıldı. Z kolunda hem PFS hem de genel yanıt oranları daha fazla saptandı yan etki olarak da daha güvenilir gözükmekte.

Pirtobrutinib daha önce tedavi almış KLL hastalarında etkinliği gösterilmiş kovalen BTK inhibitörüdür. Bu ilaçla alakalı uzun dönem çalışmalar devam etmektedir.

NCCN 2025 KLL klavuzunda ibrutinib akalabrutinib ve zanubrutinib kategori-1 olarak önerilmektedir. Yan etki profilinden dolayı ibrutunib diğer önerilen rejimler arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak BTKi ilaçlardan ibrutinib akalabrutinib ve zanubrutinib gerek yeni tanı gerekse de relaps refrakter KLL hastalarında etkinliği gösterilmiş ajanlardır. BTKi tercih edilirken hastalar kardiyak yönden iyi değerlendirilmeli tedavi devam ederken de bu yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir. Bir ajanla kontrol altına alınamayan kardiyak yan etki geliştiğinde diğer ajana geçmek yerine grup değişimi açısından değerlendirmek daha uygun yaklaşım olabilir.

Referanslar:

1. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694.

2. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450.

3. Woyach JA, Perez Burbano G, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. Blood. 2024 Apr 18;143(16):1616-1627.

4. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5. Epub 2018 Dec 3. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):e10.

5. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: Lancet Oncol. 2023 Mar;24(3):e106.

6. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. Hemasphere. 2022 Nov 14;6(12):e801.

7. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019 Dec;94(12):1353-1363.

8. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.

9. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):319-332.

10. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):33-44.

11. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (son erişim: 06.11.2024)

FT-04. TKI VERSUS ASCİMİNİB-GLADYATÖRLERİN SAVAŞI

Mehmet Bakırtaş

T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Tekirdağ.

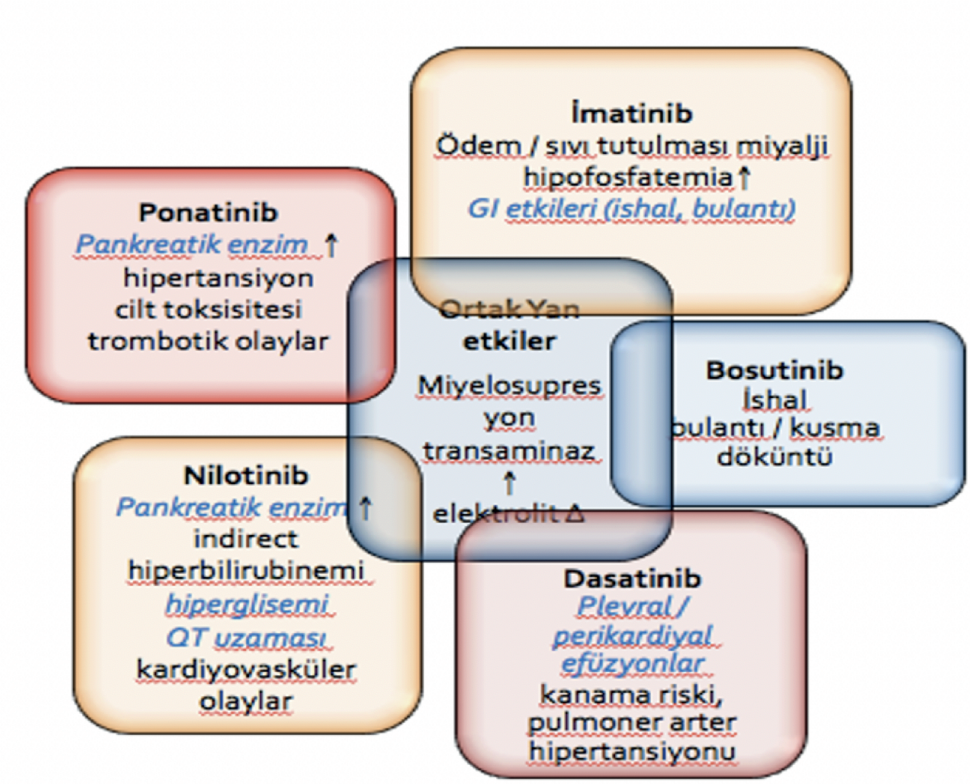
1. Genel Bilgiler:

KML yıllık insidansı 1-2/100.000 dir. Erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturmaktadır. Avrupa'da KML hastalarının medyan yaşı yaklaşık 57'dir. Asya ve Afrika'da tanı anındaki medyan yaş <50'dir. 70 yaşından büyük hastalar %20'den fazlasını ve çocuklar ile ergenler <%5'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde biraz daha sıktır (E/K=3/2).

TKI'ler, BCR-ABL1 tirozin kinaz bölgesinin ATP bağlanma cebini doldurur. Bu durum, substrat fosforilasyonunu ve sinyal oluşmasını engeller. Sinyalin oluşmaması ile; apopitozis tekrar başlar, proliferasyon baskılanır. Asciminib,BCR::ABL1 üzerinde ATP-rekabetçi TKİ'lerden farklı bir bölgeye bağlanır.

KMl de direncin yaklaşık yarısı, ATP bağlanma bölgesindeki kinaz mutasyonları ile ilişkilidir. Mutasyonların da yaklaşık %20'si, ponatinib dışındaki TKI'lere dirençli T315I mutasyonu olup endişe vericidir. 1. basamak tedavide imatinib ile kronik faz KML hastalarında direnç oranı 4 yılda %20 dir.

2.TKI Yan Etki:



3.TKI lar Genel Sağkalım-Progresyonsuz Sağkalım :

Uzun Süreli TKİ Kullanım Verileri - Birinci Basamakta TKİ

TABLE 1 Summary of pivotal phase III trials of approved tyrosine kinase inhibitors for the frontline treatment of chronic myeloid leukemia

Trial	Treatment	CCyR (%)	MMR (%)	*BCR::ABL1* < 10% at 3 months (%)	EFS/PFS (%)	OS (%)	Longest Follow-up (years)
		At 10 years			At 10 years		
IRIS[12]	Imatinib ($n = 304$)	92	93	–	80	83	11
		At 2 years	At 5 years		At 5 years		
DASISION[31–33]	Dasatinib ($n = 259$)	86	76	84	85	91	5
	Imatinib ($n = 260$)	82	64	64	86	90	
		At 2 years	At 10 years		At 10 years		
ENESTnd[45–47]	Nilotinib 300 mg ($n = 282$)	87	78	91	86	88	10
	Nilotinib 400 mg ($n = 281$)	85	80	89	90	90	
	Imatinib ($n = 283$)	77	63	67	87	88	
		At 2 years	At 5 years		At 5 years		
BFORE[50,51]	Bosutinib 400 mg ($n = 268$)	83	74	81	93	95	5
	Imatinib ($n = 268$)	77	65	61	91	95	

Abbreviations: CCyR, complete cytogenetic response; EFS, event-free survival; MMR, major molecular response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

American Journal Of Hematology, Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring

İmtinib Direnci Sonrası 2. Jenrasyon TKI

TABLE 5 Summary of second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in chronic phase post-imatinib resistance.

Response	Dasatinib[105]	Nilotinib[104]	Bosutinib[103]
Follow-up (months)	72	≥48	≥108
CHR (%)	89	77	86
MCyR (%)	59	59	60
CCyR (%)	44	45	48
MMR (%)	40–43[a]	NA	46
PFS rate (%)	6-year, 48–56[a]	4-year, 57	NA
OS rate (%)	6-year, 76	4-year, 78	9-year, 74

Abbreviations: CCyR, complete cytogenetic response; CHR, complete hematologic response; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; NA, not available; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.
[a]At different dasatinib dosing, ranging from 70 mg daily to 140 mg daily.

American Journal Of Hematology, Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring



2 ve Üzeri TKI Sonrası 3. Jenerasyon TKI

TABLE 6 Summary of third generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) post-2+ TKI failure.

Response	Ponatinib (PACE)[114]	Ponatinib (OPTIC)[113] 45–15 mg	30–15 mg	15 mg	Asciminib (ASCEMBL)[115]
Follow-up (months)	57	48			27
MCyR (%)	60	50	33	44	NA
CCyR (%)	54	60	41	40	40
MMR (%)	40	34	25	23	38
MR4.5 (%)	24	NA	NA	NA	11
PFS rate (%)	5-year, 53	4-year, 72	4-year, 63	4-year, 64	2-year, 94
OS rate (%)	5-year, 73	4-year, 88	4-year, 86	4-year, 86	2-year, 97

Abbreviations: CCyR, complete cytogenetic response; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; MR, molecular response; NA, not available; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

American Journal Of Hematology, Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring

4. TKI Rezistanlık Durumu:

TABLE 7 Tyrosine kinase inhibitors (TKI) sequencing in the setting of resistance.

Frontline TKI	Second-line TKI	Third + line TKI
Imatinib	Bosutinib Dasatinib Nilotinib (do not rotate second-generation TKI if resistance)	Ponatinib Asciminib Allo-HSCT Others
Bosutinib Dasatinib Nilotinib	Ponatinib: 1. 30 mg/D till PCR <1% then 15 mg daily 2. T315I—45 mg/D till PCR <1% then 15 mg daily	Asciminib 1. 80 mg daily 2. 200 mg BID if T315I

Note: Always check for mutations to direct TKI therapy as indicated.
Abbreviations: BID, twice daily; PCR, polymerase chain reaction.

American Journal Of Hematology, Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring

5. Asciminib in ≥2 sıra tedavide kullanımı:

Faz III ASCEMBL çalışması daha önce ≥2 TKİ ile tedavi edilen KF-KML'li hastalarda Bosutinibe karşı Asciminibin araştırıldığı bir faz III çalışmadır.

Medyan takip süresi: **2.3 yıl (120 hafta)**
Birincil sonlanım noktası: **24. haftada MMR oranı**
Temel ikincil sonlanım noktası: **96. Haftada MMR oranı**

TKI/Trial	Study Arms (No. of patients)	Median Follow-up	MCyR	CCyR	MMR	PFS	OS
Asciminib (ASCEMBL) (40 mg twice daily)[173,d]	Asciminib (40 mg twice daily; n = 157)	30 months	–	40%[e] at 96 weeks	38% at 96 weeks	94% at 2 years	97% at 2 years
	Bosutinib (500 mg once daily; n = 76)		–	16%[e] at 96 weeks	16% at 96 weeks	91% at 2 years	99% at 2 years

Response	Asciminib (ASCEMBL)[115]
Follow-up (months)	27
MCyR (%)	NA
CCyR (%)	40
MMR (%)	38
MR4.5 (%)	11
PFS rate (%)	2-year, 94
OS rate (%)	2-year, 97

Faz III Ascembl Sonuç, ASCEMBL ≥2 TKI kullanmış KF-KML hastalarında karşılaştırma kolu 2G bir TKI olan ilk randomize, kontrollü, faz III çalışmadır. 3.7 yıllık takip sonrası, asciminib bosutunibe etkililikteki üstünlüğünü göstermeye ve daha iyi güvenlilik ve tolerabilite profili sağlamaya devam etmektedir. 24 haftadan sonra devam edilen asciminib ile yanıtlar derinleşmeye devam etmektedir ve tedaviden yarar görmektedir.

Ph+ KF-KML'de Önerilen Dozaj: PO 1x80 mg veya 2x40 mg.

T315I Mutasyonlu Ph+ KF-KML'de Önerilen Doz: 2x200 mg

6. Asciminib ilk sıra tedavide kullanımı:

Yeni Tanı Hastalarda, ASC4FIRST , ASCEND,FASCINATION, ALERT CML çalışmaları mevcuttur.

1. ASC4FIRST Çalışması

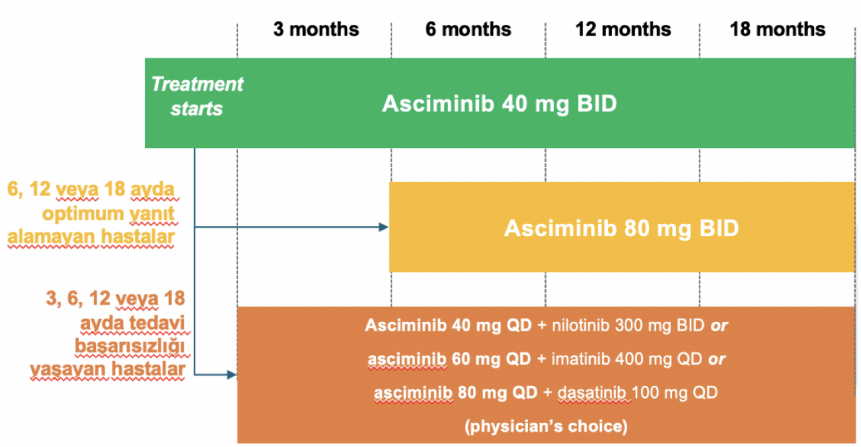
Toplam 201 hastaya asciminib ve 204 hastaya araştırmacı tarafından seçilen TKI'ler verildi. Medyan takip süresi asciminib grubunda 16,3 ay , araştırmacı tarafından seçilen TKI grubunda 15,7 aydı.

48. Haftada MMR **Asciminib %67,7 , TKI %49,0'dı (P<0,001)**
48.Haftada MR4 ve MR4,5 **Asciminib % 39, TKI %21**
48.Haftada Bcr-Abl <%1. **Asciminib % 87, TKI %73**

Yan etki ve Grade 3 veya üzeri advers olaylar ve çalışma ilacının kesilmesine yol açan olaylar, İmatinib'te (%44,4 ve %11,1) , İkinci nesil TKI'lerde (%54,9 ve %9,8) , Asciminib te (sırasıyla %38,0 ve %4,5) daha az sıklıkta görülmüştür. AOE oranı ASC4FIRST'te düşüktü. AOE'lerin görülme sıklığının daha uzun süreli maruziyetle arttığı bilindiğinden, AOE'lerin uzun vadeli riskini daha iyi değerlendirmek için daha uzun takip gereklidir.

2.ASCEND Çalışması

ASCEND, KML-CP'li hastalarda birinci basamak asciminib'in devam eden, prospektif, faz II Çalışmasıdır.



Günde iki kez (BID) 40 mg asciminib tedavisine başlandı.

12 veya 18 ayda >%1 olarak tanımlanan tedavi başarısızlığı olan hastalara asciminib'e ek olarak imatinib, nilotinib veya dasatinib verildi. 6 ayda %1-10, 12 ayda >%0,1-1 veya 18 ayda >%0,01-%1 olarak tanımlanan suboptimal yanıta sahip hastalarda asciminib dozu BID 80 mg'a çıkarıldı. 21 aylık (aralığı 0-36) medyan takip ile 101 hastanın 82'si asciminib tedavisine devam etti.

- **101 hasta, cut off tarihine kadar medyan (aralık) 21 (0-36) aylık bir takip süresine sahipti**
- **82 hasta asciminib tedavisine devam ediyordu.**
  - 75 kişi 80 mg QD/40 mg BID
  - 6 kişi <80 mg QD/40 mg BID
  - 1 kişi dasatinib ile kombinasyon
- **18 hasta tedaviye devam edemedi.**
  - İntolerans (n=6)[c]
  - Resistans (n=7), including:
    - Kombinasyon tedavisine intoleransla EMR elde edememe (n=2)
    - Yanıt kaybı (n=4)
    - AP/BC ye progresyon (n=1)[d]
  - Takibe gelmeme/Onamını çekme (n=5)

Neredeyse tüm hastalar asciminib ile ilişkili erken yanıtları destekleyen EMR'ye ulaştı

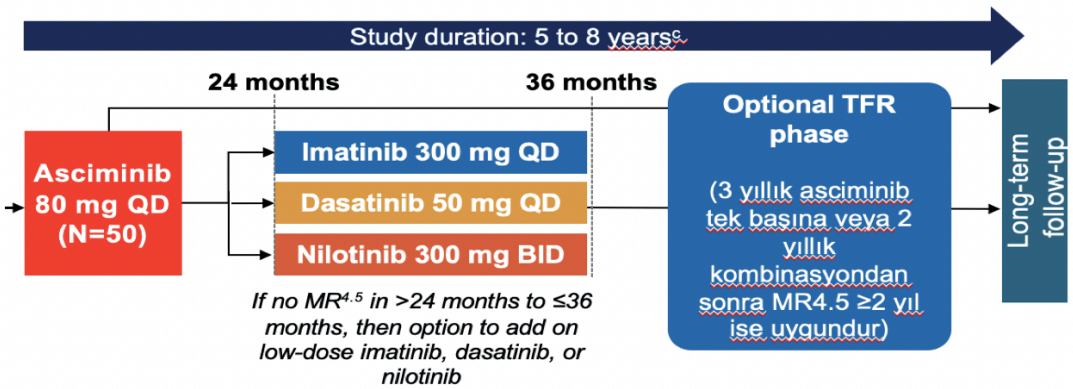
İkinci eş-birincil son nokta olan 12 ayda MMR, 101 hastanın 80›i tarafından elde edildi.

Bu 80 hastadan 75'i asciminib monoterapisinde ve 12 ayda MMR'de kaldı.

Erken moleküler yanıt (BCR:ABL1 ≤10% 3 ayda) : %93
12.Ay MMR: %79
MR4.5 24 ay: %53

3.ALERT CML Çalışması

ALERT CML, 24 aylık asciminib monoterapisinden sonra derin moleküler remisyona ulaşamayan yeni tanı konmuş KML-CP hastalarında daha düşük doz TKI'lerin eklendiği asciminib'in bir faz II çalışmasıdır

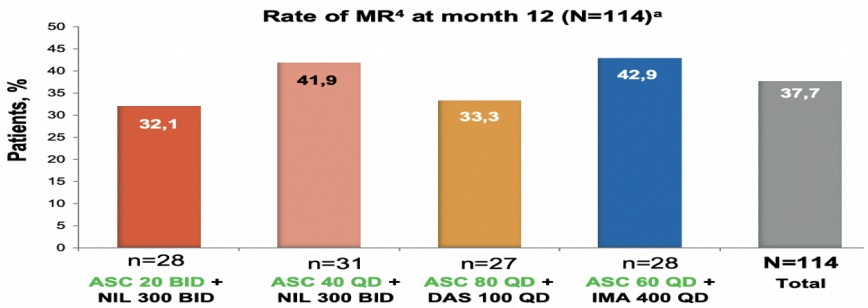


Patients, %	>MR^2	>MR^3	>MR^4	>MR^5
Response at 3 months	100	45	45	5
Response at 6 months	100	68.8	31.3	18.8

Birinci basamak tedavi olarak asciminib etkiliydi ve KMY-CP'li yetişkin hastalarda 3. ve 6. ayda DM-R'ler de dahil olmak üzere moleküler yanıtlar üretti.

4. FASCINATION Çalışması

FASCINATION, yeni tanı konmuş Ph+ KML-CP hastalarında imatinib, nilotinib veya dasatinib ile kombinasyon halinde değişen dozlarda asciminib'in kullanıldığı bir faz II çalışmasıdır. Primer amaç, ATP-rekabetçi TKI tedavisine asciminib eklenmesinin daha yüksek DMR oranına yol açıp açmayacağını belirlemektir.



ATP-rekabetçi TKI'lerle kombinasyon halinde asciminib ile 12. ayda %37,7'lik bir MR4 oranı gösterildi.

REFERANSLAR

1.Garcia-Manero et al. Cancer. 2003;98:437- 457. Savage and Antman. N Engl J Med. 2002;346:683

2. Blood. 2018;132(20):2125-2133 , Drug Design, Development and Therapy 2015:9 773–779

3. Hochhaus A, et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv41-iv51

4. Scemblix [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2021.

5. Ernst T, et al. Presented at European Hematology Association 2023 Congress. Abstract S156. Reprinted with permission by the author.

6. ClinicalTrials.gov. Accessed January 4, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906292

7. Atallah E, et al. Poster presented at EHA 2024 Annual Meeting; June 13-16, 2024; Madrid, Spain, and virtually. Poster P730

FT-05. MDS: SINIFLAYABİLİYOR MUYUZ? WHO/ICC

Müzeyyen Aslaner AK[1]

[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,Zonguldak

Hematolojik hastalıkların sınıflandırılması; hastalık alt grupların tanımlanması ve tedavi seçimi, genetik mutasyonlar ve moleküler yaklaşım, prognozun belirlenmesi, tedavi takibinde yeni yaklaşımlar ve uluslararası sağlık politikaları açısıdan önemlidir. Günümüzde en gülcel kullanılan sınıflandırmalar 2022'de güncellenen World Health Organization 5th edition (WHO5) ve yeni bir sınıflandırma olan International Consensus Classification (ICC)'dur. Miyelodisplastik neoplazm/Sendrom (MDS) sitomorfolojik displazi, inefektif hemotopoez, periferik sitopeni/sitopeniler ile karakterize kazanılmış klonal hemotopetik kök hücre hastalığıdır. Ortanca görülme yaşı 70. AML'ye dönüşme riski olan MDS azalmış sağklaımla ilişkildir. MDS'nin belirti ve semptomları sitopenilerle ilişkilidir. MDS De novo ya da kemoterapi/radyasyon tedavisine sekonder ortaya çıkabilir. MDS tanısı için non hematolojik tüm nedenlerin dışlanması gerekir. Klonal hematopoez(CH) kan ve kemik iliğinde somatik mutasyon varlığıdır. Potansiyeli belirsiz klonal hematopezis(CHIP)'de siopeni yoktur. Mutasyon mevcuttur (VAF>%2) Önemi belirsiz clonal sitopeni(CCUS)de hem sitopeni hem de mutasyon vardır. WHO5 ve ICC ilk kez CHIP ve CCUS'u miyeloid öncü lezyonlar olarak dahil etmiştir. Sitogenetik ve moleküler anormallikler MDS tanısı ve sınıflandırılması, prognostik risk grubunun belirlenmesi ve tedavinin seçilmesi için gereklidir. De novo MDS'li hastaların yaklaşık %50 sinde karyotip anomalileri vardır. Sayısal anormallikler (monozomi / trizomi) dengeli translokasyonlardan daha yaygındır. Kompleks karyotipler hastaların %10-15'inde(+). Sekonder MDS de sitogenetik değişiklikler %80 (+). Genetik muasyonlardan splicing faötörler %50, epigenetik faktörler %45 bulurken ayrıca transkription faktörler, kinase signaling faktörler de yer alır. TP53 %5-15 oranında bulunurken %5 kompleks karyotipe eşlik eder. IPSS risk faktöründen bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir. MDS sınıflandırmasında güncel kullanılan her iki sınıflandırma sistemi (WHO5 ve ICC) kemik iliği blast sayısı, displazinin derecesi, sitogenetik ve moleküler anormalliklerin önemini kabul ederken; genel organizasyonları, kategori etiketleri,tanı kriterleri, artmış blastlı MDS ile AML arasındaki ayrımlar tedaviyle ilişkili MDS germ hattı genetik anormallikleriyle ilişkili MDS'nin sınıflandırılması farklılık gösterir. Her iki sistem "MDS" kısaltmasını kullanır. ICC "Miyelodisplastik sendromlar"WHO5"Miyelodisplastik neoplazmlar" MDS her iki sınıflandırmada MDS Tanımlayıcı genetik anomalilere göre (del5q, SFP31 ve TP53) 3 gruba ayrılırken morfolojik olarak da displazi varlığına ve blast sayısına göre gruplara ayrılır. ICC blast oranı %10-19 MDS/AML olarak kabul eder. WHO artmış blast sayısına göre MDS IB1(Blast oranı %5-9), MDS B2(%10-19). AML tanısı için AML tanımlayıcı faktörler yokluğunda>%20 blast varlığını gerektirir.

Kaynaklar

1-Curr. Oncol. 2024, 31, 1971–1993. https://doi.org/10.3390/curroncol31040148

2-BejarR, Leukemia, 2017.

3-Xiao, W., Nardi, V., Stein, E. *et al.* A practical approach on the classifications of myeloid neoplasms and acute leukemia: WHO and ICC. *J Hematol Oncol* 17, 56 (2024.

4-Thd MDS Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2020

5-Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140:1200.

6-Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1703

FT-06. PROGNOSTİK BELİRTEÇLER IŞIĞINDA HEMATOLOJİK HASTALIKLARIN GERİATRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Neslihan KAYAHAN SATIŞ

S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Geriatri Kliniği

Yaşlı nüfusun oranı giderek artarken, geriatrik hastaların sağlık sistemindeki yeri ve önemi daha da belirgin hale gelmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2023 yılı verilerine göre, ülke nüfusunun %10,3'ünü yaşlı bireyler oluşturmaktadır. Yaşlı bireylerde hematolojik hastalıkların hem görülme sıklığı artmakta hem de bu hastalıkların mortalite oranları genç nüfusa göre daha yüksek seyretmektedir. Malignite riski yaşlılarda 10 kat artarken, bu grup için mortalite riski 40 kat daha fazladır. Bu yüksek mortalite oranı, hematolojik hastalıkların geriatrik hasta grubunda özel bir dikkatle ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ancak, klinik çalışmalarda yaşlı hasta popülasyonunun yeterince temsil edilmemesi, bu alandaki veri eksikliğini önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır. Hematolojik hastalıkların klinik yönetimi yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerin yanı sıra multimorbidite, polifarmasi, fonksiyonel yaş ile kronolojik yaş arasındaki farklılıklar gibi faktörler nedeniyle karmaşık bir hal almaktadır. Ayrıca, hasta beklentileri, yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi gibi kişiselleştirilmiş hedefler de dikkate alınmalıdır.

Yaşlı hastaların değerlendirilmesi sırasında yalnızca kronolojik yaşa odaklanmak yerine, fiziksel, kognitif ve psikososyal durumlarının bütüncül olarak ele alınması gerektiği bilinmektedir. Bu bağlamda kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD), yaşlı bireylerin çok boyutlu sağlık sorunlarını ortaya koyarak tedavi sürecine rehberlik eden önemli bir araçtır. Walter ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı bir 85 yaşındaki bireyin yaşam beklentisinin 70 yaşındaki kırılgan bir bireyle benzer olduğu vurgulanmıştır. Bu tür veriler, hastaların fonksiyonel yaşına dayalı bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Geriatrik onkoloji ve hematoloji alanında bu yaklaşımlar, toksisite oranlarını azaltmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastaneye yatış sıklığını düşürmek gibi hedeflere ulaşmada kritik öneme sahiptir.

Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin, özellikle hematolojik malignitelerde prognozu iyileştiren bir araç olarak etkinliği literatürde geniş bir şekilde desteklenmektedir. KGD uygulanacak hastaları belirlemek için daha pratik ölçekler de kullanılmaktadır. Kenis ve ark. 1967 malignite hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların %70,7'sinde G8 skoru ≤14 olarak saptadı ve bunlara KGD uygulanması gerektiğini belirledi. Ayrıca KGD ile hastaların %51,2'sinde önceden bilinmeyen geriatrik sorunların tespit edildiğini göstermişlerdir. Bunun yanı sıra, bu hastaların yaklaşık dörtte birinde geriatrik değerlendirme sonucuna bağlı olarak tedavi kararlarının değiştirildiği belirtilmiştir.

Bu tür veriler, geriatrik değerlendirmenin yalnızca sağlık sorunlarının tespitinde değil, aynı zamanda bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında da hayati bir rol oynadığını göstermektedir.

Son yıllarda geriatrik onkoloji ve hematoloji alanında yapılan büyük ölçekli çalışmalar, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin klinik faydalarını daha somut bir şekilde ortaya koymuştur. Örneğin, GAP-70 ve GAIN randomize kontrollü çalışmaları, geriatrik değerlendirme destekli müdahalelerin (GAM) kemoterapi toksisitesini tahmin etmede ve azaltmada etkili olduğunu kanıtlamış ve bu konudaki ASCO, ESMO, SIOG gibi rehberlere de yön vermiştir. Bunun yanı sıra, INTEGERATE gibi multidisipliner geriatrik müdahalelerin daha objektif yer aldığı çalışmalarda, hastane yatış oranlarının ve toksisite oranlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Ancak, bu müdahalelerin genel sağkalım üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu görülmüştür. GAM kapsamlı geriatrik değerlendirmenin ötesine geçerek, belirlenen sağlık sorunlarını ele alan ve tedavi sürecini iyileştiren dinamik bir bakım modeli olarak öne çıkmaktadır.

Hematolojik malignitelerde geriatrik değerlendirme araçlarının ve prognostik modellerin kullanımı, yaşlı hasta grubunda tedavi kararlarını yönlendiren önemli unsurlar arasında yer almaktadır. sGA ve EPI gibi skorlamalar, yaşlı diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarında sağkalımı tahmin etmede sıklıkla kullanılmaktadır. EPI, yaş, hemoglobin seviyesi ve hastalığın klinik özelliklerini bir arada değerlendirerek üç farklı risk grubu tanımlamakta ve bu gruplar arasında 3 yıllık sağkalım oranlarının belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, düşük risk grubundaki hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %87 iken, yüksek risk grubundaki hastalarda bu oran %42'ye kadar düşmektedir. Benzer şekilde, Geriatrik Prognostik İndeks (GPI), R-CHOP tedavisi alan yaşlı DBBHL hastalarında IPI gibi geleneksel modellerden daha iyi bir tahmin gücü sunmaktadır.

Akut myeloid lösemi gibi hematolojik malignitelerde de geriatrik değerlendirme araçlarının önemi giderek artmaktadır. ESS70+ skoru, bu hasta grubunda tam remisyon oranlarını, erken mortalite riskini ve nükssüz sağkalımı öngörmede güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, multiple myeloma hastalarında IMWG gibi araçlar, birinci basamak tedavi sırasında toksisite ve mortalite riskini öngörmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda, ileri yaş gruplarında geriatrik değerlendirme araçlarının etkin bir şekilde kullanımı, tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılmasında ve hasta memnuniyetinin artırılmasında kritik bir role sahiptir.

ESMO/SIOG ve ASCO güncel rehberleri malignite hastalarında GAM ile değerlendirme yapmayı önermektedir. Bununla birlikte, literatürde geriatrik değerlendirme ve GAM uygulamalarıyla ilgili bazı önemli eksiklikler bulunmaktadır. Örneğin, immünoterapiler ve hedefe yönelik ajanlar gibi modern tedavi yöntemlerinin geriatrik hasta gruplarındaki yönetimi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Ayrıca, GAM uygulamalarının zamanlaması ve bu uygulamaların etkinliği konusunda kapsamlı veri eksikliği dikkat çekmektedir. Bu eksikliklerin giderilmesi, hematolojik malignitelerle mücadelede geriatrik değerlendirme ve yönetim yaklaşımlarının daha geniş bir şekilde uygulanmasına olanak tanıyacaktır. Yapay zeka tabanlı tahmin modellerinin ve klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesi de bu alandaki araştırma gündeminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, yaşlı hematolojik hastaların değerlendirilmesi ve tedavi planlarının oluşturulması, yalnızca hastalık odaklı bir yaklaşımdan ziyade hasta merkezli, bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Literatürdeki mevcut veriler, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin ve GAM uygulamalarının yaşlı hasta gruplarında hem klinik sonuçları iyileştirdiğini hem de yaşam kalitesine olumlu katkılar sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin standart klinik uygulamalara entegrasyonu için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. Walter LC, Covinsky KE. Cancer Screening in Elderly Patients: A Framework for Individualized Decision Making. JAMA. 2001;285(21):2750–2756.
2. Kanesvaran R, et al. The Globalization of Geriatric Oncology: From Data to Practice. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:e107-e115.
3. Mian H, et al. Dynamic frailty risk assessment among older adults with multiple myeloma: A population-based cohort study. Blood Cancer J. 2023;13(1):76.
4. Kenis, C., Bron, D., Libert, Y., Decoster, L., Van Puyvelde, K., Scalliet, P., ... & Wildiers, H. (2013). Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of oncology*, *24*(5), 1306-1312.
5. Caserta S, et al. Hematological Malignancies in Older Patients: Focus on the Potential Role of a Geriatric Assessment Management. Diagnostics. 2024;14(13):1390.
6. Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., ... & Dale, W. (2021). Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *The Lancet*, *398*(10314), 1894-1904.
7. Li, D., Sun, C. L., Kim, H., Soto-Perez-de-Celis, E., Chung, V., Koczywas, M., Fakih, M., Chao, J., Cabrera Chien, L., Charles, K., Hughes, S. F. D. S., Katheria, V., Trent, M., Roberts, E., Jayani, R., Moreno, J., Kelly, C., Sedrak, M. S., & Dale, W. (2021). Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, *7*(11), e214158.
8. Mohile, S. G., Epstein, R. M., Hurria, A., Heckler, C. E., Canin, B., Culakova, E., Duberstein, P., Gilmore, N., Xu, H., Plumb, S., Wells, M., Lowenstein, L. M., Flannery, M. A., Janelsins, M., Magnuson, A., Loh, K. P., Kleckner, A. S., Mustian, K. M., Hopkins, J. O., Liu, J. J., … Dale, W. (2020). Communication With Older Patients With Cancer Using Geriatric Assessment: A Cluster-Randomized Clinical Trial From the National Cancer Institute Community Oncology Research Program. *JAMA oncology*, *6*(2), 196–204.
9. Wildes TM, et al. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges. J Clin Oncol. 2014;32(24):2531-2540.
10. Munshi NC, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716.

11. Larocca A, et al. New Strategies for the Treatment of Older Myeloma Patients. Cancers. 2023;15(10):2693.

12. Scotté, F., Bossi, P., Carola, E., Cudennec, T., Dielenseger, P., Gomes, F., ... & Strasser, F. (2018). Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Annals of Oncology*, *29*(8), 1718-1726.

13. Dale, W., Klepin, H. D., Williams, G. R., Alibhai, S. M., Bergerot, C., Brintzenhofeszoc, K., ... & Mohile, S. G. (2023). Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(26), 4293-4312.

14. Yhim, H. Y., Park, Y., Kim, J. A., Shin, H. J., Do, Y. R., Moon, J. H., ... & Kwak, J. Y. (2024). Geriatric risk model for older patients with diffuse large B-cell lymphoma (GERIAD): a prospective multicenter cohort study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *39*(3), 501.

15. Loh, K. P., Liposits, G., Arora, S. P., Neuendorff, N. R., Gomes, F., Krok-Schoen, J. L., Amaral, T., Mariamidze, E., Biganzoli, L., Brain, E., Baldini, C., Battisti, N. M. L., Frélaut, M., Kanesvaran, R., Mislang, A. R. A., Papamichael, D., Steer, C., & Rostoft, S. (2024). Adequate assessment yields appropriate care-the role of geriatric assessment and management in older adults with cancer: a position paper from the ESMO/SIOG Cancer in the Elderly Working Group. *ESMO open*, *9*(8), 103657. SIOG 2014 Rehberi.

16. Engelhardt, M., Dold, S. M., Ihorst, G., Zober, A., Möller, M., Reinhardt, H., ... & Wäsch, R. (2016). Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*, *101*(9), 1110.

17. de Ramon Ortiz, C., Beauverd, Y., & Samii, K. (2024). Assessment and Treatment of Elderly Patients with Multiple Myeloma. *healthbook TIMES Oncology Hematology*, *20*(2), 86-93.

18. Raje N, et al. Efficacy And Safety Of Elranatamab By Age And Frailty In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Subgroup Analysis From MAGNETISMM-3. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45

19. Bérard, E., Röllig, C., Bertoli, S., Pigneux, A., Tavitian, S., Kramer, M., ... & Récher, C. (2022). A scoring system for AML patients aged 70 years or older, eligible for intensive chemotherapy: a study based on a large European data set using the DATAML, SAL, and PETHEMA registries. *Blood Cancer Journal*, *12*(7), 107.

FT-07. İMATINIB SONRASI HANGİ TKI?

Seda YILMAZ

Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Kronik myeloid lösemi (KML) trozin kinazlara (TKI) yanıtsızlık kriterleri, 3. ayda bcr-abl (PCR) >%10, 1-3 ay içinde konfirme edilmiş olması, 6.ayda >%10, 12. Ay ve sonrasında >%1 veya dirençli mutasyon veya yüksek riskli ek sitogenetik anomali olmasıdır. Tedavi başarısızlığı %10-15 olup, primer veya sekonder olabilir. Direnç sebepleri PI3K, Wnt ve JAK/STAT sinyalizasyonundaki değişiklikler, genomik kararsızlık, DNA hasarı ve onarım mekanizmaları, kemik iliği mikro çevresindeki etkileşimler, TKI dirençli lösemik kök hücre klonlarının gelişimi, bcr-abl kinaz alanı nokta mutasyonları, plazma ilaç yetersiz düzey, hasta uyumsuzluğu olabilir. Hastanın önerilen dozda ilacını alıp almadığı, kullandığı diğer ilaç ve bitkisel destekler sorgulanmalıdır. İlaç uyum sorunu hakkında şüphe varsa ilaç düzeyi istenebilir.

TKI tedavisi başarısızlığı için prediktif bir skorlama sistemi geliştirilmeye çalışımıştır. İmatinib ile sitogenetik yanıt elde edilememesi ve ECOG ≥1, Sokal risk skoru, sitogenetik yanıt, nötropeni, yeni tedaviye kadar geçen süre, bcr-abl nokta mutasyonları ilişkili bulunmuştur. Direnç/yanıtsızlık düşünüldüğünde hastalık fazının tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bcr-abl mutasyon analizi mümkünde yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılmalıdır. Mutasyon saptandığında, duyarlı olan TKI tercih edilmelidir.

KML hastalarının %55'inde tanı anında en az 1; %27'sinde en az 2 komorbidite vardır. En sık görülen eş zamanlı hastalık HT (%26) ve KVH (%17) dır. Komorbidite ile genel sağkalım arasında güçlü negatif ilişki vardır. İlaç seçiminde komorbiditelerin varlığı ve ilaç yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Diabetes mellitus varlığında nilotinib, pulmoner hastalık/pulmoner hipertansiyon varlığında dasatinib, gastrointestinal rahatsızlık/karaciğer hastalıklarında bosutinib, kardiyovasküler hastalıklarda nilotinib ve dasatinib, renal yetmezlikte bosutinib daha az tercih edilir. İlaç yan etkilerine bakıldığında, bosutinib için karaciğer enzim yüksekliği, ishal; dasatinib için plevral effüzyon, qt aralığında uzama, nilotinib için hiperglisemi, hiperlipidemi ve qt aralığında uzama sayılabilir. 1. basamak tedavide başarısız olan KML hastaları, ikinci basamak TKI tedavisine başlamalıdır. Eğer 2. basamak tedaviye hematolojik yanıt alınmazsa, EBMT risk skoruna bakılmaksızın; 3. basamak TKI tedavisi alan hastalar, EBMT risk skoru 0–1 ise, optimal yanıt alınsa bile mümkün olan en kısa sürede allojenik kemik iliği nakli planlanmalıdır. İleri evre KML hastalarına allojenik kemik iliği nakline hazırlık amacı ile TKI veya TKI± yoğun tedaviler verilir. Bu tedavilerle ikinci kronik faza ulaşılır ulaşılmaz nakil yapılması önerilir.

Sonuç olarak ilaç seçiminde yaş, komorbidite, hasta tercihi, toksisite profili, tolere edilebilirliği ve spesifik hedeflerde dikkate alınmalıdır.

Referanslar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127639; PMCID: PMC7214240.

2. Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood. 2017 Mar 23;129(12):1595-1606. doi: 10.1182/blood-2016-09-696013. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28159740.

3. Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, Huskamp HA, Keating NL. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2014 Feb 1;32(4):306-11. doi: 10.1200/JCO.2013.52.9123. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366936.

4. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, Ravandi F, Borthakur G, Rios MB, Cortes J. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. Blood. 2011 Feb 10;117(6):1822-7. doi: 10.1182/blood-2010-07-293977. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21030554; PMCID: PMC4081281.

5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2022 Sep;97(9):1236-1256. doi: 10.1002/ajh.26642. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35751859.

6. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC, Martinelli G, Cortes J, Beppu L, Gottardi E, Kim D, Erben P, Shou Y, Haque A, Gallagher N, Radich J, Hochhaus A. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol. 2009 Sep 1;27(25):4204-10. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8230. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19652056; PMCID: PMC4979230.

7. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. Blood. 2009 Feb 19;113(8):1619-30. doi: 10.1182/blood-2008-03-144790. Epub 2008 Sep 30. PMID: 18827185; PMCID: PMC3952549.

8. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. Blood. 2020 Nov 26;136(22):2507-2512. doi: 10.1182/blood.2020006911. PMID: 33236757.

9. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Dolstra H, Duarte RF, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Neven B, de Latour RP, Pedrazzoli P, Peric Z, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022 Aug;57(8):1217-1239. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w. Epub 2022 May 19. PMID: 35589997; PMCID: PMC9119216.

FT-08. AA'DE NAKİL SÜRECİN NERESİNDE? TAM UYUM ŞART MI?

Servihan Ünal

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Aplastik anemi (AA) nadir görülen heterojen bir hastalıktır. AA ,infiltratrasyon veya KI fibrozisi olmaksızın pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterize immün aracılı bir hematopoietik bozukluktur.

%70-80 idiyopatikBifazik bir dağılım gösterir. 10-25 yaş arası ve 60 yaş üzerinde pik yapar. Doğu Asya'da daha sık

Ağır AA (SAA): Kemik iliği selülaritesi <%25 ve aşağıdakilerden en az ikisi

• mutlak nötrofil sayısı (ANC) <500/mikroL (<0,5 X 10^9 /L)

•trombosit sayısı <20.000/mikroL

•retikülosit sayısı <60.000/mikroL

Çok ağır AA :SAA'ya benzer

•ancak nötrofiller< <200/mikroL

Ilımlı AA :Ağır ve çok ağır AA kriterlerini karşılamıyor.

ATG ve CSA Kullanımı:

- Ilımlı AA (NSAA): Kan transfüzyonuna bağımlı, kanaması veya enfeksiyonları olan hastalar

ATG, CSA ve Eltrombopag Kombinasyonu:

- Ağır (SAA) ve Çok ağır AA (VSAA): HLA uyumlu kardeş donör (MSD) bulunmadığında ilk basamak tedavi olarak kullanılır.

- Ağır (SAA) ve Çok ağır AA (VSAA): 40 yaş üzerinde olan hastalarda ATG, CSA ve eltrombopag kombinasyonu düşünülür.

RACE ÇALIŞMASI

ATG ve CSA'ya ek olarak **eltrombopag** kullanımı ile tedavi yanıtı önemli ölçüde artmaktadır.

Çalışmada, 3. ayda tam yanıt oranı %22'ye çıkarken (sadece ATG ve CSA kullanan grupta %10)

6. ayda genel yanıt oranı %68'e ulaşmıştır (sadece ATG ve CSA grubunda %41).

Tedaviye yanıt süresi eltrombopag eklenmesiyle ortalama 3 aya düşmüşken, standart IST ile bu süre 8,8 ay olmuştur.

ATG, CSA ve eltrombopag kombinasyonu **ilk basamak tedavi** olarak önerilmektedir.

HLA uyumlu akraba bir donör ,HLA uyumlu akraba olmayan bir donöre tercih edilir. HLA uyumlu akraba olmayan bir donör, haploidentik donöre tercih edilir.

En iyi donör, HLA uyumlu akraba donördür çünkü HLA uyumlu akraba donörlerden gelen hematopoietik kök hücrelerin akut veya kronik GVHD yapma olasılığı en düşüktür.

AA tedavisinde:

- HLA-uyumlu kardeş donör (MSD) ile nakil, 40 yaş altı genç ve yetişkin SAA hastaları için birincil tedavidir.
- EBMTverilerine göre, 40-50 yaş grubundaki hastaların sonuçları, 30-40 yaş grubundaki hastalarla benzerlik göstermektedir.
- 40-50 yaş arasındaki hastalar için, IST (immünosupresif tedavi) yerine doğrudan transplantasyon için uygunluk belirlenirken **komorbiditelerin ve performans** durumlarının değerlendirilmesi önemlidir.

HLA-UYUMLU AKRABA OLMAYAN DONÖRLERDEN (MUD) YAPILAN KÖK HÜCRE NAKLİ (HSCT)

Aplastik Anemi (SAA) tedavisinde, bir kür immünosupresif tedaviye (IST) yanıt alınamaması durumunda MUD HSCT önerilmektedir.

- Kesin bir üst yaş sınırı yoktur; ancak hasta bazında komorbiditeler dikkate alınarak yapılmalıdır.
- Donör, HLA sınıf I (HLA-A, -B, -C) ve sınıf II (HLA-DRB1, -DQB1) antijenleri için yüksek çözünürlüklü HLA tiplemesi ile 10/10 uyumlu olmalıdır.

- İyi bir MUD nakil yüksek sağkalım (OS) oranlarına sahiptir.

ALTERNATİF DONÖR HSCT

- Kord kanı veya haploidentik aile donörleri kullanılarak yapılan alternatif donör HSCT, immünosupresif tedaviye (IST) yanıt alınamaması ve HLA-uyumlu akraba (MSD) veya akraba olmayan donör (MUD) bulunamaması durumunda değerlendirilebilir
- Tüm donörler, greft reddi riski ile ilişkili donör yönlü HLA antikorları açısından taranmalıdır.
- MSD ve MUD eksikliğinde yapılan haploidentik HSCT, son yıllarda artan bir şekilde kullanılmaktadır. OS oranları %78 ile %90'ın arasındadır; özellikle post-transplant siklofosfamid uygulandığında bu oranlar daha da artmaktadır.
- Haploidentik donörler kolayca bulunabilir donörlerdir.
-

SİNGENEİK DONÖRLERLE GERÇEKLEŞTİRİLEN KÖK HÜCRE NAKLİ (HSCT)

- HLA özdeş ikiz donörün bulunması son derece nadirdir
- Singeneik donör mevcut olduğunda, HSCT tüm hastalarda düşünülmelidir.
- Uzun dönem OS oranı %90'ın üzerindedir.
- GVHD konusunda endişe duyulmaz; bu nedenle, periferik kan hematopoietik hücre kaynağı olarak kullanılabilir. Engrafman daha hızlı olur.

KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

- Kök hücre nakli öncesinde tanının doğrulanması ve klonal evrimin değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Komorbiditelerin Değerlendirilmesi.
- Uygun donör, hazırlama rejimi,kök hücre dozu ve kaynağı seçilmelidir.

- Fertilite Sorunları
- Potansiyel transplant açısından transfüzyon gereksinimlerinin gözden geçirilmesi önemlidir.
- Psikolojik Destek

Aplastik anemi hastalarında, HSCT öncesinde kapsamlı bir değerlendirme süreci, hem transplantasyon sonuçlarını iyileştirmek hem de olası komplikasyonları azaltmak için kritik öneme sahiptir.

Donör seçimi, kök hücre dozu ve hazırlık rejimi AA hastalarında başarılı bir HSCT için kritik öneme sahiptir. Yüksek kök hücre dozları ve uygun donörlerin seçimi genel başarı oranlarında artışı sağlar.Özellikle **demir yüklenmesinin belirlenmesi** ve **HLA antikorlarının değerlendirilmesi** önemlidir.

Kök Hücre Dozu:

- Hematolojik maligniteler için HSCT'ye kıyasla, greft başarısızlığını azaltmak amacıyla **daha yüksek kök hücre dozları** gereklidir.
- Yüksek kök hücre dozu, hızlı greft alımını kolaylaştırır ve greft başarısızlığı riskini azaltır.
- **HLA Uyumlu Kardeş Donör (MSD) ve Uyumlu Olmayan Kardeş Donör (MUD)**: Minimum 3 × 10^6 CD34-pozitif hücre/kg veya 3 × 10^8 toplam nükleus hücresi (TNC)/kg gereklidir.
- **Kordon Kanı HSCT**: Minimum 4 × 10^7 TNC/kg önerilmektedir, bu genellikle çift kordon infüzyonunu gerektirmektedir.
- **Haploidentikal HSCT** için hücre dozu konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak optimal hücre dozunu sağlamak için **genç ve erkek aile donörlerinin kullanılması** önerilmektedir.

HAZIRLIK REJİMİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Donör tipi (eşleşmiş kardeş donör, akraba dışı donör, haploidentik donör)

Hasta yaşı

Spesifik antikor kullanımı (anti-timosit globulin [ATG] veya alemtuzumab).

Geç greft yetmezliği riskini en aza indirmek için, siklosporin A (CSA) ile greft sonrası immünosupresyon 9 ay boyunca sürdürülür ve ardından 3 aylık bir azaltma dönemi uygulanır.

Kan CSA seviyeleri ideal olarak 250 µg/L'den daha yüksek seviyelerde tutulmalıdır.

Kök hücrelerin kaynağı hazırlık rejimine bağlıdır:

ATG kullanılan rejimler için Kemik İliği (BM) önerilir.

Alemtuzumab (Campath) içeren rejimler için Periferik Kan Kök Hücreleri (PBSC) veya BM önerilir. Alemtuzumab kullanımı, greft-versus-host hastalığı (GVHD) gelişimini sınırlandırır.

RADYASYON TEDAVİSİ:

10/10 HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı donörü olan hastalarda alemtuzumab kullanılırken 2 Gy dozundaTotal Vücut Işınlaması (TBI) gerekli değildir.

Buna karşılık, uyumlu akraba dışı donörler (MUD) bağlamında hazırlama rejiminin bir parçası olarak ATG kullanıldığında düşük doz TBI greft başarısızlığını azaltır ve engrafmanı arttırır.

AĞIR AA İÇİN HSCT'DE KULLANILAN HAZIRLAMA REJİMLERİ

1. Eşleştirilmiş Kardeş Donör HSCT

<30 Yaşındaki Hastalar İçin:

- Yüksek Doz Siklofosfamid (CY): 200 mg/kg
- Antitimosit Globulin (ATG) veya Alemtuzumab: Greft reddini önlemek ve bağışıklık yanıtını yönetmek için kullanılır.

Postgraft İmmün Baskılama:

ATG kullanılıyorsa kısa süreli Metotreksat (MTX) ile birlikte Kalsinörin İnhibitörü (CSA).

Alemtuzumab kullanılıyorsa tek Başına CSA.

30 Yaşından Büyük Hastalar İçin:

- Fludarabin: 4 gün boyunca 30 mg/m² • Siklofosfamid: 4 gün boyunca 300 mg/m²

- ATG ('FCATG') veya Alemtuzumab ('FCC')
- **Postgraft İmmün Baskılanma:** Genç hastalarla aynı.

AKRABA DIŞI DONÖR HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMLERİ

1. Yetişkinlerde 10/10 Eşleştirilmiş Akraba Dışı Donör (MUD) HSCT için:

Seçenekler:

- **EBMT Protokolü:**

FCATG (Fludarabine, Cyclophosphamide, Antithymocyte Globulin) ile 2 Gy Toplam Vücut Işınlaması (TBI).

- **Alternatif:**

TBI olmaksızın FCC (Fludarabine, Cyclophosphamide, Alemtuzumab).

2. 9/10 Eşleştirilmiş Akraba Dışı Donör (MUD) HSCT için:

Seçenekler:

- 2 Gy TBI ile FCATG.
- 2 Gy TBI ile FCC.

KORDON KANI TRANSPLANTASYONU İÇİN HAZIRLIK REJİMİ

Fludarabin: Hastanın kemik iliğini hazırlamak için bir kemoterapi ajanı.

Siklofosfamid (CY): 120 mg/kg, hazırlama etkisini artırmak için kullanılır.

Antitimosit Globulin (ATG): Greft reddini önlemek ve bağışıklık yanıtını yönetmek için kullanılır.

Toplam Vücut Işınlaması (TBI): 2 Gy, daha fazla immünosupresyonu amaçlar.

Rituximab: Nakil sonrası komplikasyon riskini azaltmaya yardımcı olmak için nakil sonrası +5. günde uygulanan bir doz, özellikle B-hücresi fonksiyonuyla ilgilidir.

HAPLOİDENTİK **NAKİL**

Myeloablatif olmayan rejimlerin kullanılması önerilmektedir.

Hazırlık rejimi (CY 14.5 mg/kg × 2, fludarabin 30 mg/m2 × 4, TBI 2 Gy) ile postgraft yüksek doz CY (+3 ve +4. günlerde 50 mg/kg) ile takrolimus ve MMF postgraft.

BM veya PBSC kullanılabilir, ancak **yüksek kök hücre dozu** esastır.

SİNGENEİK HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMİ

Yüksek Doz Siklofosfamid (CY): Bu, alıcının kemik iliğini engraftmana hazırlamak için hazırlama rejiminde kullanılan birincil ajandır.

Antitimosit Globulin (ATG): Bağışıklık yanıtını daha da baskılamak ve greft reddi riskini azaltmak için ATG kullanımı da önerilmektedir.

Kök Hücre Kaynağı Tercihi

Periferik Kan Kök Hücreleri (PBSC): Singeneik HSCT'de kemik iliği (BM) yerine PBSC tercih edilir. Çalışmalar, PBSC kullanımının daha düşük greft başarısızlığı riski ile ilişkili olduğunu ve başarılı engraftman olasılığını artırdığını göstermektedir.

GREFT BAŞARISIZLIĞI NEDENİYLE İKİNCİ HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMİ

FATG Protokolü (Fludarabin, ATG):

Fludarabin: 30 mg/m² 5 gün boyunca uygulanır.

Antitimosit Globulin (ATG): Greft reddi riskini azaltmak ve hematopoezin yeniden kurulmasıı

Postgraft İmmünosupresyon

Kalsinörin İnhibitörü (CSA): Bu tipik olarak greft-versus-host hastalığını (GVHD) önlemek ve yeni kök hücrelerin engrafmanını desteklemek için greft sonrası immünosupresyon rejiminin bir parçası olarak kullanılır.

NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEM YÖNETİM ÖNERİLERİ

- **Kalsinörin İnhibitörü (CSA) Yönetimi**:

Greft sonrası **siklosporin A (CSA) 9 ay** boyunca devam ettirilmeli, ardından toplam **12 aya** uzanan bir azaltma dönemi uygulanmalıdır. Bu yaklaşım geç greft yetmezliği riskini azaltmayı amaçlamaktadır.

- **Kan CSA Düzeyleri**:

CSA seviyeleri, hematolojik malignitelerde kullanılanlardan daha yüksek seviyelerde, özellikle **250 µg/L**'den yüksek tutulmalıdır.

Hastanın böbrek fonksiyonlarında sorun varsa, 'yarım doz' mikofenolat mofetil (MMF) ile kombine edilmiş 'yarım doz' CSA rejimi kullanmayı düşünün.

- **Kimerizm İzleme**:

Hem periferik kanda hem de kemik iliğinde **fraksiyone olmayan** ve **soylara özgü CD3 (T-hücresi) kimerizminin** düzenli olarak izlenmesi, erken greft yetmezliğini tespit etmek için esastır.

HSCT SONRASI GEÇ YAN ETKİLER

- Endokrin bozukluklar
- Metabolik komplikasyonlar
- Kemik sorunları (avasküler nekroz dahil)
- Kardiyovasküler sorunlar
- İkincil maligniteler

YAŞLILARDA APLASTİK ANEMİ

Yaşlı hastaları (60 yaş üstü) AA ile tedavi etmek, daha **yüksek komorbidite oranları** ve **tedaviye bağlı toksisite riskinin artması** nedeniyle genç hastaları tedavi etmekten daha zordur.

- Bu yaş grubunda AA'dan daha yaygın olan **hiposellüler miyelodisplastik sendromu (MDS) dışlamak** çok önemlidir.
- Her hastanın **bireysel komorbiditelerinin** dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi tedavi kararlarını yönlendirmek için gereklidir.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ (IST)

İmmünsüpresif tedavi (IST), AA'lı yaşlı hastalar için tercih edilen **ilk basamak tedavidir**. **Allojeneik HKHT** genellikle başlangıçta önerilmez, ancak IST'ye yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

IST Rejimi Seçimi:

Ağır olmayan AA'da (NSAA), **anti-timosit globulin (ATG) ve siklosporin A (CSA**) birlikte, tek başına CSA'ya kıyasla daha hızlı ve daha yüksek oranda tam remisyon (CR) sağlar.

Ayakta Tedavi Seçenekleri:

Daha az yoğun tedavi için, **tek başına CSA** ayaktan tedavi seçeneği olarak kullanılabilir

Destekleyici Bakım:

Bu tedavilere **uygun olmayan** veya bu tedavileri **reddeden** hastalar için, semptomları yönetmek ve yaşam kalitesini korumak için en iyi destekleyici bakım sağlanmalıdır.

GEBELİKTE AA

Başarılı bir nakil sonrası hamilelik, AA'nın nüksetmesine yol açmaz.

Destek tedavisi esas olup, trombosit sayısının 20 × 10°/L'nin üzerinde tutulması önemlidir. Siklosporin, gebelikte güvenli kabul edilir ve transfüzyona ihtiyaç duyanlarda önerilmektedir.

ATG, HSCT, androjenler ve eltrombopag önerilmemektedir.

IST veya HSCT ile kesin tedavi doğumdan sonraya ertelenir.

FT-09. 3+7 DEVAM MI? TAMAM MI?

Aslı ODABAŞI

Ordu Devlet Hastanesi

Yakın zamana kadar, AML (akut myeloid lösemi) hastaları yalnızca sitarabin + antrasiklin (7 + 3) yoğun kemoterapi ve hipometile edici ajanlara bağlı olarak sınırlı tedavi seçeneklerine sahipti , 1950' li yıllardan itibaren çeşitli tedavi seçenekleri araştırıldı ve 1973 yılında yapılan bir çalışma sonrasında 3+7 optimal tedavi seçeneği olarak kabul edildi. Sonrasında allojenik kök hücre nakli , son birkaç on yılda uygun AML hastalarının sağkalımını iyileştirmede önemli bir rol oynadı. Temel ve translasyonel araştırmalarla, özellikle AML'nin moleküler yapısını anlamak için büyük ölçekli genomik analizler, fms benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) ve izositrat dehidrogenaz 1 ve 2 (IDH1 ve IDH2) mutasyonlarını hedefleme gibi hedefli tedavilerin geliştirilmesiyle, AML tedavisi yapısı son birkaç yılda FDA'nın birkaç yeni ilaç için onay vermesiyle önemli ölçüde değişti. Son 5-6 yıl içinde FDA, hem birinci basamak hem de relaps/refrakter (R/R) AML tedavisinde etkili olduğu gösterilen çeşitli hedef tedavileri onayladı. Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaks başlangıçta R/R AML'li hastalarda monoterapi olarak incelendi. Yanıtlar kısa ömürlüydü ve ortalama PFS 2,5 ay'dı. Bu çalışmada, kısmen lösemik blastların BCL-2 ailesinin diğer antiapoptotik üyelerine bağımlılığı nedeniyle venetoklaksa direnç gösterildi. Venetoclax, VIALE-A çalışmasında yoğun indüksiyon kemoterapisi almaya uygun olmayan AML hastaları için hipometile edici ajan Azasitidin ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Tek başına Azasitidin veya 400 mg doza titre edilen günlük Venetoclax ile birlikte standart doz Azasitidin karşılaştırıldı. Genel sağkalım kombinasyonla uzadı (14,7 ay - 9,6 ay). Hastalarda ayrıca tam remisyon (%64,7 - %22,8) ve MRD negatifliği (%23,4 - %7,6) oranları daha yüksekti. Birkaç erken faz çalışmasında venetoclax'ı yoğun kemoterapiyle birleştirmek için çabalar var. Venetoclax, hem yeni hem de R/R AML'de Fludarabin, Sitarabin, İdarubisin (FLAG-IDA), Kladribin, İdarubisin, Sitarabin (CLIA), Standart Daunorubisin ve sitarabin (7 + 3) ile birlikte birkaç başka rejimle birleştirildi. CR ve MRD negatiflik oranları oldukça cesaret vericiydi (%89-94 ve %82-93) . Tedaviyle ilişkili yan etki profilleri de daha önce Venetoclax olmadan yoğun indüksiyon rejimleriyle bildirilenlere benzerdi. Diğer bir tedavi hedefi

olan FLT-3, hücre zarındaki ilişkili ligandına bağlanarak FLT-3 dimerizasyonuna ve sitoplazmik tirozin kinaz alanının aktivasyonuna neden olur; bu da PIK3A, RAS, MAPK/ERK dahil olmak üzere birkaç yol aracılığıyla aşağı akış sinyallemesine yol açar FLT-3 m AML'li hastalarda lösemik kök hücrelerde sürekli aktif FLT-3›ü inhibe etmek için çeşitli FLT-3 hedefleme ajanları geliştirilmiştir. Birinci nesil ilaçlar Midostaurin ve Sorafenib, birkaç diğer hedef dışı kinaza ek olarak FLT-3'ü inhibe eden multikinaz inhibitörleridir. İkinci nesil FLT-3 inhibitörleri Gilteritinib, Quizartinib ve Crenolanib, birinci nesil inhibitörlerden daha fazla özgüllüğe ve güce sahiptir. İnhibitörler iki türe ayrılır. Tip 1 inhibitörleri (Gilteritinib, Midostaurin, Crenolanib) FLT-3'ün aktif konformasyonunu inhibe ederken Tip 2 inhibitörleri (Quizartinib, Sorafenib) inaktif konformasyonunu inhibe eder. 2017, yeni FLT-3 + AML'li uygun hastalar için Midostaurin'in yoğun kemoterapiye eklendiğinde sağ kalımın uzadığını gösteren Faz III RATIFY çalışmasının sonuçlarına dayanarak Midostaurin 7 + 3 kemoterapine eklenmiştir. Temmuz 2023'te FDA, Quizartinib'i yeni tanı AML'de 7 + 3 indüksiyon kemoterapisiyle kombinasyon halinde kullanım için onayladı. Bu onay, randomize faz 3, çift kör, plasebo kontrollü QuANTUM-First çalışmasına dayanıyor. 2019 faz 3, açık etiketli, randomize kontrollü ADMIRAL çalışmasının sonuçlarına dayanarak R/R AML tedavisi için monoterapi olarak onaylanmıştır. 2017'de AML için onaylanan ilk IDH inhibitörü Enasidenib'di. Onay, cesaret verici yanıt oranlarına sahip IDH2m, R/R AML hastaları için tek ajan Enasidenib'in tek kollu bir Faz 1/2 çalışmasının sonuçlarına dayanıyordu Enasidenib, yoğun kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı IDH2m AML'li hastalarda Azasitidin ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Bir faz 1b/2 çalışmasında, Enasidenib + Azasitidin tek başına Azasitidin ile karşılaştırıldı, CR %53- %12 ,ORR %71- %42 olarak saptandı. Kromozom 11q23'te bulunan KMT2A (MLL1), normal hücre gelişimi için çok önemli olan hematopoietik hücrelerde ifade edilen bir DNA bağlayıcı proteindir. KMT2A'nın DNA'ya bağlanması, transkripsiyon faktörleriyle etkileşime giren bir protein olan Menin ve gen ifadesini düzenleyen diğer proteinler gibi diğer proteinlerle etkileşimlerden etkilenir. KMT2Ar, NPM1m veya NUP98r, R/R AML'li 12 yaşından büyük sekiz hasta ORR %100 ve CR/CRi oranı >%50, 3'ü MRD negatifliğine ulaştı. CD123, normal erken hematopoetik kök hücresinde (HSC) yalnızca minimal düzeyde ifade edilir, hücreler miyeloid veya monositik yollarda farklılaştıkça artar. CD123'ü AML tedavisi için ilgi çekici bir hedef haline gelmiştir. CD123 ekspresyonlu HSC

'lere sitotoksik bir antikor ilaç konjugatı PVEK ayrıca Azacitidine/Venetoclax ile kombinasyon halinde incelendi. 71 R/R AML , ORR: %51 ve CRc %31. Bir faz 1b çalışmasında, yeni tanı 26 hasta ve R/R CD123 + AML'li 11 hasta üçlü Tagraxofusp/Azasitidin/Venetoklaks almıştır. Yeni tanı hastalar %39/%69 oranında CR/CRc oranlarına ulaştı ve yanıt verenlerin %71'i MRD negatif saptandı. TP53m'li tüm yeni tanı hastalar %54'ü CR/CRc'ye ulaştı. Diğer bir ajan Magrolimab, bir anti-CD47 antikorudur. Magrolimab/Azaciditine/Venetoclax, hem yeni tan, hem de R/R hastalarında bir faz 1b/2 denemesinde ümit verici bir aktivite gösterdi. Yeni tanı hastalarda ORR %80 idi ve en çarpıcı olanı, TP53m hastalığı olan hastalarda ORR %74 ve CR %41. MDS'de Magrolimab/Azacitidine çiftini değerlendiren ENHANCE çalışması, FDA'nın AML'deki faz 3 çalışmasını askıya almasıyla birincil sonlanım noktasına ulaşamadı. 3+7'nin tek başına uygun bir tedavi seçeneği olduğu AML alt tiplerinin sayısı azalıyor, yoğun kemoterapiye uygun hastalarda yeni ajanlarla kombinasyon tedavisinin omurgası olmaya devam ediyor. AML'li hastalar artık çok daha fazla seçeneğe sahip. Bu tedaviler çok heyecan verici olsa da, yalnızca belirli AML alt grupları için işe yarıyorlar, özellikle, TP53+ AML'li hastalar için karşılanmamış ihtiyaç devam ediyor ve yeni çalışmalara ihtiyaç var.

Kaynaklar

1. Tang K, Schuh AC, Yee KW. 3+7 Combined Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia: Is It Time to Say Goodbye? Curr Oncol Rep. 2021;23(10):120.
2. Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, Amin K, Bewersdorf JP, Zeidan AM. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Blood Rev. 2022;52:100905.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.

FT-10. AA'DE NAKİL SÜRECİN NERESİNDE? TAM UYUM ŞART MI?

Servihan Ünal

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Aplastik anemi (AA) nadir görülen heterojen bir hastalıktır. AA ,infiltratrasyon veya KI fibrozisi olmaksızın pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterize immün aracılı bir hematopoietik bozukluktur.

%70-80 idiyopatikBifazik bir dağılım gösterir. 10-25 yaş arası ve 60 yaş üzerinde pik yapar. Doğu Asya'da daha sık

Ağır AA (SAA): Kemik iliği selülaritesi <%25 ve aşağıdakilerden en az ikisi

- mutlak nötrofil sayısı (ANC) <500/mikroL (<0,5 X 10^9 /L)
- trombosit sayısı <20.000/mikroL
- retikülosit sayısı <60.000/mikroL

Çok ağır AA: SAA'ya benzer

- ancak nötrofiller< <200/mikroL

Ilımlı AA: Ağır ve çok ağır AA kriterlerini karşılamıyor.

ATG ve CSA Kullanımı:

- **Ilımlı AA (NSAA):** Kan transfüzyonuna bağımlı, kanaması veya enfeksiyonları olan hastalar

ATG, CSA ve Eltrombopag Kombinasyonu:

- **Ağır (SAA) ve Çok ağır AA (VSAA): HLA uyumlu kardeş donör (MSD) bulunmadığında ilk basamak tedavi olarak kullanılır.**
- **Ağır (SAA) ve Çok ağır AA (VSAA):** 40 yaş üzerinde olan hastalarda ATG, CSA ve eltrombopag kombinasyonu düşünülür.

RACE ÇALIŞMASI

ATG ve CSA'ya ek olarak **eltrombopag** kullanımı ile tedavi yanıtı önemli ölçüde artmaktadır.

Çalışmada, 3. ayda tam yanıt oranı %22'ye çıkarken (sadece ATG ve CSA kullanan grupta %10) 6. ayda genel yanıt oranı %68'e ulaşmıştır (sadece ATG ve CSA grubunda %41).

Tedaviye yanıt süresi eltrombopag eklenmesiyle ortalama 3 aya düşmüşken, standart IST ile bu süre 8,8 ay olmuştur.

ATG, CSA ve eltrombopag kombinasyonu **ilk basamak tedavi** olarak önerilmektedir.

HLA uyumlu akraba bir donör ,HLA uyumlu akraba olmayan bir donöre tercih edilir. HLA uyumlu akraba olmayan bir donör, haploidentik donöre tercih edilir.

En iyi donör, HLA uyumlu akraba donördür çünkü HLA uyumlu akraba donörlerden gelen hematopoietik kök hücrelerin akut veya kronik GVHD yapma olasılığı en düşüktür.

AA tedavisinde:

- HLA-uyumlu kardeş donör (MSD) ile nakil, 40 yaş altı genç ve yetişkin SAA hastaları için birincil tedavidir.
- EBMTverilerine göre, 40-50 yaş grubundaki hastaların sonuçları, 30-40 yaş grubundaki hastalarla benzerlik göstermektedir.
- 40-50 yaş arasındaki hastalar için, IST (immünosupresif tedavi) yerine doğrudan transplantasyon için uygunluk belirlenirken **komorbiditelerin ve performans** durumlarının değerlendirilmesi önemlidir.

HLA-UYUMLU AKRABA OLMAYAN DONÖRLERDEN (MUD) YAPILAN KÖK HÜCRE NAKLİ (HSCT)

Aplastik Anemi (SAA) tedavisinde, bir kür immünosupresif tedaviye (IST) yanıt alınamaması durumunda MUD HSCT önerilmektedir.

- Kesin bir üst yaş sınırı yoktur; ancak hasta bazında komorbiditeler dikkate alınarak yapılmalıdır.
- Donör, HLA sınıf I (HLA-A, -B, -C) ve sınıf II (HLA-DRB1, -DQB1) antijenleri için yüksek çözünürlüklü HLA tiplemesi ile 10/10 uyumlu olmalıdır.
- İyi bir MUD nakil yüksek sağkalım (OS) oranlarına sahiptir.

ALTERNATİF DONÖR HSCT

- Kord kanı veya haploidentik aile donörleri kullanılarak yapılan alternatif donör HSCT, immünosupresif tedaviye (IST) yanıt alınamaması ve HLA-uyumlu akraba (MSD) veya akraba olmayan donör (MUD) bulunamaması durumunda değerlendirilebilir
- Tüm donörler, greft reddi riski ile ilişkili donör yönlü **HLA antikorları** açısından taranmalıdır.
- MSD ve MUD eksikliğinde yapılan haploidentik HSCT, son yıllarda artan bir şekilde kullanılmaktadır. OS oranları %78 ile %90'ın arasındadır; özellikle post-transplant siklofosfamid uygulandığında bu oranlar daha da artmaktadır.
- Haploidentik donörler kolayca bulunabilir donörlerdir.

SİNGENEİK DONÖRLERLE GERÇEKLEŞTİRİLEN KÖK HÜCRE NAKLİ (HSCT)

- HLA özdeş ikiz donörün bulunması son derece nadirdir
- Singeneik donör mevcut olduğunda, HSCT tüm hastalarda düşünülmelidir.
- Uzun dönem OS oranı %90'ın üzerindedir.
- GVHD konusunda endişe duyulmaz; bu nedenle, periferik kan hematopoietik hücre kaynağı olarak kullanılabilir. Engrafman daha hızlı olur.

KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

- Kök hücre nakli öncesinde tanının doğrulanması ve klonal evrimin değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Komorbiditelerin Değerlendirilmesi.
- Uygun donör, hazırlama rejimi,kök hücre dozu ve kaynağı seçilmelidir.
- Fertilite Sorunları

- Potansiyel transplant açısından transfüzyon gereksinimlerinin gözden geçirilmesi önemlidir.
- Psikolojik Destek

Aplastik anemi hastalarında, HSCT öncesinde kapsamlı bir değerlendirme süreci, hem transplantasyon sonuçlarını iyileştirmek hem de olası komplikasyonları azaltmak için kritik öneme sahiptir.

Donör seçimi, kök hücre dozu ve hazırlık rejimi AA hastalarında başarılı bir HSCT için kritik öneme sahiptir. Yüksek kök hücre dozları ve uygun donörlerin seçimi genel başarı oranlarında artışı sağlar. Özellikle **demir yüklenmesinin belirlenmesi** ve **HLA antikorlarının değerlendirilmesi** önemlidir.

Kök Hücre Dozu:

- Hematolojik maligniteler için HSCT'ye kıyasla, greft başarısızlığını azaltmak amacıyla **daha yüksek kök hücre dozları** gereklidir.
- Yüksek kök hücre dozu, hızlı greft alımını kolaylaştırır ve greft başarısızlığı riskini azaltır.
- **HLA Uyumlu Kardeş Donör (MSD) ve Uyumlu Olmayan Kardeş Donör (MUD):** Minimum 3 × 10^6 CD34-pozitif hücre/kg veya 3 × 10^8 toplam nükleus hücresi (TNC)/kg gereklidir.
- **Kordon Kanı HSCT:** Minimum 4 × 10^7 TNC/kg önerilmektedir, bu genellikle çift kordon infüzyonunu gerektirmektedir.
- **Haploidentikal HSCT** için hücre dozu konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak optimal hücre dozunu sağlamak için **genç ve erkek aile donörlerinin kullanılması** önerilmektedir.

HAZIRLIK REJİMİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Donör tipi (eşleşmiş kardeş donör, akraba dışı donör, haploidentik donör)

Hasta yaşı

Spesifik antikor kullanımı (anti-timosit globulin [ATG] veya alemtuzumab).

Geç greft yetmezliği riskini en aza indirmek için, **siklosporin A (CSA)** ile greft **sonrası immünosupresyon 9 ay** boyunca sürdürülür ve ardından **3 aylık bir azaltma dönemi** uygulanır.

Kan CSA seviyeleri ideal olarak **250 µg/L**'den daha yüksek seviyelerde tutulmalıdır.

Kök hücrelerin kaynağı hazırlık rejimine bağlıdır:

ATG kullanılan rejimler için **Kemik İliği (BM)** önerilir.

Alemtuzumab (Campath) içeren rejimler için **Periferik Kan Kök Hücreleri (PBSC)** veya BM önerilir. Alemtuzumab kullanımı, greft-versus-host hastalığı (GVHD) gelişimini sınırlandırır.

Radyasyon Tedavisi:

10/10 HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı donörü olan hastalarda alemtuzumab kullanılırken **2 Gy** dozunda **Total Vücut Işınlaması (TBI)** gerekli değildir.

Buna karşılık, uyumlu akraba dışı donörler (MUD) bağlamında hazırlama rejiminin bir parçası olarak ATG kullanıldığında **düşük doz TBI** greft başarısızlığını azaltır ve engrafmanı arttırır.

AĞIR AA İÇİN HSCT'DE KULLANILAN HAZIRLAMA REJİMLERİ

- **1. Eşleştirilmiş Kardeş Donör HSCT**

<30 Yaşındaki Hastalar İçin:

- Yüksek Doz Siklofosfamid (CY): 200 mg/kg
- Antitimosit Globulin (ATG) veya Alemtuzumab: Greft reddini önlemek ve bağışıklık yanıtını yönetmek için kullanılır.

Postgraft İmmün Baskılama:

ATG kullanılıyorsa kısa süreli Metotreksat (MTX) ile birlikte Kalsinörin İnhibitörü (CSA).

Alemtuzumab kullanılıyorsa tek Başına CSA.

30 Yaşından Büyük Hastalar İçin:

- Fludarabin: 4 gün boyunca 30 mg/m²
- Siklofosfamid: 4 gün boyunca 300 mg/m²

- ATG ('FCATG') veya Alemtuzumab ('FCC')
- **Postgraft İmmün Baskılanma:** Genç hastalarla aynı.

AKRABA DIŞI DONÖR HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMLERİ

1. Yetişkinlerde 10/10 Eşleştirilmiş Akraba Dışı Donör (MUD) HSCT için:

Seçenekler:

- **EBMT Protokolü:**

FCATG (Fludarabine, Cyclophosphamide, Antithymocyte Globulin) ile 2 Gy Toplam Vücut Işınlaması (TBI).

Alternatif:

TBI olmaksızın FCC (Fludarabine, Cyclophosphamide, Alemtuzumab).

2. 9/10 Eşleştirilmiş Akraba Dışı Donör (MUD) HSCT için:

Seçenekler:

- 2 Gy TBI ile FCATG.
- 2 Gy TBI ile FCC.

KORDON KANI TRANSPLANTASYONU İÇİN HAZIRLIK REJİMİ

Fludarabin: Hastanın kemik iliğini hazırlamak için bir kemoterapi ajanı.

Siklofosfamid (CY): 120 mg/kg, hazırlama etkisini artırmak için kullanılır.

Antitimosit Globulin (ATG): Greft reddini önlemek ve bağışıklık yanıtını yönetmek için kullanılır.

Toplam Vücut Işınlaması (TBI): 2 Gy, daha fazla immünosupresyonu amaçlar.

Rituximab: Nakil sonrası komplikasyon riskini azaltmaya yardımcı olmak için nakil sonrası +5. günde uygulanan bir doz, özellikle B-hücresi fonksiyonuyla ilgilidir.

HAPLOİDENTİK NAKİL

Myeloablatif olmayan rejimlerin kullanılması önerilmektedir.

Hazırlık rejimi (CY 14.5 mg/kg × 2, fludarabin 30 mg/m2 × 4, TBI 2 Gy) ile postgraft yüksek doz CY (+3 ve +4. günlerde 50 mg/kg) ile takrolimus ve MMF postgraft.

BM veya PBSC kullanılabilir, ancak **yüksek kök hücre dozu** esastır.

SİNGENEİK HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMİ

Yüksek Doz Siklofosfamid (CY): Bu, alıcının kemik iliğini engraftmana hazırlamak için hazırlama rejiminde kullanılan birincil ajandır.

Antitimosit Globulin (ATG): Bağışıklık yanıtını daha da baskılamak ve greft reddi riskini azaltmak için ATG kullanımı da önerilmektedir.

Kök Hücre Kaynağı Tercihi

Periferik Kan Kök Hücreleri (PBSC): Singeneik HSCT'de kemik iliği (BM) yerine PBSC tercih edilir. Çalışmalar, PBSC kullanımının **daha düşük greft başarısızlığı** riski ile ilişkili olduğunu ve **başarılı engrafman** olasılığını artırdığını göstermektedir.

GREFT BAŞARISIZLIĞI NEDENİYLE İKİNCİ HSCT İÇİN HAZIRLAMA REJİMİ

FATG Protokolü (Fludarabin, ATG):

Fludarabin: 30 mg/m² 5 gün boyunca uygulanır.

Antitimosit Globulin (ATG): Greft reddi riskini azaltmak ve hematopoezin yeniden kurulmasıı

Postgraft İmmünosupresyon

Kalsinörin İnhibitörü (CSA): Bu tipik olarak greft-versus-host hastalığını (GVHD) önlemek ve yeni kök hücrelerin engrafmanını desteklemek için greft sonrası immünosupresyon rejiminin bir parçası olarak kullanılır.

NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEM YÖNETİM ÖNERİLERİ

- **Kalsinörin İnhibitörü (CSA) Yönetimi:**

Greft sonrası **siklosporin A (CSA) 9 ay** boyunca devam ettirilmeli, ardından toplam 12 aya uzanan bir azaltma dönemi uygulanmalıdır. Bu yaklaşım geç greft yetmezliği riskini azaltmayı amaçlamaktadır.

- **Kan CSA Düzeyleri:**

CSA seviyeleri, hematolojik malignitelerde kullanılanlardan daha yüksek seviyelerde, özellikle **250 µg/L'den** yüksek tutulmalıdır.

Hastanın böbrek fonksiyonlarında sorun varsa, 'yarım doz' mikofenolat mofetil (MMF) ile kombine edilmiş 'yarım doz' CSA rejimi kullanmayı düşünün.

- **Kimerizm İzleme:**

Hem periferik kanda hem de kemik iliğinde **fraksiyone olmayan** ve **soylara özgü CD3 (T-hücresi) kimerizminin** düzenli olarak izlenmesi, erken greft yetmezliğini tespit etmek için esastır.

HSCT SONRASI GEÇ YAN ETKİLER

- Endokrin bozukluklar
- Metabolik komplikasyonlar
- Kemik sorunları (avasküler nekroz dahil)
- Kardiyovasküler sorunlar
- İkincil maligniteler

YAŞLILARDA APLASTİK ANEMİ

Yaşlı hastaları (60 yaş üstü) AA ile tedavi etmek, daha **yüksek komorbidite oranları** ve **tedaviye bağlı toksisite riskinin artması** nedeniyle genç hastaları tedavi etmekten daha zordur.

- Bu yaş grubunda AA'dan daha yaygın olan **hiposellüler miyelodisplastik sendromu (MDS) dışlamak** çok önemlidir.
- Her hastanın **bireysel komorbiditelerinin** dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi tedavi kararlarını yönlendirmek için gereklidir.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ (IST)

İmmünsüpresif tedavi (IST), AA'lı yaşlı hastalar için tercih edilen **ilk basamak tedavidir. Allojeneik HKHT** genellikle başlangıçta önerilmez, ancak IST'ye yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

IST Rejimi Seçimi:

Ağır olmayan AA'da (NSAA), anti-timosit globulin (ATG) ve siklosporin A (CSA) birlikte, tek başına CSA'ya kıyasla daha hızlı ve daha yüksek oranda tam remisyon (CR) sağlar.

Ayakta Tedavi Seçenekleri:

Daha az yoğun tedavi için, **tek başına CSA** ayaktan tedavi seçeneği olarak kullanılabilir

Destekleyici Bakım:

Bu tedavilere **uygun olmayan** veya bu tedavileri **reddeden** hastalar için, semptomları yönetmek ve yaşam kalitesini korumak için en iyi destekleyici bakım sağlanmalıdır.

GEBELİKTE AA

Başarılı bir nakil sonrası hamilelik, AA'nın nüksetmesine yol açmaz.

Destek tedavisi esas olup, trombosit sayısının 20 × 10^9/L'nin üzerinde tutulması önemlidir. Siklosporin, gebelikte güvenli kabul edilir ve transfüzyona ihtiyaç duyanlarda önerilmektedir.

ATG, HSCT, androjenler ve eltrombopag önerilmemektedir.

IST veya HSCT ile kesin tedavi doğumdan sonraya ertelenir.

SÖZEL BİLDİRİLER

OP-01. LENFOMA KEMOTERAPİSİ DEVAM EDEN HASTADA GELİŞEN HİPERKALSEMİ ATAKLARI REMİSYONUN OLMAYACAĞININ GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?

[1]Nida Akgül, [1]Ali Doğan

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Giriş: Hiperkalsemi, hem solid tümörlerde hem de multipl miyelom başta olmak üzere hematolojik malignitelerde sık karşılaşılan paraneoplastik sendromlardan biridir. İnsidansı kanser türüne göre değişiklik göstermekle birlikte %10-30 arası sıklıkta görülmektedir. Hiperkalsimi ile ilişkili en yaygın kanserler meme, böbrek, akciğer, skuamöz hücreli kanserler ve multipl miyelomdur. Lenfoma hastalarında hiperkalsemi görülme sıklığı nispeten daha azdır. Bu posterde, kemoterapi döneminde hiperkalsemi atakları gelişen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, Paraneoplastik Sendrom, Hiperkalsemi, Tedavi

Olgu: Kemik iliği tutulumlu evre 4 DBBHL tanısı nedeniyle R-CHOP kemoterapisi alan 71 yaşındaki kadın hastada birinci kürün 14. günü, 2. Kürün 16. gününde bulantı kusma, baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı yakınlarını tanıyamama gibi benzer semptomlarla acil servise başvurdu. Tetkiklerde: Lökosit 6850/mcL, hemoglobin 7,8 g/dl, trombosit 147000/mcL, Kalsiyum 17,5 mg/dL (ikinci atakta 17,8 mg/dL), albümin 2.3 g/L, kreatin:1,7 mg/dL, sodyum 138 mmol/L, potasyum:3.7mmol/L, parathormon 6.3 pg/mL ve 25-OH vit D:22ng/mL saptandı. EKG'de QT kısalması vardı. Boyun USG'de paratiroid adenomu ekarte edildi. Ön planda paraneoplastik hiperkalsemi düşünülen hasta hiperkalsemi atakları sırasında 3 seans hemodiyalize alındı, metilprednizolon 100 mg/gün verildi ve hidrasyon başlandı. Kreatin değeri 0,7 mg/dL altına düşmesi sonrası 4 mg zolendronik asit yapıldı. Takipleri sırasında kalsiyum değeri normale gelen hastaya üçüncü kür R-CHOP kemoterapisi verildi. İnterim değerlendirmede PET-BT ve kemik iliği incelendiğinde hastalığın remisyonda olmadığı tespit edildi. Refrakter kabul edilen hastaya R-ICE kemoterapisi başlandı.

Tartışma ve Sonuç: Hiperkalsemi, ileri evre malignite hastalarında sık görülen paraneoplastik sendromlardan biridir ve prognozun iyiye gitmeyeceğinin göstergesi olabilir. Malignite hastalarında hiperkalsemi üç ana mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar paratiroid hormonuyla ilişkili proteinin (PTHrP) salgılanması, lokal sitokin salınımı olan osteoklast aktive edici faktörler dahil olduğu osteolitik metastazlar ve tümörün 1,25- dihidroskivitamin D üretimidir. Hiperkalsemi tedavisinde hidrasyon, loop diüretikleri, bifosfanat, kortikosteroid ve kalsitonin verilmektedir. Ayrıca galyum nitrat ve denosumab tedavileri de yer almaktadır. Medikal tedaviye cevap alınamaması halinde hemodiyaliz hayat kurtarıcı olmaktadır.

Vakamızda her iki atakta da mental durum bozukluğu olduğu için medikal tedavi ile hiperkalseminin düşmesini beklemeden iki seans hemodiyaliz tedavisi önce yapıldı. Metil prednizolon, hidrasyon ve furosemid tedaviside eş zamanlı ve hemodiyaliz tedavisinden sonra da devam edildi.

Literatürdeki vakalar incelendiğinde hiperkalseminin oluşumu genellikle tümörün tespit edilebilir halinden önemli ölçüde önce gelir. Fakat bizim vakamızda tanı anında hiperkalsemi olmayıp hiperkalsemi atakları kemoterapi döneminde oluştu. Lenfoma hiperkalsemiye sebep olduğu zaman klinik olarak belirgindir ve prognozu genellikle kötüdür. Vakamızda İnterim değerlendirmede hastalığın remisyonda olmadığı saptandı. Sonuç olarak bu vakada kemoterapisi döneminde oluşan hiperkalsemi ataklarının tümörün tedaviye cevap vermediğinin bir göstergesi olduğunu sunduk.

KAYNAKLAR

1. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer Med 2016; 5:2091.
2. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. N Am J Med Sci 2015; 7:483.
3. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. J Intensive Care Med 2015; 30:235. MGUS'tan Multipl Miyeloma'ya İlerleyişte, Kemik İliği Mikro Çevresindeki Değişiklikler ve T8 Lenfosit Yorgunluğu.

Ali Ünal, Gökçen Dinç, Huriye Çelikzencir, Neslihan Mandacı Şanlı. Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Kayseri.
**Not: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2023-12112 kodlu proje ile desteklenmiştir.*

OP-02. MGUS'TAN MULTİPL MİYELOMA'YA İLERLEYİŞTE, KEMİK İLİĞİ MİKRO ÇEVRESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER VE T8 LENFOSİT YORGUNLUĞU.

Ali Ünal, Gökçen Dinç, Huriye Çelikzencir, Neslihan Mandacı Şanlı

Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Kayseri.

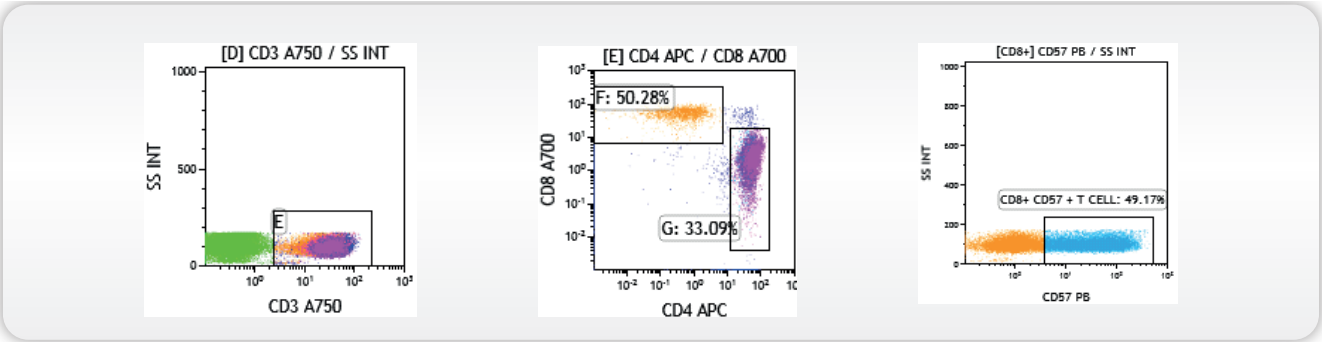
*Not: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2023-12112 kodlu proje ile desteklenmiştir.

GİRİŞ

Multipl Miyelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz klonal proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. MM hücrelerinin primer bölgesi olan kemik iliği, MM patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kemik iliği mikro çevresi ile plazma hücreleri arasındaki etkileşimler immün supresif ortamın oluşmasına, humoral ve hücresel immünitede ciddi bozukluklara sebep olmaktadır. Ayrıca, TGF-β, interlökin-10 gibi sitokinler, T lenfositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını inhibe ederken yetersiz T hücre yanıtlarına yol açmaktadır.

Bu amaçla, MM hastalarının kemik iliği T lenfosit alt gruplarının (CD8+, NKT, Th1, Th2, Th17, Treg, Th22, Th9) akım sitometri yöntemi ile analizi ve alt-tiplendirmesi yapıldı.

Hastalığın, zararsız ve uyuyan bir devresi olan MGUS safhasından aktif Miyelom safhasına ilerlemesinde, Kemik İliği Mikro çevresindeki Memory T Hücreler ve naive CD4 T Hücrelerin azalması, CD8 + Efektör T Lenfositlerin ve Regülatör T Lenfositlerin artması, önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda malign plazma hücrelerinin gelişim yeri olan kemik iliğindeki inflamatuar mikro çevre, MM' de malign hücrelerin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını kolaylaştırmaktadır. Kemik İliği mikro çevresindeki değişiklikler, Tümör Supresif hücrelerin azalması, Tümör promotör hücrelerin artması, hastalığın uyuyan safhasından (MGUS), Aktif Miyelom safhasına ilerlemesinde rol almaktadır. İmmün supresyon arttıkça, T Lenfositlerin Tümör Hücresini öldürme gücü azalmaktadır. İmmün sistemin zayıflaması, CD8 T Lenfositlerin inhibisyonu ve fonksiyon kaybı, K. İliği Stroma Hücreleri, Dendritik Hücreler, TH17 Hücreleri, NK Hücreler, Tümör Hücrelerinin İmmün Sistemden Kaçışına yardımcı olmaktadırlar.



Yapılan araştırmalarda, Th17 hücreleri de MM plazma hücre büyümesini destekleyen ve bağışıklık sistemini inhibe eden yüksek düzeyde IL-17 salgıladığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, Kemik İliğinden alınan örneklerde, Plazma Hücresinin bulunduğu Tümör mikro çevresinde bulunan T Helper 17 Hücrelerinin oranının çok düşük düzeyde olduğu (% 01) gösterildi.

Tablo 2. Kemik İliğindeki Plazma Hücre oranı ile T Lenfosit alt grupları oranının karşılaştırılması

Multipl Miyelom Hastalarında Kemik İliği Lenfosit Alt Gruplarının Belirlenmesi	**GRUP**	
	PLAZMA HÜCRE ORANI% <10	**PLAZMA HÜCRE ORANI%> 10**
CD3+, CD4+	49,75 (31,06-72,6)	38,69 (26,9-60)
CD3+, CD8+	40,95 (14-65,99)	47,08 (31,6-57,09)
CD45 LENFOSİT%	28.5 (12,99-50,16)	17,95 (5,9-48,6)
CD27-, CD28+	5,5 (1,69-19,6)	12 (15,68-2,03)

SONUÇ

Multipl Miyelom hücrelerinin primer bölgesi olan kemik iliği, MM patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kemik iliği mikro çevresi ile plazma hücreleri arasındaki etkileşimler immün supresif ortamın oluşmasına ve hem humoral hem hücresel immünitede, enfeksiyonlara eğilim yaratan ciddi bozuklukların gelişmesine sebep olur.

Enfeksiyon sırasındaki bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile sitokinlerin üretimi, MM hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasına neden olur. Ayrıca transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β), interlökin-10 (IL-10) gibi bazı sitokinler, T lenfositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını inhibe ederken dentritik hücreler tarafından kusurlu antijen sunumu da yetersiz T hücre yanıtlarına yol açar. Sonuçta T lenfosit alt grup dağılımında bozukluklar meydana gelir. Bu bozuklukların MM' nin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu bağlamda MM hastalarının kemik iliği mikro çevresindeki T hücre alt gruplarının belirlenmesi önemlidir.

MGUS'tan M Miyeloma'ya dönüşüm sürecinde ve immün tabanlı tedavi sürecinde mikro çevre deki değişiklikler çok önemlidir.

Antijen sunumundaki defektler, efektör hücrelerdeki fonksiyon bozukluğu, immün supresif hücrelerin aşırı proliferasyonu, immün supresif solubl faktörlerin yüksek seviyede bulunması, Multipl Miyelom hücrelerinin immün sistemden ve immün hücrelerden kaçışına sebep olur. Kemik iliği mikro çevresindeki bazı T Lenfositler (T-Reg), Tümör hücrelerinin gelişimine yardımcı olurken, bazı T Lenfosit alt guruplarının, Miyelom Hücresine karşı savaşta rol aldığı düşünülmektedir.

"Multipl Miyelomda; Kemik İliği Mikro Çevresinde, T Lenfosit Alt Guruplarının Belirlenmesi ile: Tümöre Yönelmiş T8 Hücreler, Kanserle Savaşta Rol Alabilir" diyebiliriz

Anahtar Kelimeler: MGUS, Multipl Miyelom, Kemik İliği Mikroçevresi, Lenfosit Alt Grupları

OP-03. RELAPS REFRAKTER ERKEN T- HÜCRE ÖNCÜ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNE KÖPRÜ TEDAVİ OLARAK VENETOKLAKS+ NELARABİN+ PEGASPARGASE: OLGU SUNUMU

Nuray Gül Açar[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Erken T-hücre öncü akut lenfoblastik lösemi (ETP-ALL), yakın zamanda tanınan yüksek riskli bir T lenfoblastik lösemi alt grubudur. ETP-ALL'si olan yetişkin hastalara yönelik optimum tedavi yaklaşımları yetersiz kalmaktadır. Biz burada ETP-ALL tanısı konulan, başarılı bir indüksiyon tedavisi sonrası remisyona giren ancak daha sonra nüks eden, venetoklaks+ nelarabin+ pegaspargase tedavisiyle remisyona giren ve allojenik kök hücre nakli yapılan bir olguyu bildiriyoruz.

Olgu sunumu: Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 27 yaşında bir erkek hasta, son bir aydır gittikçe artan halsizlik, ateş, vücudunda morluklar, kilo kaybı ve lenfadenopati(LAP) şikayetleriyle polikliniğe başvurdu. Fizik muayenede solukluk ve servikal bölgede büyüğü yaklaşık 4 cm bilateral ağrısız, mobil lastik kıvamında LAP'lar tespit edildi. Tam kan sayımında wbc: 27000/mm^3, nötrofil:1000/mm3, monosit: 4000/mm^3,lenfosit: 15000/mm3, platelet: 32000/mm^3, hemoglobin: 7,8 g/dL ve MCV: 92 fl ile uyumluydu. Periferik yaymada lenfoblast görünümünde atipik hücreler, trombositopeni ve normokrom normositer anemi vardı. Hastada santral sinir sistemi tutulumu yoktu. Kemik iliği aspirasyon immünofenotiplemesi, hücrelerin en az %50'sinde aşağıdaki anormal fenotipi gösteren monoklonal bir popülasyonu doğruladı: blastların lenfoid belirteçler olarak cCD3, CD7 ve terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT), miyeloid belirteçler olarak CD33, kök hücre belirteçleri olarak CD34 ve HLA-DR ifade ettiğini gösterdi. CD1a, CD3, CD5 ve CD8 negatifti. Konvansiyonel sitogenetik analiz, incelenen tüm metafazlarda normal bir karyotip (46 XY) mevcuttu. Moleküller mutasyon analizi normaldi. Kemik iliği biyopsisi ve immünofenotiplemeyle ETP-ALL tanısı konuldu. Hastaya Hyper-CVAD kemoterapisi (A ve B kolları şeklinde) verildi. Hyper-CVAD

2B tedavisi sonrası takiplerine gelmeyen hasta son tedaviden 47 gün sonra acile ateş şikayetiyle başvurdu. Periferik yaymada yaygın lenfoblastlar görülen hastanın kemik iliği bulguları nüks hastalıkla uyumluydu. Allojenik nakle köprü tedavisi olarak venetoklaks (ilk döngüde 1.gün 100mg, 2.gün 200mg, 3. Gün 300mg ve 4-14.günler 400mg ve ikinci döngüde 400mg 1-14.günler) +Nelarabin (günlük 650 mg/m2 1-5 gün)+ Pegaspargase (3750 IU 5.gün) tedavisi 28 günde bir verilecek şekilde başlandı. Tedavinin üçüncü gününde tümör lizis sendromu başladı. Hidrasyon ve allopürinol tedavisiyle tümör lizis düzeldi. Hastaya iki kür tedavi verildikten sonra (2.kürün28.gününde) kemik iliği biyopsisi yapıldı. Blast oranı %3 olan hastaya allojenik kemik iliği nakli yapıldı.

Tartışma: Yoğun kemoterapi ETP-ALL hastalarında remisyon(CR) oranlarını iyileştirmiştir. Bununla birlikte, uzun vadeli genel sağkalım (OS) yoğun tedaviye bağlı gelişen uzun süreli myelosupresyon ve gelişen nükslere bağlı olarak hala optimum değildir. Venetoklaks+ Nelarabin+ Pegaspargase tedavisi yoğun kemoterapiyi tolere edemeyen relaps/refrakter ETP-ALL olgularında etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

OP-04. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE POLİSİTEMİA VERANIN NADİR GÖRÜLEN BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

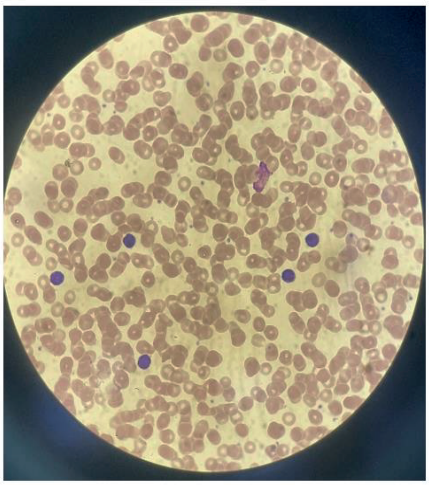
Esra Güngör

Atatürk Üniversitesi, Hematoloji

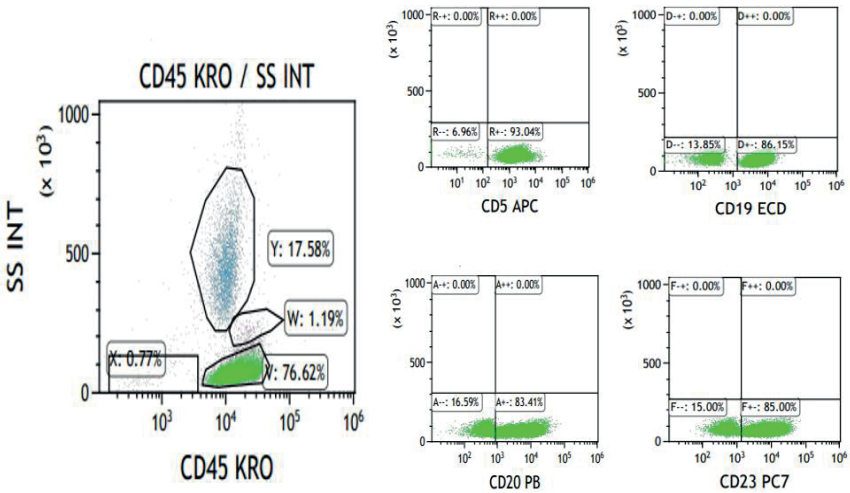
Bildiri açıklama: Özet Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarına JAK2 mutasyonu literatürde az sayıda vakada gösterilmiştir. Eş zamanlı KLL ve polistemia vera (PV) tanısı koyduğumuz hastamızın hem myeloid hem lenfoid hücrelerinde Janus kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonu olduğunu tespit ettik. Bu durum hematopoietik kök hücrede JAK2 V617F mutasyonun meydana geldiğini düşündürmektedir.

Giriş: Kronik lenfositer lösemi (KLL) en sık görülen lösemi tipi olup periferik kanda >5.000/mm3 monoklonal B lenfositoz varlığı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Polisitemia vera (PV) ise, eritrositozun ön planda olduğu myeloproliferatif bir neoplazidir. Aynı hastada bu iki hastalığın gelişiminin arkasındaki patolojık mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. KLL ve PV birlikteliği nadirdir ve literatürde az sayıda vaka tanımlanmıştır1.

Olgu: 60 yaşında erkek hasta polikliniğimize dış merkezden lenfadenopati nedeniyle sevk edilmişti. Hastamızın yapılan fizik muayenesinde yüz pletorik görünümde idi, her iki servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde en büyüğü 2*2 cm olan çok sayıda, yumuşak kıvamlı, hareketli ve ağrısız lenfadenopatiler saptandı. Batın sol üst kadranda dalak kosta sınırının 4 cm altında palpe edildi. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Tam kan sayımında lökosit sayısı 29000/mm3, lenfosit 24000/mm3, nötrofil 3900/mm3, trombosit 190000/mm3, hemoglobin 20 g/dL, hematokrit değeri %63,3 idi. Periferik yaymada %2 bant, %10 nötrofil, %6 monosit , %2 eozinofil, %80 olgun lenfosit ve basket hücreleri izlendi (Şekil 1). Biyokimyasal parametrelerinde eritropoetin: 2,2 (4,3-29 mıu/ml), laktat dehidrogenz (LDH) 311 U/L, ürik asit 9,3 mg/dl olup diğer tetkikleri normal sınırlarda idi. Periferik kan akım sitometrik analizde %76 lenfosit alanında izlenen hücrelerde CD19 (%86) pozitif, CD20 (%83) pozitif, CD23 (%85) pozitif, CD5 (%93) pozitif olarak tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1. Periferik yayma görüntüsü olgun lenfositler ve basket hücresi



Şekil 2.Akım sitometrik analizde %76 lenfosit alanında izlenen hücrelerde CD19 (%86) pozitif, CD20 (%83) pozitif, CD23 (%85) pozitif, CD5 (%93) pozitif

Batın ultrasonografisinde (usg) dalak boyutu 186 mm, karaciğer boyutu 180 mm izlendi. Yüzeyel usg'de servikal bölgede en büyüğü 37*15 mm ebatlı multiple sayıda lenf nodu izlendi, aksiller bölgede en büyüğü sağ aksiller bölgede 32*15 mm olmak üzere lenf nodları izlendi. Kemik iliği biyopsi, değerlendirmek için yeterli özellikte olup %80 selüleriteye sahip, yaşa göre hiperselüler, her üç seriye ait hücreler artmış olarak izlendi. Kemik iliğinde nodüler interstisyel infiltrasyon oluşturmuş küçük-orta büyüklükte lenfositlerin oluşturduğu infiltrasyon izlendi. Bu hücrelerde CD20 pozitif, CD23 pozitif, CD5 pozitif, bcl-2 pozitif, CD3 negatif, CD21 negatif, CD10 negatif, siklin D1 negatif, bcl-6 negatif, CD34 negatif nodüler-interstisyel B hücre infiltrasyonu içeren hiperselüler kemik iliği biyopsisi olarak raporlandı. Janus kinaz 2 (JAK2) V617F sonucu %10 pozitif olarak tespit edildi. Lenfositler venöz kandan yoğunluk gradienti santrifüjleme ile ayrıldı ve lenfositlerde JAK2 V617F mutasyonu çalıştırıldı %1.5 pozitif olarak bulundu. Floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile çalışılan 17p delesyonu, 11q delesyonu ve 13q delesyonu negatif idi. Hastamıza eş zamanlı KLL + PV tanısı konuldu.

3.Tartışma: PV ve KLL birlikteliği nadir olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır, bir hastada bu iki klonal hematolojik hastalığın bir arada bulunması, her ikisinin de hem lenfoid hem myeloid potansiyele sahip aynı pluripotent kök hücreden kaynaklandığını ya da koinsidental olduğunu düşündürmektedir

1. Delhommeau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PV hastalarında B lenfositlerde JAK2 V617F mutasyonu tespit edilmiştir
2. Kodali ve arkadaşları ise KLL tanılı bir hastada; CD34 pozitik kök hücrede, myeloid seri hücrelerinde, megakaryositlerde ve B lenfositlerde JAK2 V617 mutasyonu göstermişlerdir
3. Eşkazan ve arkadaşlarının Türkiye'den bildirdikleri KLL ile eş zamanlı esansiyel trombositoz tanısı alan vakalarında ise hem myeloid hem lenfoid hücrelerde JAK2 mutasyonunun tespit etmişlerdir
4. Vannucchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada myeloproliferatif hastalık (MPH) tanısı alan 353 PV ve 467 ET hastası 5 yıl boyunca izlenmiş olup bu hastalarda genel popülasyona kıyasla lenfoproliferatif hastalık insidansı artmış olarak bulunmuştur. Bu hastaların 4'ünün KLL hastası olduğu ve JAK 2 V617F mutasyonu olan hastalarda lenfoid neoplasm gelişme riskinin anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur
5. Vakamızda da KLL ve PV birlikte görülürken, lenfositlerde de JAK2 V617F mutasyonu tespit edilmiştir. Bu durum myeloid ve lenfoid seriye farklılaşan hematopietik kök hücrede mutasyon olduğunu düşündürmektedir. Todisco ve arkadaşları 1719 MPH tanısı olan hastadan 13'ünde KLL eşlik ettiğini tespit etmişlerdir, bu oran genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksektir, ayrıca KLL'li MPH hastalarında çok yüksek bir oranda (%23) pozitif aile öyküsü tespit edilmiştir
6. Ree–Pellikaan ve arkadaşlarının Hollanda'da 155 PV tanısı olan hastada retrospektif yaptıkları taramada bir hastada KLL, bir hastada monoklonal B lenfositoz ve bir hastada kronik myelomonositik lösemi teşhis ettiler, KLL teşhis edilen hastanın iki akrabasında da PV teşhisi vardı, bu pozitif aile öyküleri altta yatan germline genetik mutasyon olabileceğini düşündürmektedir7. Bizim vakamızın ise pozitif aile öyküsü anamnezi yoktu, fakat hastanın birinci derece akrabalarına bu açıdan takip önerildi.

Sonuç: Bir hastada iki ayrı klonal hematolojik bozukluğun bir arada bulunması çok nadir olup, olgumuzda hem lenfositlerde hem myelositlerde JAK 2 V617F tespit edildiği için büyük olasılıkla bu iki klonal bozukluğun ilişkili olduğunu ve koinsidental olmadığını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Polistemia vera, kronik lenfositik lösemi, eşzamanlı

Kaynaklar

1) LI, Ting; Zhang, Yun. Rare Case of Concomitant Polycythemia Vera and Chronic Lymphocytic Leukemia in a Young Male Patient. Turkish Journal of Hematology, 2023, 40.1: 77.

2) Delhommeau, François, et al. «Evidence that the JAK2 G1849T (V617F) mutation occurs in a lymphomyeloid progenitor in polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis.» Blood 109.1 (2007): 71-77.

3) Kodali, S., Chen, C., Rathnasabapathy, C., & Wang, J. C. (2009). JAK2 mutation in a patient with CLL with coexistent myeloproliferative neoplasm (MPN). Leukemia research, 33(12), e236-e239.

4) Eskazan, A. E., Salihoglu, A., Diz-Kucukkaya, R., Hancer, V. S., & Soysal, T. (2012). Chronic lymphocytic leukemia developing in a patient with Janus kinase 2 V617F mutation positive myeloproliferative neoplasm. Annals of hematology, 91, 305-306.

5) Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, Chiara Susini M, Guglielmelli P, Pieri L, Maggi L, Caini S, Palli D, Bogani C, Ponziani V, Pancrazzi A, Annunziato F, Bosi A. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2068-2073.

6) Todisco G, Manshouri T, Verstovsek S, et al. Chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms concurrently diagnosed: clinical and biological characteristics. Leuk Lymphoma. 2016;57:1054–1059

7) Van de Ree-Pellikaan C, van der Straten L, Riedl JA, Levin MD, Westerweel PE. High coincidence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: detection bias or a clue to a common pathophysiological path? Leuk Lymphoma 2017;58:756-757

OP-05. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DİRENÇLİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİ (İTP) TANILI HASTADA ROMİPLOSTİM DENEYİMİ

Esra Pirinççi, Songül Beskisiz, Ethem Özkaya, Ebru Kavak Yavuz, Vehbi Demircan, Abdullah Karakuş, Orhan Ayyıldız

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

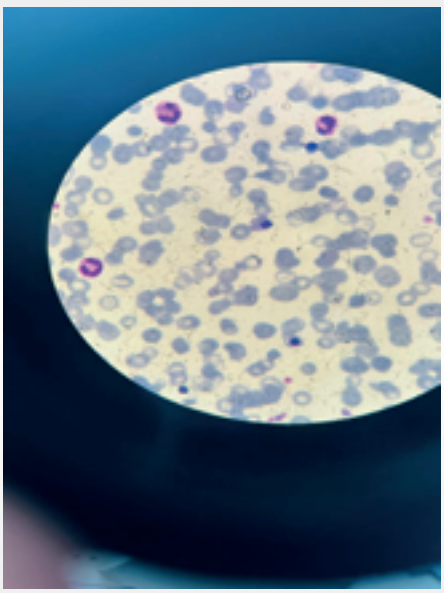
GİRİŞ ve AMAÇ:

Kronik primer immün trombositopeni (ITP), düşük trombosit sayısı, purpura ve antiplatelet otoantikorlarının neden olduğu kanama atakları ile karakterize nadir otoimmün bir hastalıktır. IgG tipi otoantikorlar tarafından duyarlı hale getirilen trombositlerin retiküloendotelyal sistem tarafından hızla uzaklaştırılması ile oluşan ve trombositopeni yapan diğer tüm sebeplerin dışlanması ile tanısı konan bir hastalıktır (1). Her ne kadar ITP'li hastaların hepsi ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duymasa da, klavuzlar artık kortikosteroid, IVIG veya anti-D immunglobulinden oluşan ilk basamak tedavilerden birinden sonra ITP'nin ikinci basamak tedavisi için rituximab veya splenektomi gibi TP0-RA'lerinden birini de önermektedir (2). Hatta olgunun durumuna göre splenektomi en arka sıralara itilmektedir. Bu olgu sunumu ile amacımız rutin diyalize giren ancak birkaç basamak tedaviye rağmen platelet değeri hedef düzeye getirilemediği için A-V fistülü açılamayan ITP tanılı hastanın romiplostim tedavisi sonrası dramatik tedavi yanıtını vurgulamaktır.

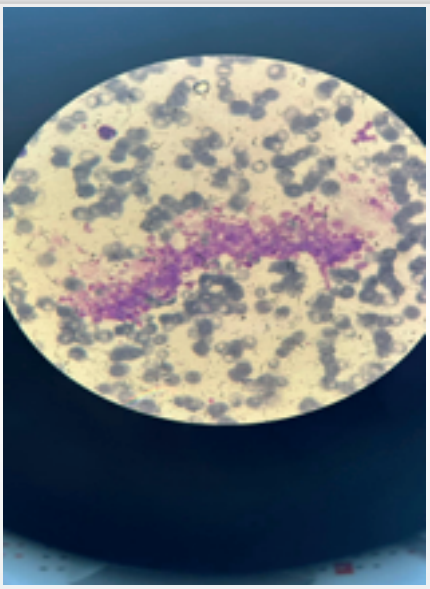
OLGU:

22 yaşında bayan, 05/07/2010 tarihinden itibaren ITP tanısı ile takipli olup 22/03/2023 tarihinde Akut Böbrek Hasarı ve trombositopeni nedeni ile merkezimize yönlendirilmiş olup hastanın geliş üre:55mg/dl, kreatin:2,15mg/dl, trombosit:4×103, hemoglobin:7,4 g/dl, WBC: 9,24×103 ölçülmüştür. Hastanın tam idrar tahlilinde eritrosit:3+ , protein:4+ , lökosit her alanda 10 adet görülmüş olup hastanın geçmişinde böbrek fonksiyonlarına ait bir değer bulunamamıştır. Hastanın bakılan otoimmün markerlarının tümü negatifti. Periferik değerlendirilmesinde atipik hücre, blast, anormal eritrosit morfolojisi izlenmemiş olup trombosit değeri tam kan ile uyumlu izlenmiştir. Nefroloji servisinde akut böbrek hasarı etyolojisinin araştırılması ve tedavisi için yatırılan hastanın steroid ve sonrasında IVIG tedavisi ile trombosit değeri hedef değere yükseltilip yapılan böbrek biyopsisinde fokal segmental glomeruloskleroz lehine bulgular izlenmiştir. Bu süreçte hastanın böbrek fonksiyon değerleri ilerleyici şekilde yükselmiş olup hastanın diyaliz ihtiyacı olmuştur. Aynı dönemde ITP nedenli trombositopenisi için steroid, eltrombopag ve rituksimab tedavileri uygulanıp yetersiz ve geçici yanıt alınmıştır. Hasta yaklaşık 8 ay eltrombopag tedavisi almış olup son platelet değeri:12×103 periferik değerlendirilmede 3'lü küme izlenmişti. Takiplerinde son dönem böbrek yetmezliği

gelişen ve hemodiyaliz kateteri ile işleme giren hastada sürekli gelişen kateter enfeksiyonu nedeni ile çoklu yatışları olmuştur. Hastanın trombosit değeri hedef düzeylere yükseltilemediğinden A-V fistül cerrahisine alınamamış ve hastanın hayat kalitesi ileri derecede etkilenmişti. Ülkemize trombopoetin reseptor agonistlerinden biri olan romiplastimin kullanıma sunulmasından sonra hastaya 1 µg/kg dozunda romiplostim başlandı. Haftalık uygulanan tedavide hedef değere ulaşılamadığından doz arttırıldı. 4. Uygulamadan sonra periferik değerlendirilmede 3'lü küme 8. Uygulamada 10'lu küme gözlenen hastanın bu süreçte geçirdiği ciddi kateter enfeksiyonu nedeni ile dış merkez yatışı olup hasta tedaviye kısa süreli ara vermişti. Daha sonra yine şiddetli bir katater enfeksiyonu geçirirken hastanın periferik değerlendirilmesinde eritroid öncüller (RESİM 1) izlendi ve aynı dönem coombs testi IgG pozitif bulundu. Tedavi başlangıcının yaklaşık 10. Uygulamasında (9 µg/kg) hastanın tam kan değerlendirilmesinde trombosit değeri:39×103 ölçülmüş olup hastanın periferik değerinde masif küme (Resim 2) izlenmiştir. Hasta bu süreçte A-v fistül cerrahisi geçirdi. Hastanın romiplastim tedavisine yoğun trombosit kümesinden dolayı ara verildi.



Resim 1



Resim 2

TARTIŞMA:

Trombopoez, trombopoetin ve c-Mpl geninin keşfi ve birbirleri ile ilişkisi anlaşıldıkça ve bu bilgiler ITP'li hastalardaki bozulmuş trombopoeze ilişkin bilgi ile birleştiğinde TPO (trombopoetin) reseptor agonistlerinin (TPO-RA'lar) bulunmasına ve onaylanmasına yol açan klinik araştırmalara yol açmıştır (3). Romiplostim ve eltrombopag, her ikisi de trombopoietin (TPO) reseptörüne bağlanarak TPO reseptörün-

de konformasyonel değişikliğe, JAK2/STAT5 yolunun aktivasyonuna ve bunun sonucunda megakaryosit progenitör proliferasyonunda ve trombosit üretiminde artışa neden olur. Bu iki TPO-RA'nden sonra ITP tedavi paradigmaları değişti (4-5).

Splenektomi, hastaların yaklaşık üçte ikisinde yanıtının en az 5 yıl sürdüğü ve ek tedavi gereksiniminin ortadan kalktığı trombosit yıkımının ana bölgesini ortadan çıkarmak yolu ile trombosit sayılarının arttırıldığı ITP için bir tedavi yöntemidir (6). Ancak ne yazık ki, bu işlemde peri-post operatif bazen ölümcül seyreden kanama enfeksiyon, tromboz gibi kısa ve uzun vadeli komplikasyonları mevcuttur (7). Splenektomi dışında birçok tedavi denemeleri başarısız olan ve rutin diyaliz programında olup sık kateter enfeksiyonu öyküsü olan hastamızda splenektomi seçeneği tercih edilmedi. Günümüzde hem Amerikan Hematoloji Derneği'nin ITP yönetim kılavuzları hem de "Uluslararası mutabakat raporu" kılavuzları, splenektomi sonrası devam eden ITP'li yetişkinlerde veya splenektomi adayı olmayan ve en az bir diğer tedavinin başarısız olduğu hastalarda TRA kullanımını önermektedir (8). Eltrombopag denemesi de başarısız olan hastamızda kliniğimizin ilk klinik deneyimi mevcut hastamızda uygulanmış olup başarı sağlandı.

Literatür taramasında romiplostim ile diğer seçeneklerin karşılaştırılmasında; TRA ların daha fazla trombosit yanıtına sahip olduğu, özellikle romiplostim için başarısızlık oranının daha düşük olduğu, splenektomi ihtiyacını daha çok azalttığı, tedavi seyrinde daha az kurtarma tedavisi ihtiyacı olduğu, kanama sıklığı ve şiddetinin daha az olduğu ve son olarak tedavi kesildiğinde remisyonun daha uzun seyrettiği ifade edilmektedir (9). 234 yetişkin ITP hastası ile yapılan 52 haftalık bir çalışmada standart bakıma göre 2,3 kat daha fazla olan romiplostim ile trombosit yanıt oranının beklenebileceği gibi, romiplostim alan hastalarda standart bakım alan hastalara göre daha az kan transfüzyonu ve önemli ölçüde daha düşük ciddi kanama oranı görüldü. Bu, standart bakıma göre romiplostim ile daha düşük tedavi başarısızlığı insidansı (%11) (%30) ile sonuçlandı(10). Her iki grupta da tedavi başarısızlığının en yaygın nedenleri kanama ve etkisizlikti. Hastamızın takibinde anlamlı yanıtı henüz almış bulunmaktayız ancak tedavi seyri sırasında hastamız peteşi, purpura ve ekimozlarının tedavi başlangıcından itibaren azaldığını ifade etti.

Romiplostim iyi tolere edilebilir bir ilaçtır ve bildirilen yan etkilerinden çoğu tedavinin kesilmesine yol açmamış olup; yorgunluk, başağrısı, eklem ağrısı, kemik iliğinde retikülin artışı, trombositoz, tromboz, immunoblast artışı, kesildiğinde şiddetli trombositopeni görülmesi ve bazı hastalarda hematolojik malignite riskini arttırmasıdır (11,12). Hastamız ilk dozlarda yrogunluk dışında başka bir şikayeti olmadı. Ancak kateter enfeksiyonu geçirdiği dönem bakılan perifer incelemesinde normoblast tespit edilince çalışılan coombs testerinde IGG pozitifliği saptandı. Ancak hastada hemolize dair herhangi bir klinik ve laboratuar

başka bulgu saptanmadı. Romiplostim öncesi coombs testlerinin negatif olduğu teyit edildi. ITP tanılı çocuk hastalarda yapılan bir kohor pozitif DAT'ın aktif, AIHA veya Evans sendromunun varlığından bağımsız olarak kronik ITP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, pozitif DAT'ı olan hastaların Evans sendromunun varlığından bağımsız olarak ikinci basamak ITP tedavileri alma olasılıkları çok daha yüksekti. Tanı anında pozitif DAT, ikinci basamak ajanların kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu çalışmada test edilenlerin %18,4'ü hastalık seyri sırasında pozitif DAT'ye sahipti. Bu insidans, sağlıklı popülasyonlarda bildirilenden çok daha yüksektir (13). Bu bilgiler otoimmünite ortamında gelişen ITP hastalarında eritrositlere karşı oluşabilecek antikor varliği ile tutarlıdır (14).

Rutin diyaliz ve benzeri komorbiditeleri olan özellikle yaşlı hastalarla ilgili çalışmaların az olmasına rağmen SDBY ve rutin diyalizin kendisinin romiplostim kullanımı açısından özellikle bir kontrendikasyon belirtilmemiştir. Serum romiplostimin eliminasyonunun kısmen trombositlerdeki trombopoetin reseptörüne bağımlılığından yüksek serum düzeylerinin hasta üzerinde etkinliği belirsizdir. Hemodiyalizde eliminasyonu ve etkin hemodiyaliz sıklığından serum dozunun ne derece etkilendiği henüz belirsizdir (15) ancak hastamızdaki kullanımında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

REFERANSLAR:

1. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP-Immune Thombocytopenic Purpura (Archived). 2024 May 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.PMID: 30725925
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–3817. Doi :10.1182 / bloodadvances. 2019000812.
3. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. Drugs. 2021 Jul;81(11):1285-1305. doi: 10.1007/s40265-021-01553-7. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160821; PMCID: PMC8318934.
4. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Stem Cells. 2009;27(2):424–430.
5. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1112-1123. doi: 10.3324/ haematol. 2018.212845. Epub 2019 May 9. PMID: 31073079; PMCID: PMC6545830.

6. George, JN. Diagnosis, clinical course, and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 1996;3:335-340

7. Kojouri, K, Vesely, SK, Terrell, DR, George, JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-2634

8. ProvanDStasiRNewlandACInternational consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Blood 2010.115216818619846889

9. Chalmers, S. ve Tarantino, MD (2015). Romiplostim, immün trombositopeni için bir tedavi olarak: bir inceleme. *Journal of Blood Medicine* , *6* , 37–44. https://doi.org / 10.2147/ JBM.S47240

10. David J. Kuter, M.D., D.Phil., Mathias Rummel, M.D., Ralph Boccia, M.D., B. Gail Macik, M.D., Ingrid Pabinger, M.D., Dominik Selleslag, M.D., Francesco Rodeghiero, M.D., Beng H. Chong, M.D., Xuena Wang, Ph.D., and Dietmar P. Berger, M.D., Ph.D.* Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia Published November 11, 2010 N Engl J Med **2010;363:1889-1899**

11. Mahévas MF ain OEbboM ,The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study.Br J Haematol 2014 165686586924725224

12 Saleh MN, Bussel JB , Cheng G . EXTEND Study Group Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study Blood 2013 121353754523169778

13. Taylor Olmsted Kim, Amanda B. Grimes, Susan Kirk, Abinaya Arulselvan, Michele P. Lambert, Rachael F. Grace, Jenny M. Despotovic Association of a positive direct antiglobulin test with chronic immune thrombocytopenia and use of second line therapies in children: A multi-institutional review First published: 21 January 2019 https://doi.org/10.1002/ajh.25409 Citations: 6

14. Li X , Zhong H , Bao W , et al. Defective regulatory B cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. Blood . 2012;120(16):3318–3325.

15. Al-Jafar H, Giagounidis A, El-Rashaid K, Al-Ali M, Hakim AA. Primer İmmün Trombositopenili Hemodiyaliz Hastasında Romiplostim Kullanımı. Farmakoterapi Yıllıkları . 2012;46(11):e31-e31. doi: 10.1345/aph.1R134

OP-06. AML İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLE ORTAYA ÇIKAN SİSTEMİK MASTOSİTOZ OLGUSU

Mert Seyhan[1], Merve Apaydın Kayer[1], Nazik Okumuş[1], Ali Durdu[1], Tuğba Zorlu[1], Büşra Yavaş[2], Fevzi Altuntaş[3]

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök hücre Nakli Kliniği

2- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

3-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda miyeloid blastların klonal genişlemesi ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir. Hastalığın seyri boyunca kanama bozuklukları, diferansiasyon sendromu, hiperlökositoza bağlı lökostaz sendromu ve tümör lizis sendromu gibi birçok komplikasyon görülebilir. Mastositoz, dokularda mast hücrelerinin patolojik birikiminin olduğu bir grup nadir bozukluğu tanımlar. Bu hastalıklar deri ile sınırlı olabilir (Kutanöz Mastositoz) veya deri dışı dokuları tutabilir (Sistemik Mastositoz). C-kit mutasyonu olan AML hastalarında indüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde edildiği durumlarda sistemik mastositoz overt duruma gelebilir. Biz bu olgumuzda AML indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon elde edilen hastada kemik iliği biyopsisi ile ortaya çıkardığımız Sistemik Mastositoz tanılı hastamızı sunmaktayız.

Olgu: 46 yaşında kadın hastamız son 1 haftadır olan halsizlik, eklem ağrıları ve yorgunluk şikayetleri ile hastaneye başvuruyor. Fizik muayenesinde vital bulguları normal sınırlarda izlenirken, ciltte solukluk görüldü. Tam kan sayımındabeyaz küre sayımı:10470/mm3 nötrofil:1900/mm^3 hemoglobin:8,5 gr/dl trombosit:23000/mm3 monosit:2660/mm^3 ve lenfosit:2810/mm3 ile uyumluydu. Periferik yaymasında yaygın blastik hücre izlendi. Tanı amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisinden yapılan immünofenotipik değerlendirmede: CD45/SSC grafiğinde %5 lenfosit, %2 monosit, %40 granülosit, %24 CD45 soluk blast izlenmiştir. %25 CD34+ blast izlenmiştir. Blastlarda; CD117, CD33, CD38, MPO, HLADR, pozitif, CD19, CD56, CD2, CD11b, CD13, CD14, CD64, CD7, CD16, CD65, icCD3, TDT negatif olarak saptandı. Bu bulgularla hastaya AML tanısı konarak idarubisin ve sitozin arabinozid indüksiyon tedavisi (3+7 protokolü) başlandı. Moleküler genetik sonuçlarında t(8;21)(q22;q22)RUNX1/RUNX1T1ve C-kit D816V pozitif olarak sonuçlandı. Hastaya indüksiyon sonrasında bir kür yüksek doz Sitozin Arabinozid (HİDAC) konsolidasyon tedavisi verildi. Tedavi sonrası yapılan kemik iliği biyopsisinde kemik iliği normoselüler, geniş çekirdekli

ve granüler sitoplazmalı yuvarlak hücrelerden oluşan büyük kümeler içeren fokal alanlar mevcut. İmmünhistokimyasal olarak, bu hücreler miyeloperoksidaz ve miyeloid seri CD33 ile reaksiyona girerken eritroid seri CD71 ile reaksiyona girmiştir. Tanımlanan hücreler CD117 ve mast hücre triptazı için güçlü immün reaktivite ve sistemik mastositoz ile uyumlu olarak CD2 için zayıf immün reaktivite gösterdi. Tüm sonuçlar göz önüne alınarak hastaya Sistemik Mastositoz alt tiplerinden biri olan Hematolojik Malignite İlişkili Sistemik Mastositoz tanısı konuldu. Hastanın mevcut kılavuzlar ışığında primer hematolojik malignitesi olan akut myeloid lösemi tedavisine devam edildi. Klinik bulguları Sistemik Mastositoz ile uyumlu olmaması sebebiyle altta yatan primer hematolojik malignite tedavisi hedeflendi. Hastamızın konsolidasyon tedavisi sonrası t(8;21)(q22;q22)RUNX1/RUNX1T1ve C-kit D816V pozitif devam etmesi nedeniyle allojenik kök hücre nakli planlanmış olup mastositoz açısından da takibe alınmıştır.

Tartışma: Akut myeloid lösemi tedavisi sonrasında gelişebilen sistemik mastositoz nadirdir. Sistemik mastositoz gelişiminde rol oynayan en önemli faktör CBF C-kit aktive edici mutasyonları olup en yaygın görüleni D816V alt tipidir. Bu mutasyonun varlığında hastanın sistemik mastositoz açısından da risk altında olduğu ve mevcut malignitenin bu durumu maskeleyebileceği klinisyenlerin aklında mutlaka bulunmalıdır. Mevcut kılavuzlarda Hematolojik Malignite İlişkili Sistemik Mastositoz tedavisinde tedavi hedefi primer hematolojik malignitedir. Hastamızda sistemik mastositoz kliniği ilişkili ürtiker, hepatomegali, malabsorbsiyon, osteolitik lezyon vb. bulgular görülmemiştir fakat bir hematolojik maligniteli hastada bu bulguların varlığında akla mutlaka sistemik mastositoz da gelmelidir. CBF C-kit mutasyonu pozitif olan AML tanılı hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası mast hücreleri ortaya çıkabilmektedir. Klinisyenler bu konuda dikkatli olmalıdır.

Kaynaklar

1. Virginia O. Volpe, Marlise R. Luskin, Maximilian Stahl, Coleman Lindsley, Daniel J. DeAngelo; Common Pathways for Acute Myeloid Leukemia Progression in Systemic Mastocytosis with Associated Hematologic Neoplasm. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 6400. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-184587

2. Khan S, Abid Z, Siddiqui HF, Zahoor S, Haider G. AcuteMyeloid Leukemia with Occult Systemic Mastocytosis or Atypical Mast Cells Post-induction. Cureus. 2018 Dec 14;10(12):e3734. doi: 10.7759/cureus.3734. PMID: 30800544; PMCID: PMC6384037.

3. Mohamad Jawhar, Sebastian Kreil, Juliana Schwaab, Khalid Shoumariyeh, Lambert L.F. Span, Stephan Nicole Naumann, Florian Nolte, Daniela Heidenreich, Nadine Z. Müller, Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Torsten Haferlach, Boris Kubuschok, Karsten Spiekermann, Michael Heuser, Georgia Metzgeroth, Alice Fabarius, Stefan Klein, Wolf-Karsten Hofmann, Nicholas C.P. Cross, Manja Meggendorfer, Hanneke Kluin-Nelemans, Wolfgang R. Sperr, Peter Valent, Andreas Reiter; Systemic Mastocytosis with Associated Acute Myeloid Leukemia (SM-AML): a Poor-Risk Multi-Mutated Disease That Follows a Distinct Diagnostic Algorithm and Requires High-Dose Stem Cell-Targeting Therapy. Blood 2017; 130 (Supplement 1): 2916. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2916.2916

OP-07. Mm Hastalarında Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında +1.Gün Veya Nötropeni Geliştiğinde Başlanan Filgrastim Tedavisinin Karşılaştırılması

Süleyman ARSLAN[1], İlhami BERBER[1], İrfan KUKU[1], Emin KAYA[1], Mehmet Ali ERKURT[1], Soykan BİÇİM[1], Ahmet KAYA[1]

[1]Turgut Ozal Medical Center, Departmentof Hematology, Inonu University,Malatya, Turkey

[2] Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics,Adıyaman University, Adıyaman, Turkey

ARKAPLAN: MM hastalarında otolog nakil sonrası G-CSF kullanımı pek çok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır ancak G-CSF uygulamasının en avantajlı zaman dilimi ile ilgili belirsizlik devam etmektedir. Ve birçok çalışmada Multiple Miyelom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma gibi heterojen hastalıkların olduğu otolog nakil yapılan hastalar değerlendirilmiştir; bizim çalışmamızda sadece MM hastaları ele alınmıştır. Çalışmanın amacı G-CSF kullanımının otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası +1.gün veya nötropeni geliştiğinde başlanmasının nötrofil ve trombosit engrafman sürelerine etkisinin karşılaştırılması ve MM hastalarında otolog nakil sonrası G-CSF tedavisi başlanmasına yönelik optimum bir takvim oluşturulmasına katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

ÇALIŞMA TASARIMI VE YÖNTEMLERİ: Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji kliniğinde 2016-2022 yılları arasında otolog hematopoetik kök hücre nakli gerçekleştirilen 122 MM hastasının verileri incelendi. Hastalar eşit sayıda hasta içeren iki gruba ayrıldı. Birinci gruba nakil sonrası birinci gün filgrastim başlandı ; ikinci gruba ise nakil sonrası nötropeni geliştikten sonra filgrastim başlandı. Her iki grup nötrofil, trombosit engrafmanı ve antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldı.

SONUÇLAR: Nakil sonrası +1.gün filgrastim başlanan grup ve nakil sonrası nötropeni geliştiğinde filgrastim başlanan grup arasında nötrofil, trombosit engrafmanı ve antibiyotik kullanımı açısından bir farklılık oluşmadı ($p > 0,05$). +1.gün kolunda ortanca nötrofil ve trombosit engrafman süreleri sırasıyla 14 gün (10-29 gün aralığı), 15 gün (10-23 gün aralığı) olarak gerçekleşti. Nötropeni kolunda ise ortanca nötrofil ve trombosit engrafman süreleri 15 gün (10-26 gün aralığı), 14 gün (6-30 gün aralığı) olarak gerçekleşti. +1.gün kolunda yapılan ortanca filgrastim sayısı 14 (ondört) dür (8-24 aralığı). Nötropeni kolunda yapılan ortalama filgrastim sayısı 8 (sekiz) dir (6-12 aralığı). Nötropeni geliştiğinde filgrastim tedavisi başlanan grupta daha az sayıda enjeksiyon yapıldı ve ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

KARAR: MM hastalarında otolog nakil sonrası G-CSF kullanımının +1.gün değil nötropeni gelişinceye kadar geciktirilmesi nötrofil, trombosit engrafmanı ve antibiyotik kullanımı açısından bir dezavantaj oluşturmamaktadır ve erken başlanması kadar etkilidir. Kullanılan enjeksiyon sayısının azalmasıyla etkinlik – maliyet ve yan etki sıklığının azalması üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, Filgrastim, Engrafman

GİRİŞ

Multiple myelom (MM) tüm dünyada tanı alan kanser vakalarının yaklaşık % 0.9'unu oluşturup monoklonal plazma hücrelerinden köken alan bir hematolojik malignitedir; görülme sıklığı son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde artmıştır. Genelde ileri yaş grubunda ortaya çıkan bir hastalık olup tanı anındaki medyan yaş 69' dur ve yeni tanı alan MM hastalarının yaklaşık üçte ikisi 45 ile 74 yaş arasındadır. (1). MM halen küratif bir hastalık olmamasına rağmen özellikle son yıllarda yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesiyle birlikte MM hastalarında hayatta kalma oranı önemli ölçüde arttı. (2). Tanı aldıktan sonra hastanın transplant adayı olup olmaması tedavi protokollerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. MM hastalarında, American Society of Clinical Oncology (ASCO) (3) ve European Society For Medical Oncology (ESMO) (4) gibi uluslararası kılavuzlar otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN 'yi önermeye devam etmektedirler (5). Uluslararası birçok merkez de kılavuzların önerilerine paralel olacak şekilde MM hastalarında OHKHN tedavisini uygulamaktadır. MM dünya genelinde OHKHN 'nin ana endikasyonudur ve yüksek doz Melfalan ile yapılan tedavi, standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaya devam etmektedir (6-7).

MM hastalarında genellikle yüksek doz melfalan ile yapılan kemoterapi ve sonrasında yapılan OHKHN sonrası derin bir nötropeni dönemi ortaya çıkabilmektedir. Bu dönemde hastalarda hayati tehlikeye yol açabilecek enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilir [8-10]. ASCO kılavuzları, OHKHN ' den sonra granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılmasını önermektedir. G-CSF tedavisi alan hasta grubunda , yüksek doz tedavi (YDT) ardından OHKHN ' den sonra G-CSF tedavisi almayanlarla kıyaslandığı çalışmalarda daha erken bir nötrofil engrafmanı izlenmiş ve febril nötropeninin izlendiği gün sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (10-12). Filgrastim ise bu amaçla en çok kullanılan bir rekombinant G-CSF analoğudur. Yarı ömrü kısadır ve nötrofil iyileşmesi en az ardışık üç gün süreyle belgelenene kadar günlük enjeksiyonlar şeklinde yapılır (13). Literatürü taradığımızda ise OHKHN sonrası filgrastimin ne zaman başlanıp ne kadar süre ile devam edeceği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nakil sonrası +1.gün ile başlayıp mutlak nötrofil sayısı > 0,5-1 x109 / L olana dek devam etmesi önerilmektedir (12,14), yine nakil sonrası +5.gün ile filgrastim uygulaması başlanan çalışmalar mevcuttur (15-18). Nakil sonrası

+2.gün , +7.gün ve mutlak nötrofil sayısının < 1x109 / L düşmesiyle birlikte filgrastim yapılan çalışmalar mevcuttur (19- 21). Nötropeni tanımı kurumlar arasında farklılıklar gösterebilir, ancak genelde nötropeni tanımı mutlak nötrofil sayısının 1,5 veya 1 x 10 9 /L altında olması olarak kabul edilir ve şiddetli nötropeni, mutlak nötrofil sayısının < 0,5 x 10 9 / L olarak tanımlanır ; klinik olarak önemli enfeksiyon riski nötrofil sayısı < 0,5 x 10 9 / L olduğunda artar (22). Bu nedenle çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların önemli enfeksiyon riskini artırmamak için filgrastim tedavisine mutlak nötrofil sayısı < 1 x 10 9 / L olduğunda başladık. Biz bu çalışmamızda OHKHN sonrası +1.gün ile başlayıp mutlak nötrofil sayısı > 1 x 10 9 / L olana dek uygulanan günlük filgrastim uygulaması ile, otolog nakil sonrası mutlak nötrofil sayısı < 1 x 10 9 / L altına düşünce tedaviye eklenen ve mutlak nötrofil sayısı > 1 x 10 9 / L olduktan sonra kesilen filgrastim uygulamasının nötrofil, trombosit engrafman süreleri ve antibiyotik kullanımı ve nakil sonrası hastanede yatış süreleri ile olan ilişkilerini inceledik.

2. MATERYAL METOT

2.1 Hasta Özellikleri ve Çalışma Tasarımı

Mart 2016 ile Aralık 2022 tarihleri arasında İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezi erişkin hematoloji kliniği kemik iliği nakil ünitesinde ASCT yapılan toplam 122 MM hastasının nakil kayıt verileri geriye dönük taranarak incelendi. Bu çalışma için hastanenin etik kurul birimine yazılı olarak dilekçe verildi ve gerekli onay alındı. Kök hücre toplamak için hastalara katater açıldı ve kök hücreler periferik kandan toplandı, sonrasında hazırlık protokolü olarak tüm hastalar yüksek doz melfalan (200 mg / m2) aldı. Melfalan uygulaması yapılan gün -2.gün ve kök hücre reinfüzyonun yapıldığı gün 0. gün olarak kabul edildi. Hastalar eşit sayıda hasta içeren iki grup olarak bölündü . Birinci grup hastalar, 2016-2018 yılları arasında nakil yapılan hastalardan oluşuyordu. O zamanki bilgilerimize göre engrafman süresini kısaltmak ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla nakil sonrası +1.gün 5 µg / kg / gün filgrastim başlandı ve mutlak nötrofil sayısı > 1x10 9 / L olana dek filgrastim uygulaması yapıldı (+1.gün günlük filgrastim grubu). Kontrol grubu ise 2022 yılında nakil yapılan hastalardan oluşuyordu. Bu gruba ise nötropeni geliştikten sonra filgrastim 5 µg / kg / gün başlandı ve mutlak nötrofil sayısı > 1 x 10 9 / L olana dek filgrastim devam edildi (nötropeni geliştiğinde filgrastim başlanan grup). Her iki gruptaki hastalara da mutlak nötrofil sayısı < 1 x 10 9 / L olduğunda ek filgrastim dozları yapıldı. Nötropeni tanımı için eşik değer mutlak nötrofil sayısının 1 x 10 9 / L altına düşmesi olarak kabul edildi. Nötrofil engrafman tanımı için mutlak nötrofil sayısının 3 gün süreyle 0,5 x 10 9/ L üzerinde olması kabul edildi. Platelet engrafman tanımı ise herhangi bir replasman olmadan trombosit sayısının 20 x 10 9 / L üzerinde olması ve bir hafta devam etmesi olarak kabul edildi. Her iki grup engrafman süreleri açısından istatistiksel olarak analiz edildi. Hastaların temel özellikleri ve hastalık

evresi , infüze edilen kök hücre miktarı, uygulanan G-CSF enjeksiyon sayısı gibi veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir Tablo1.

Table 1. Descriptive statistics of factors related to patient and control groups

Variables	Categories	Day +1 arm		Neutropenia arm		p-value
		n(%)	Median (IQR)	n(%)	Median (IQR)	
Gender	Female	22 (36,10%)		33 (54,10%)		0.043*
	Male	39 (63,90%)		28 (45,90%)		
Antibiotic	Not using antibiotics	29 (47,50%)		36 (59,00%)		0.204*
	Using antibiotics	32 (52,50%)		25 (41,00%)		
Stage (Durie - Salmon)	Stage 2	14 (23,00%)		15 (24,60%)		1.00*
	Stage 3	47 (77,00%)		46 (75,40%)		
Age			65(13)		66(16)	0.584**
CD 34+ cells infused x 10^6 / kg			5,9(3,8)		5,8(2,2)	0.616**
Number of Filgrastim injections			14(2)		8(2)	<0.001**
Length of			16(4)		17(3)	0.274**
hospitalization						

*: Chi-Square Test; ** : Mann-Whitney U Test

2.2 Profilaksi ve Tedavi

Tüm hastalara profilaktik olarak valasiklovir tablet (500 mg /gün), oral moksifloksasin (400 mg /gün), flukonazol (400 mg/gün) verildi. Bu ilaçlar tedavi protokolünün -3.günde başlayıp mutlak nötrofil sayısı > 0,5 x 109/L yada +30.güne kadar devam edildi. Protokolün +3.gününde Trimetoprim sülfometaksazol başlandı haftada 2 kez alacak şekilde uygulandı. Hastaların günlük muayeneleri yapıldı ve vital bulguların takibi günde en az dört kez yapıldı. Ateş tanımı ise , herhangi bir kan ürünü transfüzyonu veya sitotoksik ilaç uygulanması gibi ateşe yol açabilecek öncelikle enfeksiyon lehine değerlendirilmeyen nedenlerin yokluğunda , vücut sıcaklığının 38°C'yi geçmesi olarak tanımlandı. Vücut ısısının 38°C' yi aşması halinde 30 dk arayla olmak üzere iki defa perifer ve kateterden kan kültürleri alındı, enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi. Ayrıca ateşli hastalara akciğer röntgeni çekildi, tam idrar tetkiki ve idrar kültürleri alındı. Ateş 38°C'nin üzerine çıkınca hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlandı.

2.3 Transfüzyonlar

Her iki gruba da sırasıyla hemoglobin < 9 gr / dL ve trombosit sayısı < 20 x 10 9 / L olacak şekilde eritrosit ve trombosit süspansiyon transfüzyonu verildi. Transfüzyonda kullanılan tüm kan ürünleri filtrelenmiş ve ışınlanmış ürünlerdi.

2.4 İstatistiksel Analiz

Nicel verilerin normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Bir değişken anlamlı p-değeri ile gösterilen normallik varsayımından saptığında araştırmada parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. İki bağımsız grup, bağımsız örneklem t-testi yerine kullanılan parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çarpık verilerdeki merkezi eğilimi ve değişkenliği daha etkili bir şekilde yansıtan medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler belirlendi. Frekans sayıları ve yüzdeler kategori değişkenlerini toplamaya yardımcı oldu. İki değişken arasındaki korelasyonların derecesini ve yönünü değerlendirdiği için düzenli dağılım göstermeyen iki nicel değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P-değerleri istatistiksel testlerin sonuçlarını anlamamızı sağlar. 0,05'ten küçük bir p-değeri gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu gösterir. Öte yandan 0,05'ten yüksek bir p-değeri dikkate değer bir ilişki veya fark olmadığını gösterir. Tüm analizler yaygın olarak bilinen istatistiksel veri analiz aracı SPSS versiyon 27.0 kullanılarak yapıldı.

3. SONUÇLAR

3.1 Hastaların Temel Özellikleri

Hastalar başlangıçta +1. gün grubu ve nötropeni grubu olarak eşit hasta sayısı içeren iki gruba ayrıldı. Nötropeni grubunda kadın hasta sayısı daha fazlaydı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p= 0,043). Yaş, fiziksel özellikler , Durie salmon evreleme sistemi kullanılarak yapılan hastalık evrelemesi ve infüze edilen ortalama CD34+ kök hücre sayısında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

3.2 İlaç Yönetimini İncelemek

Nakil sonrası birinci gruba +1.günden itibaren 5 µg / kg / gün olacak şekilde filgrastim yapıldı, filgrastim enjeksiyonunun mutlak nötrofil sayısının > 1 x 10 9 / L olana dek devam etmesi planlandı, nötropeni grubuna ise nötropeni geliştikten sonra yine 5 µg / kg /gün şeklinde filgrastim başlandı ve nötrofil sayısının > 1 x 10 9 / L olana kadar yapılması planlandı. Her iki gruba da nötrofil sayısı < 1x 10 9 / L olduğunda ek filgrastim dozu uygulandı. +1. gün grubuna yapılan ortanca filgrastim sayısı 14 (ondört) dür (8-24 aralığı). Nötropeni grubuna yapılan ortanca filgrastim sayısı 8 (sekiz) dir (6-12 aralığı). Nötropeni geliştiğinde filgrastim yapılan grupta daha az sayıda enjeksiyon yapıldı ve ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

3.3 Engrafman Süreleri

OHKHN sonrası +1.gün grubunda ortanca nötrofil engrafmanı 14 gün (10-29 gün aralığı), ortanca platelet engrafmanı 15 gün (10-23 gün aralığı) olarak gerçekleşti. Nötropeni grubunda ise ortanca nötrofil engrafmanı 15 gün (10-26 gün aralığı), ortanca platelet engrafmanı 14 gün (6 -30 gün aralığı) olarak gerçekleşti. Her iki grupta nötrofil ve platelet engrafmanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p = 0,588, p = 0,122). +1. gün ve nötropeni grubundaki hastaların engrafman süreleri açısından karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Engrafman süreleri

Değişkenler	+1. gün grubu	nötropeni grubu	p değeri
Platalet engrafman (median, aralık)	15 (10-23)	14 (6-30)	0.122**
Nötrofil engrafman	14 (10-29)	15 (10-26)	0.588**
(median, aralık)			

*: Chi-Square Test; ** : Mann-Whitney U Test

3.4 Hastane Yatış Süresi ve Antibiyotik Kullanımı

Her iki grup nakil sonrası hastane yatış süresi ve parenteral antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldı. +1.gün grubunda yatış süresi nötropeni grubuna göre 1 gün daha kısaydı ama bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,274). Parenteral antibiyotik kullanılan gün sayısında ise bir farklılık bulunmadı (p= 0,204) (Tablo 1).

3.5 Toksisite

Nakil sonrası birinci grupta bir hasta nakil sonrası ex oldu , bir hastada trombosit engrafmanı gerçekleşmedi. Filgrastim enjeksiyonuna özel olarak atfedilen bir toksisite izlenmedi. Yan etki olarak nitelendirdiğimiz olayların çoğu, kemoterapi ilişkili miyelosupresyon veya MM hastalığından kaynaklanan komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülebilir. Filgrastim uygulamasına bağlı olduğunu düşündüğümüz istenmeyen etki ise genelde hafif ila orta şiddette seyreden kemik ağrısıydı. Genel olarak kemik ağrısı narkotik olmayan analjezikler ile kontrol altına alındı veya ilaç gerektirmedi. Hiçbir hastada engrafman sendromu gelişmedi.

4. TARTIŞMA

MM hastaları transplantasyona uygun olarak değerlendirildikten sonra genel kabul gören yaklaşım 3 ya da 4 siklus indüksiyon tedavisi verilmesidir. Ardından kök hücre toplandıktan sonra hastaların büyük çoğunluğuna OHKHN yapılır. Yine OHKHN' yi nükse saklayıp indüksiyon rejimine devam eden tedavi yaklaşımı da alternatif bir tedavidir. (23). Çalışmalar OHKHN' nin MM hastalarında ortalama genel sağkalımı yaklaşık 12 (oniki) ay artırdığını göstermiştir (24-27). MM hastalarında YDT ve ardından OHKHN endikasyonları giderek artmaya devam etmektedir ve ileri yaş tek başına engel oluşturmamaktadır. Bu nedenle palyatif bakım da dahil olmak üzere bakımın tüm bileşenlerini ideal hale getirmek çok önemli bir durum haline gelmiştir. Bu tür tedaviler sonrası yaklaşık 7-14 gün süren şiddetli nötropeni dönemi izlenebilir. Bu dönemde görülen enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin temel sebebi olarak suçlanmaktadır. (28). Birçok araştırmacı, G-CSF kullanımının YDT ve OHKHN sonrası görülen derin nötropeni süresini birkaç günden bir haftaya kadar kısaltabileceğini ve bununla paralel olarak enfeksiyöz komplikasyon insidansının azalmasına, antibiyotik kullanımının azalmasına ve hastanede kalış süresinin kısalmasına yol açabileceğini yayınlamıştır. (29-31). OHKHN sonrasında birçok merkez G-CSF tedavisini uygulamaktadır ancak bu tedaviye ne zaman başlanacağı ve ne kadar süre devam etmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Bizim çalışmamızın hedefi, MM hastalarında OHKHN sonrası G-CSF' nin hemen veya nötropeni geliştiğinde başlatılmasının nötrofil, trombosit engrafman süreleri ve antibiyotik kullanımında fark yaratıp yaratmayacağını karşılaştırmaktı. Filgrastimin etki mekanizmasının özellikle olgun granülositik öncüllerin farklılaşmasını ve çoğalmasını arttırmak olduğunu bildiğimiz için , kök hücre reinfüzyonundan hemen sonra görülen mutlak agranülositoz döneminde ciddi bir faydasının görülme ihtimalinin düşük olduğunu varsayarak nötropeni gelişinceye kadar filgrastim tedavisini geciktirme hipotezimizi temel aldık. (32).

Vey ve arkadaşları, OHKHN sonrası G-CSF tedavisinin +1. gün ve +6.gün başlatılması ve kök hücre infüzyonu sonrasında büyüme faktörü almayan geçmiş kontrol gruplarla karşılaştırdığında G-CSF tedavisine +1 veya +6. gün başlanan iki grup arasında nötrofil iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadı. Ancak G-CSF uygulanmayan kolda nötrofil iyileşmesi gecikti. Bu sonuç Faucher ve ark. tarafından OHKHN sonrası +1. güne karşı +6. gün G-CSF' yi kapsayan prospektif randomize bir çalışmadaki sonuçlar ile tutarlılık gösteriyordu; burada da nötrofil ve trombosit engrafmanı açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştı. Bence-Bruckler I ve arkadaşları, OHKHN sonrası +1. gün ve +7. günde başlayan G-CSF uygulaması ile randomize bir çalışma yaptılar. Bu çalışmada da nötrofil ve trombosit engrafman sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığını buldular. Grosso D ve arkadaşları (33) otolog nakil sonrası bir gruba G-CSF yapılmayan hastaları kıyasladığı randomize çalışmasında G-CSF yapılan kolda hastane yatış süresinin daha kısa olduğunu , ancak enfeksiyöz komplikasyonlar ve ölümün G-CSF atlanmasından etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmamızda ise nötropeni geliştiğinde G- CSF desteği başlanarak hastane yatış süresinde istatistiksel anlamlı fark olmamıştır. Literatürde çalışmamızın aksine sonuç bildiren yayınlar

da mevcuttur. Sborov ve ark. (34), otolog transplantasyondan sonraki +1. günde erken G-CSF uygulanan multipl miyelom hastalarında hastanede kalış süresinin ve enfeksiyon riskinin, OHKHN sonrası +5. veya +7. günde G-CSF alanlara kıyasla daha düşük olduğunu buldu. Ayrıca, Hatch ve ark. (35), transplantasyondan sonraki +4. günde G-CSF alan OHKHN uygulanan hastaların, OHKHN sonrası +12. günde G-CSF alanlara kıyasla daha erken nötrofil ve trombosit engrafmanı ve daha kısa hastanede kalış sürelerine sahip olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, Monge ve ark. (36) OHKHN 'den sonra multipl miyelom hastalarında G-CSF uygulamasının +1. günden +12. güne ertelenmesinin nötrofil iyileşme süresinin, nötropeni süresinin ve hastanede kalış süresinin artmasına yol açtığını gösterdi. Mevcut farklılıklar için G-CSF uygulamasının +12. gün gibi önemli ölçüde geciktirilmesi olası bir sebep olabilir. Başlatmanın optimum zamanlamasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır sahiptir. Çalışmamız, nakilden sonraki +1. günde 5 mg / kg / gün filgrastim başlanan (61 hasta) grubu, nakilden sonra nötropeni geliştiğinde 5 mg / kg / gün filgrastim başlanan (61 hasta) kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grupta da sırasıyla nötrofil engrafmanı 14 gün ve 15 gün, platalet engrafmanı sırasıyla 15 gün ve 14 gün olarak benzer bulundu ve istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hastanede yatış süreleri ve antibiyotik kullanımı ile ilgili de fark bulunmadı. Bu uygulama sayesinde , yapılan G-CSF dozlarının sayısı +1.gün başlanan kolda ortalama 14 (ondört) ' den nötropeni geliştiğinde başlanan kolda 8 (sekiz) doza düşmesiyle sonuçlandı; böylelikle etkinlik- maliyet açısından ve filgrastim tedavisi ile ilişkili olabilecek muhtemel yan etki sıklığı üzerinde bariz bir olumlu etki sağlanmış oldu. Mevcut çalışmamızın tek merkezde , sadece miyelom hastalarından oluşması çalışma popülasyonu ve tedavi rejimleriyle ilgili heterojenlik ön yargısı riskini düşürmüştür. Ancak yine tek merkezli, retrospektif tasarımı olması ve G-CSF zamanlamasının maliyet üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmemesi çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerindendir.

5.KARAR

Bu çalışmamız, filgrastim tedavisinin nötropeni geliştiğinde başlanmasının MM hastalarında YDT ve OHKHN sonrası, nötrofil ve platalet engrafman süreleri açısından bir dezavantaj oluşturmayacağını , hastanede yatış süresi , parenteral antibiyotik kullanımı ile ilgili bir artış oluşturmayacağını ve febril nötropeni süresini azaltmak için efektif bir şekilde kullanılabileceğini göstermekte ve önceki çalışmaları doğrulamaktadır. Ayrıca enjeksiyon sayısını azaltarak maliyet tasarrufu üzerinde olumlu etki görülebilir ve yan etki insidansı azaltılabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınırlı bütçeli programlar için buradan tasarruf edilen ek G-CSF dozları kök hücre toplanması amacıyla mobilizasyonda kullanılabilir. Yine çalışmamızın sonuçları MM hastalarında OHKHN sonrası G-CSF tedavisi başlanmasına yönelik optimum bir takvim oluşturulmasına katkı sunabilir. Ancak bu sonuçlar daha çok hasta sayısıyla ve daha fazla sayıda yapılan çalışmalar ile doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

6. KAYNAKLAR

(1). Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 20;9(1):3

(2). Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014 May;28(5):1122-8

(3). Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1228-1263.

(4). Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):117.

(5). Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. T. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1228-1263. Epub 2019 Apr 1. Erratum in: J Clin Oncol. 2020 Jul 20;38(21):2469.

(6). Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. Bone Marrow Transplant. 2022 May;57(5):742-752.

(7). Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m(2) versus melphalan 100 mg/m(2) in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood. 2010 Mar 11;115(10):1873-9. Epub 2009 Dec 1. Erratum in: Blood. 2010 Sep 23;116(12):2195.

(8). Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplant. 1999 Nov;24(10):1079-87.

(9). Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997 Jan;19(2):143-7.

(10). Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology, risk factors and outcome. Scand J Infect Dis. 2009;41(1):14-20.

(11). Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1131-9. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):293. Dosage error in article text.

(12). Vanstraelen G, Frère P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. Exp Hematol. 2006 Mar;34(3):382-8.

(13). Stahel RA, Jost LM, Cerny T, Pichert G, Honegger H, Tobler A, Jacky E, Fey M, Platzer E. Randomized study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for high-risk lymphoid malignancies. J Clin Oncol. 1994 Sep;12(9):1931-8.

(14). Sheth V, Gore A, Jain R, Ghanekar A, Saikia T. Pegfilgrastim: More Cost Effective and Equally Efficacious Option as Compared to Filgrastim in Autologous Stem Cell Transplant. Indian J Hematol Blood Transfus. 2019 Jan;35(1):66-71.

(15). Martino M, Praticò G, Messina G, Irrera G, Massara E, Messina G, et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. Eur J Haematol. 2006 Nov;77(5):410-5.

(16). Trifilio S, Zhou Z, Galvin J, Fong JL, Monreal J, Mehta J. Filgrastim versus TBO-filgrastim to reduce the duration of neutropenia after autologous hematopoietic stem cell transplantation: TBO, or not TBO, that is the question. Clin Transplant. 2015 Dec;29(12):1128-32.

(17). Samaras P, Blickenstorfer M, Siciliano RD, Haile SR, Buset EM, Petrausch U, et al. Pegfilgrastim reduces the length of hospitalization and the time to engraftment in multiple myeloma patients treated with melphalan 200 and auto-SCT compared with filgrastim. Ann Hematol. 2011 Jan;90(1):89-94.

(18). Martino M, Gori M, Tripepi G, Recchia AG, Cimminiello M, Provenzano PF, et al. A comparative effectiveness study of lipegfilgrastim in multiple myeloma patients after high dose melphalan and autologous stem cell transplant. Ann Hematol. 2020 Feb;99(2):331-341.

(19). Ferrara F, Izzo T, Criscuolo C, Riccardi C, Viola A, Delia R, et al. Comparison of fixed dose pegfilgrastim and daily filgrastim after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma autografted on a outpatient basis. Hematol Oncol. 2011 Sep;29(3):139-43.

(20). Elayan MM, Horowitz JG, Magraner JM, Shaughnessy PJ, Bachier C. Tbo-Filgrastim versus Filgrastim during Mobilization and Neutrophil Engraftment for Autologous Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Nov;21(11):1921-5.

(21). Wang X, Ren J, Liang X, He P. Efficacy and cost of G-CSF derivatives for prophylaxis of febrile neutropenia in lymphoma and multiple myeloma patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. Hematology. 2021 Dec;26(1):950-955.

(22). Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Oct 20;36(30):3043-3054.

(23). Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022 Aug;97(8):1086-1107.

(24). Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med. 1996 Jul 11;335(2):91-7.

(25). Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1875-83.

(26). Vesole DH. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. Blood. 2003 Nov 15;102(10):3471-2.

(27). Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. Lancet Oncol. 2003 May;4(5):293-304.

(28). Liberti G, Pearce R, Taghipour G, Majolino I, Goldstone AH. Comparison of peripheral blood stem-cell and autologous bone marrow transplantation for lymphoma patients: a case-controlled analysis of the EBMT Registry data. Lymphoma Working Party of the EBMT. Ann Oncol. 1994;5 Suppl 2:151-3.

(29). Schmitz N, Ljungman P, Cordonnier C, Kempf C, Linkesch W, Alegre A, et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. Bone Marrow Transplant. 2004 Dec;34(11):955-62.

(30). Hornedo J, Solá C, Solano C, López JJ, Alonso S, Lluch A, et al. The role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the post-transplant period. Bone Marrow Transplant. 2002 May;29(9):737-43.

(31). Dallorso S, Rondelli R, Messina C, Pession A, Giorgiani G, Fagioli F, et al. Clinical benefits of granulocyte colony-stimulating factor therapy after hematopoietic stem cell transplant in children: results of a prospective randomized trial. Haematologica. 2002 Dec;87(12):1274-80.

(32). Metcalf D. Control of granulocytes and macrophages: molecular, cellular, and clinical aspects. Science. 1991 Oct 25;254(5031):529-33

(33) Grosso D, Leiby B, Wilde L, Carabasi M, Filicko-O'Hara J, O'Hara W, et al. Flomenberg N. A Prospective, Randomized Trial Examining the Use of G-CSF Versus No G-CSF in Patients Post-Autologous Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022 Dec;28(12):831.e1-831.e7. (34). Sborov DW, Cho YK, Cottini F, Hade EM, Lamprecht M, Tackett K, Sharma N, Williams N, Li J, Devine S, Poi M, Phelps MA, Hofmeister CC. G-CSF improves safety when you start the day after autologous transplant in multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2017 Dec;58(12):2947-2951. doi: 10.1080/10428194.2017.1318436. Epub 2017 May 16.

(35). Hatch RV, Freyer CW, Carulli A, Redline G, Babushok DV, Frey NV, Gill SI, Hexner EO, Luger SM, Martin ME, McCurdy SR, Perl AE, Porter DL, Pratz KW, Stadtmauer EA, Loren AW. Day 4 vs. day 12 G-CSF administration following reduced intensity peripheral blood allogeneic stem cell transplant. J Oncol Pharm Pract. 2022 Jun;28(4):892-897. (36). Monge J, Flicker K, Guarneri D, Solomon RS, Guo J, Contreras J, et al. Comparison of early versus delayed filgrastim (G-CSF) administration following autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma - real-world data from a single-center institution. Blood. (2019) 134:5644.

OP-08. RUKSOLİTİNİB KULLANIMINA SEKONDER TÜBERKÜLOZ REAKTİVASYONU

Seda YILMAZ[1], Ayşe GÜNAY[2], Ayşe Nur UĞUR KILINÇ[3], Salih CIRIK[1], Abdulkadir BAŞTÜRK[1]

1 Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya, TÜRKİYE

2 Konya Şehir Hastanesi, Klinik Eczacılık Birimi, Konya, TÜRKİYE

3 Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Birimi, Konya, TÜRKİYE

Giriş

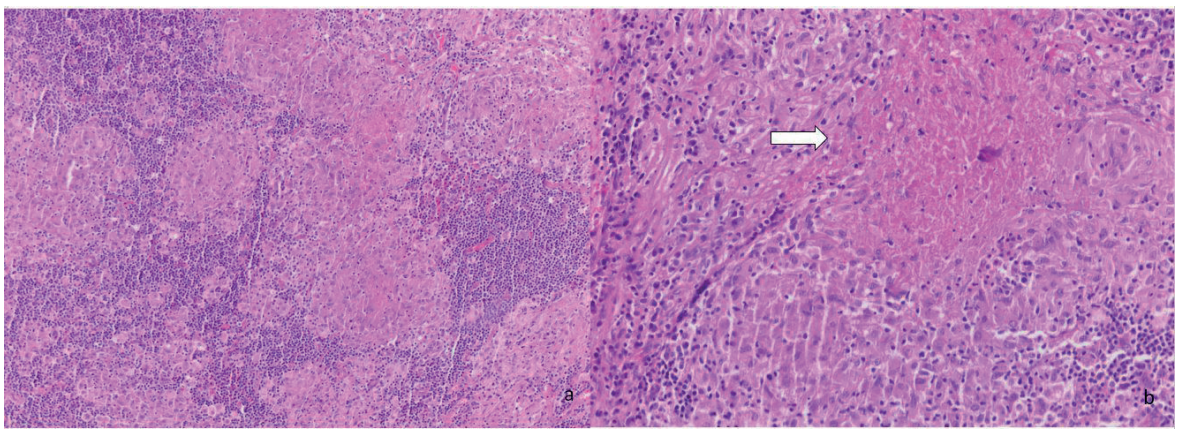
Ruxolitinib; janus kinaz (JAK), sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yollarını hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ruxolitinib miyelofibrozis, polisitemi vera ve steroide dirençli greft versus host hastalığını tedavi etmek için kullanılır (1). Ruxolitinib, tip I T yardımcı hücrelerinin aktivitesini azaltarak tümör nekroz faktörü-α, interlökin-1 (IL-1), IL-6, interferon-γ gibi sitokinlerin salınımının azalmasına ve fırsatçı enfeksiyonlar için risk faktörü olabilen IL-12 üretiminin azalmasına neden olur. M. tuberculosis, makrofajlarla birlikte dendritik hücreleri aktive ederek sitokinlerin, özellikle IL-12, IL-1, IL-6, IL-15 ve TNF-a'nın üretimini artırır (2). Ruksolitinib kullanımı esnasında tüberküloz reaktivasyonu görülen vakalar literatürde incelenmiştir (3, 4). Polistemi vera sonrası miyelofibrozis tanısı ile ruksolitinib kullanırken tüberküloz aktivasyonu gerçekleşen vakamızı takdim ediyoruz.

Olgu

Polistemia vera zemininde gelişen myelofibrozis ile takipli 64 yaşındaki kadın hastanın hidroksiüre tedavisi altında iken eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacında artış olması ve dalağın uzun aksının 160 mm olması üzerine hastaya ruksolitinib tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcından yaklaşık 8 ay kadar sonra hastada servikal lenfadenopati ve bilateral plevral efüzyon tespit edilmesi üzerine hastadan lenf bezi eksiyonu yapıldı, plevral mayiden ve serumdan ileri tetkikler çalışıldı. Plevral mayisi eksüda karakterinde olan hastanın plevral mayi sitolojisi benign olarak sonuçlandı. Hastadan gönderilen Quantiferon testi pozitif geldi ve yine plevral sıvıdan çalışılan adenozin deaminaz düzeyi 41.4 IU/L olarak tespit edildi. Hastadan yapılan servikal lenf nodu eksizyonel biyopsisin patolojisinde kazeifiye granülomlar (Resim-1) izlenip nekrotizan granülomatöz lenfadenit olarak rapor edilesi üzerine hastada ruksolitinib kullanımına bağlı tüberküloz aktivasyonu düşünüldü.

Sonuç ve Tartışma

Ruxolitinib, miyeloproliferatif bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ruxolitinib'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri mevcuttur ve ilaçla ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar meydana gelebilir. (5). Ruksolitinib kullanan hastalarda tüberküloz reaktivasyonunun bildirildiği vakalar dikkatiçekmektedir (3, 4). Klinisyenler, servikal lenfadenopati ile başvuran ve aynı zamanda ruxolitinib kullanan hastalarda ayırıcı tanı olarak tüberkülozu göz önünde bulundurmalıdır ve kılavuz önerileri dikkate alınmalıdır (5, 6).



Resim-1: a)Granülomatöz lenfadenit H&E 100X, b)Granülomatöz lenfadenit H&E 200X, beyaz ok nekrotizan granülomdaki nekrozu göstermektedir.

Kaynakça

1. Appeldoorn TYJ, Munnink THO, Morsink LM, Hooge MNL, Touw DJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ruxolitinib: A Review. Clin Pharmacokinet. 2023 Apr;62(4):559-571
2. Khalid F, Damlaj M, AlZahrani M, Abuelgasim KA, Gmati GE. Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Sep;14(3):252-256.
3. Shamil E, Cunningham D, Wong BL, Jani P. Ruxolitinib Associated Tuberculosis Presenting as a Neck Lump. Case Rep Infect Dis. 2015;2015:284168.
4. Anand K, Burns EA, Ensor J, Rice L, Pingali SR. Mycobacterial Infections With Ruxolitinib: A Retrospective Pharmacovigilance Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jan;20(1):18-23.
5. Abidi MZ, Haque J, Varma P, Olteanu H, Guru Murthy GS, Dhakal B, Hari P. Reactivation of Pulmonary Tuberculosis following Treatment of Myelofibrosis with Ruxolitinib. Case Rep Hematol. 2016;2016:2389038.
6. Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, Bondeelle L, Franquet T, Herrmann JL, Lange C, Spriet I, Akova M, Donnelly JP, Maertens J, Maschmeyer G, Rovira M, Goletti D, de la Camara R; European Conference on Infections in Leukaemia group. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. Lancet Infect Dis. 2022 Dec;22(12):e359-e369.

POSTER BİLDİRİLER

PP-01. LÖSEMİ VE LENFOMALARIN TANI VE AYIRICI TANISINDA, YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ FLOW SİTOMETRİ KULLANIM PROJESİ.

Ali Ünal, Neslihan Mandacı, Gülşah Yıldırım, Özge Yağışman.

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Kök Hücre Tedavi Merkezi, Klinik Araştırma Birimi.

Hematolojik Malignitelerin tanısında, RuUn Kan Sayımı, Periferik Kan yaymasının değerlendirilmesi, Histopatolojik inceleme, önemli bir yer almaktadır. Lösemi ve bazı Up Lenfomaların tanı ve ayırıcı tanısında ise tek başına, Flow Sitometri ile hızlı ve doğru tanı konulması mümkündür.

Akut lösemilerin alt Uplerinin tanısında, malign hücrelerin yüzey belirteçlerinin incelenmesi, tek başına yeterli olabilmektedir. Kronik Lenfositer Lösemi tanısı ve Lenfomalardan ayırıcı tanısında, Flow Sitometri ile hücrelerin yüzey belirteçlerinin incelenmesi, önemli bir yer almaktadır.

Flow Sitometri analiz ile, Hematolojik Malignitelerden, Kronik Lenfositer Lösemi, Mantle Hücreli Lenfoma, Marginal zon Lenfoma, Folliküler Lenfoma ve Tüylü Hücreli Lösemi örnekleri, bu Yapay Zekâ Projesi için kullanılacakRr. Malign Hücrelerin yüzey belirteçleri bilgisayar veri tabanına yüklenecek, Flow Sitometri analizi ile alınacak veriler de Bilgisayar veri tabanına yüklenecekUr.

Hastaların kan örneklerinin Flow Sitometri analiz cihazından alınan verileri, Bilgisayar Yapay Zekâ destekli veri analiz sistemi ile değerlendirilecek.

Sonuç olarak, hastalara, Lösemi, Lenfoma ve bu hastalıkların alt Upleri ile ilgili doğru ve hızlı tanı konulabilecek ve bu hastalıkların ayırıcı tanısı daha hızlı ve doğru yapılabilecekUr.

PP-02. İZOLE TROMBOSİTOZLA SEYREDEN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Aysu timuroğlu

Erzurum Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Özet: Trombositoz, platelet düzeyinin ≥450/000/mm3 olması olarak tanımlanır ve reaktif trombositoz/ primer trombositoz olarak ikiye ayrılır. Reaktif trombositoz, demir eksikliği anemisi, kan kaybı, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, maligniteler , travma, splenektomi vs gibi pek çok sebepten kaynaklanabilir. Primer trombositoz ise sıklıkla klonal olup kazanılmış mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur. Nadiren germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkan familyal trombositoz vakaları da vardır. JAK2, CALR, MPL gen mutasyonları ile ilişkili klonal trombositoz en sık görülen durum olup polistemi vera, esansiyel trombositoz ve myelofibrozis hematolojik malignitelerdir. Kronik myeloid lösemi (KML), myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi de trombositoz ile seyredebilen diğer hematolojik maligniteler olup KML özellikle lökositozun ön planda olduğu, t(9:22) kromozomal anomalisi sonucu BCR-ABL1 onkogenin immatür granülositer seri hücrelerinin kanda ve kemik iliğinde artmasına neden olması ile seyreden bir kronik lösemidir. Lökositoz ile birlikte polistemi, splenomegali ve trombositoz eşlik edebilir ancak izole trombositoz ile seyreden kronik myeloid lösemi oldukça nadir görülmektedir. Biz de burada izole trombositozla seyreden bir kronik myeloid lösemi olgusuna yer verdik.

Olgu: S.Ş, 50 yaşında bayan hasta, rutin dahiliye polikliniğinde yapılan tetkiklerde saptanması nedeniyle tarafımıza başvurdu. Bilinen sistemik hastalığı olmayan hastanın öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Düzenli kullanmakta olduğu ilacı yoktu. Hastanın yapılan tetkiklerinde wbc:11000/mm3 hb:14.4 g/dl ve platelet:1792000/mm3 idi. Biyokimya tetkikinde özellik yoktu, periferik yaymasında olgun nötrofiller, olgun lenfositler izlendi. Normokrom normositer eritrositler vardı ve her alanda yaygın trombosit kümeleri mevcuttu. Nutrisyonel parametrelerinde ferritin düzeyi: 29 ng/ml, b12:1092pg/ml ve folat:18,5 ng/ml idi ve b12>1000 olan hasta b12 tedavisi almamaktaydı. İzole trombositozu olan hastaya sekonder nedenlere yönelik yapılan tetkiklerde özellik yoktu. Batın ultrasonografisinde dalak ve karaciğer boyutları normaldi. Plşatelet>1000000/mm3 olması nedeniyle edinsel von willibrant faktör eksikliği açısından hastadan von willibrant faktör antijeni ve ristosetin aktivitesi istendi. Hastada esansiyel trombositoz? ön planda düşünülerek hidroksiüre tedavisi başlandı, von willebrant faktör, ristosetin koaktivitesi <%12 olan hastaya kanama riski nedeniyle asetilsalisilik asit başlanmadı. Hastadan JAK2 V617F ve t (9:22) PCR ile genetik tetkikleri istendi. Hastanın hidroksiüre tedavisi altında platelet değerlerinde progresif artış oldu, >2000000 idi, aralıklı takiplerde hidroksiüre dozu arttırıldı. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı, kanama takibi yapıldı.

Hematom olmadı. Hastanın JAK2 V617F mutasyonu negatif, t(9:22) BCR-ABL ISI NCN değeri:%70,5 pozitif olarak geldi. Hastaya kronik myeloid lösemi tanısı konuldu ve kemik iliği biyopsi sonucu megakaryositer seride oran artışı ve dismorfizm bulunduran, granülositer seri hakimiyeti gösteren % 80 oranında yaşına göre hipersellüler kemik iliği biyopsi materyali -grade ıı/ıı retikülin lif artışı izlenmiştir, trombositoz etyolojisi araştırılan olguda sitogenetik olarak bcr-abl pozitifliği bulunduğu bildirilmiştir. Sitogenetik veriler eşliğinde kemik iliğinde izlenen bulgular kml ile uyumlu olarak değerlendirilebilecek özelliktedir, olarak raporlandı. Hastaya imatinib mesilat tedavisi 400 mg/gün olarak başlandı, hidroksiüre tedavisi kesildi. Hasta iki hafta sonra kontrole çağrıldı, paltelet değeri:253000/mm3'e geriledi. Hastanın takibi devam etmekte olup nadir olarak izole trombositoz ile seyreden bir kronik myeloid lösemili olguyu takdim ederek literatüre katkıda bulunmak istedik.

Sonuç: Kronik myeloid lösemi, matür ve immatür granülositlerin anormal ve kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan bir kronik myeloproliferatif neoplazmdır. Dokuzuncu(9) ve yirmi ikinci(22). kromozomlardaki resiprokal translokasyon sonucu BCR-ABL1 füzyon geni oluşur, bu füzyon geninin artmış tirozin kinaz aktivitesi sonucunda kronik myeloid lösemi ortaya çıkar. Tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup günümüzde kronik myeloid lösemili hastalarda yaşam beklentisi genel popülasyon ile benzerdir. Lökositoz, polistemi ve trombositoz bulguları sıklıkla başvuru anında olup izole trombositozla başvuru çok nadirdir. İzole trombositozla başvuran bir hasta, reaktif/primer trombositoz açısından tetkik edilirken mutlaka kronik myeloid lösemi açısından da hasta değerlendirilmelidir. Aksi takdirde erken dönemde(kronik fazda) tanısı konulamaz ise kronik myeloid lösemili bir olgu ilerleyen dönemde akselere/blastik fazda gecikmiş bir tanı alarak hastanın sağkalımı ve hayat kalitesi azalacak, prognozu kötü seyredecek ve mortalite, morbidite artacaktır. Biz de bu olgumuzda izole trombositozlu bir olguda kronik faz KML tanısı alan hastadan bahsederek bu konuda farkındalığı arttırmak istedik.

Anahtar kelimeler: Trombositoz, Kronik myeloid lösemi

PP-03. TAKİBİNDE MASİF ASSİT GELİŞİMİ GÖSTEREN KLL/SLL OLGUSU

Merve Apaydın Kayer[1], Emine Hidayet[1], Abdülkadir Şahin[1], Uğur Hatipoğlu[1], Sinem Kul[1], Nisa Develi[2], Fevzi Altuntaş[3]

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök hücre Nakli Kliniği

2--Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

3-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) CD5 pozitif B hücre klonal proliferasyonuyla karakterize olan B hücrelerinin hematolojik malignitesidir. Hepatomegali ve altta yatan hastalığın spesifik tutulumuna bağlı olarak karaciğer enzimlerinin yükselmesi, bu hastalarda iyi bilinen özelliklerdir. KLL'de karaciğer bozuklukları geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahip olup lösemik hücrelerin karaciğer infiltrasyonunu, KLL ile ilişkili otoimmün hepatik disfonksiyon, primer ve sekonder karaciğer maligniteleri, ilaç ilişkili hepatotoksisiteyi, enfeksiyonları ve Richter dönüşümünü içerir. Assit, gastrointestinal maligniteler, meme ve over kanseri gibi bazı solid tümörlerin yaygın bir belirtisidir; ancak lenfoproliferatif malignitelerde daha nadir görülen bir durumdur. KLL vakalarının yaklaşık %10'u prolenfositik lösemiye ve %3›ü agresif veya yüksek dereceli lenfomaya dönüşebilir. Sınırlı KLL hasta grubunda, dönüşüm sırasında assit gelişimi gözlenmiştir. Ancak, KLL/SLL 'nin başlangıç belirtisi olarak assit nadiren bildirilmiştir. Relaps eden KLL vakalarında gelişen assit vakalarında sıvının transuda özelliğine sahip olduğu; eksudatif assitin ise çok daha nadir olarak KLL'nin ilk tanı anında ve relaps KLL sürecinde görüldüğü bildirilmiştir. Bizler de assit ile prezente olan ve venetoklaks tedavisine yanıt alınan bir olguyu sunmaktayız

Olgu: Kırk dokuz yaş, erkek hasta hastanemizde 2020 yılında KLL RAI evre 4, BINET evre C ile Rituksimab, Fludarabin ve Siklofosfamid tedavisi aldı, parsiyel yanıt elde edildi ve bu süreçte HbsAg pozitifliği saptanması nedenli Tenofovir Disoproksil başlandı. Hasta hematoloji ve enfeksiyon takiplerine devam etmemekle birlikte dış merkezde 2022 yılında Pemfigus Vulgaris nedeniyle Rituksimab ile tedavi edildiği ve bu süreçte HBV enfeksiyonu için profilaksi kullanmadığı öğrenildi. Haziran 2024 'te dış merkezde pnömoni ile tetkik ve tedavi edilen, şikayetlerinde gerileme olmayan ve batın içerisinde bulky kitle gözlenen hasta tetkik ve tedavi için yatırıldı. Yatışında Hb:15,2 g/dl, WBC: 70.100/µl, ANS:1120/ µl ALS:36.790/ µl, PLT:109.000/ µl, AST/ALT:288/353 U/L, bilirubin(total/direkt): 1,65/0,44 mg/dl gelen

hastanın yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi KLL ile uyumlu saptandı. Tomografisinde orofarenks düzeyinde daralma ve düzensiz görünüm olması nedeniyle yapılan biyopsisinde KLL/SLL tutulumu görüldü. Takibinde nazal oksijen ihtiyacı olup çekilen toraks tomografisinde kaviter lezyonlar gözlenmesi üzerine Vorikanazol başlandı; tüberküloz, hastalık tutulumu ve fungal enfeksiyonlar tarafından değerlendirilmesi için bronkoskopi ve alveolar lavaj planlandı, ancak hastanın işlemi tolere edememesi nedeniyle yapılamadı. Galaktomannan pozitifliği olan hastada balgam kültüründe *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus fumigatus* üredi. HBV reaktivasyonu açısından gönderilen tetkiklerinde HBsAg:pozitif, anti-HBs:negatif, HBVDNA:526000 IU/ml ve eş zamanlı delta antijeni de saptanan hastaya Entekavir tedavisi başlandı. Servis takibinde yeni gelişimli assit gözlenen hastada mayi örneklemesi eksuda ile uyumluydu peritonit için bulgu gözlenmedi. Assit sıvısından gönderilen akım sitometrik değerlendirmede KLL ile uyumlu hücreler gözlendi; mayide tüberküloz açısından kültür üremesi negatif olup Quantiferon negatif saptandı. Abdomen ve portal doppler ultrasonunda portal basınçlar normaldi ve hepatosplenomegali mevcuttu. Endoskopik değerlendirmede pangastrit saptandı.Karaciğer biyopsisi ve periton sıvısından gönderilen sitoloji KLL/SLL tutulumu ile uyumlu geldi. PET BT görüntülemesinde intraabdominal bölgede SUVmax: 9,26 saptanan lenfadenopatiden transformasyon açısından gönderilen tru-cut biyopsisi de KLL/SLL ile uyumlu saptandı. Progresif hastalık lehine değerlendirilen hastanın pnömoni ve fungal enfeksiyonu kontrol altına alındıktan sonra assitinin de devam etmesi üzerine hastaya Venetoclax monoterapisi verildi. Azol grubuyla Bruton-Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Venetoclax tedavisinin her ikisi de tartışmalı olsa da hastada ramp up yapılarak dozu 50 mg ile sınırlandırılarak Venetoclax tedavisi verilmesi kararlaştırıldı. HBV reaktivasyon öyküsü de göz önünde bulundurularak antiCD20 monoklonal antikorlar tedaviye eklenmedi

Tartışma: Prolenfositik lösemi ve yüksek dereceli lenfoma transformasyonu olmadan assit ile komplike olan ve karaciğer tutulumu gelişen progresif KLL olgumuzun tedavi ve takibi henüz sürmekte olup karaciğer infiltrasyonu ve assit gelişimi daha ileri klinik evre ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzda da gözlendiği gibihastalık ilişkili immunsupresyon durumu sonucu gelişen enfeksiyonlar KLL hastalarında önemli bir komplikasyon ve sık görülen bir ölüm nedenidir. İlaçların immun sistem üzerindeki potansiyel etkileri, enfeksiyonun önlenmesi ve tedavi öncesinde hepatit serolojisinin değerlendirilmesi, reaktivasyon riski bulunan hastalarda antiviral profilaksinin başlanması kritik öneme sahiptir. Takibinde assit tamamen geriledi, palpabl lenf nodlarının küçüldüğü ve hastanın performans durumunun düzeldiği gözlendi. Hasta mevcut tedavisine Venetoclax 50 mg ile devam edilmektedir.

Kaynaklar

1. Jain, Nitin, William G. Wierda, and Susan O'Brien. "Chronic lymphocytic leukaemia." *The Lancet* 404.10453 (2024): 694-706.
2. Hampel, Paul J., et al. "Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and pathological findings." *American journal of hematology* 92.12 (2017): 1362-1369.
3. Yonal, Ipek, et al. "A case of chronic lymphocytic leukemia with massive ascites." *Rare tumors* 4.4 (2012): 165-168.
4. Kimchy, Alexandra V., et al. "Chronic Lymphocytic Leukemia Involving the Liver Without High-Grade Transformation." *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases* 1.7 (2022): e220409.

PP-04. PRİMER REFRAKTER İTP TANILI HASTADA ROMİPLOSTİM TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Müjde ALTINAY BOZAN[1], Berfin Seçil GÜL[1], Filiz ABATAN[1], Ebru KAVAK YAVUZ[2], Orhan AYYILDIZ[2]

[1]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,[2]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı,Diyarbakır,Türkiye

Giriş ve Amaç

Refrakter ITP (İdiyopatik Trombositopenik Purpura), standart tedavilere (özellikle kortikosteroidler ve splenektomi) yanıt vermeyen veya ilk yanıtı aldıktan sonra hastalığın tekrar nüksettiği kronik bir trombositopeni formudur. Birinci basamakta kullanılan tedavilere yanıtsız hastalarda son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları rompilostim ve eltrombopag etkinliği kanıtlanmış yeni ajanlardır.Bu olgumuzda refrakter itp tanılı genç hastada romiplostim sonrası tedavi yanıtını sunmaktayız.

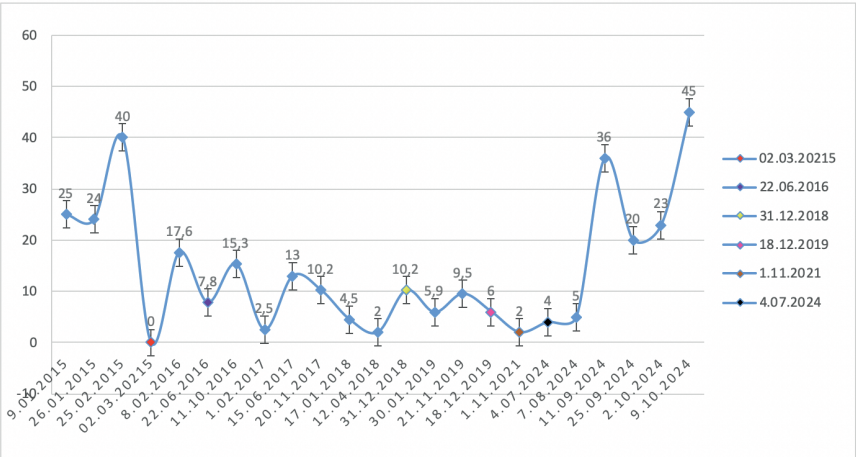
Anahtar Kelimeler: İtp,Trombosit,Romiplostim

Olgu

29 yaşında erkek hasta 2015 yılında burun kanaması nedeniyle polikliniğe başvurmuş.2013 yılından itibaren 2 yıldır Burun kanaması ve vücutta morarma şikayeti olan hasta 2 ay kadar önce baş ağrısı,halsizlik,burun kanaması olması üzerine dış merkeze başvurmuş.. Hiçbir ilaç kullanımı olmamış,herhangi bir operasyon öyküsü yok. İlk başvuru sırasında, hastanın ateşi 36.2°C ve tansiyonu 120/80 mmHg idi. Fizik muayenede splenomegali ve ekstremitelerde peteşiyal döküntüler gibi herhangi bir anormallik saptanmadı. Periferik kan yaymasında ciddi trombositopeni görüldü..

Tam kan sayımı, hemoglobin (Hb) 17,3 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC) 26700/m³ (normal diferansiyasyonla) ve trombosit (Plt) 24900/dL olarak tespit edildi. Direkt ve indirekt Coombs testleri negatifti. Enfeksiyon hastalıkları için serolojik belirteçler (toksoplazmozis, insan bağışıklık yetmezlik virüsü [HIV], hepatit A, B ve C virüsleri [HAV, HBV ve HCV] ve Epstein Barr virüsü [EBV] dahil negatifti.Brusella capture ve antinükleer antikor (ANA) negatif saptandı.. Kemik iliği biyopsisinde sellülaritesi %40 olan ki saptandı,anormal hücre görülmedi.AML ve ALL flow bakıldı normal saptandı.H.Pylori negatif saptandı.

Hasta başlangıç steroid tedavisine yanıtsız olduğu için azatiopürin ve steroid kombinasyon tedavisi kliniğimizce başlangıçta başlandı.Hastaya IVIG verildi.Azatiopürin ve steroid kombinasyon tedavisine yanıtsız olduğu için eltrombopag tedavisine geçildi, kademeli arttırılarak 1 yıl devam edildi.Yanıtsız olduğu için azatiopürin steroid eltrombopag kombinasyonu verildi.Trombositopenisi devam ettiği için 3.yılın sonunda Rituximab 4 haftalık iv tedavi verildi.4.yılın sonunda Rituximab tedavisine yanıtsız olduğu için Mikofenolat Mofetil ve eltrombopag kombinasyonu verildi.Mikofenolat Mofetile yanıtsız seyreden hastada eltrombopag ve siklosporin kombinasyonu verildi.3 yıl boyunca tarafımıza takiplere gelmeyen hasta trombositopeniyle tekrar polinkliniğimize başvurdu.Hastaya tekrar eltrombopag ve steroid tedavisi başlandı. Haziran 2024 yanıtsız olduğu içim 3 mcg/kg dan Romiplostim başlandı.Trombositopeni devam ettiği için dozu 5 mcg/kg ya çıkarıldı.Hastanın trombosit değeri Eylül 2024 te 36 bine kadar yükseldi.Son takiplerinde trombosit değeri 45 bine kadar yükseldi,Romiplostim altında takip ve tedavisine devam edilmektedir.



Tablo 1.Trombosit Sayısı İzlemi

2015-----Eltrombopag 2016----Eltrombopag+azotiopürin 2018----Rituksimab

2019----Mikofenolat Mofetil+Eltrombopag 2021----Siklosporin+Eltrombopag

2024----Romiplostim***

Sonuç

Refrakter İTP, standart tedavilere (kortikosteroidler ve splenektomi gibi) yanıt vermeyen veya bu tedavilere başta yanıt verip sonrasında trombosit sayısının tekrar düşmesiyle kendini gösteren kronik bir idiopatik trombositopenik purpura formudur. Refrakter İTP tanısı, genellikle splenektomi sonrasında en az 6 ay boyunca trombosit sayısının 30.000/μL'nin altında seyretmesi veya ciddi kanama riskinin devam etmesi durumunda konulur. Bu durumda hastalar, konvansiyonel tedavilere karşı direnç gösterir ve alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyar. Refrakter ITP tedavisinde kullanılan başlıca seçenekler;Rituksimab (Anti-CD20 Monoklonal Antikor), Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RAs) eltrombopag ve romiplostim gibi trombopoietin reseptör agonistleri, **Azatiyopürin, mikofenolat mofetil, siklosporin ve siklofosfamid gibi immunsupresif ajanlar,danazol,IVIG,plazmaferez bulunmaktadır.** Romiplostim, trombopoietin reseptörüne (c-Mpl) bağlanarak, endojen TPO'ya benzer bir şekilde trombosit üretimini artırır. Romiplostim, refrakter ITP hastalarının büyük bir kısmında trombosit sayısında güvenli ve sürdürülebilir artış sağlamıştır. Klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %70-90'ında trombosit sayısında anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Bu artış genellikle tedavi başladıktan sonraki 1-2 hafta içinde ortaya çıkar ve uzun süre devam edebilir. Romiplostim tedavisi, trombosit sayısındaki artış sayesinde spontan kanamaları azaltır. Bu, özellikle ağır trombositopeniye sahip ve kanama riski yüksek olan refrakter ITP hastalarında hayati önem taşır.Romiplostim'in genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımıyla ilişkili bazı potansiyel riskler bulunmaktadır. Özellikle **tromboz** riski romiplostim tedavisiyle ilişkilendirilen önemli bir komplikasyondur. Ayrıca, splenektomi yapılmamış hastalarda, aşırı trombosit artışı veya kemik iliği fibrozisi gibi yan etkiler de gözlemlenmiştir. Romiplostim genellikle uzun süreli tedavi gerektirebilir, çünkü tedavi kesildiğinde trombosit sayısında yeniden düşüş görülebilir. Romiplostim, splenektomiye alternatif olarak düşünülebilecek bir tedavi seçeneğidir. Splenektomi, refrakter ITP'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olsa da, bazı hastalar cerrahiye yanıt vermez veya cerrahi müdahaleden kaçınabilir. Romiplostim, splenektomi uygulanmamış hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir ve bu hastalarda cerrahiden kaçınılmasını sağlayabilir.Vakamızda da splenektomi yapılmamıştı.Sonuç olarak Romiplostim, refrakter ITP tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Trombosit üretimini artırarak kanama riskini azaltan bu ajan, özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda önemli bir seçenek sunar. Ancak, uzun süreli kullanımı ve tromboz riski gibi potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir. Ayrıca, romiplostim tedavisi gören hastaların düzenli takip edilmesi ve trombosit düzeylerinin dikkatlice izlenmesi büyük önem taşır.

Referanslar

1. Bussel, J. B., Provan, D., Shamsi, T., Cheng, G., Psaila, B., Kovaleva, L., & Szatrowski, T. P. (2009). Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, **357**(22), 2237-2247.

2. Kuter, D. J., Bussel, J. B., Lyons, R. M., Pullarkat, V., Gernsheimer, T. B., Senecal, F. M., & Basser, R. L. (2010). Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, **363**(20), 1889-1899.

3. Ghanima, W., Godeau, B., Cines, D. B., & Bussel, J. B. (2012). How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*, **120**(5), 960-969.

4. Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D., Arnold, D. M., ... & Cheng, G. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, **113**(11), 2386-2393.

5. Cooper, N., & Ghanima, W. (2019). Immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, **381**(10), 945-955.

PP-05. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA DASATİNİBE BAĞLI OLUŞAN NADİR BİR YAN ETKİ: PLEVRAL EFÜZYON

[1]Nida AKGÜL, [1]Ali DOĞAN, [1]Ramazan İPEK, [1]Cihan URAL

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş

Kronik myeloid lösemi (KML), özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedavi edilen bir hematolojik malignitedir. Dasatinib, KML tedavisinde kullanılan ikinci nesil bir TKI olup, etkili bir tedavi seçeneği sunmasına rağmen, uzun süreli kullanımında bazı ciddi yan etkiler gözlemlenmektedir. En önemli yan etkilerden biri de plevral efüzyon olup tedavinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir ve şiddeti hastaya göre değişebilir. Bu vaka sunumunda, dasatinib kullanımına bağlı olarak gelişen bilateral plevral efüzyon tanısı alan bir KML hastasının tedavi süreci ve sonuçları tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, Dasatinib, Plevral Efüzyon

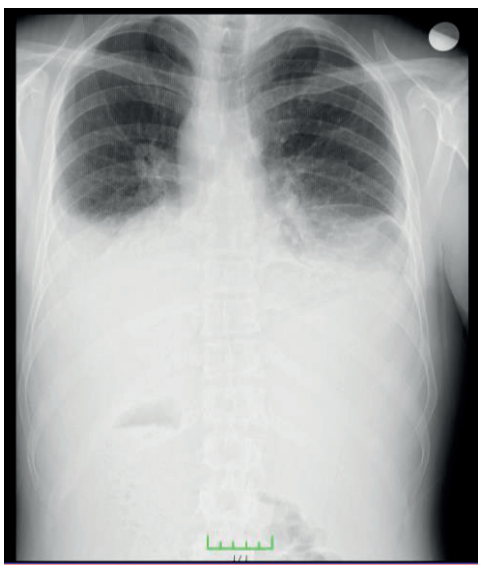
Olgu

38 yaşında KML tanılı erkek hasta 7 yıldır dasatinib kullanmaktadır. Nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kuru öksürük yakınmaları olan hasta hematoloji servisine yatırıldı. Fizik muayenede bilateral solunum seslerinde azalma ve plevral sürtünme sesi duyuldu. Çekilen toraks BT ve PA AC grafisi (Resim 1) incelemelerinde hiler bölgeye kadar uzanan bilateral plevral efüzyon saptandı. Toraks BT'de; pulmoner emboli, parankimal ve bronşial hastalıklar saptanmadı. Laboratuvarda: WBC 10140/mcl, Hb 11.4 g/dl, nötrofil 8920/mcl, lenfosit 460/mcl, CRP 216 mg/dl, kreatin 0.54 mg/dl, LDH 208 IU/L saptandı. Ekokardiyografide EF % 65 ölçüldü. CRP yüksekliği ve plevral efüzyonu olduğundan dolayı piperasilin tazobaktam ve levofloksasin başlandı. Göğüs cerrahisi bölümü tarafından plöroken önerildi ancak hasta kabul etmedi. Hastada plevral efüzyon yapacak kardiyak ve akciğer hastalıkları dışlandıktan sonra plevral efüzyonun sebebi KML için kullandığı dasatinibe bağlandı ve ilaç stoplandı. Antibiyotik tedavisine ilaveten 6 gün boyunca 3x20 mg furosemid ve 3 gün metilprednizolon 1 mg/kg eklendi. Bir hafta sonra hastanın solunum fonksiyonları belirgin olarak düzeldi, enfeksiyon parametreleri azaldı ve PA AC grafisinde (Resim 2) plevral efüzyon minimal düzeye geriledi.

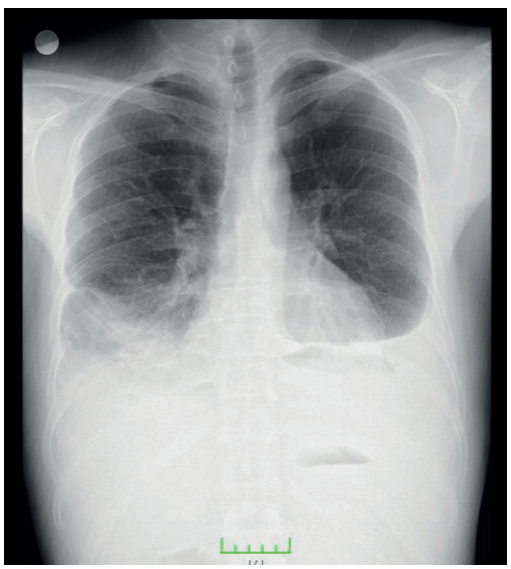
Tartışma ve Sonuç

Dasatinib kullanımına bağlı gelişen plevral efüzyon, literatürde iyi tanımlanmış bir komplikasyondur ve genellikle tedavi süresi ile ilişkilidir. Bu yan etki, özellikle plevranın vasküler permeabilitesindeki artış ve inflamatuar yanıtın aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı gibi solunumsal semptomlarla kendini gösterir. Tedavide ilacın kesilmesi, diüretik, steroid, plöroken takılması ve plörodezis önerilmektedir. Bu vakada, dasatinibin kesilmesi ile birlikte furosemid ve steroid tedavisi ile hastanın klinik iyileşme göstermesi, ilaca bağlı plevral efüzyon gelişimini doğrulamaktadır.

Dasatinib ile tedavi edilen KML hastalarında plevral efüzyon, potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olup düzenli klinik izlem gerektirmektedir. Alternatif olarak nilotinib veya bosutinib gibi diğer TKI ajanları, dasatinibe bağlı plevral efüzyon gelişen hastalarda tercih edilebilecek seçenekler arasındadır. Plevral efüzyon gelişen hastalarda erken müdahale ve alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.



Resim 1. Tanı anındaki PA AC grafisi



Resim 2. Tedavi sonrası PA AC grafisi

