



**HEMATOLOJİ**  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
DERNEĞİ

# **VII. HEMATOLOJİ** **EĞİTİM VE ARAŞTIRMA** **KONGRESİ**

**20-23 Kasım 2025**

**Limak Cyprus Deluxe Hotel Kongre Salonu**  
**Bafra - KKTC**

Değerli Katılımcılar,

2019 yılının Kasım ayında başarı ile ilkinin gerçekleştirdiğimiz “Hematoloji Eğitim ve Araştırma Kongresi” bu yıl Kasım ayında 7. 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 algoritmalarını güncel Türkiye verileriyle destekleyerek, hematoloji alanında malign ve benign tüm tedavileri kapsayacak bilimsel programımızı yine titizlikle hazırladık.

HEAD olarak bu yıl düzenleyeceğimiz VII. kongremizde yine sizlerle bilimsel bir etkinlikte yeniden bir araya gelecek olabilmenin heyecanını taşıyoruz.

20-23 Kasım 2025 tarihlerinde VII. Hematoloji Eğitim ve Araştırma Kongremizde buluşmak dileğiyle...

Derneğimiz adına camiamıza en iyi temennilerimizi sunarız.

Saygılarımızla.

**Prof. Dr. Seçkin ağırgan**  
**Kongre Başkanı**

**Prof. Dr. Mehmet Sinan Dal**  
**Kongre Sekreteri**

# VII. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

## VII. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ Limak Cyprus Deluxe Hotel Kongre Merkezi- Bafra-KKTC 20-23 Kasım 2025

|             |                                                                                                            |                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 09:00-18:00 | I.GÜN                                                                                                      | 20 Kasım 2025 Perşembe                                                 |
| 09:00-12:40 |                                                                                                            | MULTIPLE MYELOM TEDAVİSİNDE YENİ SEÇENEKLER VE YAN ETKİ YÖNETİMİ KURSU |
| 9:00-09:45  |                                                                                                            | I. OTURUM                                                              |
|             | Oturum Başkanı: Seçkin Çağırğan<br>Oturum Başkanı: Abdulkadir Baştürk                                      |                                                                        |
| 09:00-09:15 | Konuşmacı: Aydan Akdeniz                                                                                   | BCMA ve Bispesifik Ajanlar--Neden Bispesifikler                        |
| 09:15-09:30 | Konuşmacı: Sibel Kabukçu Hacıoğlu                                                                          | Elranatamab -Magnetism Çalışması                                       |
| 09:30-09:45 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
|             | Tartışmacılar: Zafer Gökgöz, Mehmet Ali Uçar, Hikmetullah Batgi, Zeynep Tuğba Karabulut, Cemaleddin Öztürk |                                                                        |
| 09:45-09:55 |                                                                                                            | Kahve Arası                                                            |
| 09:55-10:40 |                                                                                                            | II. OTURUM                                                             |
|             | Oturum Başkanı: Düzgün Özatlı<br>Oturum Başkanı: Mehmet Sinan Dal                                          |                                                                        |
| 09:55-10:10 | Konuşmacı: Sema Seçilmiş                                                                                   | ICANS, CRS yan etki yönetimi                                           |
| 10:10-10:25 | Konuşmacı: Seda Yılmaz                                                                                     | Enfeksiyonlar yan etki yönetimi                                        |
| 10:25-10:40 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
|             | Tartışmacılar: Aslı Odabaşı Giden, Hakan Akbulut, Lütfiye Seçil Deniz Balyen                               |                                                                        |
| 10:40-10:50 |                                                                                                            | Kahve Arası                                                            |
| 10:50-11:25 |                                                                                                            | III. OTURUM                                                            |
|             | Oturum Başkanı: Burhan Turgut<br>Oturum Başkanı: Cengiz Demir                                              |                                                                        |
| 10:50-11:15 | Konuşmacı: İlhami Berber                                                                                   | Tedavi Algoritmaları ve Klinik Karar Destek Sistemleri                 |
| 11:15-11:25 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
|             | Tartışmacılar: Abdullah Karakuş, Mehmet Bakırtaş, Güven Yılmaz, Gürsel Güneş, Cumali Yalçın                |                                                                        |
| 11:25-12:40 |                                                                                                            | IV. OTURUM                                                             |
|             | Oturum Başkanı: Serdal Korkmaz<br>Oturum Başkanı: Seda Yılmaz                                              |                                                                        |
| 11:25-11:40 | Konuşmacı: Ayşe Uysal                                                                                      | Vaka sunumu                                                            |
| 11:40-11:55 | Konuşmacı: Vehbi Demircan                                                                                  | Vaka sunumu                                                            |
| 11:55-12:10 | Konuşmacı: İbrahim Halil Açar                                                                              | Vaka sunumu                                                            |
| 12:10-12:25 | Konuşmacı: Hakan Akbulut                                                                                   | Vaka Sunumu                                                            |
| 12:25-12:40 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
|             | Tartışmacılar: Rafiye Çiftçiler, Zekeriya Aksöz, Derya Şahin                                               |                                                                        |
| 12:40-14:00 |                                                                                                            | Öğle Arası                                                             |
| 14:00-18:00 |                                                                                                            | HEMATOLOJİDE MOLEKÜLER TESTLERİN KLİNİK YORUMLAMASI KURSU              |
| 14:00-15:00 |                                                                                                            | I. OTURUM                                                              |
|             | Oturum Başkanı: Gökhan Ozan Çetin                                                                          |                                                                        |
| 14:00-14:45 | Konuşmacı: Özge Özalp                                                                                      | Genomik Çağda Hangi Testler? Ne Zaman?                                 |
| 14:45-15:00 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
| 15:00-15:10 |                                                                                                            | Kahve Arası                                                            |
| 15:10-16:10 |                                                                                                            | II. OTURUM                                                             |
|             | Oturum Başkanı: Haktan Barış Erdem                                                                         |                                                                        |
| 15:10-15:55 | Konuşmacı: Kanay Yazarbaş                                                                                  | Hematolojide Genetik Test Okur Yazarlığı, Nasıl Değerlendiriyoruz?     |
| 15:55-16:10 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
| 16:10-16:20 |                                                                                                            | Kahve Arası                                                            |
| 16:20-17:20 |                                                                                                            | III. OTURUM                                                            |
|             | Oturum Başkanı: Saadet Alan                                                                                |                                                                        |
| 16:20-17:05 | Konuşmacı: Banu Ince Alkan                                                                                 | Moleküler Patoloji Okur Yazarlığı                                      |
| 17:05-17:20 | Tartışma                                                                                                   |                                                                        |
| 17:20-17:30 |                                                                                                            | Kahve Arası                                                            |
| 17:30-18:00 |                                                                                                            | AKILCI İLAÇ OTURUMU                                                    |
|             | Oturum Başkanı: Dicle İskender                                                                             |                                                                        |
| 17:30-18:00 | Konuşmacı: Tahir Darçın                                                                                    |                                                                        |

# VII. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

| 08:45-18:10 |                | II.GÜN                               | 21 Kasım 2025 Cuma                                                                         |
|-------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 08:45-9:00  |                | KONGRE AÇILIŞI                       |                                                                                            |
| 08:45-09:00 | Konuşmacılar   | Seçkin Çağırğan,<br>Mehmet Sinan Dal | Açılış Konuşması<br>Açılış Konuşması                                                       |
| 09:00-10:00 |                | I. OTURUM                            |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Rıdvan Ali                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Bülent Eser                          |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Ahmet Emre Eşkezan                   |                                                                                            |
| 09:00-09:15 | Konuşmacı      | Rafiye Çiftçiler                     | Yeni Tanı KML-TKI larla Mutlu Muyuz?                                                       |
| 09:15-09:30 | Konuşmacı      | İbrahim Halil Açar                   | KML de Mutasyonlar: Neler Biliyoruz?                                                       |
| 09:30-09:45 | Konuşmacı      | Merve Kakçı                          | KML de TKI Dışı Seçenekler: Neler Verebiliyoruz?                                           |
| 09:45-10:00 |                | Tartışma                             |                                                                                            |
| 10:00-10:30 |                | Uydu 1: NOVARTİS                     |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Fevzi Altuntaş                       |                                                                                            |
|             | Konuşmacı      | Seda Yılmaz                          | KML Tedavisinde Tasigna ile Derin Sorulara Derin Yanıtlar                                  |
| 10:30-10:40 |                | Kahve Arası                          |                                                                                            |
| 10:40-11:40 |                | II. OTURUM                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Düzgün Özatlı                        |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Gürsel Güneş                         |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Ömer Ekinci                          |                                                                                            |
| 10:40-10:55 | Konuşmacı      | Gül İlhan                            | Ruxolitinib ile Mutlu muyuz?                                                               |
| 10:55-11:10 | Konuşmacı      | Osman Yokuş                          | Ruxolitinib Sonrası Yeni Ajanlar-Elimizde Var mı?                                          |
| 11:10-11:25 | Konuşmacı      | Aslı Odabaşı Giden                   | Myeloproliferatif Hastalıklarda Interferonların Rolü! Hangi Interferon?                    |
| 11:25-11:40 |                | Tartışma                             |                                                                                            |
| 11:40-11:50 |                | Kahve Arası                          |                                                                                            |
| 11:50-13:05 |                | III. OTURUM                          |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Seçkin Çağırğan                      |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Sami Kartı                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Murat Albayrak                       |                                                                                            |
| 11:50-12:05 | Konuşmacı      | Zekeriya Aksöz                       | AML de Menin İnhibitörleri-Ne dersiniz? Monoterapi? Kombinasyon?                           |
| 12:05-12:20 | Konuşmacı      | Gaye Kalacı Katayıfçı                | AML de FLT 3 İnhibitörleri / Hangi Molekül? Ne Zaman?                                      |
| 12:20-12:35 | Konuşmacı      | Zeynep Tuğba Karabulut               | AML de IDH İnhibisyonu-Kullanıyor muyuz?                                                   |
| 12:35-12:50 | Konuşmacı      | Gülden Sincan                        | AML ve MRD Güvenilir mi?                                                                   |
| 12:50-13:05 |                | Tartışma                             |                                                                                            |
| 13:05-14:05 |                | Öğle Arası                           |                                                                                            |
| 14:05-14:35 |                | Uydu 2: ASTELLAS                     |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Burhan Turgut                        |                                                                                            |
|             | Konuşmacı      | Tayfur Toptaş                        | FLT3 Mutasyonu Pozitif Akut Miyeloid Lösem Tedavisinde Xospata ile Uzun Sağkalım Yolculuğu |
| 14:35-15:35 |                | IV. OTURUM                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Cengiz Demir                         |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Güven Çetin                          |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Mustafa Karagülle                    |                                                                                            |
| 14:35-14:50 | Konuşmacı      | Jale Yıldız                          | MPN/MDS ve Anemi-Ne(ler) Yapabiliyoruz?                                                    |
| 14:50-15:05 | Konuşmacı      | Abdullah Karakuş                     | Hemofili Teorikten Pratiğe Vakalarla: Uzun Etkililerle Deneyimler                          |
| 15:05-15:20 | Konuşmacı      | Vahap Okan                           | İnhibitörlü Hemofili-Başım Dertte mi?                                                      |
| 15:20-15:35 |                | Tartışma                             |                                                                                            |
| 15:35-15:45 |                | Kahve Arası                          |                                                                                            |
| 15:45-16:45 |                | V. OTURUM                            |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Mehmet Sönmez                        |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Abdulkadir Baştürk                   |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Mustafa Köroğlu                      |                                                                                            |
| 15:45-16:00 | Konuşmacı      | Seda Yılmaz                          | ALL de Hedefe Yönelik Tedaviler                                                            |
| 16:00-16:15 | Konuşmacı      | Bahar Uncu Ulu                       | ALL de Car T Çalışmaları-Masada mıyız?                                                     |
| 16:15-16:30 | Konuşmacı      | Mustafa Merter                       | Ph + ALL TKI Dönemi-Hangi TKI? Nakil?                                                      |
| 16:30-16:45 |                | Tartışma                             |                                                                                            |
| 16:45-16:55 |                | Kahve Arası                          |                                                                                            |
| 16:55-18:10 |                | VI. OTURUM                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Emin Kaya                            |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | Hasan Kaya                           |                                                                                            |
|             | Oturum Başkanı | İlhami Kiki                          |                                                                                            |
| 16:55-17:10 | Konuşmacı      | Sinan Demircioğlu                    | İmmun Trombositopeni: TPO lar/ İşimizi Çözüyorlar mı?                                      |
| 17:10-17:25 | Konuşmacı      | Cemalettin Öztürk                    | Dirençli İmmun Trombositopeni/ Elimizde Ne(ler) Var?                                       |
| 17:25-17:40 | Konuşmacı      | Mehmet Günhan Tekin                  | AFAS/ Neler Değişti?                                                                       |
| 17:40-17:55 | Konuşmacı      | Mehmet Çetin Başkaya                 | Kanserde Ağrı/ Kesilebiliyor muyuz?                                                        |
| 17:55-18:10 |                | Tartışma                             |                                                                                            |

# VII. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

| 09:00-18:30 | III.GÜN                                                                                                                    | 22 Kasım 2025 Cumartesi                                                        |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 09:00-09:55 |                                                                                                                            | VII. OTURUM                                                                    |
|             | <p>Oturum Başkanı Gülsüm Özet</p> <p>Oturum Başkanı Simten Dağdaş</p> <p>Oturum Başkanı Tayfur Toptaş</p>                  |                                                                                |
| 09:00-09:15 | Konuşmacı Orhan Kemal Yücel                                                                                                | T Hücreli Lenfomalar: Hala Kötü mü? Tedaviler                                  |
| 09:15-09:30 | Konuşmacı Derya Şahin                                                                                                      | Foliküler Lenfoma: ADC ve Bisfesifikler/ Ne Zaman?                             |
| 09:30-09:45 | Konuşmacı Gülsüm Akgün Çağlayan                                                                                            | R/R DBBHL: Yeni ne var?                                                        |
| 09:45-09:55 | Tartışma                                                                                                                   |                                                                                |
| 09:55-10:25 | <p>Oturum Başkanı Mehmet Sinan Dal</p> <p>Konuşmacı Ant Uzun</p>                                                           | Uydu 3: PFIZER                                                                 |
|             |                                                                                                                            | Elrexfio ile R/R MM'de Hızlı, Derin ve Sürdürülebilir Yanıt                    |
| 10:25-10:35 |                                                                                                                            | Kahve Arası                                                                    |
| 10:35-11:30 |                                                                                                                            | VIII. OTURUM                                                                   |
|             | <p>Oturum Başkanı Zahir Bolaman</p> <p>Oturum Başkanı Sibel Kabukçu Hacıoğlu</p> <p>Oturum Başkanı Mustafa Yılmaz</p>      |                                                                                |
| 10:35-10:50 | Konuşmacı Güven Yılmaz                                                                                                     | Smoldering Myeloma: Daha Agresif mi Olsak?                                     |
| 10:50-11:05 | Konuşmacı Mürvet Seda Aydın                                                                                                | Multiple Myeloma İlk Sıra ve Tedavi: Klavuzlar Ne diyor? Anti CD 38 lerin Yeri |
| 11:05-11:20 | Konuşmacı Mehmet Bakırtaş                                                                                                  | Myelomda Nakil: Tamam mı Devam mı?                                             |
| 11:20-11:30 | Tartışma                                                                                                                   |                                                                                |
| 11:30-12:00 | <p>Oturum Başkanı Serdal Korkmaz</p> <p>Konuşmacı Sinem Namdaroğlu</p>                                                     | Uydu 4: ONKO KOÇSEL                                                            |
|             |                                                                                                                            | Uzun Yolculukta Güçlü Adımlar                                                  |
|             |                                                                                                                            | Multiple Myelomda Lenalidomid ile Sürekliliği Sağlamak                         |
| 12:00-12:10 |                                                                                                                            | Kahve Arası                                                                    |
| 12:10-13:05 |                                                                                                                            | IX.OTURUM                                                                      |
|             | <p>Oturum Başkanı Mesut Ayer</p> <p>Oturum Başkanı Şebnem İzmir Güner</p> <p>Oturum Başkanı Fuat Erdem</p>                 |                                                                                |
| 12:10-12:25 | Konuşmacı Hikmetullah Batgi                                                                                                | Myelomda CAR T ? Ne vaat ediyor? Güncel Çalışmalar                             |
| 12:25-12:40 | Konuşmacı Gülşah Akyol                                                                                                     | Waldenström Makroglobulinemisi: 2025 Tedavi Seçenekleri                        |
| 12:40-12:55 | Konuşmacı Didar Yanardağ                                                                                                   | Amiloidoz 2025 : Başa Çıkabiliyor muyuz?                                       |
| 12:55-13:05 | Tartışma                                                                                                                   |                                                                                |
| 13:05-14:30 |                                                                                                                            | Öğle Arası                                                                     |
| 14:30-15:30 |                                                                                                                            | X.OTURUM                                                                       |
|             | <p>Oturum Başkanı Abdullah Münici Yağcı</p> <p>Oturum Başkanı Mehmet Ali Özcan</p>                                         |                                                                                |
| 14:30-14:45 | Konuşmacı Fehmi Hindilerden                                                                                                | KLL: Tedavi Süreli mi Sürekli mi? Ne dersin?                                   |
| 14:45-15:00 | Konuşmacı Can Özlü                                                                                                         | KLL de Yeni Ajanlar Döneminde Enfeksiyon: Nasıl Yönetmeliyiz?                  |
| 15:00-15:15 | Konuşmacı Burcu Aslan Candır                                                                                               | Mantle Lenfomada Yeni Ajanlar: Neleri değiştirdi?                              |
| 15:15-15:30 | Tartışma                                                                                                                   |                                                                                |
| 15:30-16:00 | <p>Oturum Başkanı İlhami Berber</p> <p>Konuşmacı Mehmet Bakırtaş</p>                                                       | Uydu 5: ASTRAZENCA                                                             |
|             |                                                                                                                            | KLL Tedavisinde CALQUENCE ile Güçlü Başla Güçlü Kal!                           |
| 16:10-16:20 |                                                                                                                            | Kahve Arası                                                                    |
| 16:20-17:20 |                                                                                                                            | XI.OTURUM                                                                      |
|             | <p>Oturum Başkanı Şehmus Ertop</p> <p>Oturum Başkanı Handan Haydaroğlu Şahin</p> <p>Oturum Başkanı Mehmet Ali Uçar</p>     |                                                                                |
| 16:20-16:35 | Konuşmacı Servihan Ünal                                                                                                    | Aplastik Anemi: Yeni ajanlar-İmmünespresifler var mı? Tedavi 2025              |
| 16:35-16:50 | Konuşmacı Müzeyyen Aslaner                                                                                                 | PNH : Eculizumab ve Ötesi: Yeni Ajanlar                                        |
| 16:50-17:05 | Konuşmacı Emine Hidayet                                                                                                    | Telomeraz ile ilişkili İmmün Yetmezlik: Farkında mıyız?                        |
| 17:05-17:20 | Tartışma                                                                                                                   |                                                                                |
| 17:20-17:30 |                                                                                                                            | Kahve Arası                                                                    |
| 17:30-18:15 |                                                                                                                            | XII.OTURUM                                                                     |
|             | <p>Oturum Başkanı İpek Yönel Hindilerden</p> <p>Oturum Başkanı Songül Şerefhanoglu</p> <p>Oturum Başkanı Şeniz Öngören</p> |                                                                                |
| 17:30-17:45 | Konuşmacı Neslihan Kayahan                                                                                                 | Geriatrik Hematolojide Nutrisyon: Son Güncellemeler                            |
| 17:45-18:00 | Konuşmacı Filiz Yavaşoğlu                                                                                                  | Radyoterapi ve Hematoloji: Kullanım Alanları                                   |
| 18:00-18:15 | Konuşmacı Burcu Çalışkan Demirkıran                                                                                        | Hematolojide Fungal Enfeksiyonlar: Ne Yapalım? Nasıl Yönetelim ?               |

# VII. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

|             |                         |                                                |
|-------------|-------------------------|------------------------------------------------|
| 09:00-12:15 | IV.GÜN                  | 23 Kasım 2025 Pazar                            |
| 09:00-10:00 | UZMANINA DANIŞ MASALARI |                                                |
| MASA A      | Lösemi                  | Zahit Bolaman, Burhan Turgut, Mehmet Sinan Dal |
| MASA B      | Lenfoma                 | Sehmus Ertop, Düzgün Özatlı, Bahar Uncu Ulu,   |
| MASA C      | Myeloma                 | Seçkin Çağırğan, Serdal Korkmaz, Seda Yılmaz   |
| MASA D      | Hemostaz                | Cengiz Demir, Sinan Demircioğlu, İlhami Berber |
| 10:00-12:00 | SÖZEL BİLDİRİLER        |                                                |
| 10:00-11:00 | Oturum Başkanı          | Zafer Gökgöz                                   |
| 11:00-12:00 | Oturum Başkanı          | Birsen Sahip Yesir Alioğlu                     |
| 12:00-12:15 | KAPANIŞ                 |                                                |

# YÖNETİM VE KONGRE DÜZENLEME KURULU

**Kongre Başkanı: Prof. Dr. Seçkin Çağırğan**

**Kongre Sekreteri: Prof. Dr. Mehmet Sinan Dal**

- Prof. Dr. Murat Albayrak
- Prof. Dr. Fevzi Altuntaş
- Prof. Dr. Abdulkadir Baştürk
- Prof. Dr. İlhami Berber
- Prof. Dr. Güven Çetin
- Prof. Dr. Cengiz Demir
- Prof. Dr. Mehmet Ali Erkurt
- Prof. Dr. Şebnem İzmir Güner
- Prof. Dr. Sami Kartı
- Prof. Dr. Serdal Korkmaz
- Prof. Dr. Mustafa Köroğlu
- Prof. Dr. Sinem Namdaroğlu
- Prof. Dr. Düzgün Özatlı
- Prof. Dr. Gülsüm Özet
- Prof. Dr. Burhan Turgut
- Doç. Dr. Aydan Akdeniz
- Doç. Dr. Mesut Ayer
- Doç. Dr. Mehmet Bakırtaş
- Doç. D. Sinan Demircioğlu
- Doç. Dr. Ömer Ekinci
- Doç. Dr. Gürsel Güneş
- Doç. Dr. Abdullah Karakuş
- Doç. Dr. Gülden Sincan
- Doç. Dr. Mehmet Ali Uçar
- Doç. Dr. Bahar Uncu Ulu
- Doç. Dr. Didar Yanardağ
- Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

## KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Multipl Miyelomda Yeni İmmünoterapi Seçenekleri: Faz 3 Klinik Çalışmalar<br>Sibel Kabukçu Hacıoğlu .....   | 1  |
| ICANS, CRS: Yan Etki Yönetimi<br>Sema Seçilmiş .....                                                       | 4  |
| RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA UMUT: ELRANATAMAB DENEYİMİMİZ<br>İbrahim Halil Açar .....               | 6  |
| KML'DE MUTASYONLAR: NELER BİLİYORUZ?<br>İbrahim Halil Açar .....                                           | 8  |
| Ph+ ALL TKI Dönemi: Hangi TKI? Nakil?<br>Emel İşleyen .....                                                | 10 |
| MULTİPLE MYELOMA İLK SIRA TEDAVİ: KLAVUZLAR NE DİYOR?<br>ANTI-CD38'LERİN YERİ<br>Mürüvvet Seda Aydın ..... | 12 |
| Multiple Myeloma'da Nakil: Tamam mı? Devam mı?<br>Mehmet Bakırtaş .....                                    | 16 |
| APLASTİK ANEMİ YENİ AJANLAR VE İMMÜNSÜPRESİFLER VAR MI?? TEDAVİ 2025<br>Servihan Ünal .....                | 21 |
| PNH'DA Yeni Nesil Ajanlar<br>Müzeyyen Aslaner .....                                                        | 27 |
| Geriatrik Hematolojide Nutrisyon: Son Güncellemeler<br>Neslihan Kayahan Satış .....                        | 31 |
| Hematolojide Fungal Enfeksiyonlar: Ne Yapalım? Nasıl Yönetelim?<br>Burcu Çalışkan Demirkıran .....         | 34 |

## SÖZEL BİLDİRİLER 1

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Kök Hücre Mobilizasyon Başarısına Ferritin, Demir, Transferrin Saturasyonu, Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeylerinin Etkisi<br>Ali Himmet Çakmak .....           | 37 |
| Akut Promiyelositik Lösemide Klinik, Biyokimyasal ve Flow itometrik Parametrelerin Prognostik Değeri<br>Şüheda Çakmak .....                                    | 39 |
| Core Binding Faktör AML Hastalarında WTI Ekspresyon Prognostik Önemi<br>Burcu Aslan Candır .....                                                               | 41 |
| Esansiyel Trombositoz Hastalarında Klinik Özellikler, Tedavi Paternleri ve Myelofibrozis Dönüşümü: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma<br>Ahmet Mert Yanık. .... | 49 |
| Siklofosamid ile Kemomobilizasyon ve İdrarda Keton Pozitifliği: Tek Merkez Deneyimi<br>Kerim Erer .....                                                        | 57 |
| Relaps veya Refrakter FLT-3 Mutant AML Hastalarında Gilteritinib Gerçek Yaşam Verileri: Üçüncü Basamak Kanser Merkezi Tecrübesi<br>Mert Seyhan .....           | 59 |
| Nazofarenks Tutulum olan 3 Soliter Plazmositom Olgusu<br>Beytullah Altınkaynak .....                                                                           | 67 |
| Fulminan Hiperkalsemi ve Böbrek Yetersizliği: Multipl Miyelom Olgu Sunumu<br>Şeyhmus Akçay .....                                                               | 70 |
| Otolog Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda Engraftman Sendromu Gelişimini Öngörmede EASIX Skorunun Rolü<br>Esma Tatar .....                                   | 78 |
| Waldenström Makroglobulinemisi: Tek Merkez Deneyimi ve Gerçek Yaşam Bulguları<br>Sema Seçilmiş .....                                                           | 80 |

## POSTER 1

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Nadir bir mantle hücreli lenfoma olgusu: Prostatik mantle hücreli lenfoma<br>Aysu Timuroğlu .....                                                                    | 86  |
| Splenik Marjinal Zon Lenfoma ile ilişkili İzole Protrombin Zamanı Uzaması:<br>Splenektomi Sonrası Düzelen Olası Edinsel Protrombin İnhibitörü<br>Oğuz Sarıcalı ..... | 88  |
| Sistemik Lupus Eritematozus'un İlk Bulgusu Olarak Trombotik Trombositopenik<br>Purpura: Olgu Sunumu<br>Yusuf Bilen .....                                             | 90  |
| Tanı Anında İmmün Trombositopeni Eşlik Eden Smoldering Myelom: Vaka Sunumu<br>Yusuf Bilen .....                                                                      | 93  |
| Selektif IgA Eksikliği Zemininde EBV ile ilişkili Polimorfik Lenfoproliferatif Hastalık:<br>R-CHOP'a Yanıtlı Olgu<br>Mustafa Baştürk .....                           | 95  |
| Refrakter İmmün Trombositopeni Olgusunda Otolog Kök Hücre Nakli: Nadir Bir Olgu<br>Nuray Gül Açar .....                                                              | 97  |
| Akut Myeloid Lösemili Olguda Akne Tedavisinde Kullandığı İzotretinoine Bağlı<br>Gelişen Diferansiasyon Sendromu<br>Esra Güngör Albayrak .....                        | 99  |
| Nadir Bir Birliktelik: Kronik Miyeloid Lösemi ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik<br>Serhat Sayın .....                                                               | 102 |
| Kardiyak ve Renal Tutulumla Seyreden Primer AL Tip Amiloidoz: Tanıdan Tedaviye<br>Bir Olgu<br>Mahmut Erbek .....                                                     | 104 |

**POSTER 2**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TESTİKÜLER TUTULUM: NADİR BİR  
OLGU SUNUMU

Songül Beskisiz Döner ..... 106

Kardiyak ve Renal Tutulumla Seyreden Primer AL Tip Amiloidoz: Tanıdan Tedaviye  
Bir Olgu

Ali Doğan ..... 108

## **Multipl Miyelomda Yeni İmmünoterapi Seçenekleri: Faz 3 Klinik Çalışmalar**

Sibel Kabukçu Hacıoğlu

### **1. Giriş**

Multipl miyelom tedavi yaklaşımı, son yıllarda immünolojik hedeflere yönelik yeni jenerasyon tedavi ajanlarının gelişmesiyle önemli ölçüde değişmiştir. BCMA, GPRC5D ve CD38 gibi hedef yapılarına yönelik geliştirilen bispesifik antikörler, CAR-T hücreli tedaviler ve antikör-ilaç konjugatları (ADC), hem relaps/refrakter hastalıkta hem de erken basamak tedavilerde tedavi algoritmasını yeniden şekillendirmektedir. Bu dokümanda immünoterapötik ajanlara ilişkin güncel, yayımlanmış ve kongrelerde sunulmuş Faz 3 düzeyindeki klinik çalışmalar özetlenmektedir.

### **2. BCMA-Hedefli Bispesifik Antikörler**

#### **2.1 Elranatamab (MagnetisMM Çalışmaları)**

Elranatamab, BCMA'yı hedefleyen bispesifik bir antikördür ve MagnetisMM-3 çalışması ilacın klinik etkinliğini kanıtlayan temel veriyi sağlamaktadır. RRMM popülasyonunda, özellikle BCMA-naif hastalarda güçlü yanıt oranları bildirilmiştir.

MagnetisMM-3 çalışması temel sonuçları:

- ORR: %61
- $\geq$ CR: %37
- Medyan PFS: 17.2 ay
- Medyan OS: 24.6 ay

Bu güçlü yanıtlar, elranatamabın ileri evre RRMM hastalarında standart tedavi dışında etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. Programın diğer Faz 3

çalışmaları (MagnetisMM-5, -6, -7 ve -32), elranatamabın daha erken basamak tedavilerde ve farklı kombinasyon rejimlerinde rolünü değerlendirmektedir.

#### **2.2 Linvoseltamab (LINKER Çalışmaları)**

Linvoseltamab, BCMA'yı hedefleyen güçlü bir bispesifik antikördür. LINKER-MM1 Faz 1/2 çalışması, özellikle 200 mg doz seviyesinde dikkat çekici etkinlik sonuçları sağlamıştır.

LINKER-MM1 temel sonuçları:

- ORR: %71
- $\geq$ CR: %50
- 1 yıllık PFS oranı: %70
- Medyan OS: 31 ay

Ayrıca BCMA CAR-T veya bispesifik tedavi sonrası ilerleyen hastalarda bile ORR %66.7 olarak bildirilmiştir.

### **2.3 Teclistamab (MajesTEC Çalışmaları)**

Teclistamab, BCMA hedefli bir bispesifik antikör olup MajesTEC-1 çalışmasıyla yüksek yanıt oranları göstermiştir. Kombinasyon çalışmalarında (MajesTEC-2) ORR değerleri %90-95 seviyelerine ulaşmıştır. MajesTEC-3, -5 ve -7 Faz 3 çalışmaları, ilaç kombinasyonlarının daha erken basamaklara taşınması amacıyla devam etmektedir.

## **3. GPRC5D-Hedefli Bispesifik Antikorlar**

### **3.1 Talquetamab (MonumenTAL Çalışmaları)**

Talquetamab, GPRC5D'yi hedefleyen ilk bispesifik antikördür ve özellikle BCMA dirençli veya BCMA sonrası tedavi gereksinimi olan RRMM hastaları için önemli bir seçenek oluşturmaktadır. MonumenTAL-1 çalışması, ilacın hem BCMA-naif hem de BCMA sonrası tedavi alan popülasyonda etkili olduğunu ortaya koymuştur.

MonumenTAL-1 güncel veri özeti:

- ORR: %70 civarında (doz rejimlerine göre %69–75)
- ≥CR: %30–40
- Medyan PFS: 7.5–11.2 ay
- Medyan DOR: 9.5–17.5 ay

MonumenTAL-2 çalışmasında talquetamab, pomalidomid veya daratumumablenalidomid gibi ajanlarla kombine edilerek ORR'nin %85–100 seviyelerine ulaştığı bildirilmiştir. Faz 3 çalışmalar (MonumenTAL-3, -4, -5, -6) halen devam etmektedir.

## **4. Antikor-İlaç Konjugatları (ADC): Belantamab Mafodotin (DREAMM Çalışmaları)**

DREAMM çalışmaları, belantamab mafodotinin relaps/refrakter miyelomda hem monoterapi hem de kombinasyon rejimlerinde etkinliğini değerlendirmektedir. DREAMM-7 ve DREAMM-8 çalışmaları, ajanın proteazom inhibitörü veya pomalidomid tabanlı kombinasyonlarda güçlü bir klinik fayda sunduğunu göstermiştir.

DREAMM sonuçları özetle:

- DREAMM-7: BVd ile DVd karşılaştırmasında medyan PFS 36.6 vs 13.4 ay; ≥CR %35 vs %17; OS HR ~0.58.
- DREAMM-8: BPd ile PVd karşılaştırmasında medyan PFS 32.6 vs 12.5 ay; ≥CR %40 vs %16.

- DREAMM-3: Belamaf monoterapisinin PomDex'e karşı PFS üstünlüğü sağlayamadığı gösterilmiştir.

## **5. Anti-CD38 Kombinasyonları: Isatuksimab**

### **5.1 ICARIA-MM (Isa-Pd)**

ICARIA-MM Faz 3 çalışması, isatuksimab-pomalidomid-dexametazon (Isa-Pd) kombinasyonunun, pomalidomid-dexametazon rejimine kıyasla anlamlı PFS ve yanıt derinliği kazancı sağladığını göstermektedir.

Bulgular:

- ORR: %60 vs %35
- $\geq$ VGPR: %32 vs %9
- Medyan PFS: 11.5 vs 6.5 ay
- Medyan OS (güncel analiz): 24.6 vs 17.7 ay

### **5.2 IKEMA (Isa-Kd)**

IKEMA çalışması, isatuksimabın karfilzomib-dexametazon rejimine eklenmesiyle PFS'nin belirgin şekilde uzadığını göstermiştir. 35.7 aylık medyan PFS ile bu kombinasyon, RRMM tedavisinde sınıfının en güçlü sonuçlarından birine ulaşmıştır.

### **5.3 IMROZ (Isa-VRd)**

IMROZ çalışması, transplant-uygunsuz yeni tanı miyelom popülasyonunda isatuksimabın VRd rejimine eklenmesiyle CR oranlarının ve MRD-negativite oranlarının anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. 60. ayda PFS oranı Isa-VRd kolunda %63, VRd kolunda ise %45 olarak bildirilmiştir.

## **6. Sonuç**

İmmünoterapötik ajanlara ilişkin Faz 3 klinik çalışmalar, multipl miyelom tedavisinde geleneksel modaliteler dışında yeni bir standardizasyonun gelişmekte olduğunu göstermektedir. BCMA ve GPRC5D bispesifik antikorlar, ADC'ler ve anti-CD38 tabanlı kombinasyon tedavilerinin sağladığı derin ve kalıcı yanıtlar, miyelom yönetiminde özellikle relaps/refrakter başta olmak üzere tüm basamaklarda önemli bir dönüşüme işaret etmektedir. Yakın gelecekte, bu ajanların erken basamak kullanımına doğru genişlemesi beklenmektedir.

## **CRS – ICANS:**

*Dr.Sema Seçilmiş*

Cytokine Release Syndrome (CRS), immünoterapiler sonrasında aktive olan T hücreleri ve diğer immün efektör hücrelerinin aşırı sitokin salınımına bağlı olarak gelişen, ateş, hipotansiyon, hipoksi ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar ilerleyebilen suprafizyolojik bir immün yanıttır. En sık CAR-T hücre tedavileri, bispesifik antikorlar, monoklonal antikorlar ve haploidentik nakil sonrası görülür. IL-6 merkezi rol oynar; klasik sinyal yolunda sınırlı anti-inflamatuar etki görülürken, trans-sinyalizasyon yolu tüm hücrelerde güçlü pro-inflamatuar yanıt oluşturur ve CRS patofizyolojisinin temelini oluşturur.

CRS tipik olarak tedaviden 1–3 gün sonra başlar ve 7–8 gün sürer. Klinik tablo hafif grip benzeri semptomlardan, ciddi hipotansiyon, hipoksi ve kardiyak-arrest gibi hayatı tehdit eden tablolara kadar değişebilir. Laboratuvarında CRP, ferritin ve IL-6 seviyeleri belirgin artabilir. Tanı kliniklidir ve ateşli immünoterapi hastasında hipotansiyon veya hipoksi olmasa bile CRS'den şüphe edilmelidir. Ayırıcı tanıda sepsis, malignite progresyonu, kalp yetmezliği, tromboemboli ve MAS düşünülmelidir.

CRS yönetiminde amaç immünoterapinin etkinliğini azaltmadan tabloyu kontrol altına almaktır. Geniş spektrumlu antibiyotikler, sıvı desteği, oksijen, gerekirse vazopressörler, tosilizumab ve kortikosteroidler tedavinin temelidir. Şiddetli olgularda yoğun bakım gerekebilir. Persistan CRS'de IL-6 blokajı tekrarlanabilir ve refrakter olgularda anakinra gibi üçüncü basamak ajanlar kullanılabilir.

Immune Effector Cell–Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), genellikle CRS ile ilişkili olan, ancak bağımsız da gelişebilen nörotoksik bir tablodur. Ensefalopati, afazi, konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler ve nadiren serebral ödemle seyredebilir. Patofizyolojide sitokin artışıyla endotel disfonksiyonu ve kanbeyin bariyerinde bozulma rol oynar. Tanıda ICE skoru, nörogörüntüleme ve EEG yardımcıdır. Tedavide temel yaklaşım steroidlerdir; eşlik eden CRS varsa tosilizumab eklenir. Şiddetli olgular yoğun bakım desteği gerektirebilir.

Elranatamab ve teclistamab gibi yeni nesil BCMA hedefli ajanlarda CRS ve ICANS riskinin özellikle ilk dozlarda belirgin olduğu bilinmektedir. Premedikasyon (parasetamol, antihistaminik, steroid), kademeli doz artışı ve ilk dozlar sonrası 24–48 saat hastanede izlem komplikasyonları azaltmada kritiktir. Şiddetli CRS/ICANS gelişirse tedavi geçici olarak durdurulmalı; tekrarlayan veya derece 4 olaylarda kalıcı kesilmelidir.

Sonuç olarak CRS ve ICANS, imm noterapilerin sık ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden toksisiteridir. Erken tanı, hızlı müdahale, doğru derecelendirme, uygun destek tedavisi ve multidisipliner yaklaşım hastaların güvenli tedavi süreci açısından kritiktir.

# RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MYELOM'DA UMUT: ELRANATAMAB DENEYİMİMİZ

Doç. Dr. İbrahim Halil Açar  
Gaziantep Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

## Giriş

Multipl miyelom, plazma hücrelerinden kaynaklanan malign bir hematolojik hastalıktır. Tedavi sürecinde relaps ve refrakterlik sık görülür. Yeni jenerasyon tedaviler, özellikle bispesifik antikörler, dirençli olgularda umut verici sonuçlar sağlamaktadır.

## Elranatamab Etki Mekanizması

- Sınıf: BCMA × CD3 bispesifik antikör
- Etki: T hücrelerini (CD3<sup>+</sup>) miyelom hücrelerine (BCMA<sup>+</sup>) yönlendirerek sitotoksik lizis oluşturur.
- Avantaj: CAR-T'ye benzer etkinlik, ancak hazır ilaç formu ("off-the-shelf").
- Uygulama: Subkutan; haftalık veya iki haftada bir idame dozu.

MAGNETISMM-3 Faz II:

- Ortalama 5 sıra tedavi, %96 triple-refrakter
- Yanıt oranı (ORR): %61
- Tam yanıt (CR/sCR): %35
- Median PFS: ≈17 ay
- Ekstramedüller hastalıkta yanıt oranı %35–40 idi.

## Olgu 1

67 yaşında erkek hasta, Mayıs 2023'te yürüyememe nedeniyle başvurdu. Multipl miyelom tanısı konuldu (%80 plazma hücresi, R-ISS evre 3).

Tedavi süreci: VCD → VGPR → OKİT (Ekim 2023) → Lenalidomid idame → Nüks (Eylül 2024) → VRD → minimal yanıt → KRD → biyokimyasal progresyon (Nisan 2025) → Dara-Pom-Dex sonrası refrakter hastalık olunca Elranatamab başlandı.

Step-up doz (12/32/76 mg), haftalık 76 mg SC idame. Tümör yükü yüksek olduğu için CRS/ICANS profilaksisi: tocilizumab 8 mg/kg. Yan etki gelişmedi.

4. doz sonrası klinik iyileşme, 8. haftada düşük IgG düzeyi nedeniyle IVIG eklendi. 6 kür sonunda tam yanıt (CR) elde edildi.

## Olgu 2

67 yaşında erkek hasta, Kasım 2018’de IgA-Lambda tip MM tanısı aldı. VCD → minimal yanıt → VRD → VGPR → OKİT (Mayıs 2019) → Lenalidomid idamesi sırasında nüks → Nüks sonrası KRD (Ekim 2024) → AF gelişimi → Dara-VD → nöropati → Elranatamab başlandı(Temmuz 2025).

5. doz (22. gün) sonrası genel durum düzeldi, 6 kür sonunda CR elde edildi. Yüksek riskli MM’da da Elranatamab etkili bulundu (NCCN v3.2025, IMWG 2024).

## Sonuç ve Öğrenilen Dersler

İleri evre, çoklu tedavi almış relaps/refrakter MM olgularında Elranatamab ile tam yanıt sağlanabilmektedir. Elranatamab, etkili ve tolere edilebilir bir seçenektir. Bispesifik antikolar, CAR-T’ye uygun olmayan hastalarda güçlü bir alternatiftir. Gerçek yaşam verileri, bu ajanların klinik etkinliğini desteklemektedir.

## Kaynaklar

1. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2024 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. Am J Hematol. 2024;99(5):753–771.
2. NCCN Guidelines – Multiple Myeloma, Version 3.2025.

# KML'DE MUTASYONLAR: NELER BİLİYORUZ?

Doç. Dr. İbrahim Halil Açar  
Gaziantep Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

## Amaç

Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR::ABL1 füzyon geniyle karakterize, tirozin kinaz aktivasyonu sonucu gelişen bir miyeloproliferatif hastalıktır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), hastalık tedavisinde çığır açmış olsa da, zamanla gelişen BCR::ABL1 kinaz domain (KD) mutasyonları, DNA hasar onarımı kusurları ve BCR::ABL1-bağımsız mutasyonlar direnç mekanizmalarının temelini oluşturur. Bu çalışmada, KML'de saptanan başlıca mutasyonların klinik etkilerini, tanısal yaklaşımları ve tedaviye yön veren biyolojik belirteçleri özetlemeyi amaçladık.

## Yöntem

Sunum ve olgu temelli incelemede, 2019–2025 yılları arasında yayımlanan NCCN, ELN, Blood, Leukemia ve Haematologica kaynaklı literatür taraması yapılmıştır. BCR::ABL1 KD mutasyon testleri (Sanger, NGS, ddPCR) ile saptanan direnç mekanizmaları, TKİ etkinlik profilleri ve yeni tedavi seçenekleri derlenmiştir.

## Bulgular

### 1. BCR::ABL1 Kinaz Domain Mutasyonları

- En sık görülen mutasyonlar: T315I, E255K/V, Y253H, F359V, F317L.
- T315I (gatekeeper): Tüm TKİ'lere dirençli, yalnızca Ponatinib ve Asciminib etkilidir.
- P-loop mutasyonları (Y253H, E255K/V): Nilotinib dirençli, kötü prognostik.
- Catalytic loop (M351T, F359V): Kısmi direnç; progresyon riski orta.
- Mutasyon sıklığı blastik fazda %70'in üzerindedir.

### 2. Bileşik Mutasyonlar

Aynı alelde birden fazla mutasyonun (ör. T315I/E255V) bulunması TKİ direncini belirgin artırır. Bu hastalarda Ponatinib + Asciminib kombinasyonu veya Olverembatinib yeni seçeneklerdir.

### 3. BCR::ABL1-Bağımsız Mekanizmalar

- ASXL1, RUNX1, NRAS/KRAS, TP53 gibi mutasyonlar kötü prognozla ilişkilidir.
- DNA hasar onarım genlerinde (RAD51L1, FANCA, ERCC5) artış ve genomik instabilite, hastalık progresyonuna katkıda bulunur.

### 4. Tanısal Yaklaşımlar

- Sanger dizilemesi: Temel ancak duyarlılığı düşük (%15–20).

- NGS:  $\geq 1\%$  VAF düzeyinde mutasyon tespiti; compound mutasyonları gösterir.
- ddPCR: En düşük orandaki mutant klonların erken saptanmasında altın standarttır.
- Kütle spektrometrisi: BCR::ABL1 protein yapısındaki değişiklikleri fonksiyonel düzeyde gösterir.

## 5. Klinik Vaka Özeti

İmatinib altında yetersiz yanıt gösteren olguda E255K mutasyonu saptanmış, Nilotinib sonrası T315I eklenmesiyle compound mutasyon gelişmiştir. Hastalık kısa sürede blast krizine ilerlemiştir.

## Sonuç

KML’de mutasyon analizi, tedavi direncinin biyolojik temelini anlamada ve kişiselleştirilmiş tedavi seçiminde kritik öneme sahiptir. NGS tabanlı izlem düşük frekanslı mutasyonların erken saptanmasını sağlar. Ponatinib ve Asciminib, çoklu TKİ direncinde anahtar ajanlardır. ASXL1, RUNX1, TP53 gibi BCR::ABL1-bağımsız mutasyonların varlığı, allojenik nakil veya kombine tedavi stratejilerini gündeme getirir. “Direnci tanımak, direnci kırmaktır; KML’de çözüm akılcı ve genetik temelli tedavilerdedir.”

## Kaynaklar

1. Branford S, Kim DW, Soverini S, et al. Monitoring and managing chronic myeloid leukemia in the TKI era: Mutations and resistance mechanisms. *Blood*. 2019;133(20):2231–2243.
2. Cortes J, Kantarjian H, Hughes TP, et al. Next-generation sequencing in chronic myeloid leukemia: clinical relevance and implications for treatment. *Haematologica*. 2024;109(4):745–758.
3. Soverini S, De Benedittis C, Machová Poláková K, et al. BCR::ABL1 kinase domain mutations: advances in detection and clinical management. *Leukemia*. 2022;36(5):1161–1170.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Leukemia*. 2020;34(4):966–984.
5. European LeukemiaNet (ELN) Recommendations 2024. Management of chronic myeloid leukemia and use of mutation testing in resistance. *Blood*. 2024;144(7):987–1003.
6. Stetka J, Klamová H, Krejčí O, et al. DNA damage repair defects and genomic instability in TKI-resistant CML: potential therapeutic implications. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):903.
7. Langabeer SE, et al. Mass spectrometry-based detection of BCR–ABL1 mutations as a complementary proteomic approach. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(6):945–952.
8. Nicolini FE, et al. Digital droplet PCR for sensitive detection of low-frequency BCR–ABL1 mutations in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2451–2460.
9. Hughes TP, Ross DM, et al. Long-term outcomes in CML: importance of molecular response and mutation monitoring. *Leukemia*. 2022;36(12):2840–2852.
10. Pazouki A, et al. Clinical relevance of BCR–ABL1 compound mutations in the era of ponatinib and asciminib. *Leukemia Research*. 2025;140:107129.

## **Philadelphia Kromozomu Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemide Tirozin Kinaz İnhibitörleri Dönemi: Hangi TKİ? Nakil?**

Emel İşleyen

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### **Giriş ve Amaç**

Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph<sup>+</sup> ALL), erişkin ALL olgularının en sık görülen genetik alt tiplerinden biri olup uzun yıllar boyunca kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) klinik kullanıma girmesiyle sağkalım sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlanmış, son yıllarda immünoterapilerin eklenmesiyle tedavi yaklaşımları belirgin biçimde değişmiştir. Bu derlemenin amacı, Ph<sup>+</sup> ALL'de TKİ kuşakları, kemoterapisiz tedavi stratejileri, minimal rezidüel hastalık (MRD) temelli karar süreçleri ve allojenik kök hücre naklinin (AKİT) güncel rolünü klinik pratik açısından özetlemektir.

### **Yöntem**

Bu derleme, erişkin Ph<sup>+</sup> ALL'de imatinib, dasatinib ve ponatinib içeren tedavi yaklaşımlarını; kemoterapi ile veya kemoterapisiz uygulanan protokolleri ve blinatumomab ile CAR-T hücre tedavilerinin katkısını değerlendiren başlıca prospektif ve retrospektif klinik çalışmaların gözden geçirilmesine dayanmaktadır. Özellikle GIMEMA, D-ALBA ve MD Anderson gruplarının yayımladığı uzun dönem takip verileri, moleküler yanıt derinliği ve nakil gereksinimi açısından ele alınmıştır.

### **Bulgular**

Birinci ve ikinci kuşak TKİ'ların kemoterapiye eklenmesiyle tam hematolojik remisyon oranları yüksek düzeylere ulaşmış olsa da, özellikle T315I mutasyonu ile ilişkili nüksler önemli bir klinik sorun olarak devam etmiştir. Üçüncü kuşak TKİ olan ponatinib ile daha erken ve derin moleküler yanıtlar bildirilmiş, blinatumomab ile kombine edilen kemoterapisiz rejimlerde yaklaşık %80 düzeyinde uzun dönem genel sağkalım oranları elde edilmiştir. D-ALBA gibi çalışmalarda MRD-negatif hastaların önemli bir bölümünde AKİT uygulanmadan kalıcı remisyon sağlanabilmektedir. Buna karşın, kalıcı MRD pozitifliği veya ek yüksek riskli genetik özellikler varlığında nakil gereksinimi büyük ölçüde devam etmektedir.

### **Sonuç**

Ph<sup>+</sup> ALL tedavisi, TKİ ve immünoterapi temelli, MRD-yönlendirmeli bireyselleştirilmiş yaklaşımlara doğru evrilmiştir. Güncel veriler, seçilmiş hasta gruplarında kemoterapisiz ve nakilsiz uzun dönem sağkalımın mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, allojenik kök hücre naklinden tamamen vazgeçilebilecek hasta grubunun sınırları henüz net olarak tanımlanmamıştır. Güncel uluslararası kılavuzlar, genetik risk sınıflamasının yapılabildiği, minimal rezidüel hastalığın (MRD) duyarlı yöntemlerle düzenli olarak izlenebildiği ve blinatumomab gibi immünoterapilere erişimin mümkün olduğu merkezlerde, seçilmiş hastalarda nakilsiz tedavi stratejilerinin değerlendirilebileceğini önermektedir. Buna karşılık, genetik risk değerlendirmesinin ve seri MRD izleminin yapılamadığı ya da immünoterapiye erişimin kısıtlı olduğu klinik ortamlarda, tirozin kinaz

inhibitörü (TKI) temelli tedaviye allojenik kök hücre naklinin eklenmesi ve sonrasında TKI ile süresiz idame yaklaşımı halen standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

#### **Anahtar Kelimeler:**

Akut lenfoblastik lösemi; allojenik kök hücre nakli; minimal rezidüel hastalık; Philadelphia kromozomu; tirozin kinaz inhibitörleri

#### **Kaynakça**

1. **Chiaretti S, Foà R.**How I treat adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.*Blood*. 2025;145(1):11–21.
2. **Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al.**Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults.*Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(5):1049–1059.
3. **Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al.**Combination of hyper-CVAD with ponatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up.*The Lancet Oncology*. 2018;19(6):734–746.
4. **Sasaki K, Jabbour E, Ravandi F, et al.**Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.*Cancer*. 2016;122(23):3650–3656.
5. **Chiaretti S, Vitale A, Vignetti M, et al.**A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106(7):1828–1838.
6. **Jabbour E, Kantarjian H, Short NJ, et al.**Long-term results of hyper-CVAD plus ponatinib in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.*New England Journal of Medicine*. 2025;392:1015–1026.

## **MULTİPLE MYELOMA İLK SIRA TEDAVİ: KLAVUZLAR NE DİYOR? ANTİCD38'LERİN YERİ**

*Mürevvet Seda Aydın*

### **1. Epidemiyoloji ve sağkalım**

Multipl myeloma (MM), tüm kanserlerin %1-2'sini oluşturur. Bazı ülkelerde ikinci sırada olmakla beraber (ör: Kore), dünyada en sık görülen üçüncü hematolojik malignitedir (%10-15). Hastalarının üçte ikisi tanı anında 65 yaşın üzerindedir (çoğunluk 65-75 yaş).

Özellikle erkeklerde, 50 yaş üstü kişilerde ve yüksek gelirli nüfus kesiminde olmak üzere MM insidansında artış eğilimi görülmektedir. Myeloma ölüm oranındaki genel küresel düşüş eğilimi kadınlarda daha belirgindir.

Ortanca sağ kalım oranları, geçmişe göre üç kat artmıştır. SEER verilerine göre MM'li tüm hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranının 2024 yılında %61 olduğu gösterilmiştir. Ortanca sağ kalım; yaş, otolog kök hücre nakli (ASCT) uygunluğu, tümör sitogenetiği, tedavi derinliği ve yanıt süresine göre değişir. ASCT uygun hastalarda ortanca toplam sağ kalım 8 yıldan fazladır. ASCT'den 10 yıl sonra hayatta kalma oranı ise %60'tır.

MM'da görüntüleme yöntemleri; ilk tanı, tedavi sonrası ve nüks prognozunda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kemik iliği minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi kritik bir prognostik araç haline gelmiştir.

Tanı, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre konur.

### **2. Risk Sınıflaması ve tedavi hedefleri**

The International Myeloma Society (IMS) ve IMWG, yüksek riskli MM'nin konsensüs tanımını güncellemiştir. Sitogenetik analizde; (FISH) ile t(4;14), t(14;16), del17p varlığı yüksek risk göstergesidir. Dolaşan plazma hücreleri değerlendirmesinin ISS ile birleştirilmesi hastalığın evrelemesini daha da iyileştirebilir. Kantitatif immünopresipitasyon MS bakılabilir. Gen ekspresyon profili de özellikle yeni tanıda bağımsız prognostik değere sahiptir.

İndüksiyondan sonra MRD negatifliğine ulaşmak, optimum yanıt derinliği olarak düşünülebilir. MRD (Kİ) negatifliği, prognoz en güçlü belirleyicisi olup, hem yeni tanı hem de relaps/refrakter hastalarda daha iyi PFS ve OS ile ilişkilidir. MRD takibi, akım sitometrisi veya NGS ile  $\geq 10^{-5}$  duyarlılıkta yapılmalıdır. CD38 hedefli immüno-PET, biyokimyasal ilerleme gösteren ancak negatif FDG- PET-BT taraması olan hastalarda kullanılabilir. Hem PET-BT hem de DWI MRI, MRD negatifliğinin değerlendirilmesinde kemik iliği MRD'sini tamamlayıcıdır.

### **3. İlk basamak tedavi**

Yaş, performans durumu ve komorbiditeler dikkate alınarak hastalar transplant adayı veya olmayan olarak iki gruba ayrılır. Tedavinin en iyi şekilde sıralanması ve

potansiyel "kür" hastalarının bulunması önemlidir. Yalnızca tek bir birinci basamak müdahalesi çok uzun vadeli hastalık kontrolüne yol açabilir.

Yeni tanı konulan multipl miyelomun (NDMM) tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. 2025 yılı itibarıyla tedavi paradigması önemli ölçüde değişmiş, dördümlü indüksiyon rejimleri, MRD takibi ve immünoterapiler standart uygulamanın parçası haline gelmiştir. Son 20 yılda en büyük etki anti-CD38 monoklonal antikoları ile olmuştur. Onaylı MM ilaçlarının zamanında ve etkili bir şekilde dizilenmesi ile terapötik etkinlik en üst düzeye çıkarılabilir.

Daratumumab (Dara) ve isatuximab (Isa), CD38'i; elotuzumab (Elo) ise SLAMF7/CS1'i hedef alır. Dara FDA onayını PERSUES çalışması ile, Isa ise IMROZ çalışması ile almıştır. Elo yeni tanıda FDA onayı almamıştır.

#### **4. Transplant adayı hastalar**

Mevcut stratejiler risk oryante olmayacak şekilde tasarlanmıştır. Kapsamlı, riske uyarlanmış bir tedavi paradigması geliştirilmelidir. Tedaviyi hem MRD durumuna hem de başlangıç sitogenetik riskine göre değerlendirmek daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım hasta sonuçlarında iyileşme sağlar.

Üçlü tedavinin ikili tedaviye üstünlüğü uzun zamandır bilinmektedir. VRd rejimi (SWOG S0777); tedavinin yapıtaş olup ortanca PFS 41 aydır. CD38 monoklonal antikoları+VRd/KRd, transplantasyona uygun NDMM hastalarında birinci basamak tedavi olarak uygundur. NCCN Kılavuzları (1.2025)'e göre, D-VRd rejimi, nakil için uygun NDMM hastaları için 'diğer önerilen seçenek'ten, 'tek tercih edilen rejim'e güncellenmiştir. Ayrıca, Isa-VRd 'diğer önerilen seçenek' olarak eklenmiştir. Tedavide amaç, derin yanıt elde etmek ve kemik iliği içinde ve dışında MRD'yi ortadan kaldırmaktır. Yeni tanı almış MM'de MRD değerlendirmesi önerilir (6 ay içinde, 6 ila 12 ay arasında ve 12 aydan sonra). Standart yönetim şekli indüksiyon ve konsolidasyonda Dara-VRd (nakilden önce indüksiyon olarak 4 siklus ardından konsolidasyon olarak 2 siklus veya nakilden önce indüksiyon olarak 6 siklus, konsolidasyon olmadan) olarak tanımlanmıştır. ASCT öncesi indüksiyon olarak DaraVRd ve IsaVRd bugüne kadarki en iyi risk-fayda profilini sunmakta olup, EMA tarafından henüz onaylanmamış olmalarına rağmen yeni standart yönetim rejimleri olarak önerilmektedir. DaraVTd de bu durumda geçerli bir seçenektir. Yukarıdaki rejimler mevcut değilse, VRd kullanılabilir. İndüksiyon tedavisi gören hastalar için ASCT'ye devam etmek için gereken minimum yanıt düzeyi kesin olarak belirlenmemiştir. Hastalar, yanıt derinliğinden bağımsız olarak ASCT'ye yönlendirilmelidir.

#### **5. Yüksek riskli hastalar**

Yüksek riskli hastalar; tedavi direnci, minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitifliği, nüks, erken progresyon ve ölüm riski artışı ile tanımlanırlar. Bu hasta grubunda da ASCT uygunluğu değerlendirilmelidir. Isa-KRd, çeşitli yüksek riskli alt gruplarda sürdürülebilir yanıtlar sağlamıştır. Anti-CD38 bazlı dördümlü indüksiyon tedavisi ile Tandem ASCT kombinasyonu alan yüksek riskli MM hastalarında kök hücre

toplanması ideal olarak dördüncü siklustan önce planlanmalı, mobilizasyonu zayıf olan hastalarda erken pleriksofor uygulaması yapılmalıdır. Bu hasta grubunda standart yönetim indüksiyon ve konsolidasyonda mümkünse Dara-VRd ve ASCT'dir. Kardiyovasküler komorbiditesi olmayan seçilmiş hastalarda Dara-KRd düşünülebilir.

## **6. Transplant adayı olmayan hastalar**

Klinik karar alma süreçlerine rehberlik etmek üzere ikili, üçlü ve dördümlü rejimler için seçim kriterleri de dahil olmak üzere optimizasyon stratejisi geliştirilmelidir. AntiCD38 bazlı dördümlü tedavi, transplantasyona uygun olmayan NDMM hastaları için uygundur. Isa-VRd, NCCN (1.2025)'e göre kırılğan olmayan <80 yaş hastalar için Kategori 1 önerisi olan tek onaylı dördümlü rejimdir. 80 yaşın altındaki, kırılğan olmayan ve hafif böbrek yetmezliği olan (örneğin eGFR 60-89 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>) NDMM hastalarında, dördümlü tedavi tercih edilen rejimdir. Dara-Rd, NCCN (1.2025)'te transplantasyona uygun olmayan NDMM için tercih edilen başlangıç tedavi rejimlerinden biri olarak listelenmiştir. Kırılğan veya eşlik eden hastalıkları olan hastalar için üçlü veya ikili tedaviler uygun alternatifler olmaya devam etmektedir. Kırılğanlık ve renal değerlendirmeler rehberliğinde kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri, toksisiteyi en aza indirirken sonuçları en üst düzeye çıkarmak için olmazsa olmazdır. Bu durumda standart bakım tüm hastalar için hastalık ilerleyene kadar Dara-Rd'dir. 85 yaş üzerinde lenalidomid ≤15 mg ve deksametazon ≤10 mg olarak doz azaltılabilir. Dara-Vd böbrek hastalarında iyi bir seçenektir ve 1-2 kürden sonra Dara-Rd'ye geçilebilir.

IMWG kırılğanlık skoru (FS), kırılğanlık değerlendirmesinde altın standarttır. Yüksek bir FS (≥2), yalnızca klinik çalışmalarda değil, aynı zamanda gerçek dünya popülasyonlarında da zayıf tedavi toleransını, tedaviye yetersiz yanıtı ve düşük sağ kalım ve yaşam kalitesi sonuçlarını öngörebilir. DaraRd, şu anda NDMM ve ≥2 IMWG FS'li hastaların tedavisi için 'standart bakım' rejimi olarak kabul edilmektedir. Sonuçları 2024'te yayınlanan Faz III IFM2017-03 çalışması, yaşlı hastalarda ve/veya ≥2 IMWG FS'li hastalarda deksametazon koruyucu bir stratejiyi test etmiştir. DaraR, ≥2 IMWG FS'li hastalarda da önerilen bir seçenek olarak düşünülebilir.

## **7. Konsolidasyon ve idame tedavisi**

Yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda bile MRD'ye bağlı idame tedavisi süresi mümkündür. Bu hasta grubunda Dara-R idame önerilir. Özellikle MRD negatifliğine ulaşılmadığında, ASCT sonrası konsolidasyonda aynı rejimin 2 siklusu önerilir. PFS'yi uzatmak ve uzun vadeli hastalık kontrolünü iyileştirmek için nakil sonrası idame önerilir. İdame tedavisinde lenalidomid (veya yüksek riskte daratumumab + lenalidomid) PFS ve OS'yi uzatır. Özellikle hastalar standart risk grubundaysa, MRD negatif hastalarda tartışma, idamenin potansiyel olarak kesilmesine odaklanmaktadır. PERSEUS ve GRIFFIN çalışmalarında ikili idame tedavisi kullanılmıştır; ancak her iki çalışmada da idame tedavisinin süresi farklı olup,

PERSEUS idame tedavisinin kesilmesinde MRD yönlendirmeli bir yaklaşım kullanmıştır.

#### **8. Yeni tedavi yaklaşımları**

Birinci basamak CAR-T tedavisinin, yüksek riskli özelliklerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırıp kaldıramayacağını belirlemek kritik bir sorudur. Özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, birinci basamak tedavide CAR-T tedavisini değerlendirilmektedir. Yüksek riskli MM'de birinci basamak Ide-cel'in faz 1 KarMMA-4 (NCT04196491) çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Yeni tanı almış MM'de (sırasıyla nakil için uygun olmayan veya nakil için uygun olan) faz 3 CARTITUDE-5 ve CARTITUDE-6 çalışmaları devam etmektedir.

## Multiple Myeloma'da Nakil: Tamam mı? Devam mı?

Dr Mehmet Bakırtaş

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

### 1.Genel Bilgiler:

Multiple Myeloma'da (MM) her kemoterapi sırasında , 15%-35% hasta kaybedilmektedir. Genç, fit hastalarda başlangıç tedavisinde güncel hedefler ; 3 veya 4 ilaç indüksiyonunu takiben olog transplantasyonu (OKİT) ve OKİT sonrası idame tedavidir. Genel hedef: ilk yanıtın derinliğini ve süresini en üst düzeye çıkarmaktır. Dörtlü tedaviyle Transplant-Eligible yeni tanı MM (NDMM) hasta grubunda uzun vadeli hastalık kontrolü sağlamak ve daha iyi prognoz için hızlı, derin ve kalıcı yanıt elde etmek hedeflenir. İndüksiyon sonrası VGPR , transplantasyon ve konsolidasyon sonrası CR, MRD(-) , idame tedaviyle de sürdürülebilir MRD(-) arzulanmaktadır.

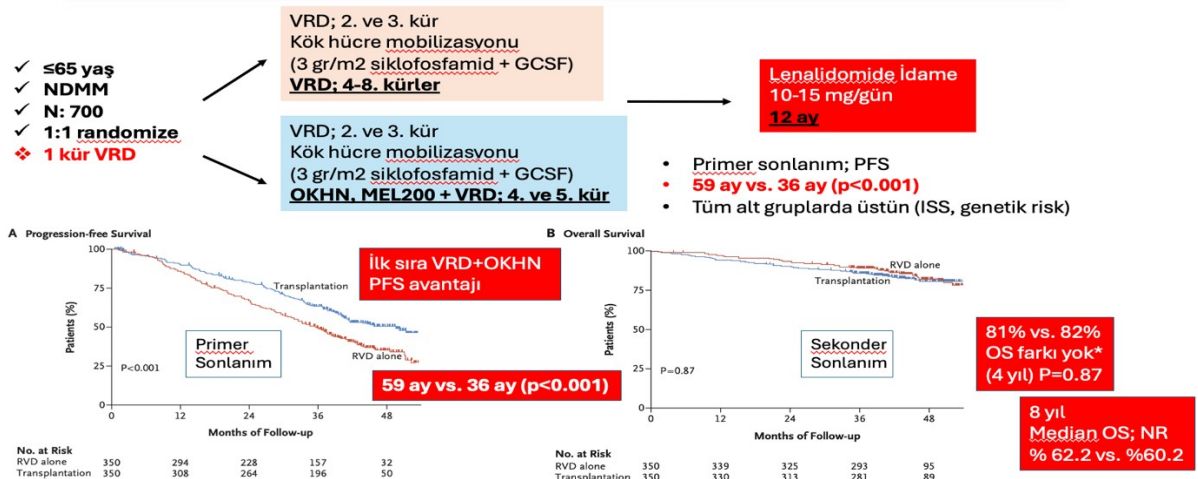
Yeni tanı MM'da olog kök hücre naklinin rolü gelişmeye devam etmektedir. Pek çok çalışma; naklin yanıtı derinleştirdiğini ve daha yüksek MRD negatifliği oranlarına ulaştırdığını göstermektedir.

Upfront OKİT te PFS faydası belirgindir ve standart tedavidir. Aşağıdaki çalışmalarda gösterilmiştir.

#### IFM/DFCI-2009 (RvD İndüksiyon)

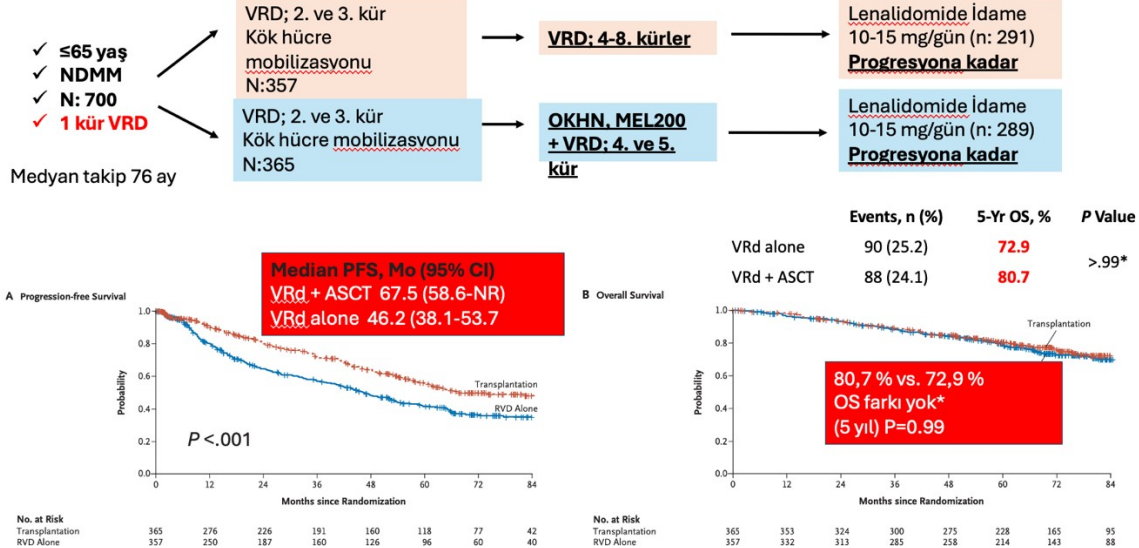
- IFM-2009 = lenalidomid idame x 1 yr
  - DFCI-2009 (DETERMINATION) = progresyona kadar lenalidomide idame
- FORTE (KRd-induction)**

### Faz III IFM 2009: VRD ± ASCT , <65 NDMM



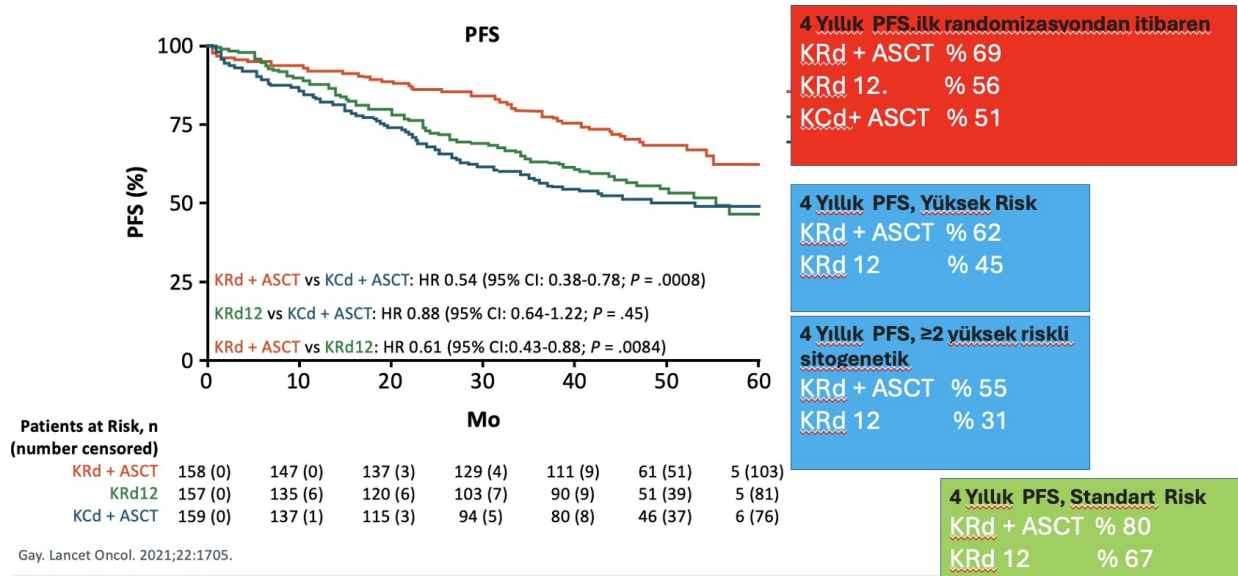
Attal, Michel et al. *The New England journal of medicine* vol. 376,14 (2017): 1311-1320.

## Faz III DETERMINATION: VRD ± ASCT, <65 NDMM



Richardson, Paul G et al. *The New England journal of medicine* vol. 387,2 (2022): 132-147.

## FORTE: KRd-ASCT vs KCd-ASCT vs KRd12



Gay. Lancet Oncol. 2021;22:1705.

Gecikmiş OKİT: İndüksiyon tedavisinden sonra, idame tedavisi altında progresyona kadar veya tolere edildiği kadar devam eder ve transplantasyon ilk nükste gerçekleştirilir. Kök hücre ilk nükse kadar depolanır. Aynı rejimle 8-12 kür devam edilir. Erken OKİT , gecikmiş OKİT ile karşılaştırıldığında daha derin yanıtlar ve daha iyi progresyonsuz sağkalım (PFS) sağlamaktadır, ancak net bir genel sağkalım (OS) avantajı göstermemektedir. Yüksek risk MM de tandem transplantasyon önerilmektedir. STAMINA ve EMN 02 çalışmalarında bu etkiler gösterilmiştir.

## STaMINA; OKHN+İDAME/VRD/OKHN

- Randomize, açık etiketli, Faz III
- Risk gruplarına göre tabakalandırma

- OKHN uygun, ≤ 70 yaş MM
- **Son 1 yılda ≥ 2 kür sistemik tedavi**
- Progresyon olmayan
- N=758

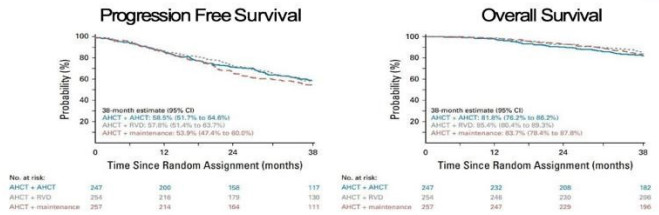
OKHN  
MEL-200

Lenalidomide idame  
Progresyona kadar

4 kür VRD

2. OKHN

Lenalidomide idame  
Progresyona kadar



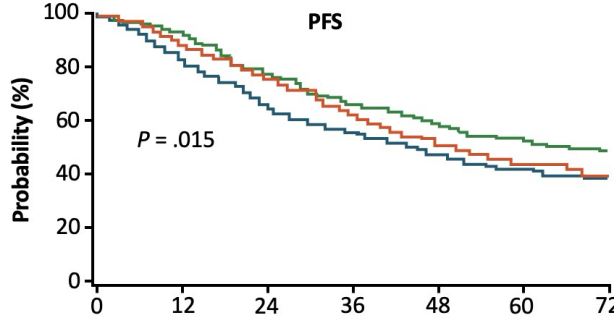
Tedavi grupları arasında PFS/OS farkı yok

Yüksek genetik risk; OKHN ; PFS avantajı

**İndüksiyonda VRD baskın**

## STaMINA Long-term Follow-up: PFS and OS by Treatment Received

- PFS yararı ASCT/ASCT cohort grubunda, high risk group ta en fazla belirgin.



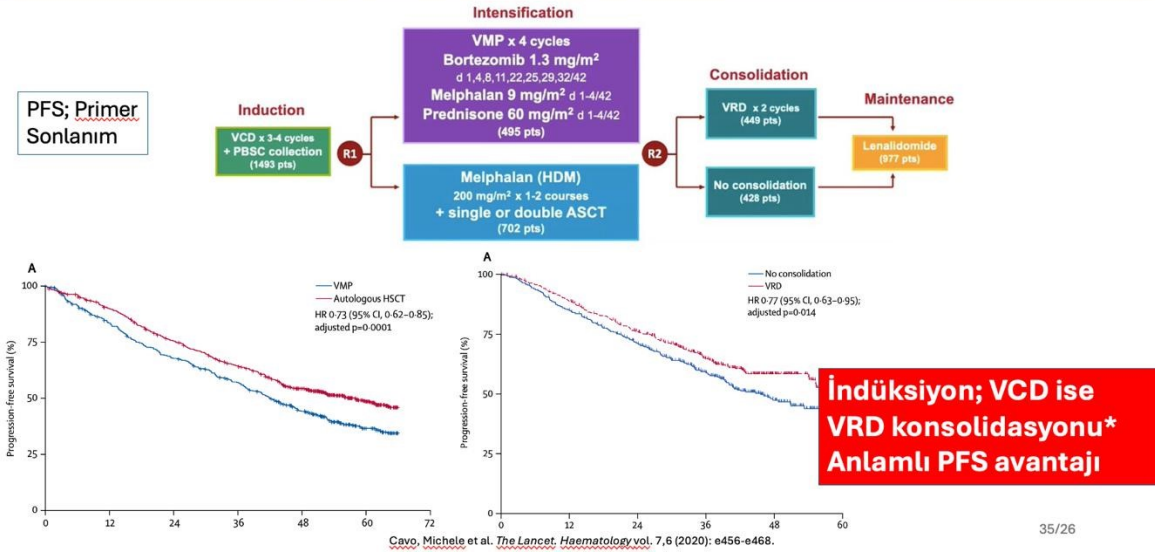
| PFS, % (Range) | ASCT/ASCT (n = 170) | ASCT/RVD (n = 222) | ASCT/Maint (n = 361) |
|----------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| 5 yrs          | 53.6 (46-61)        | 44.1 (37-50)       | 42.3 (37-47)         |
| 6 yrs          | 49.4 (41-57)        | 39.7 (33-46)       | 38.6 (33-43)         |

| 5-Yr PFS, % (Range) | ASCT/ASCT    | ASCT/RVD     | ASCT/Maint   | P Value |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| High risk           | 43.7 (33-58) | 37.3 (26-48) | 32 (24-40)   | .03     |
| Standard risk       | 58.1 (48-67) | 48.2 (40-56) | 47.7 (41-54) | .196    |

- Gruplar arasında OS farkı yok

Hari. ASCO 2020. Abstr 8506.

## EMN02/HO95 MM Trial: VMP vs Tek/Çift ASCT; VRD Kons. +/-



## 4 lü tedavilerde İndüksiyon ve Konsolidasyon

# Sonrası MRD Negatifliği

Table 4. MRD-negativity rates after induction and after consolidation with quadruplets in TE NDMM patients

|                            | Type of quadruplet | Number of patients/<br>specific population | Induction details | Postinduction<br>MRD-negativity<br>rate                                      | Number<br>of ASCTs | Consolidation<br>details | Postconsolidation/premaintena<br>MRD-negativity rate                         | Outcomes      |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| CASSIOPEIA <sup>37</sup>   | DaraVTD            | 543                                        | 4 (4-week) cycles | 35% (10 <sup>-5</sup> )                                                      | 1                  | 2 (4-week) cycle         | 64% (10 <sup>-5</sup> )                                                      | mPFS 83.7m    |
| GRIFFIN <sup>38</sup>      | DaraVRD            | 104                                        | 4 (3-week) cycles | 22% (10 <sup>-5</sup> )<br>1% (10 <sup>-6</sup> )                            | 1                  | 2 (3-week) cycle         | 50% (10 <sup>-5</sup> )<br>11% (10 <sup>-6</sup> )                           | 4-y PFS 70%   |
| PERSEUS <sup>39</sup>      | DaraVRD            | 355                                        | 4 (4-week) cycles | NA                                                                           | 1                  | 2 (4-week) cycle         | 57% (10 <sup>-5</sup> )<br>34% (10 <sup>-6</sup> )                           | 4-y PFS 84%   |
| GMMG-HD7 <sup>40</sup>     | IsaVRD             | 331                                        | 3 (6-week) cycles | 50% (10 <sup>-5</sup> )                                                      | 1                  | No consolidation         | 72% (10 <sup>-5</sup> )                                                      | NA            |
| IFM2018-01 <sup>41</sup>   | DaraVRD            | 45 (SR)                                    | 6 (3-week) cycles | 28% (10 <sup>-5</sup> )<br>6% (10 <sup>-6</sup> )                            | 1                  | 4 (4-week) cycle         | 51% (10 <sup>-5</sup> )<br>40% (10 <sup>-6</sup> )                           | 2-y PFS 93%   |
| IFM2018-04 <sup>36</sup>   | DaraKRD            | 50 (HR)                                    | 6 (4-week) cycles | 53% (10 <sup>-5</sup> ) <sup>a</sup><br>43% (10 <sup>-6</sup> ) <sup>a</sup> | 2                  | 4 (4-week) cycle         | 97% (10 <sup>-5</sup> ) <sup>a</sup><br>94% (10 <sup>-6</sup> ) <sup>a</sup> | 2.5-y PFS 80% |
| GMMG-CONCEPT <sup>35</sup> | IsaKRD             | 99 (HR)                                    | 6 (4-week) cycles | NA                                                                           | 2                  | 4 (4-week) cycle         | 68% (10 <sup>-5</sup> )                                                      | 3-y PFS 69%   |
| EMN24 IsKia <sup>42</sup>  | IsaKRD             | 151                                        | 4 (4-week) cycles | 45% (10 <sup>-5</sup> )<br>27% (10 <sup>-6</sup> )                           | 1                  | 4 (4-week) cycle         | 77% (10 <sup>-5</sup> )<br>67% (10 <sup>-6</sup> )                           | NA            |
| MASTER <sup>44</sup>       | DaraKRD            | 123                                        | 4 (4-week) cycles | 37% (10 <sup>-5</sup> )<br>23% (10 <sup>-6</sup> )                           | 1                  | MRD adapted              | NA                                                                           | NA            |
| IFM2020-02 <sup>22</sup>   | IsaKRD             | 791                                        | 6 (4-week) cycles | 63% (10 <sup>-5</sup> )<br>47% (10 <sup>-6</sup> )                           | 0, 1, or 2         | MRD adapted              | NA                                                                           | NA            |

<sup>a</sup> Exceptions to MRD reported in intention-to-treat population (per protocol).

HR, (cytogenetics) high-risk; NA, not available; SR, (cytogenetics) standard risk.

ASH Education BOOK 2024

## REFERANSLAR

1. Fonseca R et al. BMC Cancer. 2020;20:1087
2. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Multiple myeloma. v.1.2025.
3. Attal, Michel et al. The New England journal of medicine vol. 376,14 (2017): 1311-1320.
4. Richardson, Paul G et al. The New England journal of medicine vol. 387,2 (2022): 132-147
5. Hematology 2024 | ASH Education Program
6. Stadtmauer et al. JCO.2019;37:589
7. Touzeau. Blood. 2024;143;2029

## APLASTİK ANEMİ YENİ AJANLAR VE İMMÜNSÜPRESİFLER VAR MI? TEDAVİ 2025

SERVİHAN ÜNAL

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ YENİMAHALLE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Aplastik anemi (AA) nadir görülen heterojen bir hastalıktır. AA, infiltrasyon veya KI fibrozisi olmaksızın pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterize immün aracılı bir hematopoietik bozukluktur. %70-80 idiyopatiktir. Bifazik dağılım gösterir. 10-25 yaş arası ve 60 yaş üzerinde pik yapar. Doğu Asya'da daha sık görülür.

### AA tanısı koymak için en az ikisi

**gereklidir. Hb<10 g/dL trombosit sayısı**

**<50 × 10<sup>9</sup>/L nötrofil sayısı <1,5 × 10<sup>9</sup>/L**

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

•mutlak nötrofil sayısı (ANC) <500/mikroL (<0,5 X 10<sup>9</sup> /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.

### Edinsel AA De İlk Sıra Tedaviler Nelerdir?

#### 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 çalışması

- **ATG ve CSA'ya ek eltrombopag** kullanımı ile tedavi yanıtı önemli ölçüde artmakta,

- 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.

### Donör seçimi

HLA uyumlu akraba donör >HLA uyumlu akraba olmayan donör>haploidentik donör

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

### Alternatif 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. Haploidentik donörler kolayca bulunabilir donörlerdir.

- **Eşleştirilmiş Kardeş Donör (MSD) HSCT, genç hastalarda ve 40 yaş altı yetişkinlerde** şiddetli AA için tercih edilen tedavidir.
- **40 ila 50 yaş** arası hastalar için transplantasyon düşünülmeden önce komorbiditelerin dikkatli bir değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Bir IST kürüne yanıt alınamayan yetişkinlerde **akraba dışı donör HSCT** önerilir.
- **Alternatif Donör HSCT için Öneriler**
- **Haploidentik Aile Donörü Tercihi:**

Uygun bir eşleşmiş donörü olmayan hastalar için **haploidentik aile donörü HSCT, kordon kanı HSCT'**ye tercih edilir.

### Yaşlılarda Aplastik Anemi

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

## Birinci Basamak Tedavi Olarak İmmünosüpresif Tedavi (IST)

- **İmmünsüpresif tedavi (IST)**, AA'lı yaşlı hastalar için **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
- 60 yaş üstü hastalarda ATG tedavisiyle birlikte enfeksiyon, kanama ve kardiyovasküler yan etki riski artmaktadır

### Destekleyici Bakım:

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

### Gebelikte Aplastik Anemi

- Başarılı bir nakil sonrası hamilelik, AA'nın nüksetmesine yol açmaz.
- Destek tedavisi esas olup, trombosit sayısının  $20 \times 10^9/L$ '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.

### AA'de YENİ AJANLAR NELERDİR?

#### Multipl Trombopoietin Reseptör Agonistlerinin Başarısızlığından Sonra Refrakter Aplastik Aneminin Romiplostim ile Etkili Tedavisi: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

- Romiplostim, dirençli SAA'da önemli aktiviteye sahip ikinci nesil parenteral bir trombopoietin (TPO) agonistidir. [Romiplostim](#), bir TPO reseptörü (TPO-R) bağlanma alanı ve bir Fc modülü (yarı ömrü artırmak için) içeren bir peptit antikorudur.
- Romiplostim multipotent kemik iliği progenitör hücreleri ve olgunlaşan megakaryositler tarafından eksprese edilen TPO-R'ye bağlanarak hematopoezi artırır.

- Haftada 20 µg/kg başlangıç dozuna sahip yüksek doz romiplostim, IST ve çoklu oral TPO-RA'larla tedavi başarısızlığı yaşayan dirençli AA'lı hastalar için etkili, güvenli ve hızlı yanıt ile ilişkilendirilmiştir.
- Romiplostim (ROMI), dirençli aplastik anemi (AA) hastalarında umut verici sonuçlar göstermiştir; bununla birlikte, immünosüpresif tedavi (IST) ve diğer TPO-RA türleri ile tedavi başarısızlığı yaşayan dirençli AA'lı hastalarda optimal dozu belirsizliğini korumaktadır

### **Şiddetli aplastik anemisi olan yaşlı erişkinlerde immünosüpresif tedavinin avatrombopag ile kombine siklosporin ile karşılaştırılmasının etkinliği ve güvenliği: çok merkezli prospektif bir çalışma**

- **CsA + AVA** kombinasyonu, yeni SAA tanısı almış yaşlı yetişkinlerde **ATG + CsA + AVA** kombinasyonuna kıyasla daha üstün güvenlikle karşılaştırılabilir etkinlik elde etmiştir.
- Çalışma, hem **ATG + CsA + AVA** hem de **CsA + AVA** rejimlerinin, yeni SAA tanısı almış yaşlı hastalar için birinci basamak tedavi olarak güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir.
- **CsA + AVA**, ATG + CsA + AVA ile karşılaştırılabilir bir etkililik sağlamanın yanı sıra, daha iyi tolere edilebilirlik de göstermiştir.
- **CsA + AVA rejimi**, yeni SAA tanısı almış yaşlı yetişkinler için birinci basamak tedavi olarak önemli bir potansiyel göstermektedir.

### **Tedavi Görmemiş Şiddetli Aplastik Anemide İmmünsüpresif Tedavi ile Kombinasyon Halinde Avatrombopag'ın Etkinliği ve Güvenliği: Diaamond-Ava-First Çalışmasının Sonuçları**

- Avatrombopag, ikinci nesil bir TPO-RA'dır.
- Daha önce tedavi görmemiş SAA hastalarında IST'ye ek olarak Avatrombopag, 6 ayda %35 CR, %65 genel yanıt ile sonuçlanmıştır.

### **Şiddetli Aplastik Anemide Birinci Basamak İmmünsüpresif Tedaviye Eklenen Hetrombopag ve Eltrombopag'ın Karşılaştırılması**

- SAA hastalarında standart IST'ye HPAG eklenmesi, EPAG ile benzer yanıt oranları göstermiştir. HPAG, SAA hastalarının birinci basamak tedavisinde EPAG'ye bir alternatif olabilir.

**Rekombinant insan trombopoietinin siklosporin A ve hetrombopaga eklenmesi, transfüzyon bağımlı şiddetli olmayan aplastik anemide erken hematolojik yanıtı artırır: retrospektif bir çalışma**

- Transfüzyon bağımlı, şiddetli olmayan aplastik anemi (TD-NSAA), yüksek ilerleme riski ve transfüzyon komplikasyonları olan bir kemik iliği yetmezliği bozukluğudur ve hızlı etkili tedaviler gerektirmektedir.
- Rekombinant insan trombopoietini (rhTPO), oral TPO reseptör agonistlerinden (TPO-RA) farklı bir mekanizma aracılığıyla **megakaryosit proliferasyonunu uyarak hematopoietik iyileşmeyi hızlandırmada potansiyel bir sinerjistik etki** gösterir.
- Sonuç olarak, **rhTPO'nun CsA ve heterombopaga** eklenmesi, hastalarda üstün erken etkinlik göstermiş ve geleneksel rejimlerle karşılaştırılabilir bir güvenlik profiline sahip olmuştur.
- Bu bulgular, **CsA + heterombopag + rhTPO'nun**, TD-NSAA'da erken hematolojik yanıtları, platelet iyileşmesini artırmak ve transfüzyon bağımlılığını azaltmak için uygulanabilir bir tedavi stratejisi olabileceğini göstermektedir.
- Etkinliğini ve uzun vadeli güvenliğini doğrulamak için daha geniş kohortlarla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Şiddetli Aplastik Aneminin Birinci Basamak Tedavisinde İmmünsüpresif Tedaviye Hetrombopag Eklendi: Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Faz 3 Çalışması**

- SAA hastalarında birinci basamak tedavi olarak IST'ye hetrombopag eklenmesi, hematolojik yanıt oranını anlamlı derecede artırmıştır.
- Bu bulgular, HKHN için uygun olmayan SAA hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi olarak hetrombopag'ı desteklemektedir. Bu tedavi yaklaşımının uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Rekombinant İnsan Trombopoietin, Naif Şiddetli Aplastik Anemi için Birinci Basamak Tedavi Olarak Hetrombopag ile Kombine IST'ye Eklenir: Prospektif Bir Çalışmanın Erken Sonuçları**

- Daha önce yapılan birkaç çalışma, rekombinant insan trombopoietini (rhTPO) veya eltrombopag/hetrombopag ile kombine edilen IST'nin, SAA hastalarının erken hematolojik yanıtını iyileştirebileceğini göstermiştir. RhTPO ve trombopoietin reseptör agonisti (TPO-RA), trombopoietin reseptörü ile farklı bağlanma bölgelerine sahiptir ve sinerjistik bir etki göstermektedir.
- Sonuç olarak, standart IST'ye hetrombopag ile kombine rh-TPO eklenmesi, tedavi görmemiş şiddetli aplastik anemide etkili olmuş ve hematolojik yanıtın hızını ve gücünü önemli ölçüde iyileştirmiştir.

- **Ayakta tedavi gören hastalarda subkutan alemtuzumab uygulaması aplastik anemi için uygulanabilir ve güvenlidir ve yüksek yanıt oranlarıyla ilişkilidir**

- SC alemtuzumab (ALZ), immünosüpresif tedavi gerektiren AA tanısı almış hastalarda r-ATG'ye uygulanabilir, etkili ve güvenli bir alternatif gibi görünmektedir.

CD52'yi hedef alan humanize bir monoklonal antikor olan ALZ, CsA ile kombine edildiğinde, AA hastalarında yeterli genel yanıt oranı (ORR) elde edilmiştir. Bu çalışma, AA tedavisinde ALZ'nin çok merkezli, uluslararası retrospektif analizini tanımlamaktadır.

### **Kaynaklar:**

- 1.Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China
- 2.Blood Cancer Journal (2025) 15:119 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-025-01328-3>
- 3.Eur J Haematol. 2025 July;115(1):64-71. doi: 10.1111/ejh.14418. Epub 2025 30  
Mai.PMID: 40159837
- 4.Hematology2025, VOL. 30, NO. 1, 2556514<https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2556514>
- 5.National Clinical Research Center for Blood Diseases, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, Chin
- 6.Anemia Therapeutic Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, China
- Red Blood Cell Diseases Center & Regenerative Medicine Clinic, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, China
- 7.2025 February 25;9(4):906-912. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014159. PMID: 39693508; PMCID: PMC11876827.

## PNH'DA Yeni Nesil Ajanlar

*Dr. Müzeyyen Aslaner*

*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak*

PNH, nadir gözlenen klonal non malign bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. PNH patogenezinde;X kromozomunda bulunan PIG-A geninde edinilmiş somatik bir mutasyon sonucunda GPI çıkışı ile hücre yüzeyine bağlı olarak bulunan proteinlerin eksikliği rol oynamaktadır. Bu proteinlerden alternatif kompleman sisteminin düzenlenmesinde görev alan en önemli ikisi:CD55 ve CD59. PNH eritrositleri, bu proteinlerin azlığı/yokluğu nedeniyle kompleman ilişkili lizise oldukça açıktır.Kompleman düzenleyici proteinlerin bulunmaması kronik kontrolsüz kompleman aktivasyonuna neden olur.Kontrolsüz kompleman aktivasyonu hemoliz ve PNH'nin yaşamı tehdit eden sonuçlarına yol açar. Destek tedavi ile PNH hastalarının yaklaşık **%20-35'i** tanı konulduktan sonraki **5-10** yıl içinde ölmektedir. PNH için standart bakım tedavisi ülkeden ülkeye değişiklik göstermekte. Günümüzde klasik PNH'de komplemanı hedefleyen tedaviler küratif olmamasına rağmen morbidite ve sağkalımı önemli derecede iyileştirdiği için tedavide ilk basamakta yer almaktadır.Özellikle yüksek hastalık aktivitesinin varlığı derhal ve geciktirilmeden antikompleman tedavinin başlanmasını gerektirmektedir. PNH'de tek küratif tedavi HKHT'dir. Ancak transplant ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle PNH'de başlangıç tedavisi olarak kullanımı sınırlıdır (aplastik anemi, kemik iliği yetmezliği). Anti-C5 monoklonal antikoru eculizumab, PNH için onaylanan ilk hedefe yönelik tedavi hemoglobinde, yaşam kalitesinde iyileşme, transfüzyon ihtiyacında azalma, trombozda azalma, genel sağkalımda artma sağlamıştır(1,2,3).

**PNH'DE İDEAL KOMPLEMAN İNHİBİTÖRÜ NASIL OLMALIDIR?:**İdeal bir kompleman inhibitörü; tüm kan hücrelerinde kompleman aktivasyonunu kontrol edebilmeli, eritrositlerde IVH'i sadece stabil durumda değil her zaman önleyebilmeli, PNH'nin komplikasyonlarını önleyebilmelidir. Hem farmakokinetik hem de farmakodinamik olarak rezidüel IVH'nin (herhangi bir klinik sonuç olmadan) ve morbiditeyi etkileyen hemolizin alevlenmesini (BTH) önlemelidir.Kompleman inhibitörü klinik olarak anlamlı herhangi bir iatrojenik komplikasyona neden olmamalıdır. Özellikle kompleman aktivasyonunun arttığı dönemde (enfeksiyonlar, cerrahi, peri-transplant, peri-operatif dönem vb.) çalışabilmeli. Gebelikte kanıtlanmış güvenlik profiline sahip olmalıdır.Eculizumab öncesi dönemde mobilite ve mortalitenin ana nedeni olan trombozun rolü asla unutulmamalı ve yeni tedaviler trombozu (uzun vadede) önlemeye devam etmeli ve altta yatan kemik iliği yetmezliğini kötüleştirmemelidir(4,5). C5i olan eculizumabın, PNH'de kompleman aracılı intravasküler hemolizi ortadan kaldırmada oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır.Ancak C5 inhibitörleri ile tedavi edilen PNH hastalarında hematolojik yararlar heterojendir(6). Düşük Hb seviyeleri, transfüzyon gereksinimi, ekstrasvasküler hemoliz karşılanmamış ihtiyaçlar olarak devam etmektedir(6). PNH hastalarının Hb seviyelerindeki iyileşme C5i tedavisi sırasında hedeflenen düzeyde olamamaktadır.Eculizumab ile tedavi edilmelerine rağmen

hastaların yaklaşık üçte ikisi, düşük Hb seviyelerine sahip olmaya devam etmektedirler. C5i ile tedavi edilen hastaların %20-36'sında transfüzyon bağımlılığı devam etmektedir(7). Eculizumab ile tedavi edilen hastaların %25-50'sinde C3-aracılı ekstrasvasküler hemoliz gelişmektedir(6). PNH tedavisinde kullanılan FDA onaylı tedaviler(Tablo-1).

**Ravulizumab:** C5'e yüksek afiniteli bağlanma (+). C5a ve C5b oluşumunu inhibe ederek immün aktivasyonu, MAK oluşumunu ve İVH'i önler. RAV, yarı ömrünü uzatan modifikasyonlar nedeniyle ECU'dan farklıdır. Ravulizumab, eculizumab'ın complemana bağlanan ve Fc bölgesindeki 4 aminoasidin değiştirilmesi yoluyla tasarlanmıştır. Böylelikle Fc reseptör yolağı sayesinde endozomlardan kaçarak tekrar dolaşıma girerek dolaşımda daha uzun süre kalır.Ravulizumab, Eculizumaba göre yaklaşık 4 kat daha uzatılmış bir yarı ömre sahiptir(8,9).

**Pegcetacoplan:**Pegcetacoplan, kontrolsüz kompleman aktivasyonunu düzenlemek için tasarlanmış, hedefe yönelik sentetik bir C3 inhibitörüdür.Yarı ömrünü uzatmak için doğrusal bir polietilen glikol (PEG) zincirine konjuge edilmiş iki adet 15 amino asitlik siklik sentetik peptitten oluşur(10,11,12).FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. FDA: Pegcetacoplan erişkin PNH hastalarında endikedir. (Empaveli)<sup>1</sup> EMA: En az 3 aylık C5i tedavisine rağmen anemisi devam eden erişkin hastalarda endikedir.(Aspaveli)<sup>2</sup> (Mart'24 tarihinde 1.basamak)Pegcetacoplan Türkiye'de ruhsatlı değildir.Önerilen doz: 1,080 mg, haftada 2 kez SC ev infüzyonu (İnfüzyon pompası ile). Pegcetacoplan Kompleman sisteminin 2 temel bileşeni olan C3 ve C3b'ye bağlanarak C3'ün parçalanmasını engeller, böylelikle C3 aktivasyonuna bağlı oluşan diğer aktif kompleman bileşenlerinin oluşması engellenir. **Iptacopan:**Küçük bir moleküldür ve Faktör B'ye reversible olarak bağlanarak etkinlik gösterir. Iptacopan, Faktör B'ye seçici olarak bağlanır, böylelikle alternatif yolağın başlatıcısı olan Faktör B'yi inhibe ederek yolağın aktifleşmesini engeller. Hem intravasküler hem de C3'ün aracılık ettiği ekstrasvasküler hemoliz etkin bir şekilde inhibe edilebilir. Iptacopan oral yolla uygulanır.Çalışmaların çoğunda günde 2 kez 200 mg.ılık standart dozlar kullanılmıştır.

**Crovalimab:**SC. uygulanan uzun etkili C5i.**COMMODORE faz 3 çalışmaları** İlk kez kompleman inhibitörleri alan ve eculizumab tedavisinden geçiş yapan hastalarda Eculizumab ile eşdeğer yanıtlar sağladığı(+) .Hastalarda hemoliz, transfüzyondan kaçınma ve hemoglobin stabilizasyonunda eşdeğer sonuçlar (+).Eculizumab ile aynı güvenlik profiline sahip olduğu(+) Aylık sc uygulama özellikleri, sık hastane ziyaretleri gerektirmemesi hastaların tercihinde önemli bir seçenek(+)..Crovalimab, diğer terminal kompleman inhibitörleriyle aynı sınırlamaya sahiptir ( C3 aracılı EVH vb.....)

**Danicopan:**Oral alınan alternatif yolda rol oynayan Faktör D inhibitörü .**Faz 3 ALPHA**  
→ Anemisi olan PNH hastaları için C5i tedavisine eklenmesi ile değerlendirildi.Kombine tedavi, ek güvenlik sorunları yaratmadan Hgb seviyelerinde önemli iyileşmelere ve transfüzyon gereksinimlerinde azalmaya yol açtı.Danicopan, hem İVH hem de EVH hedef aldığı için etkili bir ikili inhibisyon tedavisi olarak işlev görür.Danicopan'ın günde üç kez oral doz gereksinimi, IV C5i tedavisi ile uygulaması,

tek ajanlı tedavi seçeneklerine kıyasla sınırlamalar oluşturur. Bu ikili tedavi önemli ölçüde yüksek bir maliyete sahiptir

**Sonuç olarak;** Günümüzde PNH, kişiselleştirilmiş tedavi gerektiren bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. C5 inhibitörleri (eculizumab ve ravulizumab) hastalığın doğal seyrini değiştirerek PNH hastalarına normale yakın bir yaşam beklentisi sunmuştur. Kronik hemoliz, ani hemoliz ve EVH organ hasarına yol açarak yaşam kalitesini bozan önemli sorun olmaya devam etmekte. Bu da yeni tedavilerin geliştirilmesine duyulan ihtiyacın temelini oluşturmuştur. Proksimal kompleman inhibitörlerinin geliştirilmesi, PNH'nin terapötik manzarasını tamamen değiştirerek hem IVH'yi hem de EVH'yi sınırlandırmakta ve özellikle hemoglobini iyileştirmede C5 inhibitörlerine göre üstün etkinlik göstermektedir. Kombinasyon tedavileri de umut vericidir. Ancak yeni ajanların maliyeti PNH hastalarının başarılı tedavisinin önünde engel oluşturmaktadır. Bu nedenle dünya çapında etkili tedavilerin geniş çapta kullanılması için makul fiyatlandırma yapılması gerekmektedir.

**Tablo-1:PNH tedavisinde FDA onaylı tedaviler<sup>1</sup>**

| Drug                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Trial(s)                 | FDA Approval | Trial Endpoints                                                                       | Etkin Madde                               | İlaç adı                                    | Firma                     | Etki mekanizması                                       | Uygulama Yolu                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Eculizumab (Soliris®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TRIUMPH<br>SHEPHERD      | 2007         | Stable Hb, ↓ LDH, transfusion avoidance <sup>3</sup>                                  | Eculizumab                                | Soliris                                     | Alexion                   | C5 inhibitörü (C5i)                                    | IV - 2 haftada 1                   |
| Eculizumab-aeeb (Bkemy®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Biosimilar               | 2024         | Equivalence to Soliris® in ↑Hb, LDH reduction, and transfusion avoidance <sup>5</sup> | Ravulizumab                               | Ultomiris                                   | Alexion                   | C5 inhibitörü (C5i) (Uzun etkili)                      | IV - 8 haftada 1                   |
| Eculizumab-aagh (Epysqli®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Biosimilar               | 2025         | Equivalence to Soliris® in ↑Hb, LDH reduction, and transfusion avoidance <sup>5</sup> | Pegcetacoplan                             | Empaveli (A.B.D.)<br>Aspaveli (A.B.D. dışı) | Apellis<br>SOBI           | C3 inhibitörü (C3i)                                    | SC - Haftada 2                     |
| Ravulizumab (Ultomiris®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | PNH 301<br>PNH 302       | 2018         | Non-inferiority to eculizumab <sup>6</sup>                                            | Iptacopan                                 | Fabhalta                                    | Novartis                  | Faktör B inhibitörü                                    | Oral, 200 mg 2x1 / gün             |
| Crovalimab (Piasky®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Commodore 1,2,3          | 2024         | Non-inferiority to eculizumab <sup>7</sup>                                            | Danicopan                                 | Voydeya                                     | Astra-Zeneca<br>/ Alexion | Faktör D inhibitörü                                    | Oral                               |
| Pegcetacoplan (Empaveli®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PEGASUS PRINCE           | 2021         | Superior Hb improvement vs eculizumab <sup>8</sup>                                    | Vemircopan                                | Klinik çalışma aşamasında                   | Alexion                   | Faktör D inhibitörü                                    | Oral, 120 – 180 mg 2x1/gün         |
| Iptacopan (Fabhalta®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | APPLY-PNH<br>APPOINT-PNH | 2023         | ↑ Hb, ↓ transfusion need <sup>9</sup>                                                 | Crovalimab                                | Klinik çalışma aşamasında                   | Roche                     | Anti C5 antikor                                        | Yükleme dozu: IV<br>İdame dozu: SC |
| Danicopan (Voydeya®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ALPHA                    | 2024         | Hb improvement with eculizumab or ravulizumab <sup>10</sup>                           | Cemdisiran +<br>Pozelimab<br>kombinasyonu | Klinik çalışma aşamasında                   | Alynham<br>Regeneron      | Cemdisiran: C5 mRNA inh<br>Pozelimab: IgG4 Ab, C5 inh. | SC<br>IV                           |
| <b>Notes:</b> The table summarizes FDA-approved medications for PNH (and other complement-mediated disorders). Annual cost of each drug refers to average wholesale price for the first year of therapy in US dollars at the time of approval. ↑, increase/improvement; ↓, decrease/reduction.<br><b>Abbreviations:</b> ALT, alanine transaminase; BID, twice daily; CM-HUS, complement-mediated hemolytic and thrombotic thrombocytopenic purpura; LDH, lactate dehydrogenase; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder. |                          |              |                                                                                       | Eculizumab (Bio-similar)                  | Elzaria                                     | Generium (Rusya)          | C5 inhibitörü                                          | IV                                 |

1. www.clinicalresearch.org.tr

## Kaynaklar:

- 1.Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. J Blood Med. 2023;14:613-628
- 2.Garred P, Tenner AJ, Mollnes TE. Therapeutic Targeting of the Complement System: From Rare Diseases to Pandemics. Pharmacol Rev. 2021 Apr;73(2):792-827
- 3.Patriquin CJ, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019;102(1):36–52.
- 4.Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going. Am J Hematol. 2023 May;98 Suppl 4:S33-S43.

5. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020; 26(12-b Suppl): S14-s20.
6. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157.
7. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol* 2022;101(2):251263.
8. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One* 2018;13(4): e0195909.
9. Lee J-W, Bachman ES, Aguzzi R, et al. Immediate, Complete, and Sustained Inhibition of C5 with ALXN1210 Reduces Complement-Mediated Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Interim Analysis of a Dose-Escalation Study. *Blood* 2016;128(22): 2428-2428.
10. Swierczewska M, Lee KC & Lee S. What is the future of PEGylated therapies? *Exp Opin Emerg Drugs* 2015;20:531-6.
11. EMPAVELI (pegcetacoplan) US Prescribing Information. 2021. Retrieved June 2021 from: [https://pi.apellis.com/files/PI\\_Empaveli.pdf](https://pi.apellis.com/files/PI_Empaveli.pdf).
12. Aspaveli (pegcetacoplan) EMA Summary of Product Characteristics. 2021. Retrieved January 2022 from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-productinformation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-productinformation_en.pdf).
13. Brodsky RA. Factor B inhibition for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet Haematol* 2021;8:e309-10.
14. Risitano AM, Röth A, Soret J et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e344-54.
15. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*.
16. Tamdin T, Rodgers GM. Advances in Complement Inhibition Therapies for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Autoimmune Hemolytic Disorders. *J Blood Med*. 2025;16:559-572
17. Türk Hematoloji Derneği, Nadir Hematolojik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Klavuzu. Sürüm 1.2-Nisan 2023

## Geriatrik Hematolojide Nütrisyon: Son Güncellemeler

*Doç. Dr. Neslihan KAYAHAN SATIŞ*

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

Geriatrik hematoloji pratiğinde malnütrisyon, hem sık görülen hem de çoğu zaman yeterince fark edilmeyen, sağkalımı ve tedavi yanıtını doğrudan etkileyen temel bir klinik sorundur. Hastane ve uzun dönem bakım verileri, yaşlı bireylerde malnütrisyon ya da malnütrisyon riskinin olguların üçte birinden fazlasında, hematolojik malignitesi olanlarda ise daha da yüksek oranlarda bulunduğunu göstermektedir. İleri yaşta kanser insidansının artması, hematolojik malignitelerin önemli bir bölümünün 65 yaş ve üzerinde görülmesine yol açmakta ve bu grubu hem kanser hem de kansere bağlı malnütrisyon açısından en kırılgan popülasyon haline getirmektedir. İstem dışı kilo kaybı, azalmış besin alımı ve biyokimyasal bozukluklarla seyreden malnütrisyon; morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve sağlık harcamalarında anlamlı artışla ilişkilidir. Buna karşın yoğun tedavi süreçleri, zaman kısıtlılıkları, sistematik tarama eksikliği ve multidisipliner yaklaşımın yetersizliği, geriatrik hematoloji hastalarında nütrisyonel sorunların sıklıkla geç tanınmasına yol açmaktadır. Bu nedenle nütrisyonel değerlendirmenin, tanı anından itibaren standart onkohematolojik yaklaşımın ayrılmaz bir bileşeni olarak yapılandırılması, modern geriatrik bakım modellerinin temel hedefi olarak görülmelidir.

Yaşlı hematoloji hastasında malnütrisyon çoğunlukla azalmış besin alımı, artmış metabolik gereksinim, inflamasyon ve eşlik eden somatik, bilişsel ve sosyal sorunların etkileşimi ile ortaya çıkan çok faktörlü bir geriatrik sendromdur. Kanser kaşeksi; iştahsızlık, hipermetabolizma, kas proteolizinde artış ve anabolik yanıtta bozulma ile karakterize, çoğu zaman klasik nütrisyonel destekle tamamen geri döndürülemeyen kompleks bir klinik tablodur. Yaşlanmaya eşlik eden oksidatif stres, epigenetik değişiklikler, telomer kısalması, düşük düzeyli kronik inflamasyon ve “anabolik rezistans” gibi biyolojik süreçler, hematolojik maligniteli yaşlı hastalarda kaşeksi ve malnütrisyonu derinleştiren zemin oluşturmaktadır. Sarkopeni ise iskelet kısı kütlesi ve fonksiyonunda ilerleyici azalma ile tanımlanan ve olumsuz klinik sonuç olasılığını artıran, kaşeksi ile çeşitli noktalarda örtüşse de kendine özgü tanı ve tedavi yaklaşımları gerektiren ayrı bir antite olarak öne çıkmaktadır. Hematolojik malignitelerde sarkopeni prevalansının ileri yaşta %30–50’ye ulaştığı, multipl miyelom, lenfoma ve akut lösemi gibi hastalıklarda hem genel hem de progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Kas kütlesi ve gücündeki kayıplar; tedavi toksisitesinde artış, doz yoğunluğunun sürdürülememesi, enfeksiyon ve komplikasyon riskinde yükselme ve sonuçta bağımlılık ile yaşam kalitesinde belirgin bozulma ile ilişkilidir.

Geriatrik hematoloji hastalarında nütrisyonel değerlendirme, tarama, tanı ve prognostik sınıflama aşamalarını içeren sistematik bir süreç olarak kurgulanmalıdır. Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA), Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) ve Malnütrisyon Evrensel Tarama Testi (MUST) gibi valide tarama araçlarının kullanımı,

malnütrisyon riskini erken dönemde tanımlamaya ve yüksek riskli hastaları hedeflemeye olanak sağlamaktadır. GLIM konsensusu, erişkinlerde malnütrisyon tanısı için kilo kaybı, düşük vücut kütle indeksi ve kas kütlesi kaybı gibi fenotipik ölçütleri; inflamasyon veya artmış hastalık yükü gibi etyolojik ölçütlerle birlikte kullanan iki basamaklı bir yaklaşım önermekte ve malnütrisyon şiddetinin fenotipik kriterlere göre derecelendirilmesini ön plana çıkarmaktadır. Hematolojik maligniteli yaşlı hastalarda CONUT skoru ve Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi gibi basit biyokimyasal ve antropometrik parametrelere dayalı indekslerin yüksek değerleri, genel ve progresyonsuz sağkalımın kısaldığı daha kötü bir prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu indeksler, performans durumu, komorbidite yükü ve hastalık evresi gibi klasik prognostik faktörlerden bağımsız ek risk bilgisi sağlayarak tedavi karar süreçlerinde nütrisyonel tabakalamanın önemini ortaya koymaktadır. Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile nütrisyonel parametrelerin bütüncül biçimde ele alınması, frailty düzeyinin belirlenmesi, tedavi hedeflerinin hastayla birlikte tanımlanması ve kişiselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Nütrisyonel tedavi planlanırken ilk adım, ayrıntılı bir beslenme öyküsü ve tercihen en az 3–7 günü kapsayan bir beslenme günlüğü kullanılarak mevcut enerji ve protein alımının nicel olarak ortaya konmasıdır. Hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, kas kütlesi, komorbiditeleri, mobilite durumu ve hastalık aktivitesi dikkate alınarak bazal enerji gereksinimi hesaplanmalı, ardından stres ve aktivite katsayıları eklenerek bireyselleştirilmiş hedef gereksinim belirlenmelidir. ESPEN önerilerine paralel olarak çoğu yaşlı hastada 27–30 kcal/kg/gün enerji ve en az 1,0–1,2 (gerektiğinde 1,5) g/kg/gün protein hedefleri kaba bir başlangıç noktası olarak kullanılabilir; ancak bu değerler klinik yanıt, tolere edilebilirlik ve laboratuvar parametrelerine göre dinamik biçimde güncellenmelidir. Diyetin yoğunlaştırılması, enerji ve protein içeriği zenginleştirilmiş ev içi beslenme yaklaşımları ve gerekli olgularda oral nütrisyon destek ürünlerinin eklenmesiyle tespit edilen açığın kademeli olarak kapatılması hedeflenmelidir. Düzenli aralıklarla kilo, vücut kompozisyonu, biyokimyasal göstergeler ve beslenme günlüğü yeniden değerlendirilerek, diyetisyen ile geriatri–hematoloji ekibinin yakın iş birliği içinde tedavi planını optimize etmesi, nütrisyonel tedavinin etkinliği açısından kritik önemdedir.

Egzersiz temelli müdahaleler, geriatrik hematoloji hastalarında nütrisyonel tedaviyi tamamlayan ve fonksiyonel kapasiteyi korumaya yönelik temel bir bileşen olarak kabul edilmelidir. Özellikle direnç egzersizi, denge çalışmaları ve hafif-orta düzey aerobik aktiviteleri içeren çok bileşenli programların, uygun nütrisyonel destekle birlikte uygulandığında kas gücü, yürüme hızı, yaşam kalitesi ve tedaviye uyumu anlamlı ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Kanada ve diğer ülkelerin yaşlı erişkin fiziksel aktivite rehberleri, haftada en az 150 dakika orta-şiddetli aerobik aktiviteye ek olarak haftada en az iki gün kas güçlendirme ve denge egzersizlerini önermekte, bu öneriler sarkopeni ile yaşayan popülasyon için de geçerli kabul edilmektedir. Sarkopenili yaşlı bireyleri içeren randomize kontrollü çalışmalara ait meta-analizler, yalnızca egzersiz programlarının bile kas kuvveti ve fiziksel performansta belirgin iyileşme sağladığını,

egzersize eklenen nütrisyonel müdahalelerin fonksiyon açısından ek yarar sağladığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, hematolojik maligniteli yaşı hastalarda da tedavi planına, tolere edilebildiği ölçüde, yapılandırılmış fiziksel aktivite reçetelerinin entegre edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla nütrisyonel destek ve egzersiz, klinik olarak kırılğan, sarkopenik ve ka ektik yaşı hematoloji hastaları için birbirini tamamlayan iki temel terapötik araç olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak geriatrik hematolojide malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeninin erken tanınması ve kanıta dayalı nütrisyonel bakım algoritmalarının uygulanması, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tanı anından itibaren en geç ilk sekiz hafta içinde başlatılan, tarama–tanı–müdahale basamaklarını içeren, nütrisyonel destek ve egzersiz temelli müdahaleleri kapsayan multidisipliner bir yaklaşım, kas kaybını sınırlayarak fonksiyonel rezervi korumaya ve tedavi toleransını artırmaya yardımcı olacaktır. Geriatrik bakım açısından, hematolog, geriatrist, diyetisyen, fizyoterapist ve hemşireyi aynı çizgide buluşturan bu bütüncül modelle birleştirilmesi, yaşlı hematoloji hastalarında sağkalım, yaşam kalitesi ve bağımsızlık düzeyi üzerinde anlamlı kazanımlar elde edilmesini mümkün kılmaktadır.

## Kaynaklar

1. McWhirter, J. P., et al. (1994). Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ*, 308, 945–948.
2. Correia, M. I., et al. (2003). The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*, 22(3), 235–239.
3. Cederholm, T., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*, 38(1), 1–9.
4. Jensen, G. L., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(1), 32–40.
5. Fearon, K., et al. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncology*, 12(5), 489–495.
6. Baracos, V. E., et al. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 17105.
7. López-Otín, C., et al. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
8. Cevenini, E., et al. (2013). Inflamm-ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(1), 14–20.
9. Giordano, G., et al. (2025). Nutritional challenges in older cancer patients: A narrative review of assessment tools and management strategies. *Nutrients*, 17(18), 2928.
10. Watanabe, H., et al. (2023). The latest treatments for cancer cachexia: An overview. *Anticancer Research*, 43(2), 511–521.
11. Hiltgen, S. P., et al. (2025). Implementing comprehensive geriatric assessment in an academic hematologic outpatient setting: Experiences from medical doctors and patients. *Frontiers in Oncology*, 15, 1570889.
12. Williams, G. R., et al. (2021). Sarcopenia in the older adult with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(19), 2068–2078.
13. Colloca, G. F., et al. (2023). Sarcopenia diagnosis and management in hematological malignancies and differences with cachexia and frailty. *Cancers*, 15(18), 4600.
14. Bauer, J., et al. (2013). Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 542–559.
15. McKendry, J., et al. (2020). Nutritional supplements to support resistance exercise in countering the sarcopenia of aging. *Nutrients*, 12(7), 2057.

## Hematolojide Fungal Enfeksiyonlar: Ne Yapalım? Nasıl Yönetelim?

Burcu Çalışkan Demirkıran

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), hematolojik malignite hastaları ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Son yıllarda değişen konak faktörleri, yeni immünomodülatör tedaviler, yaygın azol kullanımı ve COVID-19 pandemisi hem küf hem maya enfeksiyonlarının epidemiolojisini anlamlı biçimde etkilemiştir.

Güncel kılavuzlar (EORTC/MSGERC 2020, ECMM–ISHAM–ASM 2025, ESCMID

2018, IDSA 2016) ve hematolojik hasta popülasyonuna ilişkin güncel klinik araştırmalar taranarak kapsamlı bir literatür değerlendirmesi yapılmıştır.

Son 10 yılda küf enfeksiyonlarında belirgin artış gözlenmiştir. Azol dirençli *A. fumigatus* suşlarında <%1'den %20'ye kadar değişen oranlarda artış bildirilmiştir. Yeni nesil immün tedaviler (Bruton kinaz inhibitörleri, JAK inhibitörleri, PI3K inhibitörleri, bispesifik antikorlar ve CAR-T) küf enfeksiyon riskini artırmaktadır. Mukormikozda insidans artışı %200'e ulaşmış olup mortalite %40–80 arasında değişmektedir. COVID-19 sonrası dönemde bildirimler artmıştır. Flukonazol profilaksisi sonrası *C. albicans* baskılanmış, non-albicans candidalar ve çoklu ilaç dirençli *C. auris* enfeksiyonlarında artış gözlenmiştir.

Serum galaktomannan (GM),  $\beta$ -D-glukan, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) temelli testler, bronkoalveolar lavajda GM ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda önemli yer tutmaktadır. EORTC/MSGERC kriterleri ile “proven–probable–possible” sınıflaması klinik kararları kolaylaştırmaktadır.

İnvaziv aspergillozda vorikonazol ve izavukonazol birincil tedavilerdir. Lipozomal amfoterisin B, posakonazol ve ekinokandinler alternatif veya kurtarma seçenekleridir. Kandidemide ekinokandinler ilk seçenek olup tedavi süresi ilk negatif kültürden sonra en az 14 gün olmalıdır. Mukormikozda hızlı cerrahi debridman ve yüksek doz liposomal amfoterisin-B temel yaklaşımdır. Risk bazlı profilaksi uygulamaları (HKHN, AML indüksiyon, CAR-T) mortaliteyi azaltmakta olup yeni küf aktif profilaksi önerileri güncel literatürde yer almaktadır. Biomarker ve antifungal duyarlılık testi temelli de-eskalasyon stratejileri antifungal direncin önlenmesine katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak İFE'lerin değişen epidemiyolojisi, yeni tedavilerin ortaya çıkışı ve dirençli suşların artışı, hematoloji pratiğinde proaktif tanısal yaklaşımları ve kişiselleştirilmiş antifungal yönetimini zorunlu kılmaktadır. Güncel kılavuzlara uyum, antifungal

yönetişim uygulamaları ve multidisipliner yaklaşım, bu hasta grubunda sağkalımı artırmada kritik öneme sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** İnvaziv fungal enfeksiyon, hematolojik malignite, antifungal tedavi

# SÖZEL BİLDİRİLER

## Sözlü Sunumlar Sıra:1

### Kök Hücre Mobilizasyon Başarısına Ferritin, Demir, Transferrin Saturasyonu, Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeylerinin Etkisi

*Ali Himmet Çakmak<sup>1</sup>, Sibel Hacıoğlu<sup>2</sup>*

*1Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye*

*2Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye*

**Giriş ve Amaç:** Otolog kök hücre nakli (OKHN) birçok hematolojik hastalıkta halen standart tedavi yöntemidir. OKHN'nin en önemli aşaması mobilizasyon dönemidir (1). Kök hücre mobilizasyonu (KHM) başarısına etki eden faktörler önceden ön görülebilirse mobilizasyon başarısızlığı daha az yaşanabilir (2–5). Hematolojik malignitesi olan hastalarda sık eritrosit süspansiyonu replasmanı ile demir birikimi ve ferritin yüksekliği sıklıkla gözlenmektedir (6). Bu durumun ve ek olarak nutrisyonel eksikliklerin KHM'na etkisine ait henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada bu parametrelerin ve etkisi daha çok ortaya konmuş diğer faktörlerin mobilizasyona etkisini incelemeyi hedefledik.

**Yöntem:** Araştırma Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ocak 2018- Mart 2025 yılları arasında otolog KHM amacıyla yatırılan hastaların probel bilgi sistemlerinden elde edilmiştir. Çalışma etik kurul tarafından onaylanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 149 hastanın 122'sinde (%81,9) mobilizasyon başarılı olurken 27'sinde (%18,1) mobilizasyon başarısız oldu. Demografik verilerden yaş ve cinsiyetin mobilizasyon başarısına etkisi bulunmazken, vücut kitle indeksi (BMI) yüksek olan hasta grubunda mobilizasyon daha başarılı bulundu ( $p=0.09$ ). Ferritin yüksekliği saptanan hastalarda mobilizasyon başarısızlığı daha yüksek bulunurken ( $p<0.001$ ), ferritin düzeyi arttıkça mobilizasyon başarısızlığının da arttığı görüldü ( $p<0.001$ ). Trombosit sayısı düşük olan grupta ( $p=0.03$ ), daha önce radyoterapi (RT) alan hasta grubunda ( $p=0.029$ ), sekonder malignitesi olan hastalarda ( $p=0.032$ ) mobilizasyon başarısızlığı daha yüksek saptandı. Folik asit düzeyi daha yüksek olan hasta grubunda mobilizasyonun daha başarılı olduğu gözlemlendi ( $p=0.038$ ). Mobilizasyon başarısız olan hasta grubunda plerixafor kullanımının daha fazla olduğu görüldü ( $p=0.048$ ). Hastaların kemik iliği bulguları (displazi, retiküler lif, sellülarite), daha önce aldıkları kemoterapi line sayıları, kemoterapi türleri (lenalidomid, alkilleyici

ajan vb.), tedaviye yanıt durumlarının mobilizasyon başarısına etkisinin olmadığı belirlendi.

**Sonuç:** KHM, OKHN'nin en önemli aşamalarından olmakla birlikte mobilizasyon başarısızlığı birden fazla faktöre bağlıdır (2,3). Bu faktörlerin mobilizasyondan öncesinde tespit edilmesi ile hastaların başarılı veya başarısız olacağı önceden öngörülebilir. Çalışmamızın ve literatürlerin verilerine dayanarak ferritin düzeyi yüksek hastalarda demir yükünün azaltılması, trombositopenisi olan hastalarda trombositopeninin düzeltilmesi, RT planlanan hastalarda RT öncesi mobilizasyon planlanması mobilizasyon başarısını arttırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ferritin; kök hücre; mobilizasyon; otolog

## KAYNAKÇA

- 1.Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. The Lancet. 1996 Feb 10;347(8998):353–7.
- 2.Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(9):907–12.
- 3.To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. Vol. 118, Blood. American Society of Hematology; 2011. p. 4530–40.
- 4.Özkurt ZN, Yeğin ZA, Suyani E, Aki ŞZ, Acar K, Yağci M, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. In: Journal of Clinical Apheresis. 2010. p. 280–6.
- 5.Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. Journal of Clinical Oncology. 1995 Oct;13(10):2547–55.
- 6.Park IH, Kim Y, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as a predictive factor for poor stem cell mobilization in patients with haematological malignancies. Transfusion Medicine. 2008 Apr;18(2):97–103.

## Sözlü Sunumlar Sıra:2

### Akut Promiyelositik Lösemide Klinik, Biyokimyasal ve Flow Sitometrik Parametrelerin Prognostik Değeri

Şüheda Çakmak<sup>1</sup>, Emre Akar<sup>1</sup>, Mehmet Baysal<sup>1</sup>, Seval Akpınar<sup>1</sup>, Burhan Turgut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup> Medical Park Bahçelievler Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL), t(15;17)(PML::RARA) translokasyonu ile karakterize özel bir AML alt tipidir. ATRA ve arsenik trioksit tedavileri sağkalımı belirgin iyileştirse de, tanı anındaki yüksek lökositoz ve koagülopati erken mortalitenin başlıca nedenleridir. Akım sitometrik belirteçlerin prognostik değeri giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, APL hastalarında tanı anındaki hematolojik–biyokimyasal parametreler ve akım sitometrik belirteçlerin (CD2, CD36, CD41, CD56, CD11b/CD15) klinik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildi.

#### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif tek merkezli analiz, 2013–2025 yılları arasında 8 pozitif APL tanısı alan ≥18 yaş hastaları kapsadı. Demografik, hematolojik, biyokimyasal ve klinik veriler elektronik kayıtlardan elde edildi. Tüm hastalar ATRA-idarubisin protokolüyle tedavi edildi. Flow sitometri Beckman Coulter Navios cihazında üç tüplü panelle yapıldı. Belirteç pozitifliği literatürle uyumlu şekilde ≥%20 olarak tanımlandı. İstatistiksel analizlerde Fisher’ın kesin testi, Mann–Whitney U, Spearman korelasyon, lojistik regresyon ve Kaplan–Meier yöntemleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

#### Bulgular

Toplam 31 hasta (ortalama yaş 47,9 yıl; %61,3 kadın) çalışmaya dahil edildi. Olguların %35,5’i yüksek risk grubundaydı. Medyan takip süresi 38 aydı; 36 aylık genel sağkalım (OS) %72,6 idi. Diferansiyasyon sendromu %45,2 oranında izlendi, remisyona giren 21 hastadan 2’sinde nüks gelişti. Tanı anındaki albümin düzeyi remisyonla anlamlı

ilişkiliydi (OR=13,06; p=0,025). Lökosit artışı da remisyonla ilişkili bulundu (p=0,041). CD36 yüksekliği aPTT ile negatif koreleydi (p=0,037). CD2, CD41 ve CD11b/CD15 belirteçleri klinik sonuçlarla ilişkili değildi. CD56 pozitifliği erken mortaliteyi anlamlı biçimde artırdı (30 günlük mortalite %66,7'ye karşı %9,1; p=0,01) ve OS'yi kısalttı (p=0,019).

## **Sonuç**

APL'de tanı anındaki biyokimyasal parametreler ve akım sitometrik belirteçler erken klinik sonuçlar açısından prognostik değer taşımaktadır. (1) Düşük albümin ve CD56 pozitifliği erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur. CD2, CD36, CD41 ve CD11b/CD15 belirteçleri prognostik açıdan anlamlı olmamıştır. Küçük örneklem ve retrospektif tasarım temel sınırlılıklardır.

**Anahtar Kelimeler:** Albümin; akut promiyelositik lösemi; CD56; erken mortalite

## **Kaynakça**

1.Pinheiro LHS, Trindade L, Costa F de OA, Silva N de L, Sandes AF, Nunes MAP, Correa CB, Almeida CAC, Cruz GS da, Lyra Júnior DP de, Shimieguel DM. Aberrant Phenotypes in Acute Myeloid Leukemia and Its Relationship with Prognosis and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2020;14(4):274-288.

### Core Binding Faktör AML Hastalarında WT1 Ekspresyon Prognostik Önemi

Burcu Aslan Candir<sup>1</sup>, Haktan Bagis Erdem<sup>2</sup>, Bahar Ulu Uncu<sup>1</sup>, Tugce Nur Yigenoglu<sup>1</sup>, Merih Kizil Cakar<sup>3</sup>, Fevzi Altuntas<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Tıbbi Genetik Kliniği, Etlik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hematoloji Kliniği, Etlik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### 1. Giriş

Core Binding Faktör (CBF), iki farklı alt birimden oluşan bir protein kompleksidir ve normal hematopoietik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu kompleksin yapısında görülen moleküler bozukluklar, erişkin akut miyeloid lösemi (AML) olgularının yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir. CBF-AML, RUNX1:RUNX1T1 [t(8;21)] veya CBFB:MYH11 [inv(16)/t(16;16)] füzyon genlerinin varlığıyla tanımlanır [1]. Buna karşılık, PML:RARA [t(15;17)] füzyonu ile tanımlanan akut promiyelositik lösemi (APL), hem biyolojik hem de klinik açıdan farklı özellikler gösteren, kendine özgü tedavi stratejisine sahip ayrı bir AML alt tipidir ve bu nedenle CBF-AML grubuna dahil edilmez.

Normal karyotipe sahip veya diğer kromozomal anormallikleri bulunan AML hastalarında, CBF-AML'li erişkin hastalara kıyasla prognoz daha kötüdür; tam remisyon (CR) oranı ve remisyon süresi daha düşüktür [2]. CBF-AML her ne kadar "iyi riskli" AML grubunda sınıflandırılrsa da, bu grup içinde iki ayrı hastalık alt tipi bulunur: CBFB:MYH11 ve RUNX1:RUNX1T1. Bu alt tipler, farklı eş mutasyon profillerine, klinik seyirlere ve sonuçlara sahiptir. CBFB:MYH11 olguları genellikle eozinofili ile birlikte görülür ve yüksek doz sitarabin bazlı tedavilere daha iyi yanıt verirken, RUNX1:RUNX1T1 olgularında KIT mutasyonlarına daha sık rastlanır ve bu durum nüks riskini artırabilir.

2022 Avrupa Lösemi Ağı (ELN) risk sınıflandırmasına göre AML; sitogenetik ve moleküler özelliklere bağlı olarak üç prognostik gruba ayrılır: iyi, orta ve kötü risk [3]. RUNX1:RUNX1T1 veya CBFB:MYH11 varlığıyla tanımlanan CBF-AML, genel olarak iyi riskli grup içerisinde yer alır; ancak ek mutasyonlar ve klinik faktörler nedeniyle sonuçlar değişkenlik gösterebilir [3]. İyi riskli AML hastalarında olduğu gibi CBF-AML'de de konsolidasyon tedavisinde kemoterapi standart yaklaşım olarak uygulanır; ancak MRD pozitifliği veya ek yüksek riskli özellikler mevcut değilse, ilk remisyon döneminde allojenik kök hücre nakli genellikle önerilmez.

Wilms tümör proteini 1 (WT1), hücre büyümesi, mitoz, farklılaşma ve apoptozun düzenlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür [4]. WT1, birçok solid ve hematolojik malignitenin gelişiminde rol oynayan bir onkogendir. WT1 mutasyonları, CBF-AML olgularının %13–88'inde, sitogenetik olarak normal AML (CN-AML) olgularının ise %10–22'sinde saptanmıştır [5, 6]. Allojenik kök hücre nakli (allo-SCT) yapılan hastalarda WT1 ekspresyonunun (nakil öncesi ve sonrası) varlığı, hastalığın nüks etme olasılığını öngörebilmektedir [7–11]. Ancak yeni tanı almış AML hastalarında WT1 mutasyonu veya ekspresyon durumunun tedavi sonuçlarına etkisi halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar WT1 ekspresyonu varlığının artmış nüks riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir [12, 13]. ELN risk sınıflandırmasında WT1 mutasyonu veya ekspresyonuna ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır.

Bugüne kadar WT1 ekspresyonunun CBF-AML alt grubundaki prognostik önemini doğrudan değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. WT1 ekspresyonu MRD takibinde yaygın olarak kullanılsa da, bu çalışmada amacımız, WT1 ekspresyonunun akut promiyelositik lösemi dışındaki CBF-AML hastalarında nüks, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisini belirlemektir.

## 2. Method

Çalışmaya 18 yaşın üzerindeki 22 CBF-AML hastası dahil edildi. Rutin sitogenetik ve PCR temelli mutasyon testleri (FLT3-ITD/TKD, c-KIT ve diğer tekrarlayan anormallikler) sonuçlarına göre ek olumsuz riskli genetik anormalliklere sahip hastalar dışlandı. Çalışma süresince kapsamlı NGS/WES/WGS testleri sistematik olarak uygulanamadığından, 2022 ELN sınıflamasında tanımlanan tüm olumsuz somatik mutasyonların tamamen dışlanamaması olası bir sınırlılık oluşturdu.

Çalışma, kurumun ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki revizyonlarına veya benzer etik ilkelere uygun olarak yürütüldü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koordinasyon Merkezi'nin etik kurulu (2021-04/1101) tarafından çalışma protokolü onaylandı.

Çalışma için etik kurul ve yerel otoritelerden onay alındıktan sonra, hastaların verileri hastane kayıtları ve dosyalarından toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, FLT3 ITD/TKD mutasyon durumu, ek genetik risk mutasyonları, tanı anındaki beyaz kan hücresi (WBC) düzeyi, uygulanan tedaviler ve yanıtları, genetik minimal rezidüel hastalık (MRD) düzeyleri, nüks tarihi, allojenik kök hücre nakli (AKHN) öyküsü, ölüm veya son takip bilgileri kaydedildi.

Tedaviye yanıt değerlendirmesi; kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, çok renkli akım sitometrisi ve her tedavi döngüsünün sonunda (genellikle başlangıçtan 21–28 gün sonra) genetik değişiklik analizleriyle yapıldı. Tam remisyon (CR); kemik iliğinde %5'ten az blast bulunması, lösemik blastların olmaması ve periferik kan değerlerinin normale dönmesi (trombosit sayısı  $>100 \times 10^9/L$  ve mutlak nötrofil sayısı  $>1 \times 10^9/L$ ) olarak tanımlandı.

Ekstramedüller hastalık, görüntüleme yöntemleri (BT veya PET-BT) ve/veya biyopsi ile doğrulandı.

Minimal rezidüel hastalık (MRD), standart zaman noktalarında değerlendirildi: indüksiyon tedavisinden sonra (28. gün kemik iliği) ve konsolidasyon tedavisi sonunda (4 HIDAC/FLAG döngüsü sonrası). Füzyon transkriptleri (RUNX1:RUNX1T1, CBFB:MYH11 ) için  $\geq 3$  log azalma moleküler remisyon olarak kabul edildi. WT1 ekspresyonu, kantitatif RT-PCR (geneMAP™ kiti) ile değerlendirildi; pozitiflik sınırları kemik iliği için  $\geq 250$  kopya/ $10^4$  ABL, periferik kan için  $\geq 50$  kopya/ $10^4$  ABL olarak belirlendi.

### 2.1. WT1 Ekspresyonunun Analizi

WT1 ekspresyon düzeyleri, kemik iliği aspirat örneklerinden elde edilen, RNA kullanılarak gerçek zamanlı PCR ile değerlendirildi. RNA ayırıldıktan sonra, WT1 ve ABL (endojen kontrol) genlerine özgü FAM/VIC işaretli primer/prob çiftleri kullanılarak cDNA çoğaltıldı. Analizler Biorad CFX96 Real-Time System cihazı ile gerçekleştirildi. WT1 transkript düzeyleri ABL genine göre normalize edilerek WT1/ABL oranı şeklinde ifade edildi. Periferik kanda  $10^4$  ABL başına  $\geq 50$  WT1 kopyası, kemik iliğinde  $10^4$  ABL başına  $\geq 250$  WT1 kopyası pozitif kabul edildi. Negatif WT1 ekspresyonu durumunda, periferik kanda 50'den, kemik iliğinde 250'den az kopya bulunması alt sınır olarak kabul edildi. Sonuçlar, MRD değerlendirmesinde de kullanılan kantitatif RT-PCR yöntemiyle ölçüldü. Kullanılan kit, geneMAP™ WT1 Expression Analysis Kit (MAP Diagnostic, Türkiye) idi. Kit, 10.000 ABL kopyası başına  $\geq 2$  WT1 transkript kopyasını saptayabilmektedir.

### 2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (sürüm 25) kullanılarak yapıldı. Verilerin sunumunda tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve oranlarla, sayısal veriler ise medyan, minimum ve maksimum değerlerle ifade edildi. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle kategorik karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanıldı. Tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre veya yaşayan hastalar için son takip tarihi, genel sağkalım (OS) olarak

tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi, sağkalımı etkileyen faktörler log-rank testiyle incelendi. Nüks ve ölüm olaylarının sayısı çok düşük olduğu için (n=1), çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmadı; bu durum istatistiksel aşırı uyuma yol açabileceğinden, sağkalım karşılaştırmaları yalnızca tek değişkenli Kaplan-Meier ve log-rank analizleriyle sınırlandırıldı.

### 3. Bulgular

Çalışmaya 18 yaşın üzerindeki 22 CBF-AML hastası dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 32 (18-49) olup 8 hasta (%36,4) kadındı. Çalışmada 8 hastada (%36,4) CBFB:MYH11 pozitif AML ve 14 hastada (%63,6) RUNX1:RUNX1T1, pozitif AML tespit edilmiştir. Bu hastaların 13'ünde (%59,1) WT1 ekspresyonu saptanmıştır. Tablo 1, hastaların başlangıç özellikleri hakkında ayrıntılı bilgileri içermektedir.

İndüksiyon tedavisi olarak uygulanan 7+3 rejiminin (idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>, 3 gün boyunca; sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>, 7 gün boyunca) ardından tüm hastalar tam remisyon (CR) sağlamıştır ve 18 hastada (%81,8) CBFB:MYH11 ve RUNX1:RUNX1T1, için RT-PCR log azalma düzeyleri en az üç loga ulaşmıştır. Dört döngü HIDAC (sitarabin 3000 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1., 3. ve 5. günlerde) veya iki döngü HIDAC artı iki döngü FLAG (fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/gün + sitarabin 2 g/m<sup>2</sup>/gün, 1– 5. günlerde) uygulanması sonucunda tüm hastalarda CBFB:MYH11 ve RUNX1:RUNX1T1 için RT-PCR log azalma düzeyleri en az dört loga ulaşmıştır.

#### 3.1. WT1 Ekspresyon Durumuna Göre Sonuçlar

Toplam 22 hasta WT1 ekspresyon durumuna göre değerlendirildi ve WT1 pozitif (n=13) ile WT1 negatif (n=9) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları gruplar arasında benzerdi. CBF-AML alt tipleri incelendiğinde, WT1 pozitif grubun %46,2'sinde CBFB:MYH11, %53,8'inde ise RUNX1:RUNX1T1 transkripleri bulundu. Buna karşılık WT1 negatif grubun büyük çoğunluğu (%77,8) RUNX1:RUNX1T1 taşıırken, yalnızca %22,2'sinde CBFB:MYH11 tespit edildi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,380).

İndüksiyon tedavisi sonrasında CBFB:MYH11 ve RUNX1:RUNX1T1 için medyan RTPCR log azalma düzeyleri, WT1 pozitif grupta (3; aralık 1–9) WT1 negatif gruba göre (7; aralık 4–7) anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,009). Bununla birlikte, tedavi sonunda iki grup arasında RT-PCR log azalma düzeyleri açısından anlamlı fark kalmadı (medyan 7; WT1 pozitif grup aralığı 4–7, WT1 negatif grup aralığı 5–7; p=0,843). Tablo 2, WT1 ekspresyon durumuna göre klinik özelliklerin ayrıntılı karşılaştırmalarını göstermektedir.

Medyan genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS), 54 aylık takip süresince henüz ulaşılamamıştır (Şekil 1). Takip süresince yalnızca bir hastada nüks meydana gelmiştir. Nüks eden hasta kurtarma tedavisine yanıt vermiş ve ardından AKHN yapılmıştır. AML alt tipi ve WT1 ekspresyon durumu, PFS ve OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (p > 0,05) (Şekil 2 ve Şekil 3).

Çalışma süresince toplam dört hastaya AKHNT uygulanmıştır; bir hasta nüks nedeniyle, iki hasta ekstramedüller hastalık nedeniyle ve bir hasta da konsolidasyon tedavisine bağlı yan etkiler nedeniyle. Takip süresinde bir hasta hastalıkla doğrudan ilişkili olmayan bir nedenle yaşamını yitirmiştir.

### 4. Tartışma

Çalışmamız, ek yüksek riskli genetik belirteçleri olmayan CBF-AML tanısı almış 22 erişkin hastanın retrospektif bir analizidir. Hastaların %59'unda WT1 ekspresyonu saptanmıştır. Tüm hastalarda indüksiyon tedavisini takiben tam remisyon elde edilmiştir. İndüksiyon tedavisi sonrasında CBFB:MYH11 ve RUNX1:RUNX1T1 için medyan RT-PCR log azalma düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır (WT1 ekspresyonu pozitif grup: 3 log, WT1 ekspresyonu negatif grup: 7 log; p=0.009). Ancak tedavi sonunda RT-PCR log azalma düzeyleri gruplar arasında benzer olduğu gözlenmiştir (p=0.843). WT1 ekspresyonu olan bir hastada nüks görülmüştür. WT1

ekspresyon durumu, 54 aylık medyan takip süresi boyunca genel sağkalım (OS) veya progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Kohortumuzda nüks ve ölüm olaylarının sayısının çok az olması nedeniyle, WT1 ekspresyon durumuna göre sağkalım sonuçları hakkında kesin sonuçlar çıkarmak mümkün değildir. Bulgularımız dikkatle yorumlanmalı ve keşifsel gözlemler olarak değerlendirilmelidir.

Gözlemlerimiz, WT1 ekspresyonu pozitif hastalarda indüksiyon tedavisini takiben RTPCR log azalma düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, WT1 ekspresyonunun moleküler temizlenmenin azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir; bu da önceki çalışmalarda olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [12]. Bununla birlikte, grubumuzda WT1 ekspresyonu klinik sonuçlara yol açmamıştır; bu durum, sınırlı örneklem büyüklüğü ve kullanılan etkili konsolidasyon rejimlerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Tüm hastalarda 7+3 indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon elde edilmiş ve çoğunda konsolidasyon sonrasında en az 4 log RT-PCR azalma düzeyiyle derin moleküler yanıtlar gözlenmiştir. Nüks oranları, PFS ve OS gruplar arasında benzer bulunmuş olup bu bulgunun HIDAC ve FLAG gibi tedavilerin etkinliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar, yüksek doz sitarabin temelli rejimlerin CBF-AML'de uzun süreli remisyonlar sağladığını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur [14, 15].

Önceki çalışmalar, WT1 ekspresyonu veya mutasyonunun prognostik değeri konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Önemli olarak, bu çalışmaların çoğu WT1 mutasyonlarını değil, WT1 ekspresyonunu qRT-PCR ile bir MRD belirteci olarak değerlendirmiştir [7, 9]. Bizim çalışmamızda WT1 ekspresyonu özel olarak incelenmiş olup, bu nedenle bulgularımız bu çerçevede yorumlanmalıdır.

Önceki çalışmalar, CBF-AML hastalarında ek genetik anormalliklerin sıklığının ve klinik seyrin, füzyon transkript tipine bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir [16, 17]. Tip A füzyon transkriptine sahip hastalarda KIT mutasyonlarının daha yaygın olduğu ve bunun kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [16]. Ancak çalışmamızda, KIT mutasyonuna sahip hastalar dışlanmış ve füzyon transkript varyantlarının daha ileri analizleri yapmamıştır. Bu nedenle bu parametreler sonuçlarımızı sınırlamakta ve bu tür analizler yapılmış olsaydı bulguların farklı olma olasılığını dışlayamamaktadır.

Çalışma süresince kapsamlı NGS/WES/WGS testleri sistematik olarak yapılamış olup bu durum, 2022 ELN sınıflamasında tanımlandığı üzere tüm olumsuz somatik mutasyonların tamamen dışlanmasını sınırlamıştır. WT1 ekspresyonunun diğer eşlik eden mutasyonlar bağlamındaki etkisini daha iyi tanımlamak için sistematik NGS testlerinin uygulandığı daha geniş prospektif kohortlara ihtiyaç vardır.

Özetle, bu küçük retrospektif CBF-AML kohortunda WT1 ekspresyonu nüks, genel sağkalım veya progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak sınırlı örneklem büyüklüğü ve düşük olay sayısı kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir ve bulgularımız keşifsel olarak değerlendirilmelidir. WT1 ekspresyonunun gecikmiş moleküler yanıtla olan ilişkisini araştırmak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. Kaynaklar

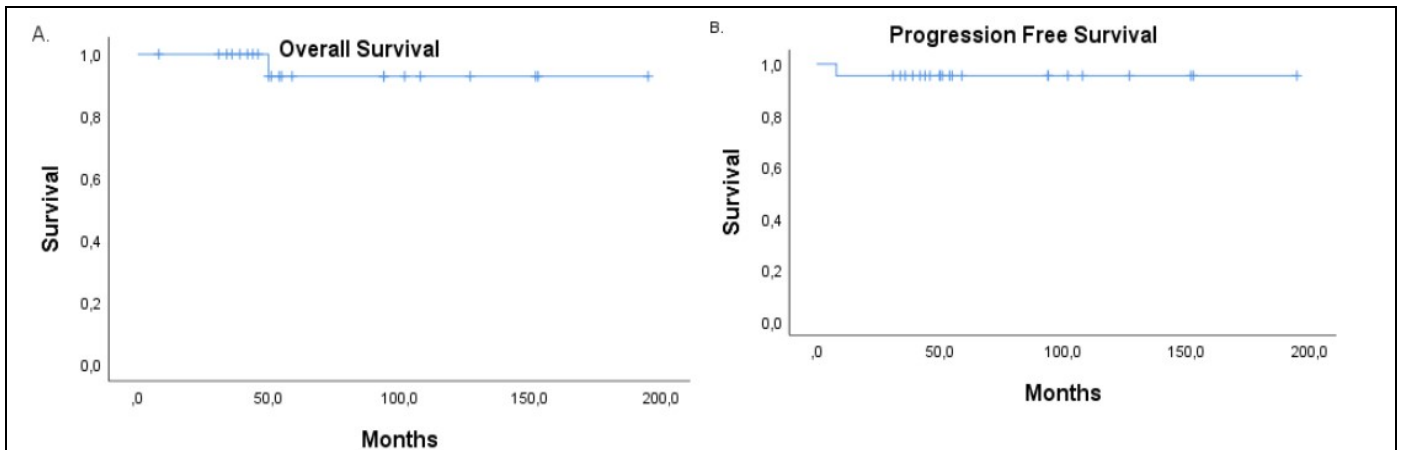
1. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. Blood Cancer J. 2021 Jun 16;11(6):114.
2. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, Maharry K, Kolitz JE, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with RUNX1:RUNX1T1 differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5705-17.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
4. Wu J, Yan H, Xiang C. Wilms' tumor gene 1 in hematological malignancies: friend or foe? Hematology. 2023 Dec;28(1):2254557.
5. Lasa A, Carricondo M, Estivill C, Bussaglia E, Gich I, et al. WT1 monitoring in core binding factor AML:

comparison with specific chimeric products. *Leuk Res.* 2009 Dec;33(12):1643-9.

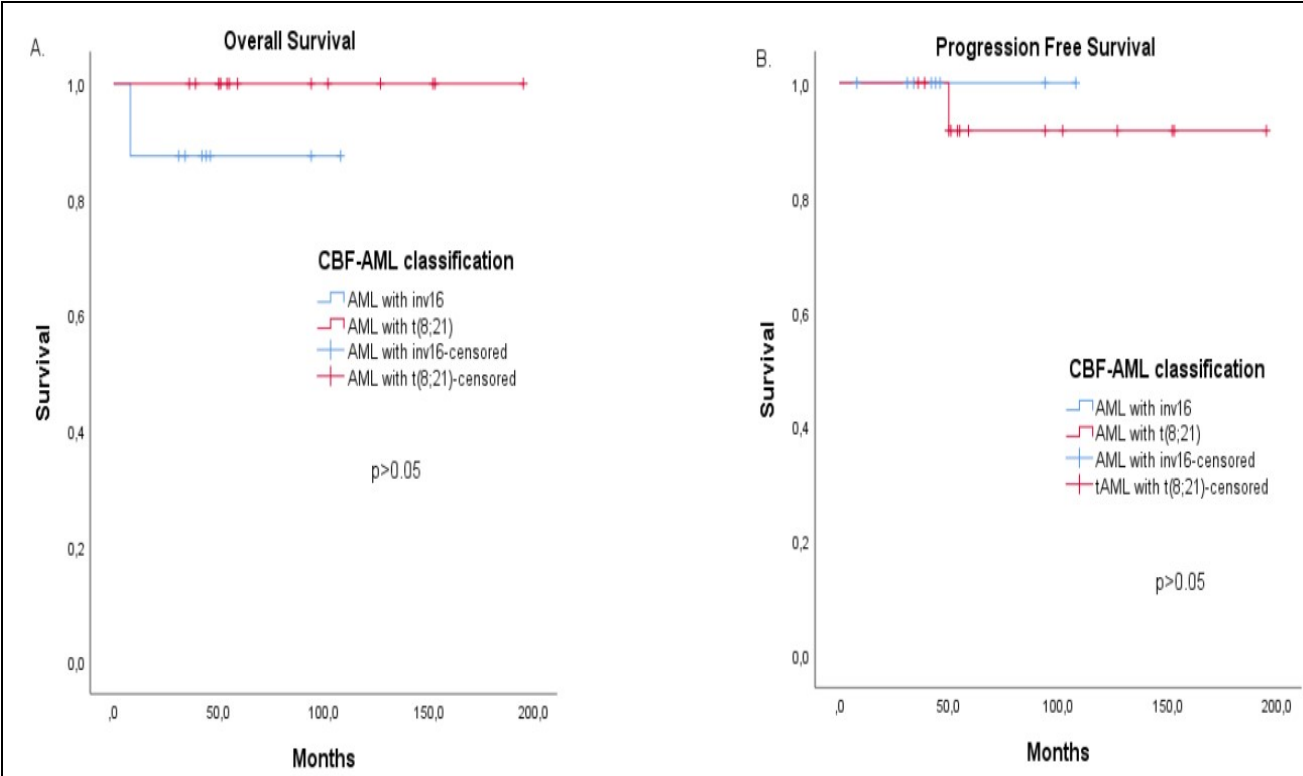
6. Park SH, Lee HJ, Kim IS, Kang JE, Lee EY, et al. Incidences and Prognostic Impact of c-KIT, WT1, CEBPA, and CBL Mutations, and Mutations Associated With Epigenetic Modification in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study in a Korean Population. *Ann Lab Med.* 2015 May;35(3):288-97.
7. Qin YZ, Wang Y, Xu LP, Zhang XH, Zhao XS, et al. Subgroup Analysis Can Optimize the Relapse-Prediction Cutoff Value for WT1 Expression After Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *J Mol Diagn.* 2020 Feb;22(2):188-195.
8. Cho BS, Min GJ, Park SS, Shin SH, Yahng SA, et al. WT1 Measurable Residual Disease Assay in Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Optimal Time Points, Thresholds, and Candidates. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Oct;25(10):1925-1932.
9. Valkova V, Vydra J, Markova M, Cerovska E, Vrana M, et al. WT1 Gene Expression in Peripheral Blood Before and After Allogeneic Stem Cell Transplantation is a Clinically Relevant Prognostic Marker in AML - A Singlecenter 14-year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Feb;21(2):e145-e151.
10. Ido K, Nakamae M, Koh H, Okamura H, Nanno S, et al. The Proportional Relationship Between Pretransplant WT1 mRNA Levels and Risk of Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Not in Remission. *Transplantation.* 2019 Oct;103(10):2201-2210.
11. Rautenberg C, Lauseker M, Kaivers J, Jäger P, Fischermanns C, et al. Prognostic impact of pretransplant measurable residual disease assessed by peripheral blood WT1-mRNA expression in patients with AML and MDS. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):283-292.
12. Mashima K, Oh I, Ikeda T, Toda Y, Ito S, et al. Role of Sequential Monitoring of WT1 Gene Expression in Patients With Acute Myeloid Leukemia for the Early Detection of Leukemia Relapse. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Dec;18(12):e521-e527.
13. Xu N, Chen WM, Li LD, Long LY, Wang X, et al. High WT1 expression predicted induction chemotherapy failure in acute myeloid leukemia patients with non-favorable cytogenetic risk. *Clin Exp Med.* 2023 Oct;23(6):2629-2638.
14. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3360-8.
15. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med.* 2016 Feb 4;374(5):422-33.
16. Huang BJ, Smith JL, Wang YC, Taghizadeh K, Leonti AR, et al. CBFB-MYH11 fusion transcripts distinguish acute myeloid leukemias with distinct molecular landscapes and outcomes. *Blood Adv.* 2021 Dec 14;5(23):4963-4968.
17. Schwind S, Edwards CG, Nicolet D, Mrózek K, Maharry K, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A CBFB-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations. *Blood.* 2013 Jan 10;121(2):385-91.

| Table 1. CBF-AML tanılı hastaların demografik özellikleri                                                                                                                                         |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Yaş, (yıl), medyan (min-max)                                                                                                                                                                      | 32 (18-49)              |
| Kadın /Erkek, n (%)                                                                                                                                                                               | 8/14 (36.4/63.6)        |
| CBF, n (%)<br><i>CBFB:MYH11</i><br><i>RUNX1:RUNX1T1</i>                                                                                                                                           | 8 (36.4)<br>14 (63.6)   |
| <i>WT1</i> ekspresyon pozitifliği, n (%)                                                                                                                                                          | 13 (59.1)               |
| Ektrameduller hastalık, n (%)                                                                                                                                                                     | 2 (9.1)                 |
| Tanı anı WBC sayısı, medyan (min-max), x10 <sup>9</sup> /L                                                                                                                                        | 16.6 (1.8-223.0)        |
| Kemik iliği blast yüzdesi, medyan (min-max), %                                                                                                                                                    | 80 (2-100)              |
| <i>Tanıda CBFB:MYH11</i> RT-PCR, medyan (min-max)                                                                                                                                                 | 1.0000 (0.0046-3.1651)  |
| <i>Tanıda RUNX1:RUNX1T1</i> RT-PCR, medyan (min-max)                                                                                                                                              | 4.2864 (1.0000-19.8246) |
| <i>Tanıda WT1</i> RT-PCR, medyan (min-max)                                                                                                                                                        | 1.0000 (0.0045-84.8350) |
| İndüksiyon sonrası, <i>CBFB:MYH11</i> ve <i>RUNX1:RUNX1T1</i> RTPCR log azalması, medyan (min-max),                                                                                               | 4 (1-9)                 |
| İndüksiyon sonrası, <i>WT1</i> RT-PCR log azalması, medyan (minmax)                                                                                                                               | 3 (0-7)                 |
| Tedavi sonrası <i>CBFB:MYH11</i> ve <i>RUNX1:RUNX1T1</i> RT-PCR log azalması, medyan (min-max)                                                                                                    | 6 (4-7)                 |
| Tedavi sonrası, <i>WT1</i> RT-PCR log azalması, medyan (min-max)                                                                                                                                  | 4 (2-7)                 |
| Relaps, n (%)                                                                                                                                                                                     | 1 (4.5)                 |
| AKHN, n (%)                                                                                                                                                                                       | 4 (18.2)                |
| Mortalite, n (%)                                                                                                                                                                                  | 1 (4.5)                 |
| OS, medyan (min-max), ay                                                                                                                                                                          | Ulaşılamadı             |
| PFS, medyan (min-max), ay                                                                                                                                                                         | Ulaşılamadı             |
| Takip süresi, medyan (min-max), ay                                                                                                                                                                | 54 (8-195)              |
| <i>WBC; lökosit sayısı, CBF; core binding faktor, RT-PCR; revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, AKHN; allojenik kök hücre nakli, OS; genel sağkalım, PFS; progresyonsuz sağkalım</i> |                         |

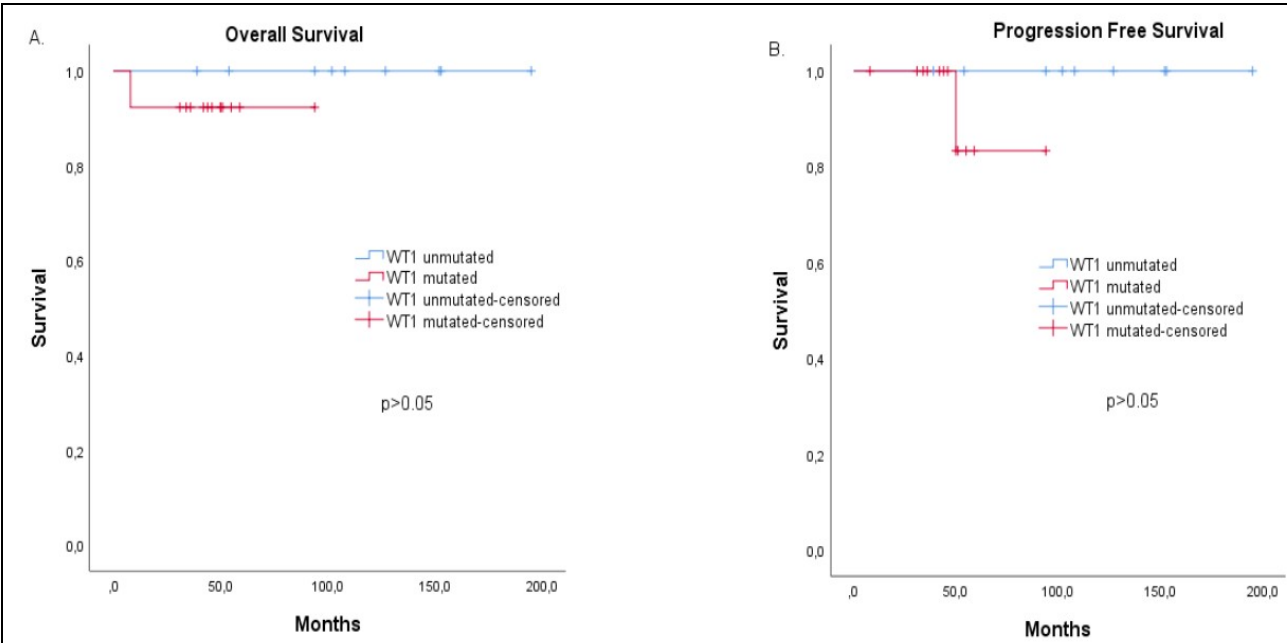
| Table 2. <i>WT1</i> ekspresyon durumuna göre hastaların karşılaştırılması                                                                                                                                        |                              |                  |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | <i>WT1</i> ekspresyon durumu |                  |               |
|                                                                                                                                                                                                                  | Pozitif, n=13                | Negatif, n=9     | P             |
| Yaş, (yıl), medyan (min-max)                                                                                                                                                                                     | 32 (18-45)                   | 32 (19-49)       | 0.688         |
| Kadın /Erkek, n (%)                                                                                                                                                                                              | 5/8 (38.5/61.5)              | 3/6 (33.3/66.7)  | 1.00          |
| Tanı anı WBC sayısı, medyan (min-max), $\times 10^9/L$                                                                                                                                                           | 18.5 (4.0-223.0)             | 13.9 (1.8-223.0) | 0.335         |
| Kemik iliği blast yüzdesi, medyan (min-max), %                                                                                                                                                                   | 85 (2-100)                   | 70 (6-90)        | 0.346         |
| Ektrameduller hastalık, n (%)                                                                                                                                                                                    | 2 (15.4)                     | 0                | 0.494         |
| CBF, n (%)                                                                                                                                                                                                       |                              |                  |               |
| <i>CBFB:MYH11</i>                                                                                                                                                                                                | 6 (46.2)                     | 2 (22.2)         | 0.380         |
| <i>RUNX1:RUNX1T1</i>                                                                                                                                                                                             | 7 (53.8)                     | 7 (77.8)         |               |
| İndüksiyon sonrası, <i>CBFB:MYH11</i> ve <i>RUNX1:RUNX1T1</i> RT-PCR log azalması, medyan (min-max),                                                                                                             | 3 (1-9)                      | 6 (4-7)          | <b>0.009*</b> |
| Tedavi sonrası <i>CBFB:MYH11</i> ve <i>RUNX1:RUNX1T1</i> RT-PCR log azalması, medyan (min-max)                                                                                                                   | 6 (4-7)                      | 6 (5-7)          | 0.843         |
| Relaps, n (%)                                                                                                                                                                                                    | 1 (7.7)                      | 0                | 0.394         |
| AKHN, n (%)                                                                                                                                                                                                      | 2 (15.4)                     | 2 (22.2)         | 0.683         |
| OS, medyan (min-max), ay                                                                                                                                                                                         | Ulaşılamadı                  | Ulaşılamadı      |               |
| PFS, medyan (min-max), ay                                                                                                                                                                                        | Ulaşılamadı                  | Ulaşılamadı      |               |
| *Mann-Whitney U test, WBC; lökosit sayısı, CBF; core binding faktör, RT-PCR; revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, AKHN; allojenik kök hücre nakli, OS; genel sağkalım, PFS; progresyonsuz sağkalım |                              |                  |               |



Şekil 1. CBF-AML hastaların OS ve PFS grafipleri



Şekil 2. CBF-AML hastaların alt gruplara göre OS VE PFG grafikleri



Şekil 3. CBF-AML hastaların WT1 ekspresyon durumlarına göre OS ve PFS grafikleri

## Sözlü Sunumlar Sıra:4

### Esansiyel Trombositoz Hastalarında Klinik Özellikler, Tedavi Paternleri ve Myelofibrozis Dönüşümü: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Ahmet Mert Yanık<sup>1</sup>, Abdülkadir Öncedağ<sup>2</sup>, Özlem Candan<sup>3</sup>, Derya Demirtaş<sup>4</sup>, Arda Bayar<sup>5</sup>, Fatma Arıkan<sup>5</sup>, Asu Fergün Yılmaz<sup>5</sup>, Tayfur Toptaş<sup>5</sup>, Işık Atagündüz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

## Giriş

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoietik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize, heterojen seyirli hastalık grubudur [1]. Hidroksiüre (HU) uzun yıllardır ilk basamak sitoredüktif tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup semptomatik ve hematolojik fayda sağlasa da hastalığın doğal seyrini değiştirmede bilinmektedir [2].

Son yıllarda özellikle esansiyel trombositoz (ET) kohortlarında IPSET skorlama sistemi trombotik komplikasyon ve fibrotik progresyon riskini öngörmeye önemli bir araç haline gelmiştir. Bununla birlikte, kemik iliği retikülin fibrozisi gibi histopatolojik parametrelerin de hem progresyon hem de sağkalım açısından kritik prognostik değer taşıdığı giderek daha fazla vurgulanmaktadır [3, 4].

Bu çalışmada, tek merkezli retrospektif bir kohortta klinik özellikler, tedavi paternleri, dönüşüm dinamikleri ve sağkalım verileri değerlendirilmiş; özellikle IPSET riski, retikülin fibrozisi ve fibrotik/akut dönüşüm ilişkisi analiz edilmiştir.

## Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya merkezimizde takip edilen toplam 78 hasta dahil edildi. Demografik veriler, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları, kemik iliği patolojisi ve sağkalım verileri hasta dosyalarından elde edildi.

- **Risk sınıflaması:** Tanı anındaki yaş, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve ek klinik parametreler kullanılarak IPSET risk skoru hesaplandı. Ayrıca, sekonder MF gelişen hastalarda sağkalım öngörüsü için MYSEC ve DIPSS-Plus skorları uygulandı.
- **Tedavi özellikleri:** HU kullanımı, HU tedavi süresi, ikinci basamak tedaviye geçiş durumu ve nedenleri kaydedildi.
- **Fibrozis derecesi:** Kemik iliği retikülin fibrozisi Grade 1–3 olarak sınıflandırıldı.
- **Dönüşüm:** MF veya AML'ye dönüşüm ve dönüşüm süreleri kaydedildi.

- **İstatistiksel analiz:** Tanımlayıcı istatistikler, Kaplan–Meier sağkalım analizi ve log-rank testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. MF dönüşümü açısından HU tedavi süresi Mann–Whitney U testi ile değerlendirildi.

## **Bulgular**

Toplam 78 hasta analiz edildi. Medyan tanı yaşı 67 yıl (27–89) olup hastaların %59,5'i kadındı. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%44,9), koroner arter hastalığı (%16,7) ve diyabetes mellitus (%14,1) idi.

**Tedavi paternleri:** Hastaların %85,9'u HU kullanmış, %14,1'i HU almamıştı. Yirmi iki hasta (%28,2) ikinci basamak tedaviye geçmişti. MF dönüşümü HU almayanlarda %9,1, HU alanlarda %22,2, HU + ikinci sıra tedavi alanlarda %27,3 oranında görüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.488$ ), ancak HU kullanan ve ikinci basamağa geçenlerde daha yüksek dönüşüm oranı eğilimi izlendi (Şekil 1A-C).

**HU tedavi süresi:** MF'ye dönüşen hastalarda HU tedavi süresi anlamlı olarak daha uzundu (medyan 120,5 ay vs 50 ay,  $p = 0.004$ ) (Şekil 1D). Ancak MF dönüşümü olan hastaların takip süreleri de daha uzundu; bu nedenle ilişki kısmen daha uzun gözlem süresini yansıtır olabilir.

**Hastalığın dönüşümü:** Toplam 17 hasta (%21,8) MF'ye, 1 hasta (%1,3) AML'ye dönüştü. MF dönüşüm süresi bildirilen 10 hastada medyan 86 ay (24–156) idi. AML dönüşümü 197. ayda gerçekleşti.

**Retikülin fibrozisi:** Kemik iliği fibrozisi değerlendirilen 47 hastanın 18'i Grade 1, 14'ü Grade 2, 7'si Grade 3 idi. MF dönüşümü Grade 1'de hiç görülmezken, Grade 2'de %71,4, Grade 3'te %85,7 oranında izlendi ( $p < 0.001$ ) (Şekil 2). Sağkalım analizlerinde de Grade 3 hastaların belirgin kötü prognoza sahip olduğu saptandı (Şekil 3).

## **Sekonder MF'de Prognostik Skorlar (MYSEC ve DIPSS-Plus)**

Sekonder MF gelişen hastalarda MYSEC skoru sağkalımı ayırt etmede eğilim gösterdi. Yüksek risk grubundaki hastalarda OS daha kısa izlenmesine rağmen, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log-rank  $p > 0.05$ ). Benzer şekilde DIPSS-Plus skorlamasında da yüksek risk grubundaki hastaların sağkalımı daha kısa seyretti. Ancak düşük risk grubunda hasta sayısının azlığı ve genel olarak küçük örneklem nedeniyle log-rank testinde anlamlı farklılık elde edilmedi (log-rank  $p > 0.05$ ) (Şekil 4).

## **ET Kohortunda IPSET Risk Skorlaması**

IPSET risk skorlamasına göre MF dönüşüm oranı düşük risk grubunda %16,7, orta risk grubunda %30,0 ve yüksek risk grubunda %27,3 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark Kaplan–Meier analizinde anlamlı bulundu (log-rank  $p = 0.03$ ) (Şekil 5).

## Tartışma

Bu çalışma, MPN hastalarında IPSET risk skoru ve kemik iliği fibrozisinin prognostik önemini ortaya koymaktadır. ET kohortunda IPSET risk skorları anlamlı farklılık göstermiş, düşük risk grubunun daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum, IPSET'in yalnızca trombotik risk değil, aynı zamanda fibrotik progresyon öngörüsünde de kullanılabileceğini göstermektedir.

Sekonder MF gelişen hastalarda ise MYSEC ve DIPSS-Plus skorlarının sağkalımı ayırt etmede eğilim göstermesi, bu sistemlerin ileri evre hastalıkta prognostik katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması istatistiksel anlamlılığı kısıtlamıştır.

Özellikle dikkat çekici bulgu, HU tedavi süresinin MF dönüşümü olan hastalarda belirgin olarak daha uzun olmasıdır ( $p = 0.004$ ). Bununla birlikte, bu sonuç daha uzun takip ve daha ağır başlangıç profiline sahip hastaların HU'yu uzun süre kullanmış olmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla HU kullanım süresi doğrudan MF progresyonunu artırıcı bir faktör olarak değil, daha çok hastalık yükü ve uzun yaşam süresinin bir yansıması olarak yorumlanmalıdır.

En güçlü prognostik belirteç ise kemik iliği retikülin fibrozisi oldu. Grade 1'de hiç dönüşüm izlenmezken, Grade 2–3 hastalarda dönüşüm oranı %70–85'e ulaştı. Ayrıca sağkalım da fibrosis derecesi arttıkça belirgin şekilde kötüleşti. Bu bulgular, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak retikülin artışının hem progresyon hem de sağkalım açısından kritik öneme sahip olduğunu doğrulamaktadır [4-6].

AML dönüşümü nadir olup (1 hasta), uzun bir latent dönemden sonra ortaya çıkmıştır (197 ay). Bu da MF progresyonunun klinik pratikte çok daha sık görüldüğünü göstermektedir.

## Sonuç

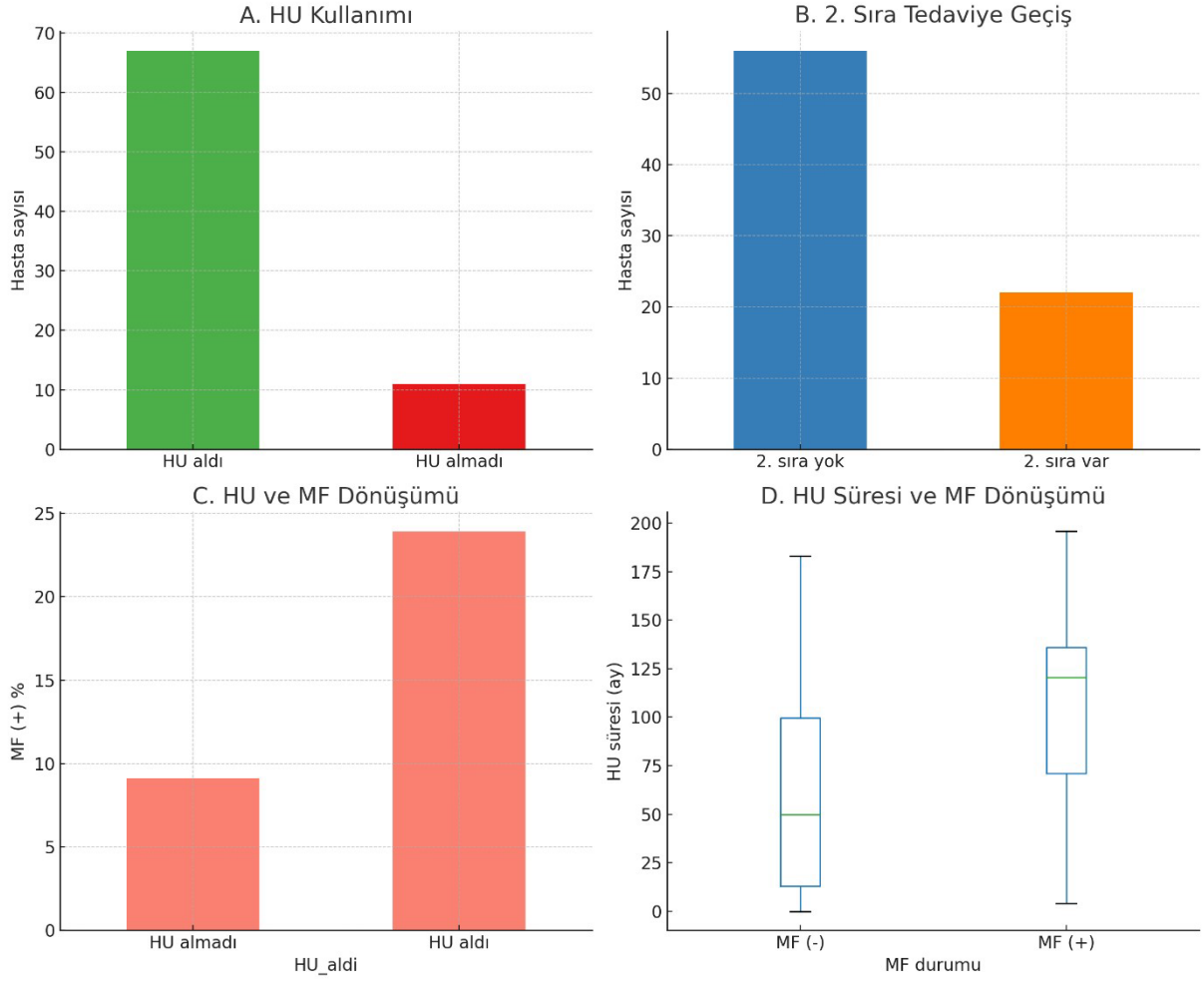
Bu çalışmada, ET hastalarının büyük kısmının IPSET'e göre intermediate risk grubunda olduğu, HU'nun yaygın şekilde kullanıldığı ancak uzun süreli HU tedavisinin MF progresyonunu engellemediği gösterilmiştir. MF'ye dönüşen hastalarda HU kullanım süresi anlamlı derecede uzundu; ancak bu durum HU'nun progresyonu artırıcı etkisinden ziyade, daha uzun yaşam ve takip süresinin bir yansıması olabilir.

En güçlü prognostik belirteç, kemik iliği retikülin fibrozisi olup Grade 2–3 fibrozisi olan hastalarda hem MF dönüşümü hem de sağkalım açısından belirgin olumsuzluk izlenmiştir. IPSET skoru da düşük risk grubunun daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir.

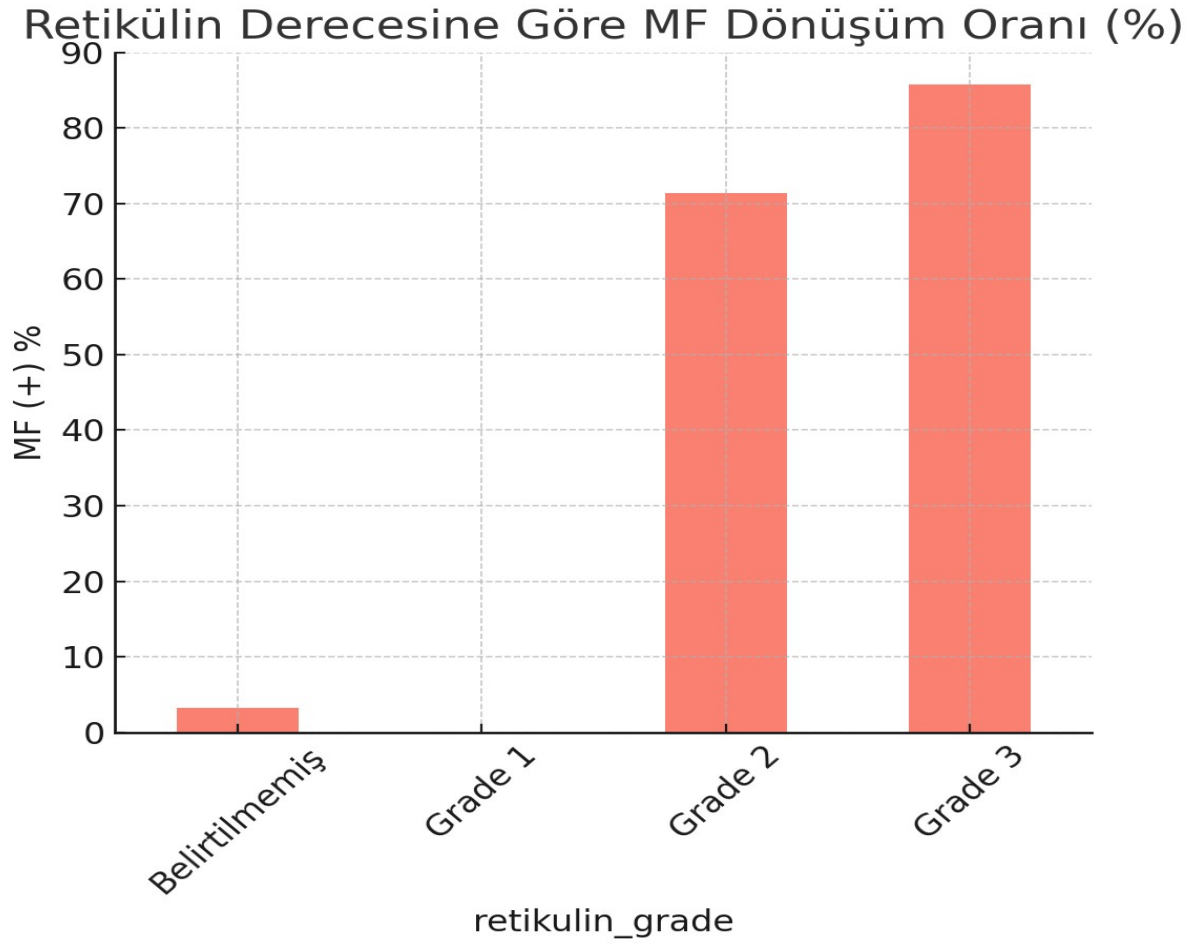
Bu nedenle, IPSET skoru ve retikülin fibrozisinin rutin klinik değerlendirmeye dahil edilmesi, daha doğru risk öngörüsü ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. AML dönüşümü ise nadir olup yalnızca bir hastada uzun latent dönem sonrası gözlenmiştir.

## Kaynak:

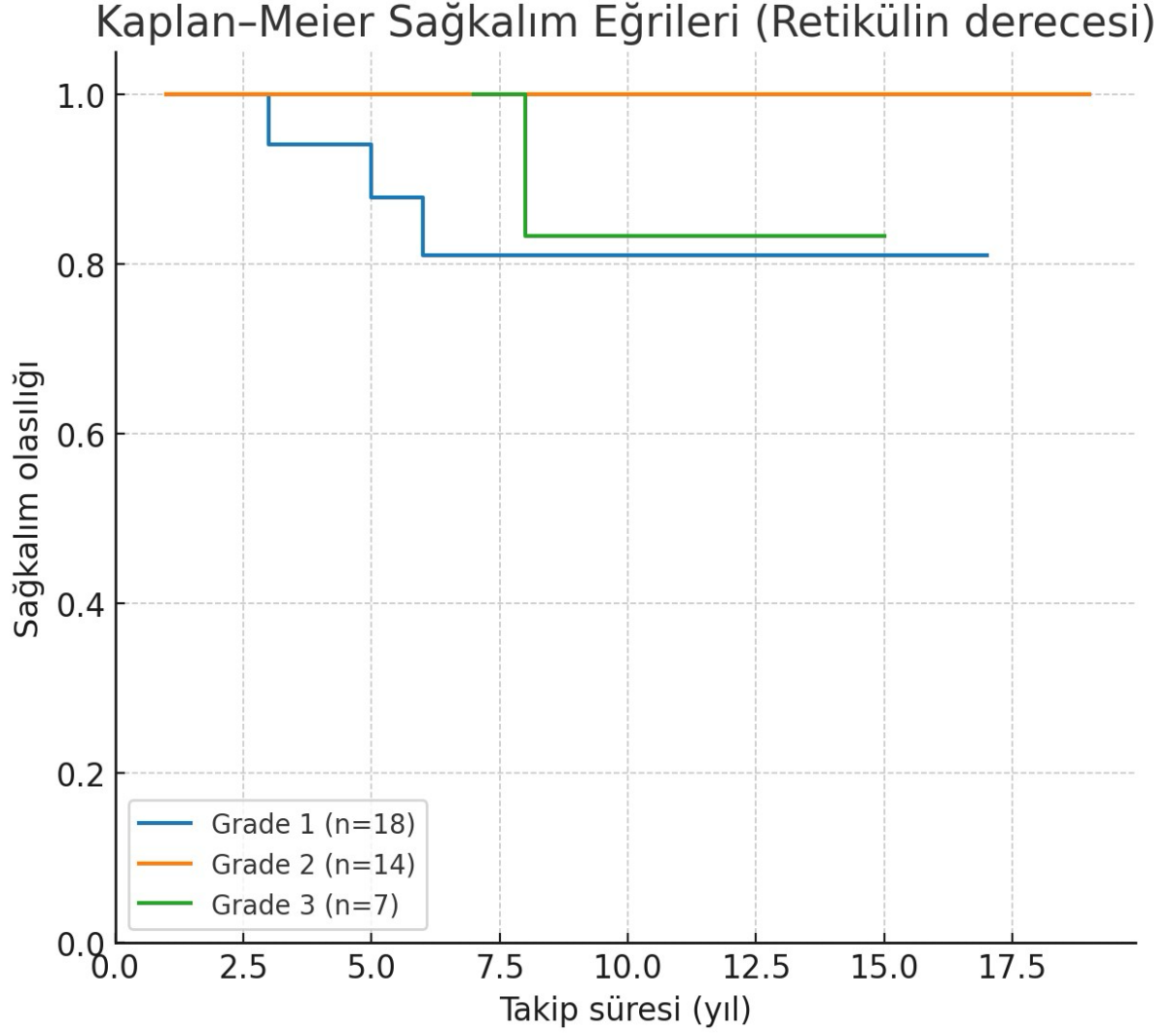
- 1.Grinfeld, J., et al., Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med, 2018. 379(15): p. 1416-1430.
- 2.Tefferi, A. and A. Pardanani, Essential Thrombocythemia. New England Journal of Medicine, 2019. 381(22): p. 2135-2144.
- 3.Carobbio, A., et al., Survival expectation after thrombosis and overt-myelofibrosis in essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis: a multistate model approach. Blood Cancer Journal, 2023. 13(1): p. 115.
- 4.Santi, R., et al., Clinical and Prognostic Correlates of the Reticulin-Collagen-Osteosclerosis Score in Primary Myelofibrosis. Modern Pathology, 2025. 38(10): p. 100854.
- 5.Li, B., et al., Bone marrow fibrosis grade is an independent risk factor for overall survival in patients with primary myelofibrosis. Blood Cancer Journal, 2016. 6(12): p. e505-e505.
- 6.Campbell, P.J., et al., Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. J Clin Oncol, 2009. 27(18): p. 2991-9.



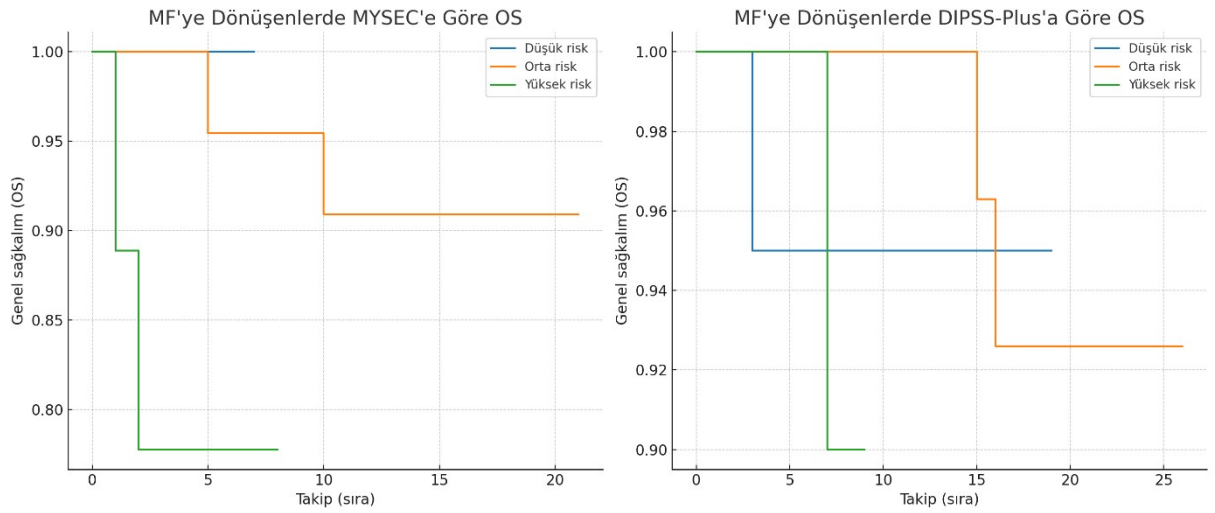
**Şekil 1.** Esansiyel trombositoz tanılı olan hastaların aldıkları tedaviler gösterilmiştir. **A:** Hidroksiüre tedavisi alan ve almayan hastaların sayısı. **B:** İkinci sıra tedavi alan ve almayan hastalar. **C:** Myeofibrozis görülen hastalarda Hidroksiüre kullanımı. **D:** Hidroksiüre kullanımı ve Myelofibrozise dönüşüm durumu



Şekil 2. Reitkulin derecesine göre Myelofibrozis'e dönüşüm oranı

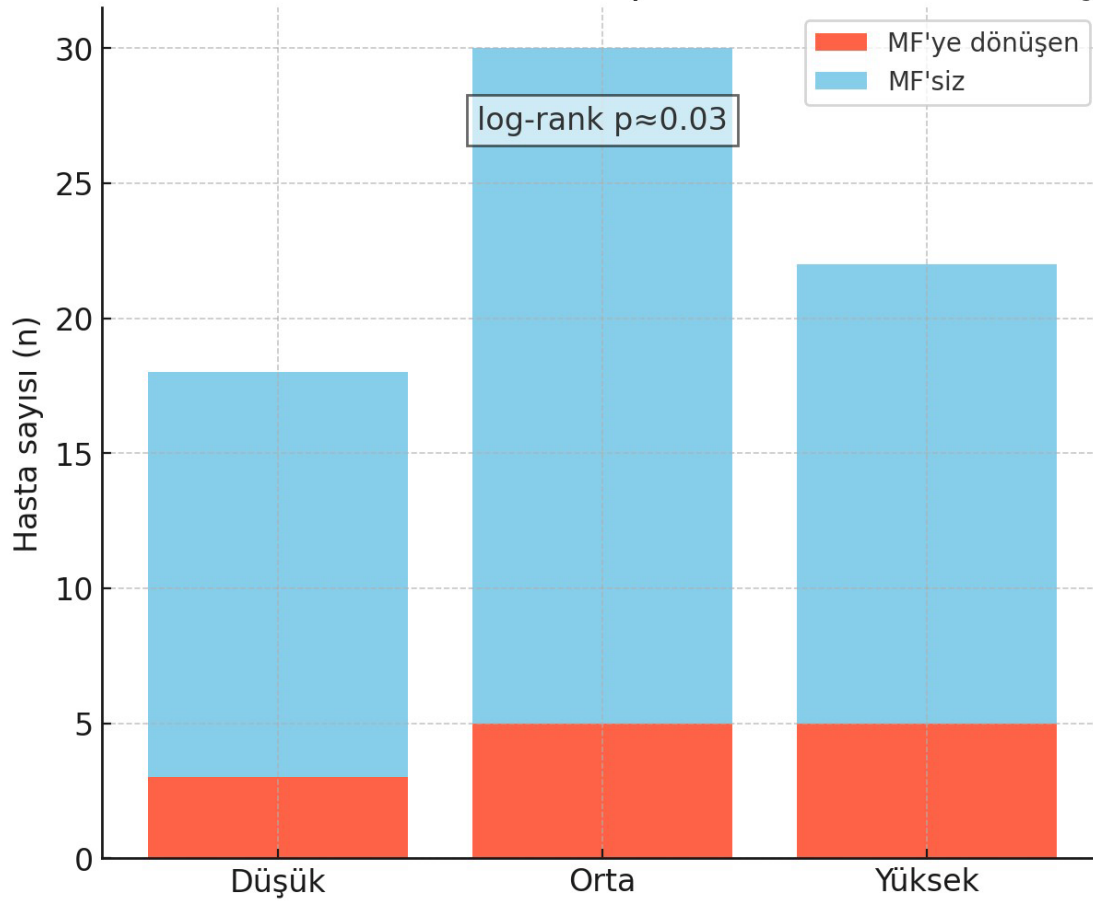


**Şekil 3.** Retikülün derecesine göre hastaların sağkalım olasılığı



**Şekil 4.** MYSEC ve DIPSS-PLUS skorumlarına göre myelofibrozis dönüşümü olan hastaların sağkalım oranları.

## ET Kohortunda IPSET Risk Gruplarına Göre MF Dönüşümü



Şekil 5. Esansiyel trombositoz hastalarında IPSET skoruna göre myelofibroze dönüşüm oranı.

## **Sözlü Sunumlar Sıra:5**

### **Siklofosfamid ile Kemomobilizasyon ve İdrarda Keton Pozitifliği: Tek Merkez Deneyimi**

*Kerim Erer<sup>1</sup>, Rasim Şahin<sup>1</sup>, Yavuz Katırcılar<sup>1</sup>, Serdal Korkmaz<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>S.B.Ü. Kayseri Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Ünitesi, Kayseri, Türkiye*

#### **Giriş ve Amaç**

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) öncesi kök hücre mobilizasyonu amacıyla orta veya yüksek doz siklofosfamid ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kombinasyonu, özellikle multipl miyelom (MM) hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [1]. Dolayısıyla orta veya yüksek doz siklofosfamid kullanılan kemomobilizasyon rejimlerinde hemorajik sistiti önlemek için bir detoks ajanı olan mesna (sodyum 2-merkapt-etan sülfonat) kullanılmaktadır. Mesna, sülfhidril grubu içeriği nedeniyle idrar strip testlerinde kimyasal interferansa yol açabilir. Bu çalışmada, siklofosfamid ve mesna kombinasyonu sonrası idrarda keton pozitifliği sıklığının ve klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **Yöntem**

Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya, merkezimizde 2021–2025 yılları arasında OHKHN öncesi mobilizasyon protokolü kapsamında 2.5–3 g/m<sup>2</sup> siklofosfamid ve G-CSF (10 µg/kg/gün) uygulanan 48 multipl miyelom hastası dahil edildi. Tüm hastalara siklofosfamid ile eş zamanlı intravenöz mesna uygulandı. Uygulama öncesi ve sonrası ilk 72 saatte alınan idrar örnekleri otomatik strip yöntemiyle (keton, glukoz, protein, kan, pH) analiz edildi.

#### **Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın tamamında (%100), siklofosfamid ve mesna uygulamasını izleyen ilk 24–48 saat içinde idrarda keton pozitifliği saptandı. Keton

düzeyleri orta (++) , nadiren yüksek (+++) düzeyindeydi. Aynı dönemde yapılan tetkiklerde, hiçbir olguda metabolik asidoz, hiperglisemi veya dehidratasyon bulgusu gözlenmedi. İzlemde, mesna uygulamasının sonlanmasından 48-72 saat sonra idrar testleri normale döndü.

## **Sonuç**

Bu bulgular, mesna'nın sülfhidril içeriğine bağlı olarak idrar striplerinde yanlış keton pozitifliği oluşturduğunu göstermektedir. Literatürde, mesna'nın nitroprussid esaslı strip testleriyle kimyasal reaksiyona girdiği ve yanlış keton pozitifliği oluşturduğu bildirilmektedir [2,3]. Bu durum, özellikle ketoasidoz veya açlık ketozu ile karıştırılabileceğinden klinik karar süreçlerinde dikkat gerektirir. Bulgularımız, yalnızca mobilizasyon protokolleri değil, aynı zamanda busulfan-siklofosamid, siklofosamid- Total Body Irradiation (TBI) ve ifosfamid içeren kurtarma protokolleri gibi yüksek doz siklofosamid ve mesna uygulanan diğer hematolojik tedavilerde de benzer yanlış pozitifliklerin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, mesna kullanılan tüm klinik durumlarda idrar strip sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** İdrar; kemomobilizasyon; keton; mesna; siklofosamid.

## **Referanslar**

- 1.Jang, Ji Eun, et al. "Selection of a mobilization regimen for multiple myeloma based on the response to induction therapy: granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) alone versus highdose cyclophosphamide plus G-CSF." *Leukemia & lymphoma* 57.6 (2016): 1389-1397.
- 2.Gordon-Smith EC, Hows JM, Ward L, Woods K, Dalton JL. Mesna and false-positive results in ward testing for urinary ketones. *Lancet*. 1982 Mar 6;1(8271):563.
- 3.Csako G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. *Clin Chem*. 1987 Feb;33(2 Pt 1):289-92.

## Sözlü Sunumlar Sıra:6

### **Relaps veya Refrakter FLT-3 Mutant AML Hastalarında Gilteritinib Gerçek Yaşam Verileri: Üçüncü Basamak Kanser Merkezi Tecrübesi**

*Mert Seyhan<sup>1</sup>, Uğur Hatiopğlu<sup>1</sup>, Hakan Eminoğlu<sup>1</sup>, Mehmet Sinan Dal<sup>1</sup>, Tuğçe Nur Yiğenoğlu<sup>1</sup>, Dicle İskender<sup>1</sup>, Bahar Uncu Ulu<sup>1</sup>, Turgay Ulaş<sup>1</sup>, Fevzi Altuntaş<sup>2</sup>*  
*1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök hücre Nakli Kliniği*  
*2-Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

#### **Giriş**

Akut myeloid lösemi (AML), olgunlaşmamış miyeloid prekürsörlerin klonal proliferasyonu ile karakterize, heterojen ve agresif bir hematolojik malignitedir. Prognostik ve terapötik açıdan önemli moleküler değişiklikler arasında, FMS-benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) genindeki mutasyonlar en sık görülenlerdendir ve yeni tanı almış AML olgularının yaklaşık %25–30’unda saptanır[1]. En yaygın mutasyon tipleri, iç tandem duplikasyonları (FLT3-ITD) ve tirozin kinaz domainindeki nokta mutasyonlarıdır (FLT3-TKD). Bu değişiklikler FLT3 reseptörünün konstitütif aktivasyonuna, hücrel proliferasyonun artmasına ve apoptoz direncine yol açarak hastalığın agresif seyretmesine ve yüksek nüks riskine katkıda bulunur[1]. FLT3mutant AML olgularında özellikle nüks veya refrakter (R/R) hastalık durumunda prognoz olumsuzdur; bu hasta grubunda tedavi seçenekleri sınırlı ve sağkalım oranları düşüktür[2]. Gilteritinib; hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD mutasyonlarını ve aynı zamanda AXL reseptörünü hedefleyen ikinci nesil, selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu sayede direnç gelişiminde rol oynayan yolların daha geniş bir blokajı sağlanır[3]. Pivotal ADMIRAL faz III çalışmasında, Gilteritinib monoterapisi, R/R FLT3mutant AML hastalarında kurtarma kemoterapisine kıyasla anlamlı olarak daha iyi sonuçlar sağlamıştır: medyan genel sağkalım (OS) 9,3 aya karşı 5,6 ay, birleşik tam yanıt (CRc) oranı %54’e karşı %22 olarak bildirilmiştir[4,5].

Bununla birlikte, klinik çalışma popülasyonları her zaman gerçek yaşam hastalarını yansıtmaz. Günlük pratikte Gilteritinib’in etkinliği ve güvenliği; komorbiditeleri, önceden FLT3 inhibitörü kullanımı veya ileri yaş gibi faktörler nedeniyle farklılık gösterebilir. Şimdiye dek yayınlanan gerçek yaşam verileri, klinik çalışma sonuçlarını genellikle doğrulamakla birlikte, yanıt oranları, toksisite profilleri ve sağkalım sürelerinde heterojenlik bildirmiştir[6]. Örneğin, İtalya’da 205 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir gözlemsel çalışmada medyan OS 11,0 ay, CR oranı ise %52 olarak bulunmuş; nakil adayı hastaların yaklaşık yarısı allo-KHN’e ilerleyebilmiştir[7]. Ancak bazı kohortlarda özellikle çok önceden tedavi almış veya frail hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarının ve erken mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[8].

Bu bağlamda, merkezimizde Gilteritinib tedavisi alan hastalara ait gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi; tedavi yanıtı, sağkalım, toksisite ve nakil geçiş oranları

açısından önemli bir içgörü sağlayacaktır. Ülkemizde de yedi adet merkezde 17 vakalık seri ve çeşitli olgu sunumları yayımlanmıştır[9,10]. Bizler de kendi merkez deneyimlerimizi sunmayı ve literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

### **Relaps Refrakter Vakalarda Gilteritinib Monoterapi**

#### **Vaka 1: Aza-Ven Tedavisi Sonrası Geç Relaps Gelişen FLT3-TKD Pozitif AML'de Hedefe Yönelik Tedavi ile MRD Negatifliği**

Altmış dört yaşında kadın hasta için lökositoz nedenli yapılan periferik yaymada myeloblastları olması nedeniyle yapılan periferik kan akım sitometri ile Akut Myeloid Lösemi tanısı konuldu. Hastaya ilk tedavi olarak Lökoferez+Hidroksiüre yapıldı ve sitoredüksiyon sağlandı. Hastaya ilk basamak tedavi olarak 5-Azasitidin, Venetoclax tedavisi verildi. Tedavi sürecinde moleküler testleri Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu(qPCR) yöntemi ile çalışıldı, FLT-3 TKD mutasyon yükü %30 oranında pozitif ve WT-1 pozitif olarak sonuçlandı. Hastanın ilk indüksiyon sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde hematolojik tam remisyon ve ölçülebilir kalıntı hastalık(MRD) negatifliği elde edildi. Hasta ilk tedavinin başlangıcını takiben 28 ay boyunca toplam 25 kür Azasitidin, Venetoclax tedavisi verildi. Verilen son tedavi sonrası nötropenisinin uzun sürmesi nedeniyle kemik iliği incelemesi yapılan hastanın yaymasında atipik myeloblastlar görüldü, akım sitometri ile %45 oranında myeloblast izlenen hastanın tanısı relaps Akut Myeloid Lösemi olarak doğrulandı. Relapsta da FLT-3 TKD pozitif olarak sonuçlanan hasta için Gilteritinib monoterapi planlandı. 120 mg/gün olarak tedavisi verilen Gilteritinib monoterapi altında hastanın 1.ayında yapılan yanıt değerlendirmesinde blast oranı %21'e düştü. FLT-3 TKD pozitifliği ise devam etmekte idi. Hastanın mevcut tedavisine devam edildi. 2.ayında yapılan yanıt değerlendirmede akım sitometride MRD negatifliği elde edildi. Moleküler MRD ise pozitifliğini korumakta. Advers etki görülmeyen, hastalık ilişkili ılımlı lökopenisi olan ve remisyonda olan hastamızda Gilteritinib monoterapisine 12 aydır devam edilmektedir.

#### **Vaka 2: Genç AML Hastasında Post-Allo-HSCT Yüksek Allel Yüğü ile Relapsın Gilteritinib ve DLI Kombinasyonu ile Kontrolü**

Yirmi iki yaşında kadın hasta lökositoz nedenli tetkik edilerek AML tanısı aldı. 3+7 rejimi ve 2 kür HIDAC rejimi ile tam yanıt elde edilip Myeloablatif rejim ile Allojenik Kök Hücre Nakli uygulandı. Naklinin 5.ayında relaps olması relapsta FLT-3 ITD mutasyon yükü %86 oranında pozitif olması üzerine hastaya Azasitidin, Gilteritinib 120 mg/gün verildi. Kimerizm kaybı olması nedeniyle hastaya donör lenfosit infüzyonu 2 kez verildi. 1.ay kontrolünde blast oranında düşüş görüldü ve tedavisine devam edildi. Ardından Gilteritinib monoterapi devam edildi ve 9.aya gelindiğinde flow sitometri ile MRD negatifliği elde edildi ve hasta full kimerikti, 12.ayında da FLT-3 ITD negatifliği elde edildi. Hastamız nakil sonrası 24.ayında olup 19 aylık Gilteritinib monoterapi ile tam remisyon altında takiplerine merkezimizde devam edilmektedir.

### **Relaps Refrakter Vakalarda Triplet Tedavi (Azasitidin, Venetoclax, Gilteritinib)**

### **Vaka 3: Leukemia Cutis ile Prezente FLT3-ITD Pozitif AML'de Triplet Tedaviyle Elde Edilen Remisyon ile Allojenik HSCT Sonrası Gilteritinib İdamesine Rağmen Steroid Dirençli GVHD Nedeniyle Tedavi Kesilmesi ve Kayıp: Agresif Klinik Seyirli Bir Vaka**

Otuz beş yaşında erkek hasta üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle aldığı tedaviden sonra farkettiği gövde ve alt ekstremitelerde yaygın purpurik döküntüleri olan hasta ilaç erüpsiyonu ön tanısı ile değerlendirilerek cilt biyopsisi alındı. Beraberinde eşlik eden monositoz ve trombositopeni olması nedeniyle kemik iliği değerlendirmesi yapılan hastanın aspirasyon yaymasında myeloblastlar izlendi. Akım sitometri ile myeloblast oranı %68 olarak belirlendi ve Akut Myeloid Lösemi tanısı doğrulandı. Cilt biyopsisi leukemia cutis olarak sonuçlandı. İlk sıra tedavi olarak 3+7 rejimi verildi. qPCR yöntemi ile yapılan moleküler analizde FLT-3 ITD %9.9 oranında pozitif olarak sonuçlanması üzerine tedaviye Midostaurin eklendi. İndüksiyon sonrası yapılan değerlendirmede inkomplet hematolojik tam remisyonu mevcuttu. Hastanın tedavinin bitiminden hemen sonra konsolidasyon rejimi planlanırken cilt lezyonlarının yeniden ortaya çıkması nedeniyle indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirildi ve FLAG+Midostaurin şeklinde yeni tedavi planlandı. Tedavi altında kemik iliği akım sitometri remisyonunda olup FLT-3 ITD analizi negatif olarak sonuçlandı fakat cilt lezyonları hızlı bir kaybolmayı takiben yeniden ortaya çıkması nedeniyle refrakter olarak kabul edilen hastaya Gilteritinib, Azasitidin ve Venetoclax kombine tedavi 2 kür olarak verildi. Tam remisyon elde edilerek akraba dışı tam uyumlu vericiden myeloablative rejim ile Allojenik Kök Hücre Nakli uygulandı. Transplant sonrası 30. Günde Gilteritinib tedavisine yeniden başlandı. +30. ve 60. Günlerde Hematolojik tam remisyon korunmuş olup MRD pozitifliği devam etti. FLT3 ITD mutasyonu ise negatifliğini korudu. Naklin 3. ayında MAGIC Grade IV steroid dirençli karaciğer ve barsak GVHD gelişmesi nedeniyle Gilteritinib tedavisi kesilen hasta GVHD tedavisi altında iken naklinin 5. ayında sepsis nedeniyle kaybedildi.

### **Vaka 4: FLT3-ITD Kazanımı ile Moleküler Rekürens Gösteren NPM1 Mutant AML'de Hedefe Yönelik Kombine Tedavi ve Nakil Öncesi Seyir**

Altmış bir yaşında erkek hasta tetkiklerinde saptanan lökositoz nedeniyle araştırıldı ve akut myeloid lösemi tanısı aldı. Tanı anında qPCR yöntemi ile yapılan moleküler analizde NPM-1 pozitifliği saptandı. Hastaya ve 3+7 tedavisi verildi, hematolojik tam remisyon elde edildi ve 4 kür intermediate doz sitozin arabinozid (IDAC) ile konsolide edilerek tedavisi sonlandırıldı. MRD negatif remisyonunda takipteyken 5. ayında gelişen relapsında qPCR yöntemi ile yapılan moleküler analizde NPM-1 pozitifliğine eşlik eden FLT-3 ITD pozitifliği olması üzerine tedavisi Azasitidin, Venetoclax ve Gilteritinib kombine tedavi olarak verildi, ilk kür sonrası hematolojik tam remisyon ve MRD negatifliği elde edilen hastaya Gilteritinib monoterapi ile tedaviye devam edildi. Takiplerinde gelişen invaziv fungal enfeksiyonu nedeniyle Gilteritinib 2. ayında ara verildi, verilen 1 aylık ara sonrası hastanın remisyonunu koruyamaması sebebiyle FLAG kurtarma tedavisi ile kemik iliği aplazisi sağlanarak azaltılmış

yoğunluklu hazırlık rejimi ile Allojenik Kök Hücre Nakli planı yapıldı. Hasta naklinin +11.gününde gelişen septik şok nedeniyle kaybedildi.

#### **Vaka 5: Geç Post-Transplant Relapslı FLT3-ITD Mutant AML’de Triplet Tedavi ile Elde Edilen Remisyon Sonrası İkinci Allo-HSCT ve Gilteritinib İdamesiyle Korunan Remisyon**

Akut Myeloid Lösemi tanısı ile takip edilen altmış yaşında kadın hasta 3+7 indüksiyon tedavisi ve 2 kür yüksek doz sitarabin (HIDAC) konsolidasyon tedavisi altında remisyonunda olup Allojenik Kök Hücre Nakli yapılıyor. Naklinin 43.ayında relaps hastalık ile başvuran hastanın nüksünde qPCR yöntemi ile bakılan FLT-3 ITD mutasyon yükü analizi %33 oranında saptandı. Relapsta hastaya Azasitidin, Venetoclax ve Gilteritinib kombine tedavi verildi, tedavi sonu yanıt değerlendirmede MRD negatifliği olması üzerine hastaya 2.kez Allojenik Kök Hücre Nakli planlandı. Naklinden sonra hematolojik tam remisyonu devam eden ve FLT-3 ITD mutasyon yükü analizi negatif olan hastaya nakil sonrası 2.ayda Gilteritinib idame tedavisi başlandı. Hastamız naklinin 8. ayında olup tam remisyon altında takiplerine merkezimizde devam edilmektedir.

#### **Yanıtlı Hastalıkta Gilteritinib İdame**

#### **Vaka 6: Düşük Allel Yüküne Sahip FLT3-ITD Mutant Sekonder AML’de Hedefe Yönelik Tedavi Sekanslaması: Midostaurin İndüksiyonundan Erken Gilteritinib İdamesine**

Kırk iki yaşında kadın hasta bilinen meme kanseri öyküsü olup pansitopeni nedeniyle yapılan ileri incelememiz sonucu AML tanısı almakta. Tanı anında qPCR ile bakılan FLT-3 ITD mutasyon yükü analizi %2 oranında pozitif olarak saptandı. Hastaya 3+7 rejimi ve ardından 1 kür HIDAC rejimi Midostaurin ile birlikte verildi. Tam hematolojik remisyon altında hastaya Myeloablatif rejim ile Allojenik Kök Hücre Nakli uygulandı. Nakil sonrası hematolojik tam remisyon korunmakta olup FLT-3 ITD negatif olarak sonuçlandı. Naklinin 2.ayında Gilteritinib idame tedavisine geçildi. Hastamız nakil sonrası 9.ayında olup tam remisyon altında takiplerine merkezimizde devam edilmektedir.

#### **Vaka 7: Düşük Allel Yüküne Sahip FLT3-ITD AML’de Minimal Tedavi Yaklaşımı ve Erken Post-Transplant Gilteritinib İdamesi ile MRD-Negatif Remisyonun Korunması**

Altmış üç yaşında kadın hasta lökositoz ve anemi nedeni tetkik edilerek AML tanısı aldı. Tanı anında qPCR ile bakılan FLT-3 ITD mutasyon yükü analizi %8.3 oranında pozitif olarak saptandı. Hastaya sitoredüktif tedavi sonrası Azasitidin, Venetoclax 1 kür verildi ve tam remisyon elde edildi. Tedavi 3 kür daha devam edildikten sonra remisyonu korunan hastaya myeloablatif rejim ile Allojenik Kök Hücre Nakli uygulandı. Naklinin 2.ayında remisyonunda izlenen hasta için Gilteritinib tedavisi 80 mg/gün dozunda

başlandı. Hastamız nakil sonrası 5.ayında olup tam remisyon altında takiplerine merkezimizde devam edilmektedir.

| # | Yaş / Klinik Senaryo                      | FLT3 Durumu                                          | İlk Yanıt / Tedavi                    | Relaps Özelliği                           | Gilteritinib Kullanımı                                   | MRD Kimerizm Son Durum                                        | Sonuç / Durum                                                                                                                          |
|---|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 64Y, FLT3-TKD <sup>+</sup> AML            | FLT3-TKD pozitif                                     | Aza + Ven (28 ay remisyon)            | Geç relaps (MRD <sup>-</sup> → %45 blast) | Gilteritinib monoterapi (12 aydır)                       | MRD <sup>-</sup> fakat moleküler MRD pozitifliği devam ediyor | Remisyonunda, gilteritinib ile takip                                                                                                   |
| 2 | 22Y, post-HSCT erken relaps genç olgu     | FLT3-ITD %86 (yüksek allel)                          | 3+7 → HIDAC → allo-HSCT               | 5. ay relaps + kimerizm kaybı             | Aza + Gilt + 2x DLI → Gilt monoterapi (19 ay)            | MRD <sup>-</sup> , full kimerik, FLT3 <sup>-</sup>            | 24. ay, remisyon sürüyor  (en uzun Gilt monoterapi) |
| 3 | 35Y, Leukemia Cutis ile agresif başlangıç | FLT3-ITD %9.9 → FLAG + Midostaurin sonrası refrakter | 3+7 (başarısız) → FLAG                | Deri tutulumu tekrar                      | Aza + Ven + Gilt → allo-HSCT + Gilt (erken kesildi GVHD) | MRD <sup>+</sup> , FLT3 <sup>-</sup> fakat GVHD + sepsis      | Nakil +5. ay GVHD/sepsis, exitus                                                                                                       |
| 4 | 61Y, de novo AML                          | NPM1 <sup>+</sup> → Relapsta FLT3-ITD Kazanımı       | 3+7 → IDAC (MRD <sup>-</sup> )        | 5. ay FLT3 <sup>+</sup> relaps            | Aza + Ven + Gilteritinib → Gilt monoterapi               | MRD <sup>-</sup> idi ancak gilteritinib kesildi (IFI)         | FLAG sonrası alloHSCCT planlı iken +11.gün septik şok, exitus                                                                          |
| 5 | 60Y, Post-HSCT geç relaps                 | FLT3-ITD %33 relaps                                  | 3+7 → HIDAC → allo-HSCT               | 43. ay relaps                             | Aza + Ven + Gilt → 2. allo-HSCT → Gilt idame             | MRD <sup>-</sup> , FLT3 <sup>-</sup>                          | 8. remisyon ay , sürüyor                                                                                                               |
| 6 | 42Y, Sekonder AML (meme Ca)**             | FLT3-ITD düşük (%2)                                  | 3+7 + HIDAC + Midostaurin → allo-HSCT | Relaps yok                                | Nakil 2. ay Gilteritinib idame                           | MRD <sup>-</sup> , FLT3 <sup>-</sup>                          | 9. remisyon ay , sürüyor                                                                                                               |
| 7 | 63Y, düşük allel yükü AML                 | FLT3-ITD %8.3                                        | Aza + Ven (4 kür) → alloHSCCT         | Relaps yok                                | Nakil 2. ay Gilteritinib (80 mg) idame                   | MRD <sup>-</sup> , FLT3 <sup>-</sup>                          | 5. remisyon ay , sürüyor                                                                                                               |

## Tartışma

Bu çalışmamızın özgünlüğü merkezimizde tanı ve tedavi süreçleri yönetilmiş olan FLT-3-mutant AML hastalarında triplet tedavilerin uygulandığı vakaları içermesi, DLI ile entegre edilerek kullanımı ve idame tedavisi olarak kullanımından ötürü gelmektedir. Vakaların genel seyri bu alanda yapılmış ADMIRAL ve MORPHO çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir. [4,17].

FLT3-mutant AML, özellikle relaps/refrakter dönemde agresif seyri ve kısa sağkalımı nedeniyle tedavi kararı sırasında molekülür yanıt derinliğini hedefleyen kişiselleştirilmiş stratejilere ihtiyaç duyulan bir alt gruptur. Bu bağlamda Gilteritinib, hem monoterapi hem kombinasyon hem de post-transplant idame stratejilerinde giderek artan oranda kullanılan bir ajan olup, serimizdeki gerçek yaşam uygulamaları ADMIRAL ve MORPHO gibi çalışmalarda bildirilen sonuçlarla karşılaştırıldığında dikkat çekici farklılıklar göstermektedir[4,17].

FLT3-mutant R/R AML'de Gilteritinib, ADMIRAL çalışmasında salvage kemoterapiye üstün sağkalım ve daha yüksek yanıt oranları sağlamıştır (medyan OS ~9.3–9.6 ay; HR ~0.56–0.64; CRc %54) ve bu fayda hem ITD hem TKD altgruplarında gözlenmiştir. Gerçek yaşam serilerinde medyan OS ~11 ay bildirilen büyük kohortlar da mevcuttur[5-7].

ADMIRAL'da tek ajan Gilteritinib ile CR/CRh ~34–50% iken, erken ve derin MRD temizliği tek ajan altında sınırlı oranda rapor edilir. Vaka 1 ve Vaka 2'de erken/derin MRD yanıtı ve ≥12–19 ay remisyon süreleri, ADMIRAL medyan OS ölçütüyle karşılaştırıldığında uzun süreli klinik fayda görülebileceğine işaret etmektedir; bu, özellikle DLI entegrasyonu (Vaka 2) ve düşük toksisiteyle sürdürüm (Vaka 1) bağlamında literatürle uyumlu fakat olumlu yönde ayrışan bir tablo.

Post-HSCT relaps yönetiminde DLI, seçilmiş olgularda allojenik immün etkisini güçlendiren bir stratejidir; Gilteritinib ile birlikte kullanımında hematolojik yanıtlar bildirilmiştir[11]. Vaka 2'de olduğu gibi yüksek ITD allel yükü ile relaps sonrası Aza-Gilt + iki DLI uygulaması ve bunu takiben monoterapi idamesi, güncel olgu sunumlarıyla uyumludur ve kalıcı molekülür remisyon elde etme olasılığını artırabilir[12,14].

Faz Ib/II ve tek-kol serilerde Aza-Ven'e Gilteritinib eklenmesi hem yeni tanı unfit hem R/R FLT3-mutant hastalarda yüksek CRc (~%60–75) ve köprüleme olanağı sunuyor; fakat mielosupresyon/enfeksiyon riski artabiliyor[15]. Vaka 3,4 ve 5 te, yüksek etkinlik, köprüleme ile beraber Allojenik HSCT potansiyelini doğrularken, GVHD ve enfeksiyon mortalitesi gibi "non-relaps" risklerin klinik sonuçları belirlediğini göstermektedir. Bu gözlemimiz, kombinasyon literatürünün etkinlik-toksisite dengesi mesajıyla uyumludur[15,16].

MORPHO çalışmasında Allojenik Nakil Sonrası Gilteritinib idame alan hastalar ile plasebo kolu karşılaştırıldığında 2 yıllık RFS ve OS açısından anlamlı bir fark görülmedi (Sırasıyla 2 yıllık RFS %77,2 vs %69,9 İstatistiksel sınırdan, anlamlı değil (p = 0,0518) ve 2 yıllık OS %80,7 ve %77,5)[17]. Alt grup analizlerinde ise nakil öncesi MRD pozitif olan grupta relaps oranı Gilteritinib alan kolda plasebo alan kola kıyasla

daha düşük olarak seyretmiştir (HR 0,515) ( $p = 0,0065$ ) ve aynı zamanda Gilteritinib tedavisi alan alt kolda nakil sürecine MRD negatif olarak giren hastalarda MRD pozitif olarak giren hastalara kıyasla PFS ve OS avantajı da mevcuttur (HR: 0.427 (0.283 to 0.644)  $p<0.001$ )[17]. Vaka 6 ve 7 olgularımızda erken idame ile remisyonun korunması, özellikle MRD-temelli seçim yapıldığında, MORPHO'nun alt grup analizi ile uyumlu görünmektedir.

ADMIRAL ve geniş serilerde Gilteritinib'de başlıca toksisiteler sitopeniler, transaminaz yükselmesi, QTc uzaması ve nadiren diferansiyasyon sendromu olarak bildirilmiştir; uzun süreli kullanımla güvenlik profili öngörülebilir bulunmuştur[4,18].

## Sonuç

Bu vaka serisi, Gilteritinib'in FLT3-mutant AML'de yalnızca relaps tedavisi olarak değil, aynı zamanda DLI ile kombine edilerek moleküler derinlik sağlayan, triplet rejimlerle HSCT'ye etkili köprü kuran ve MRD-temelli post-transplant idame stratejilerinde remisyon stabilitesini destekleyen çok yönlü bir ajan olarak konumlanabileceğini göstermektedir. ADMIRAL ve MORPHO gibi çalışmalara kıyasla özellikle monoterapi altında uzun süreli ve MRD-negatif remisyonların görülmesi, gerçek yaşamda Gilteritinib'in klinik fayda süresini uzatabileceğine işaret etmektedir. Bulgular, moleküler izleme yönlendirilen sekanslama stratejilerinin FLT3-mutant AML'de tedavi başarısını artırabileceğini desteklemektedir.

## Kaynaklar

- 1- Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1532-42. doi: 10.1182/blood-2002-02-0492. PMID: 12176867.
- 2- Smith CC. The growing landscape of FLT3 inhibition in AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):539-547. doi: 10.1182/hematology.2019000058. PMID: 31808872; PMCID: PMC6913436.
- 3- Negotei C, Colita A, Mitu I, Lupu AR, Lapadat ME, Popovici CE, Crainicu M, Stanca O, Berbec NM. A Review of FLT3 Kinase Inhibitors in AML. *J Clin Med*. 2023 Oct 10;12(20):6429. doi: 10.3390/jcm12206429. PMID: 37892567; PMCID: PMC10607239.
- 4- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1868. doi: 10.1056/NEJMc220003. PMID: 31665578.
- 5- Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Recher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu Q, Tiu R, Levis MJ. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583. PMID: 35081255; PMCID: PMC9197557.
- 6- Othman J, Hwang A, Brodermann M, Abdallah I, McCloskey K, Gallipoli P, Clarke G, Dang R, Vidler J, Krishnamurthy P, Basheer F, Latif AL, Palanicawandar R, Taylor T, Khan A, Campbell V, Hogan F, Kanellopoulos A, Fleming K, Collins A, Dalley C, Loke J, Marshall S, Taussig D, Munisamy S, Loizou E, Yassin H, Dennis M, Zhao R, Belsham E, Murray D, Fowler N, O'Nions J, Khan A, Sellar R, Dillon R. Outcomes with single-agent gilteritinib for relapsed or refractory FLT3-mutant AML after contemporary induction therapy. *Blood Adv*. 2024 Nov 12;8(21):5590-5597. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014017. PMID: 39265176; PMCID: PMC11541456.

- 7- Cairoli R, Del Castello L, Imbergamo S, Pierdomenico E, Papayannidis C, Borlenghi E, Vetro C, Chiusolo P, Fumagalli M, Minotti C, Marchesi F, Bernardi M, Musto P, Fracchiolla N, Candoni A, Lunghi M, Musso M, Guolo F, Mannina D, Lico A, Scattolin AM, Crugnola M, Galimberti S, Nadali G, Turrini M, Zappasodi P, Todisco E, Basilico C, Grillo G, Mancini V, Riva M, Bernasconi DP, Greco R. Gilteritinib in FLT3-mutated acute myeloid leukemia: A real-world Italian experience. *Cancer*. 2025 Sep 1;131(17):e70055. doi: 10.1002/cncr.70055. PMID: 40839405; PMCID: PMC12369923.
- 8- Disha Disha, Aakanksha Singh, Rohan Halder, Roy Palatty, Narendra Agrawal, Tribikram Panda, Nakul Tikare, Rayaz Ahmed, Dinesh Bhurani; Gilteritinib for FLT3 Mutated r/r AML: Is the Reality Admirable?. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 5979. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024208207>
- 9- Dogu MH, Tekgunduz AIE, Deveci B, Korkmaz G, Comert M, Sevindik OG, Yokus O, Serin I. Gilteritinib (XOSPATA®) in Turkey: Early Access Program Results. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023 May 1;15(1):e2023031. doi: 10.4084/MJHID.2023.031. PMID: 37180209; PMCID: PMC10171205.
- 10- Serin I, Dogu MH, Huq GE, Yokus O. A new FLT3 inhibitor with two cases: the gilteritinib experience. *Am J Blood Res*. 2021 Jun 15;11(3):271-278. PMID: 34322291; PMCID: PMC8303015.
- 11- Zuzanna M. Rzetelska, Andrzej Szczepaniak, Lidia Gil Managing post-transplant relapse in FLT3-mutated AML with gilteritinib *Acta Haematologica Polonica* 2024 Number 5, Volume 55, pages 285–286 DOI: 10.5603/ahp.99320
- 12- Ye Y, Yang L, Yuan X, Huang H, Luo Y. Optimization of Donor Lymphocyte Infusion for AML Relapse After Allo-HCT in the Era of New Drugs and Cell Engineering. *Front Oncol*. 2022 Jan 27;11:790299. doi: 10.3389/fonc.2021.790299. PMID: 35155192; PMCID: PMC8829143.
- 13- Tamellini E, Sorio M, Andreini A, Tecchio C, Nadali G, Bernardelli A, Ferrarini I, Crosera L, Vatteroni A, Simio C, Benedetti F, Krampera M, Tanasi I. Long-term remissions with Gilteritinib in early relapse after allogeneic stem cell transplantation of FLT3/NPM1 mutated acute myeloid leukemia. *Blood Cell Ther*. 2024 Jun 14;7(3):75-78. doi: 10.31547/bct-2024-005. PMID: 39263622; PMCID: PMC11384128.
- 14- Greeson, Evan et al. Gilteritinib-Based Salvage and Donor Lymphocyte Infusions in Multiply Relapsed APL With FLT3-ITD: A Case-Based Strategy for Post-Transplant Relapse Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Volume 25, S424 - S425 doi:10.1016/S2152-2650(25)01667-2
- 15- Short NJ, Daver N, Dinardo CD, Kadia T, Nasr LF, Macaron W, Yilmaz M, Borthakur G, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Issa GC, Chien KS, Jabbour E, Nasnas C, Huang X, Qiao W, Matthews J, Stojanik CJ, Patel KP, Abramova R, Thankachan J, Konopleva M, Kantarjian H, Ravandi F. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024 May 1;42(13):1499-1508. doi: 10.1200/JCO.23.01911. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38277619; PMCID: PMC11095865.
- 16- Fu Q, Wang Y, Liu H, Gao H, Sun W, Jiang Q, Jiang H, Liu K, Huang X, Tang F. Triplet therapy with gilteritinib, venetoclax, and azacitidine for relapsed/refractory FLT3mut acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2024 Oct;145:107564. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107564. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39180903.
- 17- Levis MJ, Hamadani M, Logan B, Jones RJ, Singh AK, Litzow M, Wingard JR, Papadopoulos EB, Perl AE, Soiffer RJ, Ustun C, Ueda Oshima M, Uy GL, Waller EK, Vasu S, Solh M, Mishra A, Muffy L, Kim HJ, Mikesch JH, Najima Y, Onozawa M, Thomson K, Nagler A, Wei AH, Marcucci G, Geller NL, Hasabou N, Delgado D, Rosales M, Hill J, Gill SC, Nuthethi R, King D, Wittsack H, Mendizabal A, Devine SM, Horowitz MM, Chen YB; BMT-CTN 1506/MORPHO Study Investigators. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol*. 2024 May 20;42(15):1766-1775. doi: 10.1200/JCO.23.02474. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38471061; PMCID: PMC11095884
- 18- Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Récher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu Q, Tiu R, Levis MJ. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583. PMID: 35081255; PMCID: PMC9197557.

## Sözlü Sunumlar Sıra:7

### Nazofarenks Tutulum olan 3 Soliter Plazmositom Olgusu

*Beytullah Altınkaynak<sup>1</sup>, Ferda Can<sup>2</sup>, Aliye Serpil Sarıfakıoğulları<sup>1</sup>, Özge Soyer Kösemehmetoğlu<sup>1</sup>, Sema Akıncı<sup>2</sup>, Tekin Güney<sup>3</sup>, Şule Mine Bakanay Öztürk<sup>2</sup>, İmdat Dilek<sup>2</sup>*

*1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

*2 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

*3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü*

## GİRİŞ

Plazma hücreli diskraziler, monoklonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize geniş bir hastalık spektrumunu kapsar. Bu spektrumda Multipl Miyelom (MM) en sık görülen form iken, soliter plazmositomlar daha nadir karşımıza çıkar.

Soliter Plazmositom; sistemik miyelom bulguları olmaksızın, tek bir bölgede saptanan monoklonal plazma hücresi tümörüdür. Soliter plazmositomlar yerleşim yerine göre iki ana kategoriye ayrılır:

- Soliter Kemik Plazmositomu
- Soliter Ekstramedüller Plazmositom : Kemik iliği dışındaki yumuşak dokuda yerleşim.

Soliter ekstramedüller plazmositom; tüm plazma hücreli neoplazmların yaklaşık %35'ini oluşturur. En sık yerleşim yeri ise baş ve boyun bölgesi, özellikle nazal kavite, paranazal sinüsler ve nazofarenkstir. Ancak bu bölgede bile tüm malignitelerin %1'inden azını oluşturur.

Sunumun Amacı: Hastaların çoğu kitlenin yeriyile ilgili semptomlarla başvurur. Yaklaşık %45 ila %80'i üst solunum yollarını (yani oronazofarenks ve paranazal sinüsleri) etkileyerek epistaksis, burun akıntısı (rinore) veya burun tıkanıklığına neden olur.

### OLGU SUNUMLARI

| Özellik                                       | Olgu 1                                                                                                          | Olgu 2                                 | Olgu 3                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yaş/Cinsiyet</b>                           | 50/Erkek                                                                                                        | 69/Erkek                               | 34/Erkek                                                                                                       |
| <b>Yerleşim Yeri</b>                          | Sol maxillar sinüsü dolduran, kemik yapıları invaze eden                                                        | .....                                  | Nazofarensk posterior duvarda                                                                                  |
| <b>Histopatoloji/İHK</b>                      | Plazma hücreli neoplazm ( Lambda monoklonalitesi )                                                              | .....                                  | Kappa pozitif plazma hücre klonalitesi, MUM1, CD138 ve kappa ile yaygın pozitif                                |
| <b>Sistemik Değerlendirme (MM Dışlanması)</b> | Serum İmmüfiksasyon: Ig G lambda , Kemik İliği Biyopsisi (KI < %10 plazma hücresi), PET/BT (tek odaklı tutulum) | .....                                  | Serum İmmüfiksasyon: Ig G kappa , Kemik İliği Biyopsisi (KI < %10 plazma hücresi), PET/BT (tek odaklı tutulum) |
| <b>Tanı</b>                                   | İzole Ekstramedüller Plazmositom (IEP)                                                                          | İzole Ekstramedüller Plazmositom (IEP) | İzole Ekstramedüller Plazmositom (IEP)                                                                         |
| <b>Tedavi</b>                                 | Endoskopik Cerrahi Eksizyon + Postoperatif Radyoterapi (RT)                                                     | ....                                   | ....                                                                                                           |
| <b>Takip (Süre) / Sonuç</b>                   | Takip                                                                                                           | Takip                                  | Takip                                                                                                          |

### 3. TARTIŞMA

Soliter plazmositomda hematolog olarak bizim rolümüz, lezyonun soliter olduğunu kanıtlamaktır. Biyopside plazma hücreli neoplazm, kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücrelerinin <%10 olması, radyolojik incelemelerde (PET/BT veya iskelet sistemi grafileri) tek odak dışında yeni kemik lezyonu olmaması, miyelomla ilişkili son organ hasarı (CRAB) olmamasıdır. Bizim olgularımızda bu kriterler titizlikle incelenmiş ve MM dışlanmıştır.

Tedavi; genellikle radyosensitif bir tümördür. Standart Tedavi: Genellikle tek başına Radyoterapi (RT) veya cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan RT' dir. Bizim serimizde de

(olgu 1 ve 3), geniş cerrahi rezeksiyonun ardından lokal kontrolü artırmak amacıyla RT uygulanmıştır.

Prognoz ve Takip; Nazal/Nazofarengeal soliter plazmositomların prognozu genellikle iyidir, lokal kontrol oranları yüksektir. Ancak, Soliter ekstramedüller plazmositom hastalarının önemli bir kısmında (yaklaşık %10-30) hastalık Multipl Miyelom'a ilerleyebilir. Bu nedenle ömür boyu yakından takip planlanmalıdır.

Üç olgumuz, IEP'nin klinik spektrumunu göstermektedir: Bir olguda klasik burun tıkanıklığı, diğerinde ise daha atipik olan efüzyonlu otitis media ile ilişkili işitme kaybı (Nazofarenks tutulumuna bağlı) görülmüştür.

Soliter plazmositomu olan bu üç hastamızın tanı, tedavi ve takibini başarılı bir şekilde yürütülmesi için KBB cerrahisi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Hematoloji bölümlerinin multidisipliner işbirliğinin kritik önemi vardır.

## Sözlü Sunumlar Sıra:8

### Fulminan Hiperkalsemi ve Böbrek Yetersizliği: Multipl Miyelom Olgu Sunumu

Şeyhmus AKÇAY, Abdullah Karakuş, Emre AYDIN Vehbi DEMİRCAN Orhan AYYILDIZ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilimdalı Nefroloji Bilimdalı

#### Giriş

Kanser ilişkili hiperkalsemi, hematolojik neoplazmlarda mortaliteyi artıran ciddi bir metabolik komplikasyondur. Multiplmiyelom (MM), hastaların yaklaşık %30'unda hiperkalsemi görülmekte. Bugüne kadar ölçülen en yüksek olgu ise 30,8 mg/dL olarak ölçülen primer hiperparatiroidi vakasıdır. Bu sunumda, hiperkalsemi tedavilere direnç gösteren bir MM hastası sunulmaktadır.

**Anahtar Terimler:** Kanser ilişkili hiperkalsemi, multiple myelom, tedaviye dirençli hiperkalsemi

#### Olgu Sunumu

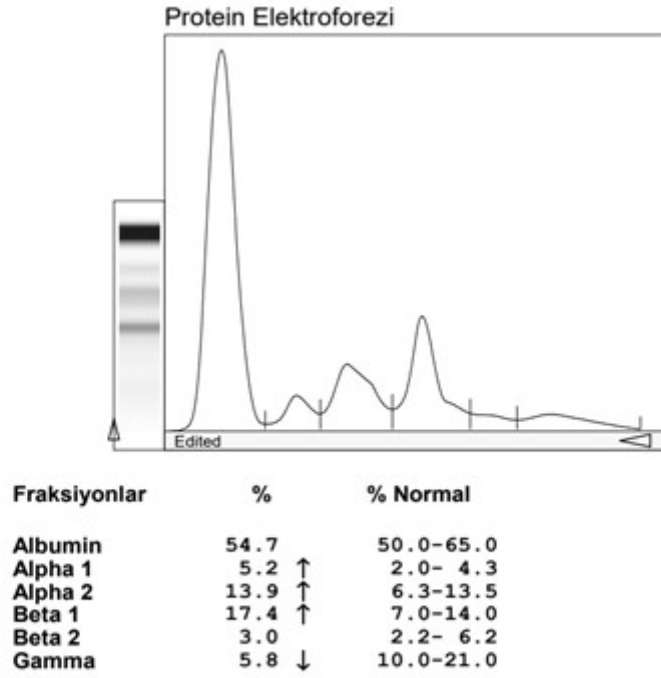
67 yaşında erkek hasta, son 5 aydır oluşan çabuk yorulma ve hipertansiyon şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede: pretibial +1/+1 ödem, Kan basıncı 180/90mmHg Nefrotik aralıkta proteinüri; 24 saatlik idrarda 8 gramdı. Laboratuvar incelemeleri tablo-1'deki gibi olup proteinüri etyolojisi amacıyla yapılan Renal Ultrasonografide böbrek parankimleri ekoları grade 1 artmış izlendi. Sol böbrek boyutları 111x58mm, sağ böbrek boyutları 128x56mm olarak ölçüldü. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastanın renal Biyopsisi yapıldı. ACE blokörü başlandı. 1 ay sonra dispne ile tekrar başvuran hasta Fizik muayenede pretibial ödemi +3/+3 gözlendi. Laboratuvar incelemesi ise tablo-2'deki gibi olup; Furosemid tedavisi sonrası ödeminde gerileme olan hastanın serum Kalsiyum düzeyinde yükselme gözlendi. Torakal, lomber ve sakral MR ve BT görüntülemesi (görüntü:1-2); litik lezyonlar tespit edildi. Hastanın serum kalsiyum seviyesinde meydana gelen artış litik lezyon gözlenmesi ve proteinüri olması nedeniyle hastaya ön planda multiple miyelom düşünüldü. Serum

İmmünoglobulin profili tablo-2'de gibi olup, Serum protein elektroforezi (Şekil-1) ve serbest lambda hafif zincir 4630 mg/L ve beta-2 mikroglobulin 12.5 mg/L olarak ölçüldü. İdrar immunofiksasyon elektroforezinde hafif zincir Lambda bandı tespit edildi (Şekil-2) kemik iliği biyopsi yapıldı: %85 oranında monoklonal plazma hücre infiltrasyonu (CD38 ve lambda pozitif) 1 ay önce alınan Renal biyopsi materyali yetersiz olduğundan kesin histopatolojik tanı konulamadı.

| <b>Tablo-1</b>         |        |               |
|------------------------|--------|---------------|
| CRP                    | 3.98   | mg/L          |
| Üre                    | 21     | mg/dL         |
| Kreatinin              | 0.6    | mg/dL         |
| eGFR                   | 104.04 | mL/dk/1.73 m2 |
| C3                     | 103    | mg/dL         |
| C4                     | 56     | mg/dL         |
| Total Protein          | 58.63  | g/L           |
| Albümin                | 37.75  | g/L           |
| Globulin               | 20.88  | g/L           |
| Total Bilirubin        | 1.17   | mg/dL         |
| ALT                    | 13     | U/L           |
| AST                    | 18     | U/L           |
| ALP                    | 88     | U/L           |
| GGT                    | 23     | U/L           |
| LD                     | 180    | U/L           |
| CK                     | 48     | U/L           |
| Amilaz                 | 32     | U/L           |
| Lipaz                  | 4.8    | U/L           |
| Trigliserid            | 58     | mg/dL         |
| Total Kolesterol       | 143    | mg/dL         |
| HDL                    | 38     | mg/dL         |
| LDL                    | 93.4   | mg/dL         |
| Non-HDL                | 105    | mg/dL         |
| Ürik Asit              | 5.2    | mg/dL         |
| Kalsiyum (Düzeltilmiş) | 9.38   | mg/dL         |
| Fosfor                 | 3.48   | mg/dL         |
| Sodyum                 | 141    | mmol/L        |
| Potasyum               | 4.31   | mmol/L        |

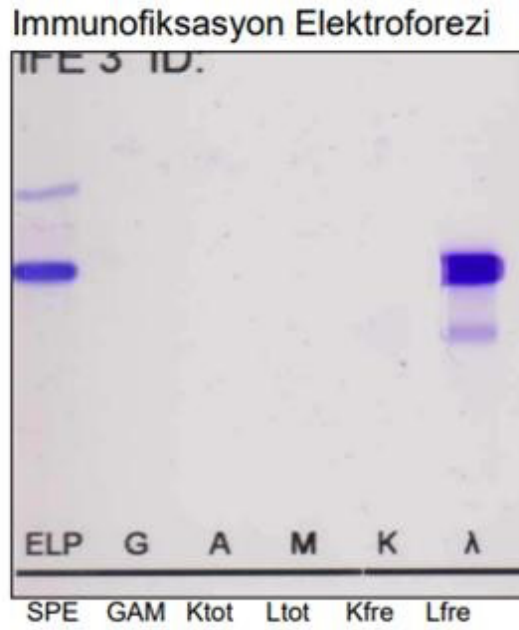
| <b>Tablo-2</b>         |       |               |
|------------------------|-------|---------------|
| Üre                    | 24    | mg/dL         |
| Kreatinin              | 0.62  | mg/dL         |
| eGFR                   | 103   | mL/dk/1.73 m2 |
| Total Protein          | 52.77 | g/L           |
| Albümün                | 36.71 | g/L           |
| Globulin               | 16.06 | g/L           |
| Total Bilirubin        | 0.91  | mg/dL         |
| Direkt Bilirubin       | 0.18  | mg/dL         |
| İndirekt Bilirubin     | 0.73  | mg/dL         |
| ALT                    | 20    | U/L           |
| AST                    | 23    | U/L           |
| ALP                    | 96    | U/L           |
| GGT                    | 27    | U/L           |
| LD                     | 173   | U/L           |
| CK                     | 38    | U/L           |
| Ürik Asit              | 7.4   | mg/dL         |
| Kalsiyum(Total)        | 12.1  | mg/dL         |
| Kalsiyum (Düzeltilmiş) | 12.36 | mg/dL         |
| Fosfor                 | 3.5   | mg/dL         |
| Magnezyum              | 1.78  | mg/dL         |
| Sodyum                 | 140   | mmol/L        |
| Potasyum               | 3.52  | mmol/L        |
| Klor                   | 100   | mmol/L        |
| IgA (Nefelometrik)     | 20    | mg/dL         |
| IgG (Nefelometrik)     | 281   | mg/dL         |
| IgM (Nefelometrik)     | 21    | mg/dL         |
| IgE (Nefelometrik)     | 25    | IU/ml         |

Şekil-1



A/G Oranı 1.21

Şekil-2



**YORUM:** Hafif zincir Lambda bandı tespit edilmiştir.





#### **Tedavi Yaklaşımı ve Klinik Seyir:**

Başlangıçta 12,2mg/dL olan kalsiyum değeri, 5.günde 16.2mg/dL'ye yükseldi hasta bu evrede hemodiyalize alındı. 10.günde 17.8mg/dL'ye ve 17.günde 21.5mg/dL'ye yükseldi her iki yüksekliğinde de hasta hemodiyalize alındı; hastaya sıvı replasmanı, furosemid, zoledronik asit ve hemodiyaliz (toplam3 seans) uygulandı, ayrıca siklofosfamid-bortezomib-deksametazon (CYBORD) başlandı, ancak kalsiyum düşürülemedi ve akut koroner sendrom nedeniyle hasta kaybedildi.

## Patofizyolojik Değerlendirme

Multipl miyelom kemik tutulumunda belirgin olarak osteoklast aktivasyonu ve osteoblast fonksiyonunun baskılanması görülür. Hastalıkta osteositler **RANKL/OPG** dengesini bozar ve DKK1, sFRP gibi Wnt inhibitörlerini salgılayarak Wnt yolunu kapatır[1][2]. Bu durum osteoblast farklılaşmasını engeller. Myelom hücrelerinden veya kemik iliği stromal hücrelerinden salınan **IL-6** ve **MIP-1α** gibi sitokinler osteoklast oluşumunu ve aktivitesini artırır; örneğin MIP-1α, RANKL ve IL-6 etkilerini güçlendirerek osteoklastogenezi tetikler[3][2]. Sonuçta kemik rezorpsiyonu hızlanır, kan dolaşımına aşırı kalsiyum geçişi olur.

**Maligniteye bağlı hiperkalsemiye üç ana mekanizma öne çıkar [3][4]:**

1. **Paratiroid hormona benzer peptit (PTHrP) salgısı:** Tümör hücrelerinden salınan PTHrP, PTH benzeri etki yaparak kemik rezorpsiyonunu artırır (humoral hiperkalsemi).
2. **Osteolitik metastazlar:** Kemikte yayılan tümör, osteoklast uyarıcı faktörler salgılar (örneğin myelom hücrelerinden RANKL, MIP-1α) ve lokal rezorpsiyonu artırır[3][4].
3. **Tümör kaynaklı aktif D vitamini üretimi:** Bazı lenfoma ve diğer tümörlerde 1,25(OH)<sub>2</sub> D (kalsitriol) fazlalığı görülür; bu da bağırsaklardan kalsiyum emilimini ve kemik rezorpsiyonunu artırır[3][4].

Osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonu, belirgin odaklı bölgelerde (litik lezyonlar) veya tüm iskelet boyunca yaygın şekilde görülebilir. Yüksek kemik rezorpsiyon hızı, osteoblast aracılı kemik oluşumunun eksikliği ile ilişkilidir ve bu durum yaygın kemik kaybına yol açar. Kemik rezorpsiyonu ve oluşumu arasındaki bu uyumsuzluk, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini artıran, aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara farklılaşma kapasitesini baskılayan parakrin faktörlerden kaynaklanır.

## Tedavi Yaklaşımları

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde ilk adım intravenöz sıvı resüsitasyonu ile volümün düzeltilmesidir. Ardından bisfosfonatlar (özellikle zoledronik asit) kemik rezorpsiyonunu engellemek için tedaviye eklenir [5][6]. Kalsitonin, etkisi hızla başlasa da kısa süreli etkin olduğu için geçici düşürme sağlamak amacıyla kullanılır [5][4]. Denosumab (RANKL inhibitörü) özellikle bifosfonat tedavisine yanıt alınamayan veya böbrek yetersizliği olan vakalarda tercih edilir [3,7]. Glukokortikoidler, tümör kaynaklı kalsitriol artışının olduğu lenfoma gibi durumlarda kalsitriol sentezini baskılamak için kullanılır [4][7].

- Hafif-orta şiddette hiperkalsemi (Ca >12 mg/dL) %0,9 NaCl ile hidrasyon, ek olarak deksametazon ve bifosfonat verilir [6]. Tedaviye hızlı yanıt gerektiren veya bifosfonata dirençli olgularda kalsitonin eklenir [6].
- Çok şiddetli hiperkalsemi (Ca >16 mg/dL) ise tüm bu yaklaşımlara hemodiyaliz eklenmesi gerekebilir [4][6].

### Tartışma ve Sonuç

Bu klinik vaka, multipl miyeloma bağılı gelişen malign hiperkalsemi yönetiminde: Erken tanı ve agresif tedavi yaklaşımlarının yaşam kurtarıcı olabileceği, Özellikle 20 mg/dL eşiğinin üzerindeki kalsiyum değerlerinde tedavi başarısının belirgin şekilde azaldığı, kemik yıkım süreçlerinin kontrolü için multidisipliner tedavi stratejilerinin gerekliliği konularını vurgulamaktadır. Yüksek mortalite riski nedeniyle, bu tür vakalarda erken hemodiyaliz başlanması ve erken antiosteoklastik gibi alternatif tedavi seçeneklerinin erken dönemde değerlendirilmesi önerilmektedir.

MM vakalarında olduğu gibi hiperkalseminin dirençli olması kardiyak disfonksiyon sebebiyle mortaliteyi artıracak gözlenmiştir. Ayrıca Renal biyopsilerin MM gibi hematolojik malignitelerin tanınmasında zorluk çıkarmakta olup uygun hastaya hızlı ve etkin tedavinin belirlenmesi amacıyla tanın hızlı konulması gerekmektedir.

### Referanslar:

1. Robling, A. G., & Bonewald, L. F. (2020). The osteocyte: New insights. *Annual Review of Physiology*, 82, 485–506.
2. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., & Dimopoulos, M. A. (2018). Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood cancer journal*, 8(1),
- 7.
3. Almuradova, E., & Cicin, I. (2023). Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1039490
4. Guise, T. A., & Wysolmerski, J. J. (2022). Cancer-Associated Hypercalcemia. *The New England journal of medicine*, 386(15), 1443–1451.
5. El-Hajj Fuleihan, G., Drake, M. T., Clines, G. A., Hu, M. I., Marcocci, C., Murad, H., Piggott, T., Van Poznak, C., & Wu, J. (2023). Treatment of hypercalcemia of malignancy in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(3), 507–571.
6. Anderson, K., Ismaila, N., & Kyle, R. A. (2018). Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of oncology practice*, 14(4), 266–269.
7. Dickens, L. T., Derman, B., & Alexander, J. T. (2023). Endocrine Society Hypercalcemia of Malignancy Guidelines. *JAMA Oncology*, 9(3), 430–431.

## Sözlü Sunumlar Sıra:9

### Otolog Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda Engraftman Sendromu Gelişimini Öngörmede EASIX Skorunun Rolü

Esma Tatar<sup>1</sup>, Ali Kürşat Tuna<sup>1</sup>, Seda Yılmaz<sup>1</sup>, Abdulkadir Baştürk<sup>1</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya

**Giriş:** Engraftman sendromu (ES), otolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası erken dönemde gelişen ve sistemik inflamasyon ile karakterize, morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. Endotelial hasarın ES patogenezindeki rolü göz önüne alındığında, endotel aktivasyonunu yansıtan EASIX (Endothelial Activation and Stress Index) skoru potansiyel bir prediktif biyobelirteç olabilir. Bu çalışmada, otolog nakil yapılan hastalarda EASIX skorunun engraftman sendromu gelişimini öngörmedeki rolü değerlendirildi.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya, merkezimizde 2022–2024 yılları arasında otolog HKHN uygulanmış toplam 59 hasta dahil edildi. Engraftman sendromu gelişimi, Spitzer kriterlerine göre değerlendirildi. EASIX skoru, nakil öncesi dönemdeki laktat dehidrogenaz (LDH), serum kreatinin ve trombosit düzeyleri kullanılarak hesaplandı. Engraftman sendromu gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. EASIX skorunun tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** 22 hastada (%37,3) Engraftman sendromu gelişti. Ortalama EASIX skoru, ES'li hastalarda, ES'siz hastalara kıyasla daha yüksekti ( $2,2 \pm 0,53$ 'e karşı  $1,3 \pm 0,19$ ,  $p = 0,13$ ). ROC analizi, sınırlı bir ayırt edicilik yeteneği gösterdi ( $AUC = 0,582$ ,  $p = 0,23$ ). 0,84'lük optimum kesme değeri, %76,2 duyarlılık, %48,6 özgüllük, %45,7 pozitif öngörü değeri ve %78,3 negatif öngörü değeri sağladı. ES gelişen hastalardan kreatin değeri daha yüksek bulundu ( $p$  değeri:0.01). Diğer laboratuvar parametreleri ve demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Elde edilen veriler, EASIX skorunun otolog HKHN yapılan hastalarda ES gelişimini öngörmede kullanılabilir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Her ne kadar çalışmamızda istatistiksel anlamlılık sağlanmamış olsa da, yüksek EASIX skorları olan hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu alanda yapılacak daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalar, EASIX skorunun prediktif değerini daha net ortaya koyacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Otolog kök hücre nakli, EASIX skoru, Engraftman sendromu, endotel disfonksiyonu.

| Değişkenler              | Engraftman Sendromu (+) | Engraftman Sendromu (-) | P değeri    |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| Cinsiyet, %              |                         |                         | 0.08        |
| --Kadın                  | 8 (36.4)                | 22 (59.5)               |             |
| --Erkek                  | 14 (63.6)               | 5 (40.5)                |             |
| Tedavi yanıtı            |                         |                         | 0.45        |
| --Çok iyi parsiyel yanıt | 2 (9.1)                 | 9 (24.3)                |             |
| --Tam yanıt              | 8 (36.4)                | 14 (37.8)               |             |
| --Parsiyel yanıt         | 11 (50)                 | 13 (35.1)               |             |
| --Stabil hastalık        | 1 (4.5)                 | 1 (2.7)                 |             |
| Hastalık tipi            |                         |                         | 0.3         |
| --Multipl myelom         | 14 (63.6)               | 28 (75.7)               |             |
| --Lenfoma                | 8 (36.4)                | 9 (63.6)                |             |
| Multipl myelom alt tipi  |                         |                         | 0.4         |
| --Hafif Zincir           | 2 (14.3)                | 7 (25)                  |             |
| --Ağır Zincir            | 12 (85.7)               | 21 (75)                 |             |
| Lenfoma alt tipi         |                         |                         | <b>0.04</b> |
| --Non-hodgkin lenfoma    | 5 (62.5)                | 9 (100)                 |             |
| --Hodgkin lenfoma        | 3 (37.5)                | 0 (0)                   |             |
| Tedavi rejimleri         |                         |                         | 0.3         |
| --Melfalan               | 15 (68.2)               | 29 (78.4)               |             |
| --BEAM                   | 7 (31.8)                | 8 (21.6)                |             |
| Tedavi                   |                         |                         | 0.47        |
| --Melfalan 200           | 12 (54.5)               | 26 (70.3)               |             |
| --Melfalan 140           | 3 (13.6)                | 3 (8.1)                 |             |
| --BEAM                   | 7 (31.8)                | 8 (21.6)                |             |
| Radyoterapi öyküsü       |                         |                         | 0.27        |
| --RT var                 | 1 (4.5)                 | 5 (13.5)                |             |
| --RT yok                 | 21 (95.5)               | 32 (86.5)               |             |
| Glukoz, mg/dL            | 110±35                  | 111±38                  | 0.9         |
| Ürik asit, mg/dL         | 4.3±1.6                 | 5.5±3.4                 | 0.09        |
| Kreatin, mg/dL           | 1.09±0.15               | 0.78±0.22               | <b>0.01</b> |
| Albümin, g/dL            | 40.8±5.6                | 40.1±4.9                | 0.6         |
| LDH, U/L                 | 203±53                  | 222±90                  | 0.38        |
| AST, U/L                 | 28±16                   | 26±13                   | 0.6         |

|                                |           |           |      |
|--------------------------------|-----------|-----------|------|
| ALT, U/L                       | 23±9      | 26±13     | 0.4  |
| ALP, U/L                       | 89±47     | 74±29     | 0.1  |
| GGT, U/L                       | 89±40     | 37±7      | 0.2  |
| Total bilirubin, mg/dL         | 0.49±0.13 | 0.5±0.09  | 0.9  |
| Direkt bilirubin, mg/dL        | 2.2±0.3   | 1.9±0.2   | 0.7  |
| CRP, mg/dL                     | 7.5±2.8   | 7.2±3     | 0.9  |
| Ferritin, ng/dL                | 361±65    | 241±61    | 0.1  |
| WBC, 10 <sup>3</sup> /uL       | 4.1±1.8   | 4.7±2.1   | 0.2  |
| Hemoglobin, g/dL               | 11.6±1.9  | 11.7±1.7  | 0.94 |
| PLT, 10 <sup>3</sup> /uL       | 160±85    | 158±73    | 0.91 |
| Nötrofil, 10 <sup>3</sup> /uL  | 2.38±0.3  | 2.38±0.22 | 0.99 |
| Monosit, 10 <sup>3</sup> /uL   | 0.50±0.04 | 0.50±0.05 | 0.97 |
| Eozinofil, 10 <sup>3</sup> /uL | 0.1±0.01  | 0.14±0.02 | 0.2  |
| CD34                           | 4.70±0.19 | 4.75±0.15 | 0.8  |
| EASIX skoru                    | 2.2±0.53  | 1.3±0.19  | 0.13 |

## Sözlü Sunumlar Sıra:10

### Waldenström Makroglobulinemisi: Tek Merkez Deneyimi ve Gerçek Yaşam Bulguları

*Sema SEÇİLMİŞ, Bahar Uncu ULU, Tuğçe Nur YİĞENOĞLU, Dicle İSKENDER, Fevzi ALTUNTAŞ*

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Ankara, Türkiye*

#### Giriş

Waldenström makroglobulinemi (WM), IgM monoklonal gammopati ve kemik iliğinde lenfoplazmatik lenfoma ile karakterize, nadir görülen bir B hücreli malignitedir (1). Klinik tablo genellikle anemi, B semptomları, splenomegali ve hiperviskozite sendromu

ile ortaya çıkar (1,2). Hastalığın seyri heterojen olup, tedavi kararı semptom varlığına ve hastalık yüküne göre verilir (1,2). Güncel tedavi yaklaşımlarında rituksimab-bazlı kemoterapi kombinasyonları ve BTK inhibitörleri öne çıkmakta, bu ajanlarla yüksek yanıt oranları ve uzun sağkalım süreleri bildirilmektedir (3,4).

### Amaç

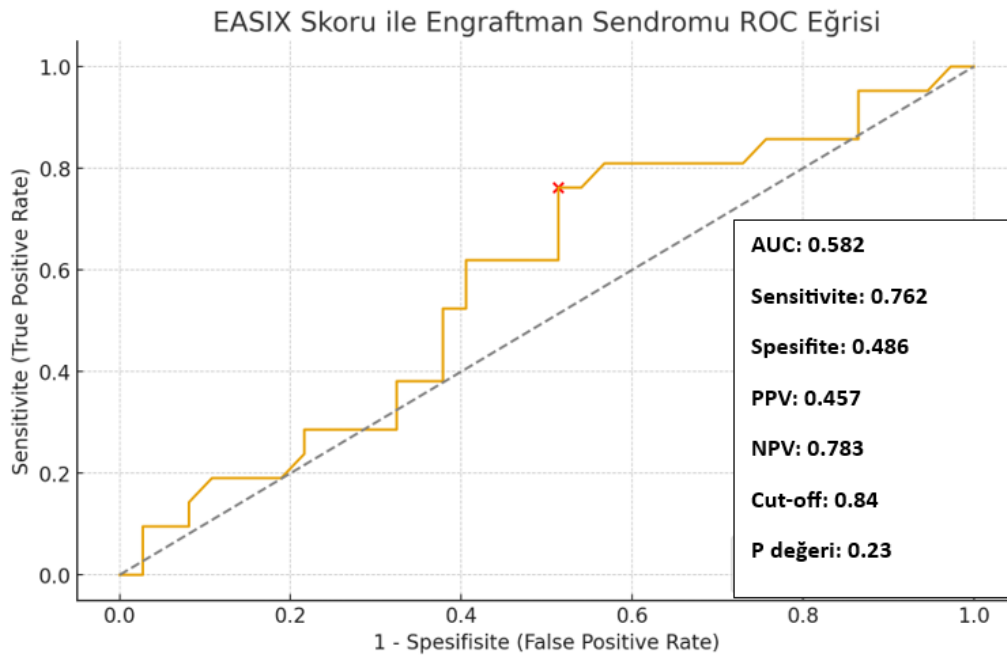
Merkezimizde WM tanısı alan hastaların klinik özelliklerini, tedavi yanıtlarını ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmek.

### Yöntem

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2012-2025 yılları arasında WM tanısı almış 10 erişkin hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, başvuru semptomları, laboratuvar değerleri, kemik iliği bulguları, MYD88 mutasyon durumu, IPSSWM riski, uygulanan tedaviler ve yanıtlar kaydedildi. Yanıt değerlendirmesi International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)

### Bulgular

Hastaların medyan yaşı tanıda 68 (57–78) olup, %30'u kadındı. En sık başvuru yakınması halsizlik (%80) ve karında dolgunluk, erken doyma ve ağrı (%30) idi; iki hastada burun kanaması, iki hastada kilo kaybı görüldü. ECOG performans skoru tüm hastalarda  $\leq 1$  idi. Fizik muayenede splenomegali medyan 153 mm (130–195 mm) idi. IPSSWM'ye göre hastaların %90'ı yüksek, %10'u orta risk grubundaydı; düşük risk saptanmadı. Laboratuvar bulgularında medyan hemoglobin 9,8 g/dL, lökosit  $7,9 \times 10^9/L$ , trombosit  $96 \times 10^3/\mu L$  idi. Medyan serum IgM düzeyi 21,6 g/L (6,5–67,5), beta-2 mikroglobulin düzeyi 7,3 mg/L idi. Kemik iliği tutulumu medyan %28 (10–50) oranında izlendi. MYD88 mutasyonu 7 hastada çalışılmış, bunların 5'inde (%71,4) pozitif, 2'sinde



negatif saptanmış; 3 hastada ise test yapılamamıştır. Hiperviskozite sendromu üç hastada (%30) gözlemlendi ve bunların hepsine plazmaferez uygulandı. İlk basamak tedavide en sık rituksimab-bendamustin kombinasyonu (%50) kullanıldı; tedaviye verilen ilk yanıtlar tam yanıt %40, parsiyel yanıt %40 ve yanıtızlık %20 oranındaydı. Dört kür rituksimaba yanıtız kalan bir olguda ibrutinib ile tam yanıt sağlanırken, dört kür CVP'ye yanıtız kalan diğer olguda rituksimab ile tam yanıt elde edildikten sonra otolog kök hücre nakli uygulandı.

Relaps, olguların %30'unda izlendi ve tümünde tam yanıt elde edildi. İlk olgu, 6 kür rituksimab-steroidden 5 yıl sonra relaps oldu; R-steroidde yanıtız kalan bu hasta bortezomib tedavisi ile tam yanıt sağladı. İkinci olgu, 4 kür rituksimaba parsiyel yanıt almış ve 3 yıl sonra relaps olmuştu; bu hastada 6 kür rituksimab ile tam yanıt elde edildi. Üçüncü olgu ise otolog nakilden 3 yıl sonra relaps gelişen hastaydı ve 4 kür bortezomib tedavisi ile tam yanıt sağlandı. Medyan takip süresi 86 ay (18–146) olup, son takip tarihinde tüm hastalar sağ idi.

### Tartışma

Çalışmamızda WM tanı yaşı, klinik prezentasyon ve laboratuvar özellikleri literatürdeki geniş kohortlarla uyumludur (1). Hiperviskozite oranımız (%30), Abeykoon ve ark.'nın 997 olguluk serisinde bildirilen %13 oranından yüksek olmakla birlikte Rogers ve arkadaşlarının belirttiği %30 oranıyla aynıdır (5,6). Bu durum hasta sayısının sınırlı olması ve merkezimize yönlendirilen olgu özellikleri ile ilişkili olabilir. MYD88 mutasyonu oranımız (%71,4), daha büyük serilerde bildirilen yaklaşık %90 oranına göre daha düşük olup, testin tüm olgularda yapılmamış olması bu farkı açıklayabilir (3). İlk basamakta rituksimab-bendamustin kombinasyonu yüksek yanıt oranları sağlamış ve sonuçlarımız literatürde bildirilen %97 genel yanıt oranları ile benzerdir (3). 1.basamak tedaviye yanıtız olan olguda ibrutinib ile tam yanıt elde edilmesi, BTK inhibitörlerinin etkinliğini gösteren prospektif çalışmalarla uyumludur (4).

### Sonuç

WM, klinik olarak heterojen seyirli ve tedaviye iyi yanıt verebilen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. Serimizde elde edilen yüksek yanıt oranları ve uzun sağ kalım süreleri, uygun tedavi seçimi ve düzenli takip ile başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Daha geniş, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 1. Hasta Özellikleri**

| Özellik          | n (%) veya Medyan (Aralık) |
|------------------|----------------------------|
| Hasta sayısı     | 10                         |
| Medyan yaş (yıl) | 68 (57–78)                 |
| Cinsiyet (E/K)   | 7/3                        |

|                                                |                                |
|------------------------------------------------|--------------------------------|
| Başvuru semptomu                               |                                |
| • Halsizlik                                    | %80                            |
| • Karında dolgunluk hissi, erken doyma ve ağrı | %30                            |
| • Burun kanaması                               | %20                            |
| • Kilo kaybı                                   | %20                            |
| Splenomegali                                   | %100 (medyan 153 mm)           |
| Medyan Hb (g/dL)                               | 9.8                            |
| Medyan WBC ( $\times 10^9/L$ )                 | 7.9                            |
| Medyan Plt ( $\times 10^3/\mu L$ )             | 96                             |
| Medyan IgM (g/L)                               | 21.6 (6.5–67.5)                |
| Medyan Beta-2 Mikroglobulin (mg/L)             | 7.3                            |
| Total protein / Albumin (g/dL)                 | 9.2 / 3.1 (7.9–12.2 / 2.6–4.1) |
| Kemik iliği tutulumu (%)                       | 28 (10–50)                     |
| MYD88 mutasyonu pozitif                        | %71.4 (5/7 test edilen)        |
| Hiperviskozite sendromu                        | %30                            |

**Tablo2. Tedavi ve Sonuçlar**

| Özellik           | n (%) /Medyan (Aralık)  |
|-------------------|-------------------------|
| 1. basamak tedavi |                         |
| R-benda           | 5 (50%)                 |
| R                 | 2 (20%)                 |
| FC+R              | 1 (10%)                 |
| CVP               | 1 (10%)                 |
| R-steroid         | 1 (10%)                 |
| İlk yanıt         |                         |
| CR                | 5 (50%)                 |
| PR                | 3 (30%)                 |
| Yanıtsız          | 2 (20%)                 |
| Relaps            | 3 (%30)                 |
| Medyan takip (ay) | 86 (18–146)             |
| Sağkalım          | %100 (tüm hastalar sağ) |

## Kaynaklar

1. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):2222–2239.
2. Dogliotti I, et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement. *Leukemia*. 2023;37:1832–1845.
3. Laribi K, Poulain S, Willems L, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186(1):146–149. doi:10.1111/bjh.15718.
4. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1430–40. doi: 10.1056/NEJMoa1501548.
5. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Predictors of symptomatic hyperviscosity in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2018 Nov;93(11):1384–1393. doi: 10.1002/ajh.25254.
6. Perez Rogers A, Estes M. Hyperviscosity Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.

# POSTER BİLDİRİLER

## Poster Sıra:1

### Nadir bir mantle hücreli lenfoma olgusu: Prostatik mantle hücreli lenfoma

*Dr Aysu Timuroğlu<sup>1</sup>, Dr İbrahim Karabulut<sup>2</sup>*

*1Erzurum Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü*

*2Erzurum Şehir Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Özet:** Mantle hücreli lenfoma (MCL), matür B hücreli lenfoma olup hem nodal hem de ektranodal tutulumla seyredebilir. En sık gastrointestinal sistem, kan ve kemik iliğinde tutulum izlenir. Prostat lenfoması ise primer ya da sekonder olabilir ve oldukça nadir görülmektedir, prostatın mantle hücreli lenfoması üroloji ve hematoloji klinik pratiğinde çok karşılaşılan bir durum olmayıp agresif seyretmekte ve konvansiyonel tedavileri yanıtları iyi olmamaktadır. Biz de burada prostatizm semptomları ile başvuran bir olguda yapılan prostatektomi sonrası mantle cell lenfoma tanılı bir olgudan bahsettik.

**Olgu:** 71yaşında erkek hasta, bilinen mesane malign neoplazmı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı tanıları olup idrara sık çıkma, idrar akımında azalma, idrarda çatlama şikayetleri ile üroloji polikliniğine başvuruyor. Hastanın yapılan fizik muayenesinde rektal tuşede prostat sert ve düzensiz kenarlı olarak palpe ediliyor. Üriner ultrasonografide (USG) prostat glandı 112 cm<sup>3</sup> hacminde ölçülmüş olup posteriordan mesaneye bası yapmaktadır, prostat parankimi hafif heterojen izlendi olarak raporlanıyor. Yapılan tetkiklerinde WBC:6180/mm<sup>3</sup>, Hb:14,5g/dl, Trombosit:114000/mm<sup>3</sup>, kreatinin:1mg/dl, total prostat spesifik antijen (PSA): 5,3 ng/ml (0-4) olarak ölçülen hastanın tam idrar tetkiki normaldi. İleri yaşta olup PSA değeri yüksek olan ve üriner USG'sinde parankimi heterojen bir prostat büyümesi olması üzerine hastaya transüretral prostatektomi yapılıyor. Hastanın biyopsi sonucu "stroma içerisinde dağınık ve yer yer infiltratif özellikte monoton küçük boyutlu lenfoid hücre grupları dikkati çekmiştir. Neoplastik hücreler CD20, CD5 ve BCL-2 ile diffüz ekspresyon gösterirken CD3 aradaki T hücrelerde boyanma göstermiştir. CD23 ile folliküler dentritik ağ gösterilmiş olup neoplastik hücreler negatiftir. Cyclin D1 %15-20 hücrede pozitif olup SOX-11 ile seyrek ekspresyon görülmüştür. Ki67 ile düşük ekspresyon mevcuttur. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla a "Mantle Hücreli Lenfoma" açısından anlamlı bulunmuştur" olarak raporlanmış. Tarafımıza yönlendirilen hastaya kemik iliği biyopsisi yapılması ve evreleme amaçlı PET CT çekilip tedavisine başlanması planlandı.

**Sonuç:** Mantle hücreli lenfoma tün non-Hodgkin lenfomaların %3-7 kadarını oluşturmakta olup prostatın Mantle cell lenfoması sadece birkaç olgu şeklinde literatürde bildirilmiştir. MCL, daha çok ileri yaşta görülmektedir. Prostat karsinomu da ileri yaş hastalığı olup prostatizm semptomları ile gelen ileri yaş hastalarda PSA yüksekliği de mevcut ise ilk olarak akla benign prostat hiperplazisi ya da prostatın adenokarsinomu akla gelmektedir. Bu birbiri ile örtüşen durum prostat lenfoması tanısını zorlaştırmakta ve tedaviyi daha karmaşık hale getirmektedir.

Prostatik mantle cell lenfomanın non spesifik semptomlarla başvurabileceği akılda tutulmalı ve hastanın tanı sonrası multidispliner bir yaklaşımla yönetilmesi uygundur.

**Anahtar kelimeler:** Prostat Karsinomu, Mantle Hücreli Lenfoma

**Kaynaklar:**

1. Rajput AB, Burns B, Gerridzen R, Jagt RVD. Coexisting Mantle Cell Lymphoma and Prostate Adenocarcinoma. Case Reports in Medicine, Volume 2014, Article ID 247286.
2. Abdussalam A, Gerridzen RG. Mantle cell lymphoma of the prostate. Can Urol Assoc J, 2009 Dec;3(6):E94-5. doi: 10.5489/cuaj.1191.
3. Tvrdíková E, Křen L, Kubolková AS, Pacík D. Mantle cell lymphoma diagnosed from radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: a case report. Cesk Patol, 2019 Fall;55(4):231234.

## Poster Sıra:2

### **Splenik Marjinal Zon Lenfoma ile İlişkili İzole Protrombin Zamanı Uzaması: Splenektomi Sonrası Düzelen Olası Edinsel Protrombin İnhibitörü**

*Oğuz Sarıcalı<sup>1</sup>, Mehmet Baysal<sup>1</sup>, Seval Akpınar<sup>1</sup>, Şüheda Çakmak<sup>1</sup>, Emre Akar<sup>1</sup>,  
1Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD,*

#### **Giriş ve Amaç**

Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), primer dalak tutulumu ve indolan gidişle karakterize bir B-hücreli lenfomadır. Otoimmün eşlikler (immün trombositopeni, hemolitik anemi) bildirilmiş olmakla birlikte, edinsel koagülasyon inhibitörleri son derece nadirdir. Bu olguda, izole protrombin zamanı (PT) uzaması ve karışım testinde düzelmeme ile seyreden, splenektomi sonrası uluslararası normalize oranında (INR) belirgin düzelme gösteren SMZL olgusunu sunmayı amaçladık.

#### **Olgu**

Altmış bir yaşında kadın hasta uzun süredir izlenen splenomegali nedeniyle değerlendirildi. Manyetik rezonans görüntüleme dalak 26 cm, çölyak çevresinde  $\leq 36$  mm lenfadenopatiler izlendi; asit saptanmadı. Endoskopide özofagogastrik varis görülmedi. Başvuruda izole PT/INR uzaması (aktive parsiyel tromboplastin zamanı [APTT] normal) mevcuttu; karışım testinde 0–2. saatte düzelmeme/kötüleşme izlendi. Faktör aktiviteleri V, VII, X düşük, IX normal olup “protrombin inhibitörü” kaydı mevcuttu. K vitamini ve taze dondurulmuş plazma (TDP) ile sınırlı yanıt alındı. Kemik iliği biyopsisinde intertrabeküler B-hücre agregatları saptansa da lenfoma lehine kesin yorum yapılamadı. Serum protein elektroforezinde monoklonal paraprotein saptanmadı; viral serolojiler negatif ve JAK2 V617F, CALR ve MPL yönünden patojenik varyasyon saptanmadı. Masif splenomegali nedeniyle splenektomi uygulandı; dalak ve perisplenik lenf nodlarında CD20 pozitif, CD5/CD10/CyclinD1 negatif, Ki-67 %15–20 profili ile splenik marjinal zon lenfoma tanısı doğrulandı. Splenektomi sonrası INR’de klinik olarak anlamlı düşüş izlendi.

## Sonuç

SMZL'de açıklanamayan izole PT/INR uzaması görüldüğünde ve karışım testinde düzelme olmuyorsa, edinsel faktör inhibitörü (özellikle protrombin [FII]) akla gelmelidir. K vitamini eksikliği ve karaciğer hastalığı dışlandıktan sonra, işlem/kanama yönetiminde protrombin kompleks konsantreleri/TDP gibi replasman stratejileri planlanmalı ve altta yatan lenfoma tedavisi düşünülmelidir. Bu olguda splenektomi, hem tanıyı kesinleştirmiş hem de koagülasyon bozukluğunda düzelme ile immün kaynaklı inhibitör hipotezini desteklemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Karışım testi; Koagülasyon inhibitörü; Marjinal zon lenfoma; Protrombin; Splenektomi;

## KAYNAKÇA

1. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood. 2016.
2. Zamò A, Simonetti E, Ferreri AJM, et al. The many faces of nodal and splenic marginal zone lymphoma. 2023. (SMZL morfoloji/immünofenotip, WHO/ICC güncellemeleri derlemesi.)
3. MLL Munich Leukemia Lab. Splenic marginal zone lymphoma (overview). 2022. (Tanı, immünofenotip: CD20+, CD5/CD10/CyclinD1– vb.)
4. Adcock DM, Moore GW, Kershaw GW, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for the performance and interpretation of APTT and PT mixing tests. Int J Lab Hematol. 2024. (Karışım testi pre-/analitik/post-analitik öneriler.)
5. Ieko M, Nakajima Y, Kajiwarra M, et al. Update of lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LA-HPS). 2024. (Genelde PT ve aPTT uzaması ile seyreder; ayırıcı tanı için.)
6. Naismith K, Allevato PA, Hamm C. A Rare Case of Factor VII Inhibitor in a Patient Presenting with Primary Splenic Marginal Zone Lymphoma. Am J Case Rep. 2021;22:e932704. (SMZL ile ilişkili edinsel FVII inhibitörü; karışım testi ile düzelmeme, rituksimab ve sonrasında splenektomi.)
7. Dos Santos TS, Tavares RS, De Farias DLC, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. (SMZL'de splenektominin ve immünoterapi seçeneklerinin yeri.)
8. Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in SMZL. Ann Hematol. 2014;93(3):449-458. (İlk basamakta splenektomi vs rituksimab sonuçları.)
9. Tanaka KA, Bader SO, Henry S, et al. Prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation management: a review of the clinical evidence. Anesth Analg. 2014;119(1):90-98. (PCC'nin VKA-benzeri tablolar ve kompleks koagülopatilere kullanımına dair kanıt.)
10. StatPearls. Prothrombin Complex Concentrate. 2022 güncellemesi. (PCC endikasyonları, dozlama ve güvenlik özeti.)

### Poster Sıra:3

## **Sistemik Lupus Eritematozus'un İlk Bulgusu Olarak Trombotik Trombositopenik Purpura: Olgu Sunumu**

*Yusuf BİLEN<sup>1</sup> Esranur DİKİCİ<sup>2</sup> Nurhan BİLEN<sup>3</sup>*

*1 SBÜ Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*

*2 SBÜ Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği*

*3 Bursa Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği*

### **Giriş**

Sistemik lupuseritematozus (SLE), multi sistemik tutulumlu otoimmün bir hastalıktır; hematolojik bulgular arasında hemolitik anemi ve trombositopeni yer alır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), ADAMTS13 aktivitesinde belirgin düşüş ve inhibitör varlığı ile karakterize, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeniyle seyreden, yaşamı tehdit eden bir tablodur. Nadiren SLE'nin ilk klinik bulgusu olabilir ve erken tanı/tedavi prognoz için kritiktir.

### **Olgu**

Otuz altı yaşında kadın hasta 15 gündür süren morluklarla acil servisimize başvurdu. Sistemik hastalık öyküsü, ilaç kullanımı hikayesi yoktu. Hemoglobin 8.4 g/dL, MCV 86.6 fL, trombosit 5.000/μL, lökosit  $3.88 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. Hemoliz göstergeleri: LDH 566 U/L (↑), total/direkt bilirubin 2,08/0.54 mg/dL, retikülosit %2.15. Direkt Coombs (polispezifik) 2+, IgG pozitif. İlk değerlendirmede intravasküler hemoliz bulguları ve Direkt coombs pozitifliği olan hastada TTP ön tanısı ile tedavi planı yapıldı. ADAMTS13 aktivitesinin <%0.2 olduğu ve anti-ADAMTS13 antikorlarının pozitif saptanması nedeniyle edinilmiş (immün aracılı) TTP tanısı konuldu. Şiddetli hemoliz nedeniyle steroid ve plazmaferez tedavilerine takibinin 7. günü 375mg/m<sup>2</sup> Ritüksimab haftada bir eklendi. Serolojide ANA pozitif, anti-dsDNA 331.11 IU/mL, anti-β2 glikoprotein-1 IgM 22.1 U/mL, anti-Sm/RNP ve anti-SSA güçlü pozitif; C3 0.71 g/dL, C4 0.07 g/dL saptandı. SLE'ye sekonder immün aracılı TTP düşünülerek 400 mg/gün hidrksiklorokin başlandı. Hastaya toplam 12 seans plazmaferez uygulandı. Klinik yanıt iyiydi; 28. günde hemoglobin 12,1 g/dL, trombosit 278000/μL, LDH 165 U/L'ye düzeldi ve hasta prednizolon doz azaltımıyla taburcu edildi.

## **Tartışma**

SLE'ye sekonder gelişen TTP, nadir olsa da uygun ve hızlı yönetildiğinde literatürdedaha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir; özellikle ADAMTS13 inhibitör pozitifliğinin eşlik ettiği olgularda tedavi yanıtının belirginleştiği bildirilir. Tedavinin temel bileşenleri günlük terapötik plazma değişimi (ADAMTS13 replasmanı ve otoantikörlerin uzaklaştırılması) ile kortikosteroiddir; erken dönemde rituksimab eklenmesi remisyon hızını artırıp refrakterlik riskini azaltabilir. Refrakter/tekrarlayan olgularda siklofosamid, vinkristin veya siklosporin gibi immünosupresif alternatifler de seçilmiş durumlarda gündeme gelebilir. Bizim olgumuzda erken tanı, plazmaferez ve immünmodülasyon ile hızlı hematolojik düzelme, literatürdeSLE-TTP birlikteliğinin iyi prognoz ile seyrettiği raporları destekler niteliktedir.

## **Sonuç**

SLE'nin ilk bulgusu olarak TTP gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve ağır trombositopeniyle başvuran, otoimmün belirteçleri pozitif hastalarda ADAMTS13 testleri hızla yapılmalı; plazmaferez ve kortikosteroid gecikmeden başlatılmalı, uygun olgularda rituksimab erken eklenmelidir. Refrakter olgularda seçilmiş immünosupresif alternatifler değerlendirilebilir. Sunulan olgu ile oldukça nadir bir durum olmakla birlikte benzer klinik tabloyla başvuran hastalarda SLE-TTP birlikteliğinin akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik..

**Anahtar Kelimeler:**ADAMTS13 proteini; edinilmiş trombotik trombositopenil purpura; Sistemik lupus eritematozus

## Kaynakça

1. Yue C, Su J, Fan X, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):225. Published 2020 Aug 28. doi:10.1186/s13023-020-01510-9
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666. doi:10.1056/NEJMra1312353
3. Hassan A, Iqbal M, George JN. Additional autoimmune disorders in patients with acquired autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2019;94(6):E172-E174. doi:10.1002/ajh.25466
4. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single-centre study. *Lupus.* 2009;18(1):16-21. doi:10.1177/0961203308094360
5. Zheng T, Chunlei L, Zhen W, et al. Clinical-pathological features and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with lupus nephritis. *Am J Med Sci.* 2009;338(5):343-347. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181b0c872
6. Merayo-Chalico J, Demichelis-Gómez R, Rajme-López S, et al. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: a case-control study. *Thromb Res.* 2014;134(5):1020-1027. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.005
7. Jiang H, An X, Li Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol.* 2014;33(3):419-427. doi:10.1007/s10067-013-2312-5
8. Changcharoen B, Bolger DT Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of systemic lupus erythematosus with acquired ADAMTS 13 antibody. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014208477. Published 2015 Feb 20. doi:10.1136/bcr-2014-208477
9. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:4060-9. doi:10.1182/blood-2010-07-271445
10. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7. doi:10.1056/NEJM199108083250604
11. An evaluation of cyclosporine and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 132 (1) (2007), pp. 146-149

## Poster Sıra:4

### Tanı Anında İmmün Trombositopeni Eşlik Eden Smoldering Myelom: Vaka Sunumu

Yusuf Bilen<sup>1</sup>, Murat Sancar<sup>2</sup>, Nurhan Bilen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> SBÜ Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

<sup>2</sup> SBÜ Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği

<sup>3</sup> Bursa Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği

#### Giriş

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombosit sayısının 100 binin altında olduğu ve anemi, lökopeni veya herhangi bir trombositopeni sebebinin eşlik etmediği izole trombositopeni tablosuyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Toplumdaki sıklığı 100.000'de 1-4 arasında bildirilmektedir.

Smoldering multipl miyelom (SMM), kemik iliğinde monoklonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize, asemptomatik ve premalign plazma hücre diskrazisidir. Ancak bu hastalarda klonal plazma hücre varlığına bağlı uç organ hasarı ve myelom tanımlayıcı herhangi bir durumun olmaması gereklidir. Genel popülasyonda görülme sıklığı 100.000'de 0,5-1,6 arasında bildirilmektedir.

İmmün trombositopeni ile plazma hücre diskrazisinin birlikteliği tanı ve takip sırasında nadiren rastlanmakta olup, tanısal çelişkileri beraberinde getirmektedir. Literatürde sadece vaka sunumları şeklinde bulunmaktadır. Oldukça nadir rastlanan bu durumu literatur ile birlikte sunmak istedik.

#### Vaka sunumu

66 yaş erkek hasta, hipertansiyon dışında bilinen hastalığı yok. Rutin kontroller sırasında yapılan tetkiklerde trombositopeni saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Hastanın tetkikleri geriye doğru tarandığında 1 yıl önceki kan sayımında PLT: 36000 olarak tespit edildi, kan sayımındaki diğer serilerde bir özellik yoktu. Trombositopeni etyolojisine yönelik, tam kan sayımı, periferik yayma, nutrisyonel, otoimmün, viral serolojik testlerde, tumor markerlarında batın ve toraks görüntülemelerinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Periferik yayma incelemesinde dev trombositler dışında anlamlı bulgu yoktu Serum protein elektroforezinde monoklonal M protein tespit edilen hasta plazma hücre diskraziler açısından kemik iliği biyopsisi, PET-BT, MRG, serum ve 24 saatlik idrarda IFE,

serbest hafif zincir düzeyleri ile değerlendirildi. Semptomatik miyeloma bağlı organ CRAB bulgusu veya miyelom tanımlayıcı olay tespit edilmedi. IgG 25,93 g/L Serum serbest Kappa/ Lambda ( $\kappa/\lambda$ ) hafif zinciri oranı 0,78 hesaplandı. Kemik iliği aspirasyon yaymasında %6 oranında tespit edilen plazma hücresi trephine biyopside %10 oranında saptandı. IMWG 2020 risk modeline göre düşük risk IgG Lambda Smolderin myelom olarak kabul edildi.

### **Tartışma**

İmmün trombositopenik purpura (İTP) ve smoldering myelomun (SM) birlikte tanı aldığı nadir bir klinik durumu rapor etmekteyiz.

Literatürde plazma hücre neoplazileri ile otoimmün trombositopeninin birlikte saptandığı az sayıda vaka mevcuttur. Aktif kanama semptomu ve bulgusu olmayan hastamızda İTP açısından acil bir tedavi endikasyonu tespit edilmedi. Aynı zamanda düşük risk smoldering myelom tanısı içinde herhangi bir tedavi endikasyonu bulunmayan hastada konservatif yaklaşım planlandı. Literatürdeki benzer vakalar incelendiğinde İTP tanısı SM öncesi olan hastaların takip eden 2-4 yıl içerisinde myeloma ilerlediği görüldü. Ayrıca İTP ye nedeniyle tedavi endikasyonu olan hastalarda standart İTP tedavilerinin genellikle yetersiz kaldığı ve anti-miyelom tedavilerin sıklıkla gerektiği gözlemlendi.

Sonuç olarak oldukça nadir olan İTP ve SM birlikteliği ile başvuran hastamız ekseninde hastaların tedavi endikasyonları açısından detaylı incelenmesi gerektiğini hatırlatmak istedik.

### **Kaynaklar:**

1. Diogo C, Fernandes C, Cunha S, Luz L, Santos JG, Monteiro JR. Can you diagnose immune thrombocytopenia in myeloma? A case of thrombocytopenia in a patient with multiple myeloma. EJCRIM 2024;11:doi:10.12890/2024\_004981
2. Rakez R, Chefaii A, Hadhri R, Sassi MB, Boukhriss S, et al. ITP revealing a SMM: A case report and review of the literature. J Clin Images Med Case Rep. 2021; 2(5): 1392.
3. Acar Hİ, Güvenc B. Lenalidomide associated thrombocytopenia: a case report hematol transfus cell ther. 2021;43(S3):S33–S65
4. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M et al. Proposal of new diagnostic Criteria for primary immune thrombocytopenia. 65th ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 142 (2023) 1214–1216.
5. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia Blood. 2017;129(21):2829-283.

## Poster Sıra:5

### **Selektif IgA Eksikliği Zemininde EBV ile İlişkili Polimorfik Lenfoproliferatif Hastalık: R-CHOP'a Yanıtlı Olgu**

*Mustafa BAŞTÜRK*

*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD*

#### **Giriş ve Amaç**

Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar (EBV-LPD), konjenital ya da edinsel immün yetmezliklerde ortaya çıkabilir. Selektif IgA eksikliği, mukozal immünitenin bozulmasına yol açarak EBV'nin kontrolünü güçleştirir. Boyunda nekroz içeren lenf nodu ile başvuran genç erişkin bir olguda EBV-pozitif polimorfik LPD tanısı, tedavi yaklaşımı ve seyri sunulmuştur.

#### **Olgu**

Yirmi bir yaşında kadın hasta; bilinen selektif IgA eksikliği. Başvuru: boyunda ağrısız şişlik, sistemik B semptomu yok. Kontrastlı boyun BT'de sol parotis/submandibuler komşulukta en büyüğü ≈37 mm solid kitle, sağda ≈20 mm solid lezyon izlendi. Toraks BT'de sol üst lob anterior segmentte 14 mm 'buzlu cam' nodülü ve komşulukta 6 mm nodül mevcuttu. Üst batın BT'de belirgin patoloji saptanmadı. Serolojide EBV VCA IgG(+), EBNA IgG(+), VCA IgM(–) bulundu. Lenf nodu biyopsisinde geniş koagülasyon nekrozu ve nekroz çevresinde karışık B/T hücre infiltrasyonu; İHK'de CD19/20/79a(+), PAX5(+), CD10/BCL6(–); EBER-ISH güçlü pozitif saptandı. Tanı EBV-pozitif polimorfik LPD ile uyumlu değerlendirildi. Rituksimab monoterapisi (endikasyon dışı) ile sınırlı yanıt alınması üzerine, R-CHOP protokolü endikasyon doğrultusunda toplam 6 kür uygulandı ve lezyon boyutlarında klinik olarak anlamlı küçülme izlendi. Pegfilgrastim desteği verildi. İzlem sürüyor.

#### **Sonuç**

İmmün yetmezlik zemininde açıklanamayan nekrotik lenfadenopati (LAP) varlığında EBV-pozitif polimorfik LPD düşünülmelidir. Tanıda doku temelli EBERISH altın standart olup seroloji tek başına yeterli değildir. Rituksimab monoterapisi bazı olgularda yetersiz kalabilir; uygun seçilmiş hastalarda R-CHOP etkili bir seçenek olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Koagülasyon inhibitörü; EBV; polimorfik lenfoproliferatif hastalık; IgA eksikliği; EBER-ISH; rituksimab; R-CHOP.

## Kaynaklar

1. Alaggio R, Amador C, et al. The 5th edition WHO classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022.
2. Abusalah MAH, Gan C, Tan LP, et al. Diagnostic approaches for Epstein–Barr virus– associated diseases (EBER-ISH vurgulu). Viruses. 2020.
3. Lv K, et al. Treatment advances in Epstein–Barr virus–related lymphoproliferative diseases (rituksimab ve kemoterapi). Front Oncol. 2022.
4. Yel L. Selective IgA deficiency – klinik özellikler ve komplikasyonlar. J Clin Immunol. 2010.

## Poster Sıra:6

### Refrakter İmmün Trombositopeni Olgusunda Otolog Kök Hücre Nakli: Nadir Bir Olgu

Nuray GÜL AÇAR<sup>1</sup>, Buğra SAĞLAM<sup>2</sup>, Zehra ASLANOĞLU<sup>3</sup>, Yusuf KUTLU<sup>3</sup>, Ali ESER<sup>2</sup>, Vahap OKAN<sup>1</sup>

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği

2 Gaziantep Medikal Point Hastanesi Hematoloji Kliniği

3 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği

#### Giriş

İmmün trombositopeni (İTP), periferik kanda izole trombositopeni ile seyreden, otoimmün mekanizmalar sonucu trombosit yıkımının artışı ve üretiminin azalmasıyla karakterize bir hastalıktır(1). Tedavide öncelikle kortikosteroidler ve acil durumlarda intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanılırken(2), bu ajanlara yanıtı olmayan olgularda trombopoietin reseptör agonistleri, rituksimab ve splenektomi ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak uygulanmaktadır(3). Ancak bazı hastalarda tüm bu yaklaşımlara rağmen kalıcı yanıt elde edilemez ve hastalık refrakter seyir gösterebilir(4).

Refrakter İTP olgularında Hematopoietik Kök Hücre Nakli(HSCT), yalnızca seçilmiş ve tedaviye dirençli hastalarda son seçenek olarak düşünülen, nadir başvuru olan bir yöntemdir(5). Bu bildiride, çoklu immünsupresif ve trombopoietik tedaviye yanıtı olmayan, splenektomi uygulanmasına rağmen yanıt alınamayan ve HSCT gerçekleştirilen nadir olguyu bildiriyoruz.

#### Olgu

36 yaşında kadın hasta menoraji nedeniyle başvurduğu poliklinikten, trombositopeni saptanması üzerine kliniğimize yönlendirildi. Anamnezinde son bir aydır kendiliğinden gelişen morarmalar, diş eti kanaması ve artan halsizliği mevcuttu. B semptomları yoktu. Yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü ya da gebelik mevcut değildi.

Fizik muayenede ekstremitelerde yaygın peteşi, ekimoz, oral mukozada hemorajik büller izlendi. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktu. Özgeçmişinde herhangi bir hastalık olmayan hastamızın kullandığı herhangi bir ilaç bulunmuyordu.

Laboratuvar sonuçları:WBC 6850/mm<sup>3</sup>, Hb 10g/dL, MCV 75fL, PLT5000/mm<sup>3</sup>, ferritin 3.5ng/mL, transferrin satürasyonu%4, B12 260pg/mL, folat 5ng/mL. Viral serolojiler, romatolojik markerlar ve Coombs testleri negatifti. Biyokimyasal parametrelerde anormallik yoktu. Görüntülemelerde patoloji saptanmadı.

Periferik yaymada trombositopeni vardı; atipik hücre, şistosit, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu yoktu.

Hastaya İTP tanısı ile steroid tedavisi başlandı. Dördüncü günde platelet sayısı 53.000/mm<sup>3</sup>'e yükseldi. Hasta steroid tedavisi altındayken PLT yeniden 1.000/mm<sup>3</sup>'e düştü. Ekimozları ve diş eti kanamaları olan hastaya önce IVIG ardından 75 mg'a kadar yükseltilebilen eltrombopag başlandı. Tedavinin 6. ayında doz artırımına rağmen yanıt kaybı gelişmesi nedeniyle Rituximaba geçildi ancak beş hafta sonrasında tekrar trombositopeni gelişti.

Tedavilere dirençli hastanın yapılan kemik iliği biopsisinde megakaryositer seride artış ve displazi; eritroid ve myeloid seride normal maturasyon mevcuttu. Fibrozis, blast artışı yoktu.

Ağustos 2023'te hastaya splenektomi uygulandı. 10 ay kadar devam eden normal PLT sayısının olduğu dönemde hastada derin ven trombozu gelişti. Takiplerinde nüks gelişen hastada romiplostim, siklosporin, azatiopürin, vincristin ve daratumumab tedavileri denendi. Hiçbirine yanıt alınamayan hasta Mayıs 2025'te otolog kök hücre nakli yapılmak üzere dış merkeze yönlendirildi. Nakil sonrası komplikasyon gelişmeyen hastanın PLT değeri normale döndü.

## Sonuç

İTP, hastaların %5–10'unda refrakter seyir göstermektedir(4). HSCT, immün sistemin yeniden yapılanması yoluyla kalıcı remisyon sağlamakla birlikte; yalnızca tüm seçenekleri tükenmiş ve transplantasyon için uygun olan hastalarda düşünülmelidir(6). HSCT'nin uzun dönem etkinliği ve güvenliği konusunda daha geniş serilere ihtiyaç vardır. Olgumuz refrakter hastalarda otolog kök hücre naklinin başarılı bir alternatif olabileceğini göstermektedir(7,8).

## Kaynaklar

1. González-López TJ, Provan D. The new era of primary immune thrombocytopenia management in adults: a narrative review of current and emerging treatments. Blood Rev. 2025;9:101300.
2. Cuker A. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1547-1555. 3. Godeau B. Is splenectomy a good strategy for refractory immune thrombocytopenia? Br J Haematol. 2023;193(2):241-253.
4. Vianelli N, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP). Ann Hematol. 2022;101(6):1097-1107.
5. Li T, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2023;39(4):367-378.
6. Hua W, et al. Efficacy of therapeutic strategies on thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. Ther Adv Hematol. 2025;16:20406207251353007.
7. Chen Y, et al. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for refractory ITP: a phase I trial. Signal Transduct Target Ther. 2024;9:317.
8. Tomuleasa C, et al. Daratumumab in relapsed or refractory immune thrombocytopenia purpura. Blood Sci. 2025;7(4):e00252.

## Poster Sıra:7

### Akut Myeloid Lösemili Olguda Akne Tedavisinde Kullandığı İzotretinoine Bağlı Gelişen Diferansiasyon Sendromu

Esra Güngör Albayrak<sup>1</sup>, Aysu Timuroğlu<sup>1</sup>, Gülden Sincan<sup>2</sup>, Fuat Erdem<sup>2</sup>

1- Erzurum Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

2- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Akut myeloid lösemi (AML) normal myelopoezisin duraksadığı, immatür myeloid hücrelerin proliferasyonu ile karakterize bir tablodur. Bir A vitamini derivativesi olan oral isotretinoin (13-cis retinoik asit); orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde etkili, sık kullanılan fakat birçok yan etkisi olan bir retinoidtir. A vitamininin başka bir türevi olan all-trans retinoik asit (ATRA) ise, akut promyelositer lösemi (APL) hücrelerinin farklılaşmasını indükleyerek diferansiyasyon kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. ATRA tedavisinin yan etkileri içinde en önemlisi diferansiasyon sendromu gelişimidir. Diferansiasyon sendromu dispne, ateş, akciğer infiltrasyonu, plevral ve perikardiyal efüzyon, kilo alma, hipotansiyon, böbrek yetmezliği ve lökositoz ile karakterizedir. Güncel çalışmalarda ATRA sadece APL’de değil CBFB-MYH11 AML hastalarında da farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir. Akne nedeniyle izotretinoin tedavisi almakta iken diferansiasyon sendromu ile inv(16) CBFB-MYH11 AML tanısı alan olgumuzu sunuyoruz.

**Olgu:** 20 yaşında bayan hasta hematoloji polikliniğimize 1 hafta önce farketttiği boyunda şişlik, 2 gündür devam eden derece ile ölçmediği ateş ve giderek artan nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. Hastadan alınan anamnezde daha önce sistemik bir hastalık öyküsü olmadığını, 2 hafta önce akne şikayeti ile başvurduğu dermatoloji polikliniğinde isotretinoin kapsül 20 mg/gün başlanmış olduğunu öğrendik. Fizik muayenede hepatosplenomegali ve servikal ,aksiller, inguinal yaygın lenfadenopati saptandı. Hastanın toraks muayenesinde oskültasyonda akciğer alt zonda solunum sesleri azalmıştı.

Oda havası oksijen satürasyonu %90 idi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 80.470 K/ $\mu$ L, nötrofil: 640 K/ $\mu$ L, hemoglobin:11 gr/dL, trombosit: 17.000 K/ $\mu$ L, Protrombin zamanı:19,4 saniye, aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı:34,7 saniye, INR: 1.43, fibrinojen:298 mg/dL, D-dimer:561 mg/L C-reaktif protein: 10 mg/L sedimentasyon: 41 mm/saat saptandı. Arter kan gazında pH: 7,41 PO<sub>2</sub>: 58 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 39 mmHg, SPO<sub>2</sub>: % 88, HCO<sub>3</sub>: 24 mmEq olarak saptandı. Akciğer grafisinde bilateral kostofrenik sinüsleri kapalı idi. Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu, sitogenetik ve flow sitometrik incelemeleri sonucunda CBFB-MYH11 AML tanısı konuldu. Hastamıza hidroksiüre tedavisi başlandı. Nötropenik ve ateşli hastanın olası etkenleri kapsayacak şekilde antibiyotik tedavisi düzenlendi. Toraks bilgisayarlı tomografi bilateral en kalın yerinde 1 cm ye ulaşan plevral mayi ve minimal perikardiyal mayi izlendi. Ön planda diferansiasyon sendromu düşünüldü. Deksametazon tedavisi başlandı. Tedavi sonrası hastamızın dispne şikayeti geriledi.

**Tartışma ve sonuç:** ATRA tedavisinin en ciddi yan etkisi olarak görülen ATRA sendromu; ateş, solunum sıkıntısı, radyolojik pulmoner infiltratlar, plevral effüzyon, kilo artışı ile karakterizedir. ATRA sendromunda radyolojik bulgular nonspesifik olduğu için ayırıcı tanıda pnömoni, kalp yetersizliği, iyatrojenik sıvı yüklemesi gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir. Kardiyomegali, vasküler genişlemeler, buzlu cam görünümü, septal çizgilenmeler, plevral ve perikardiyal effüzyon gözlenebilir. Güncel çalışmalarda ATRA'nın sadece APL'de değil CBFB-MYH11 AML hastalarında da farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuza 2 hafta önce akne nedeniyle başvurduğu dermatoloji polikliniğinde oral isotretinoin tedavisi başlanmıştı. Hastamız tedavinin 15. gününde bize ön planda dispne şikayeti ile başvurmuştu. Biz hastamıza periferik yayma ve akım sitomertri sonucu ile AML teşhisi koyarak hidroksiüre tedavisi başladık. Aynı zamanda hastamızın genetik tetkik sonuçlarını beklerken oral isotretinoin kullanımına bağlı diferansiasyon sendromu şüphesi ile deksametazon tedavisi başladık. Hastamızın genetik tetkikleri sonucunda inv 16 pozitif olması isotretinoine bağlı diferansiasyon sendromu ön tanımızı destekledi. Literatürde daha önce tanımlanmamış bir olgu olup, literatüre katkı amacı ile sunuldu.

## Anahtar Kelimeler

CBFB-MYH11 AML, diferansiasyon sendromu, oral isotretinoin

## Kaynaklar

- 1) Fathi, Amir T., et al. "Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia." *American journal of hematology* 96.6 (2021): 735-746.
- 2) Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178:76.
- 3) Dembitz, Vilma, et al. "All-trans retinoic acid induces differentiation in primary acute myeloid leukemia blasts carrying an inversion of chromosome 16." *International Journal of Hematology* 115.1 (2022): 43-53.
- 4) Jung, Jung Im, et al. "Radiologic features of all-trans-retinoic acid syndrome." *American Journal of Roentgenology* 178.2 (2002): 475-480.
- 5) Bolis, Marco, et al. "The ATRA-21 gene-expression model predicts retinoid sensitivity in CEBPA double mutant, t (8; 21) and inv (16) AML patients." *Blood cancer journal* 9.10 (2019): 1-4.

## Poster Sıra:8

### Nadir Bir Birliktelik: Kronik Miyeloid Lösemi ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Serhat Sayın<sup>1</sup>, Taha Ulutan Kars<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye <sup>2</sup>Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

#### Giriş ve Amaç

Kronik myeloid lösemi (KML), kemik iliği myeloid kök hücrelerinde t(9;22) translokasyonu sonucu ortaya çıkan BCR-ABL1 füzyon onkogeni ile karakterize bir myeloproliferatif neoplazmdir (1). Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ise erişkin yaşta tanı konabilen, düşük immünoglobulin düzeyleri ve yetersiz antikör yanıtı ile seyreden heterojen bir primer immün yetmezlik tablosudur (2). CVID’de malignite riski artmakla birlikte en sık lenfoma ve mide kanseri görülürken, lösemi birlikteliği oldukça nadirdir (3). Bu yazıda, yeni tanı KML’ye eşlik eden CVID olgusunu nadirliği nedeniyle sunmayı amaçladık.

#### Olgu

Altmış yaşında kadın hasta, Göğüs Hastalıkları polikliniğinde saptanan lökositoz üzerine hematolojiye yönlendirildi. Yaklaşık 10 yıldır kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısıyla takipli olan hastanın yılda altıdan fazla hastaneye yatış gerektiren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon öyküsü vardı. Fizik muayenede dalak kot altında 4 cm palpe edildi. Laboratuvar bulguları WBC  $122 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hb 11,9 g/dL, PLT  $264 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. Periferik yaymada myeloid seri hücrelerinin artışı görüldü. Kemik iliği aspirasyonu hipersellülerdi, blast artışı yoktu. Genetik incelemede BCR-ABL1 %34,36 (IS) saptanarak kronik faz KML tanısı kondu. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yapılan immünolojik değerlendirmede IgG: 75 mg/dL, IgA: 10 mg/dL ve IgM: 28 mg/dL olarak ölçüldü; kontrol ölçümlerinde de panhipogamaglobulinemi devam etti. Lenfosit alt grup analizinde CD4/CD8 oranı 0,38 olarak düşük, NK hücre oranı ise referansın altındaydı. Sekonder nedenler dışlanarak CVID tanısı kondu. Hastaya imatinib ve immünoglobulin replasman tedavisi başlandı. Üç aylık takipte tam hematolojik yanıt elde edildi ve enfeksiyon atağı yaşanmadı.

## **Sonuç**

KML ile CVID birlikteliği son derece nadirdir. Bu olgu, hematolojik malignitelerde tekrarlayan enfeksiyonların sadece tedaviye bağlı sekonder immün yetmezlik olarak değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. KML hastalarında hipogammaglobulinemi saptandığında primer immün yetmezlik açısından değerlendirme yapılması, uygun hastalarda immün replasman tedavisinin erken başlanması enfeksiyon morbiditesini azaltabilir.

## **Anahtar kelimeler**

Kronik myeloid lösemi; yaygın değişken immün yetmezlik

## **Kaynaklar**

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966–84.
2. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. *MRC Immunodeficiency Group. Clin Exp Immunol* 1997; 108:9–13.
3. Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Dec;1246:41-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06338.x. PMID: 22236429; PMCID: PMC3428018.

## Poster Sıra:9

### Kardiyak ve Renal Tutulumla Seyreden Primer AL Tip Amiloidoz: Tanıdan Tedaviye Bir Olgu

Mahmut Erbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

#### Giriş

Amiloidoz, yanlış katlanmış proteinlerin çeşitli organlarda birikimiyle karakterize, tanı ve tedavisi zor sistemik bir hastalıktır. Primer (AL tip) amiloidoz, plazma hücrelerinden kaynaklanan immünoglobulin hafif zincirlerinin dokularda birikmesi sonucu gelişir. Kardiyak ve renal tutulum sık görülür ve prognozu belirler. Klinik bulgular genellikle nonspesifik olduğundan tanı gecikebilir. Bu olguda, eş zamanlı kalp ve böbrek tutulumu ile seyreden primer AL tip amiloidoz tanılı hastamızın tanı, tedavi ve izlem süreci sunulmuştur.

#### Olgu

51 yaşında erkek hasta, son iki aydır giderek artan nefes darlığı ve bacaklarda şişlik şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede yaygın bilateral raller, +2 pretibial ödem ve belirgin assit mevcuttu. EKG’de sinüs ritmi, ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60, interventriküler septum kalınlığı 2.2 cm, hipertrofik kardiyomiyopati ve orta derecede triküspit yetersizliği saptandı. Laboratuvar bulgularında BNP: 1172 pg/mL, kreatinin: 8 mg/dL, eGFR: 14 mL/dk, albümin: 2.4 g/dL, kappa: 225 mg/L, lambda: 343 mg/L idi. Akut böbrek hasarı nedeniyle iki gün hemodiyaliz uygulandı. Kardiyak MR, amiloidoz ile uyumlu değerlendirildi. Dış merkezde yapılan kemik iliği biyopsisinde CD138 ile %12 plazma hücresi saptandı; lambda hafif zincir monotipisi ve damar duvarlarında Kongo kırmızısı ile amiloid birikimi izlendi. Bulgular AL tip primer amiloidoz ile uyumlu bulundu. Hasta, **Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (Dara-VD)** protokolüyle 8 kür kemoterapi aldı. Tedavi sonrası kreatinin 1.5 mg/dL, GFR 52 mL/dk ve BNP 472 pg/mL’ye geriledi. Klinik olarak belirgin iyileşme sağlandı.

#### Sonuç

AL tip primer amiloidozda erken tanı ve uygun tedavi, özellikle kardiyak tutulumu olan olgularda yaşam süresini anlamlı şekilde uzatabilir. Bu olgu, nonspesifik bulgularla başvuran hastalarda amiloidozun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini ve multidisipliner yaklaşımın tedavi başarısındaki önemini göstermektedir.

#### Anahtar Kelimeler

AL Tip Primer Amiloidoz, Amiloidoz, Kardiyak Tutulum

## Kaynaklar

1. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: therapeutic strategies and new insights. *Blood*. 2022;139(14):2137–2148.
2. Kittleson MM, Maurer MS. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(2):207–226.

## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TESTİKÜLER TUTULUM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

*Dr.Songül BESKİSİZ DÖNEN\**, *Dr.Vehbi DEMİRCAN\**, *Dr.Abdullah KARAKUŞ\**,  
*Dr.M.Orhan AYYILDIZ\**

*\*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Diyarbakır/TÜRKİYE*

### GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir ve genellikle periferik lenfositoz, lenfadenopati ve splenomegali ile seyreder. Ancak ektranodal tutulum nadirdir ve özellikle testiküler veya skrotal tutulum çok seyrek bildirilmektedir. Literatürde testis tutulumu çoğunlukla diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi agresif histolojilerde ve Richter transformasyonu zemininde tanımlanmıştır. KLL’de testiküler tutulum, hem tanısal güçlükler yaratması hem de tedavi stratejilerini etkileyebilmesi nedeniyle klinik açıdan önemlidir. Bu olguda, 69 yaşında erkek bir hastada KLL tanısı ile birlikte gelişen testiküler tutulum sunulmakta ve yönetim süreci tartışılmaktadır.

### OLGU SUNUMU

Altmış dokuz yaşında erkek hasta Haziran 2025’te halsizlik, ateş hissi ve testislerde şişlik-ağrı şikâyeti ile başvurdu. Başvuru hemogramında lökositoz (WBC:  $35.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), belirgin lenfositoz (LYM:  $21.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ , %61.6) saptandı. Flow sitometri analizinde CD19 (%80.1), CD20 (%78.9), CD5 (%90.8), CD23 (%65.3) pozitifliği ile KLL immünofenotipi doğrulandı.

Skrotal ultrasonografide bilateral epididim boyutlarında artış ve artmış vaskülarite izlenerek epididimit ön tanısı düşünüldü. Ancak PET-CT’de yaygın lenfadenopatilerin yanı sıra skrotumda en büyüğü 33×40 mm boyutlu, belirgin FDG tutulumu (SUVmax: 6.2) gösteren nodüler lezyonlar saptandı (Şekil 1,2). Tümör belirteçleri negatifti. Üroloji tarafından orşiektomi önerildi ancak hasta cerrahi kabul etmedi.

Moleküler incelemede 17p delesyonu pozitif bulundu. Bu nedenle hasta yüksek riskli KLL olarak değerlendirildi. İlk basamak tedavi olarak rituksimab-bendamustin [rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> (1. kür), 500 mg/m<sup>2</sup> (sonraki kürlerde) ve bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> gün 1–2, 28 günde bir] başlandı. İlk kür sonrası testiküler şişliğin belirgin gerilediği gözlemlendi. Tedavi halen devam etmektedir.

### TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinlerde en sık görülen kronik lösemi olup genellikle lenfadenopati, splenomegali ve periferik lenfositoz ile seyreder. Hastalığın tipik klinik tablosu dışında ektranodal organ tutulumları nadirdir. Literatürde deri, akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu bildirilmiş olmakla birlikte, testiküler tutulum son derece seyrek olarak rapor edilmiştir. Bu durum, testisin immünolojik açıdan ayrıcalıklı bir bölge olmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Testiküler şişlik ve ağrı ile başvuran hastalarda öncelikle primer testis tümörleri ve primer testiküler lenfoma düşünülmelidir. Ayrıca enfeksiyöz nedenler, özellikle epididimit, ayırıcı tanıda sık karşılaşılan durumlardır. Bizim olgumuzda da başlangıçta epididimit ön tanısı konulmuş, ancak PET-CT’de skrotal bölgede belirgin FDG tutulumu ile birlikte yaygın lenfadenopatiler görülmüş, tümör belirteçlerinin negatif saptanması ile bulgular KLL’ye bağlı testis tutulumunu düşündürmüştür.

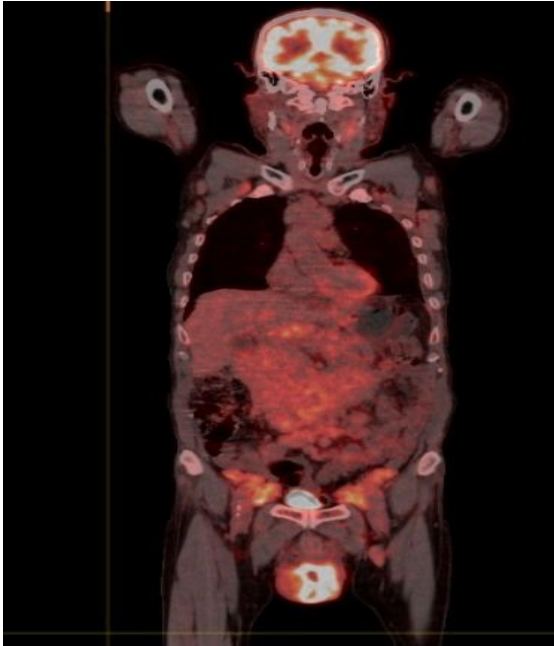
KLL’de prognostik belirleyiciler arasında yer alan 17p delesyonu, hem hastalığın agresif seyri hem de immünokemoterapiye direnç ile ilişkilidir. Güncel kılavuzlarda bu hasta grubunda hedefe yönelik tedaviler öncelikli önerilmekle birlikte, bizim olgumuzda rituksimab-bendamustin başlanmış ve tedavinin ilk küründen itibaren testiküler şişlikte belirgin gerileme elde edilmiştir. Bu durum, bazı seçilmiş olgularda immünokemoterapinin halen klinik yanıt sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu olgu, KLL’de testiküler tutulumun nadirliğini vurgulamakta ve eşlik eden 17p delesyonuna rağmen immünokemoterapi ile kısa sürede klinik yanıt elde edilebildiğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

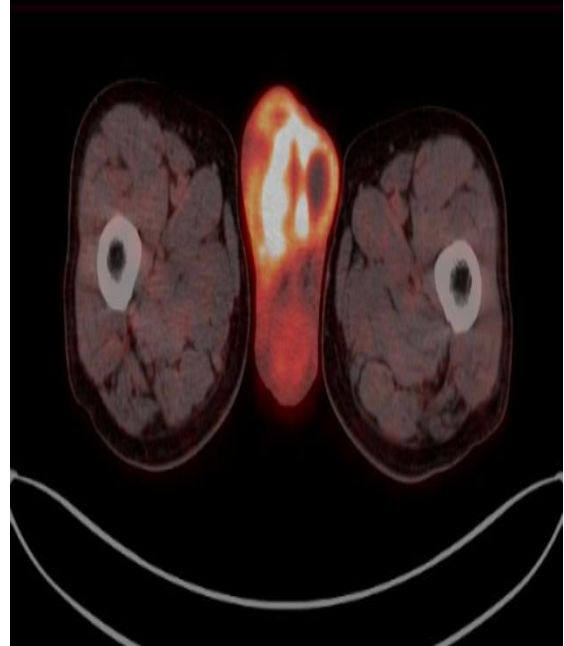
## SONUÇ

KLL’de testiküler tutulum son derece nadir olup tanısız güçlükler yaratabilmektedir. Bu olgu, testiküler lokalizasyonun ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini ve uygun sistemik tedavi ile kısa sürede klinik yanıt elde edilebileceğini göstermektedir.

Şekil1: PET-CT koronal kesit



Şekil1: PET-CT aksiyel kesit



## Poster Sıra:11

### Kardiyak ve Renal Tutulumla Seyreden Primer AL Tip Amiloidoz: Tanıdan Tedaviye Bir Olgu

*Mahmut Erbek<sup>1</sup>, Tahsin Akbaş<sup>2</sup>, Ali Doğan<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye*

*<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye*

#### Giriş ve Amaç

Amiloidoz, yanlış katlanmış proteinlerin çeşitli organlarda birikimiyle karakterize, tanı ve tedavisi zor sistemik bir hastalıktır. Primer (AL tip) amiloidoz, plazma hücrelerinden kaynaklanan immünoglobulin hafif zincirlerinin dokularda birikmesi sonucu gelişir. Kardiyak ve renal tutulum sık görülür ve prognozu belirler. Klinik bulgular genellikle nonspesifik olduğundan tanı gecikebilir. Bu olguda, eş zamanlı kalp ve böbrek tutulumu ile seyreden primer AL tip amiloidoz tanılı hastamızın tanı, tedavi ve izlem süreci sunulmuştur.

#### Olgu

51 yaşında erkek hasta, son iki aydır giderek artan nefes darlığı ve bacaklarda şişlik şikâyetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede yaygın bilateral raller, +2 pretibial ödem saptandı. EKG’de sinüs ritmi, ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60, interventriküler septum kalınlığı 2.2 cm, hipertrofik kardiyomiyopati ve orta derecede triküspit yetersizliği saptandı. Laboratuvar bulgularında: BNP 1172 pg/mL, kreatinin 8 mg/dL, eGFR 14 mL/dk, albümin 2.4 g/dL, kappa 225 mg/L, lambda 343 mg/L saptandı. Akut böbrek hasarı nedeniyle iki gün hemodiyaliz yapıldı. Kardiyak MR’da; ventrikül duvarlarında diffüz kalınlaşma, subendokardiyal ve yer yer transmural geç gadolinyum tutulumu, artmış native T1 ve extrasellüler volum fraksiyon değerleri ile uyumlu amiloid infiltrasyonu saptanmıştır. Kemik iliği biyopsisinde CD138 pozitif %12 plazma hücresi saptandı; lambda hafif zincir bandı ve damar duvarlarında Kongo kırmızısı ile amiloid birikimi izlendi. Bulgular AL tip primer amiloidoz ile uyumlu bulundu. Hasta, Daratumumab + Bortezomib +Siklofosfamid (%50 doz azaltıldı)+ Deksetazon (Dara-VCD) protokolüyle 4 kür

kemoterapi verildi. Tedavi sonrası kreatinin 1.5 mg/dL, GFR 52 mL/dk ve BNP 472 pg/mL'ye saptandı. Kemik iliği biyopsisinde %1 plazma hücresi olup amiloid saptanmadı. Klinik olarak belirgin iyileşme sağlandıktan sonra dış merkezde otolog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı.

## **Sonuç**

Primer AL amiloidoz, tanı konulması güç ve çoklu organ tutulumu ile seyreden ciddi bir hastalıktır. Bu olgu, nonspesifik semptomlar nedeniyle tanıda yaşanan gecikmelerin organ fonksiyonlarını ne ölçüde etkileyebileceğini göstermesi açısından klinik farkındalık yaratmaktadır. Kardiyak ve renal tutulum, prognozu doğrudan belirleyen en önemli faktörlerdir. Güncel tedavi rejimlerinden Dara-VCD kombinasyonu, hem hematolojik yanıt hem de organ iyileşmesi üzerinde oldukça etkili olup OKHN ile relapları geciktirmektedir. Bu olguda tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarındaki dramatik düzelme ve BNP seviyelerindeki belirgin düşüş, bu protokolün ileri organ hasarını dahi geri döndürme potansiyelini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, primer AL amiloidozda şüphencilik ve erken tanı hayati öneme sahiptir. Güncel hedefe yönelik tedaviler ile organ disfonksiyonunun geri döndürülebilir olması sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirmektedir. Bu olgu, nonspesifik semptom ve bulgularla başvuran hastalarda amiloidozun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek; Dara-VCD; kalp; primer amiloidoz; tutulum