



Desitabin, Azasitidin, Kök Hücre Nakli Tedavilerini Alan MDS Hastalarının Yaşam Sürelerinin Kıyaslanması

Dr. KAMİL DEVECİ
ERÜTF İÇ HASTALIKLARI A.D

KAYSERİ 2018

SUNU PLANI

Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Tartışma

Sonuç ve Öneriler

Giriş ve Amaç

- Myelodisplastik sendromlar (MDS), **displastik ve ineffektif hematopoez** özellikleri gösteren, akut lösemiye dönüşme riski ile karakterize heterojen **malign** hematopoietik kök hücre bozukluğu grubudur.
- Hematopoetik hücrelerin üç serisi de etkilenebilir.
- Bu nicel ve nitel anomaliler **sonucunda anemi, kanama ve artmış enfeksiyon riski** gibi çeşitli sistemik sonuçlar ortaya çıkar.

Giriş ve Amaç

- Semptomatik MDS'si olan hastalar için standart bir tedavi yaklaşımı konusunda fikir birliği yoktur.
- HEA ile allojenik kök hücre nakli karşılaştırıldığı sadece bir çalışma mevcut ve bu çalışmada yaşam süresi açısından istatistiksel fark gözlenmemiş.
- Bu çalışmada MDS hastalarının tedavisinde desitabin, azasitidin ve allojenik kök hücre nakli tedavilerini alan hastaların yaşam sürelerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Tartışma

Sonuç ve Öneriler

Genel Bilgiler

- MDS **patogenezi** tam olarak anlaşılamamıştır.
- MDS genomları global DNA hipometilasyonu ile karakterizedir .
 - Bununla birlikte **gen promoter** bölgelerinde normal kontrollere kıyasla **hipermetilasyon görülür**. Bu hipermetile genler eksprese edilmez.
- DNA metilasyonunun rolü hipometile edici ajanlara (HEA) karşı hastalık yanıtını gösteren çalışmalar tarafından desteklenmektedir.

Genel Bilgiler

SİTOPENİ

- Hemoglobin 10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı (MNS) <1800 hücre/ μ L, trombosit sayısı $<100,000$ hücre/ μ L

DİSPLAZİ

- Displazi yapacak başka bir neden bulunmadan periferik yayma, kemik iliği aspirasyon yayması ve biyopsisinde $>\%10$ displazi olması

BLAST

- Blast oranı kemik iliği aspiratının ve periferik kanın total çekirdekli hücrelerinin $<\%20$ oluşturmalıdır. $\geq\%20$ blast AML olarak düşünülür.

Genel Bilgiler

AML

t (8; 21) (q22; q22);
RUNX1-RUNX1T1,
inv (16) (p13.1q22)

t (16; 16) (p13.1;
q22); CBFβ-MYH11,
t (15; 17) (q22;
q21.1); PML-RARA

MDS

-7 / del (7q), -5 / del (5q),
del (13q), del (11q), del
(12p)

t (12p), del (9q) idic (X)
(q13), t (17p)...

Genel Bilgiler

WHO 2016 MDS SINIFLAMASI	Displastik seri sayısı	Sitopeniler	Eritroidlerde ring sideroblast oranı	Kemik iliği ve periferik blast
MDS ile tek hücre seri displazisi	1	1 veya 2	<%15/<%5	<%5 / <%1 Auer rod yok
MDS ile çoklu hücre seri displazisi	2 veya 3	1, 2, 3	<%15/<%5	<%5 / <%1 Auer rod yok
Ring sideroblastlı MDS				
Tek / çoklu seri hücre displazisi ile birlikte	1/2 veya 3	1,2/1,2,3	>%15/>%5	<%5 / <%1 Auer rod yok
İzole 5q'lu MDS	1, 2, 3	1,2	Yok veya çok az	<%5 / <%1 Auer rod yok
MDS ile aşırı blast				
1	0, 1, 2, 3	1, 2, 3	Yok veya çok az	%5-9 / %2-4 Auer rod yok
2	0, 1, 2, 3	1, 2, 3	Yok veya çok az	%10-19 / %5-19 veya auer rod varlığı
Sınıflandırılmamış MDS	1, 2, 3	1, 2, 3	Yok veya çok az	<%5 / <%1 Auer rod yok

Genel Bilgiler

FAB MDS SINIFLAMASI	Kemik iliği blast yüzdesi	veya	Periferik yayma blast yüzdesi	Auer rodlar	Monosit >1000/microL	RS >%15 fazla olması
RA	<5		≤1	Yok	Yok	Yok
RARS	<5		≤1	Yok	Yok	Var
RAEB	5-20		<5	Yok	Yok	±
KMML	≤20		<5	Yok	Var	±
RAEB-T	21-30		≥5	±	±	±

Genel Bilgiler

IPSS DEĞİŞKENLERİ	SKOR				
	0	0.5	1	1.5	2
Kemik iliği blast yüzdesi	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip	İyi	Orta	Kötü	-	-
Sitopenik seri sayısı	0,1	2,3	-	-	-
RİSK GRUBU		IPSS SKORU			
Düşük	0				
Orta-1	0.5-1				
Orta-2	1.5-2				
Yüksek	2.5-3.5				

Genel Bilgiler

R-IPSS DEĞİŞKENLER		SKOR					
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
Sitogenetik	Çok iyi		İyi		Orta	Zayıf	Çok zayıf
Kemik iliği blast yüzdesi	≤ 2		2-5		5-10	>10	
Hb (g/dl)	≥ 10		8-10	<8			
Trombosit / μ L	≥ 100.000	50-100.000	<50.000				
MNS / μ L	≥ 800	<800					
Risk grubu		IPSS skoru					
Çok düşük		≤ 1.5					
Düşük		1.5-3.0					
Orta		3-4.5					
Yüksek		4.5-6					
Çok yüksek		>6					

Genel Bilgiler

Destekleyici bakım

- Enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımı, semptomatik anemi ve trombositopeni için eritrosit ve trombosit transfüzyonlarını içerir.

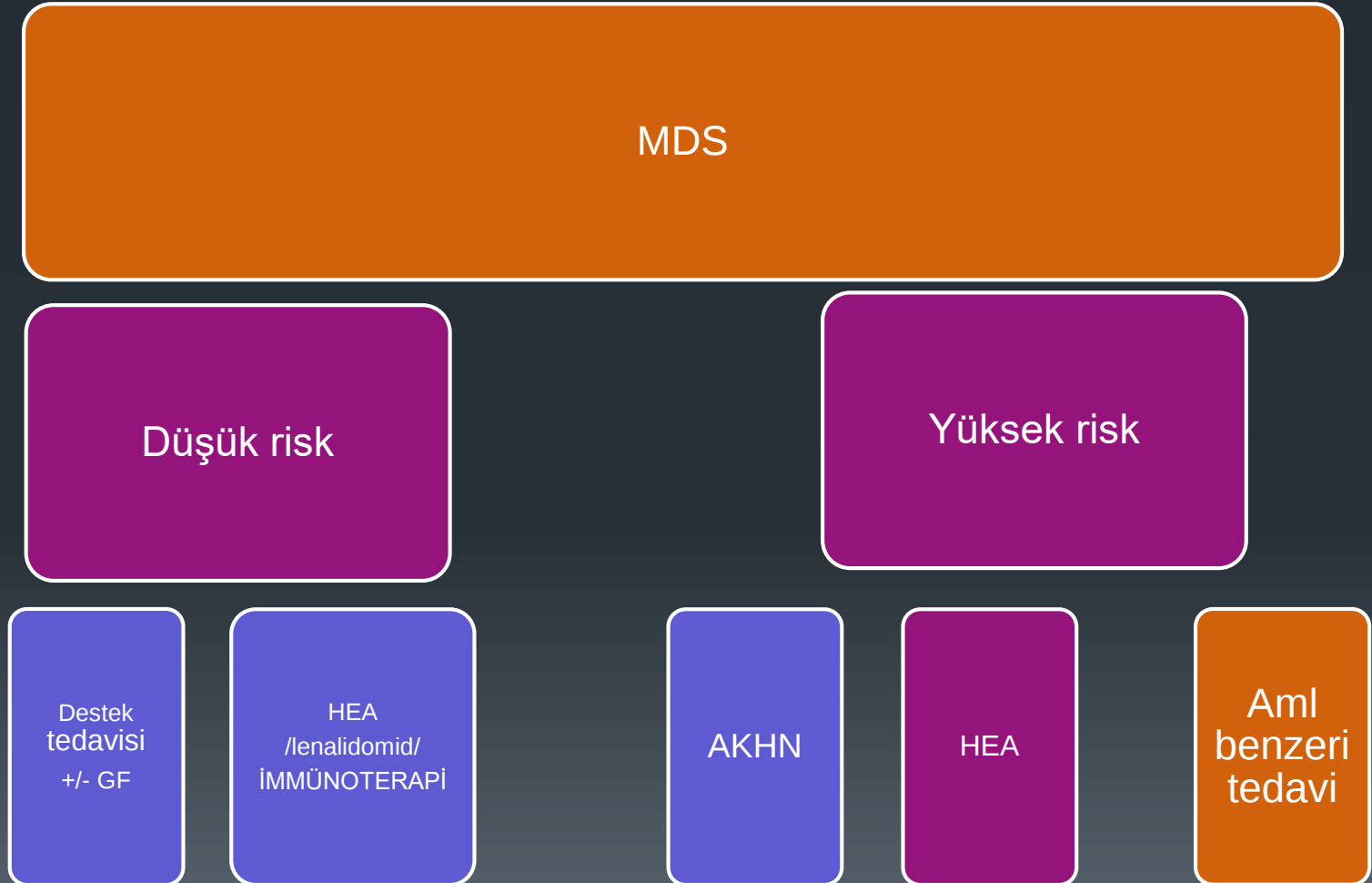
Düşük yoğunluklu tedaviler

- Hematopoietik büyüme faktörleri, hipometile edici ajanlar (azasitidin ve desitabin), immünosüpresif tedavi ve lenalidomid'i içerir

Yüksek yoğunluklu tedaviler

- Yoğun kombinasyon kemoterapisi (antrasiklin-araC), hipometile edici ajanlar, allojenik kök hücre naklini (AKHN) içerir.

Genel Bilgiler



Genel Bilgiler

Yeni Tedavi Seçenekleri

- Hipometile edici ajanlar yüksek riskli hastalarda ilk planda düşünülmelidir.
- HEA ile kombine yeni ilaçlar mevcuttur: **Histon deasetilaz inhibitörleri** ile çalışmalar mevcut procinostat, vorinostat, panobinostat ve lenalidomid şimdilik bu tedavilerden **hiç birisi tek başına HEA'na** karşı üstünlük gösterememiştir.
- İkinci basamak HEA **guadecitabine** yüksek riskli MDS ve AML hastaları için geliştiriliyor. Yüksek riskli veya refrakter hastaların klinik araştırmalara veya uygun donörü olduğunda AKHN'a yönlendirilmesi önerilir.

Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Tartışma

Sonuç ve Öneriler

Gereç ve Yöntem

- Çalışmaya Erciyes Üniversitesi (ERU) Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve transplantasyon merkezine Eylül 2009-Ocak 2017 tarihleri arasında toplam 8 yıllık süreçte başvurup WHO sınıflandırmasına göre MDS tanısı almış 18 yaş üstü 86 hasta dahil edildi.
- 86 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 7 tanesinin hem kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi hem de flow sitometrik incelemesinde MDS dışı bulgular veya MDS blast oranı belirtilmediği için çalışmadan çıkarıldı.
- Sınıflama sistemleri için istenen blast oranları flowda mevcutsa flow esas alındı, kemik iliği biyopsisinde mevcutsa kemik iliği esas alındı.

Gereç ve Yöntem

- MDS tanısı olup desitabin, azasitidin, kök hücre nakli tedavilerinden herhangi birini almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- Kök hücre nakli tedavisi alan hastaların önceki tedavilerinde azasitidin, desitabin, daunorobisin/idarobisin tedavi kombinasyonları vardı.
- MDS-AML sınırı için WHO'nun kabul ettiği blast sayısı %20 esas alındı.
- Eritrosit transfüzyon tedavisi için tanı anından itibaren en az 4 aylık sürede 8 haftada bir kez transfüzyon almak pozitif kabul edildi. Diğerleri negatif kabul edildi.

Gereç ve Yöntem

- Hastaların MDS'ye bağlı veya MDS' den bağımsız ölüm zamanları kaydedildi. Tanıdan son duruma kadarki (ölüm ya da bizim taramamızı sonlandırdığımız 01.01.18 tarihine kadar) süreye ise genel sağkalım denildi.
- Desitabin azasitidin, ve kemik hücre nakli tedavisi olan hastaların genel sağkalımları karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

- İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (**Shapiro-Wilk**) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası kullanıldı.
- Kullanılan kemoterapi rejiminin, evrenin (WPSS,IPSS,R-IPSS), hemoglobin, nötrofil, trombosit, kemik iliği biyopsi ve flow sitometrik değerlerinin sağ kalım üzerine etkileri **log rank** testi kullanılarak incelendi.
- Sağkalım hızları **Kaplan-Meier** sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log rank analizi kullanılarak kemoterapinin sağkalım üzerindeki etkisi evreye göre düzeltme uygulanarak hesaplandı.
- Kemoterapi rejimleri ile evreler normal dağılım göstermediğinden bu parametreler gruplar arasında **Kruskal-Wallis** testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkişerli karşılaştırmalar **Mann-Whitney U** testi kullanılarak yapıldı.
- P-değerinin **0.05**'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Tartışma

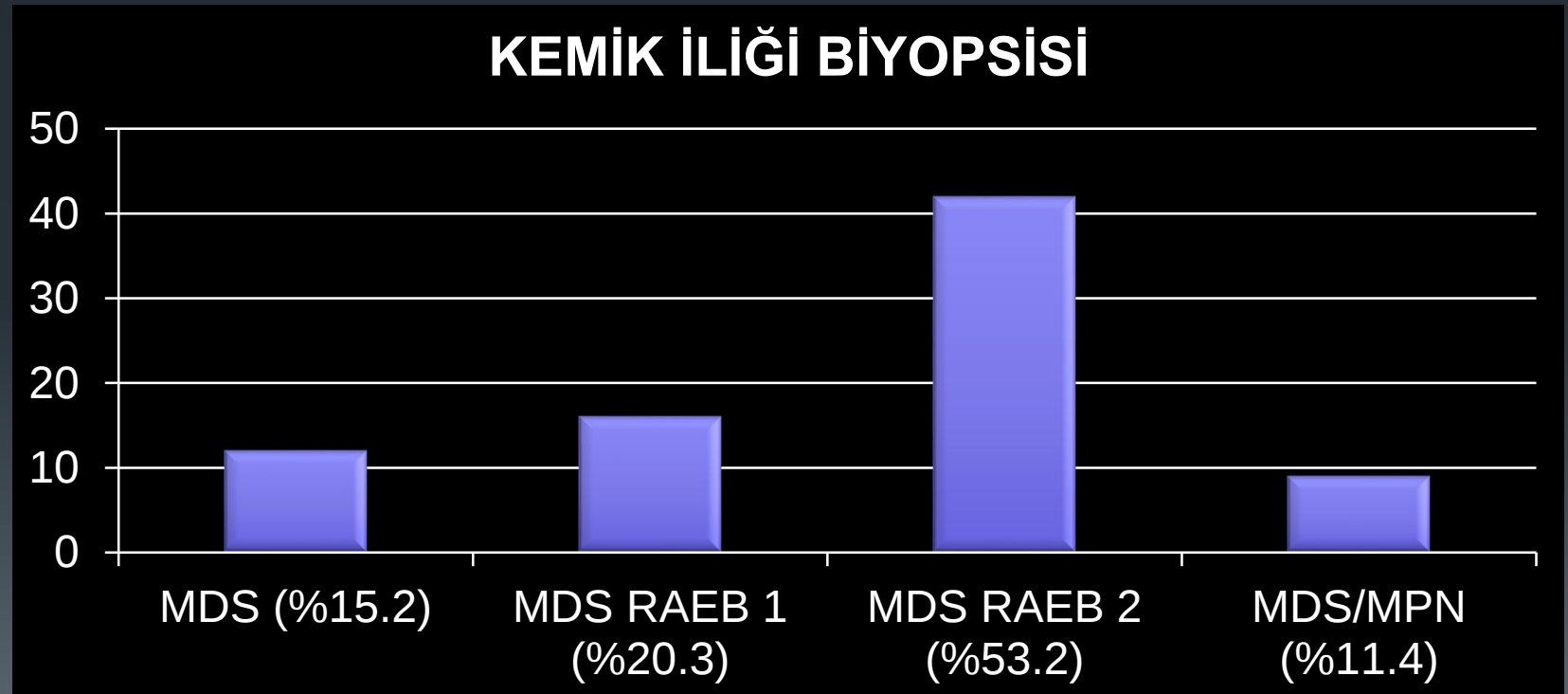
Sonuç ve Öneriler

Bulgular

- Çalışmaya 23 kadın (%29.1), 56 erkek (%70.1) olmak üzere 79 hasta kabul edildi.
- Erkek hastaların medyan yaşı 61 (min 18, max 75), kadın hastaların medyan yaşı 57 (min 20, max 73) tespit edildi.

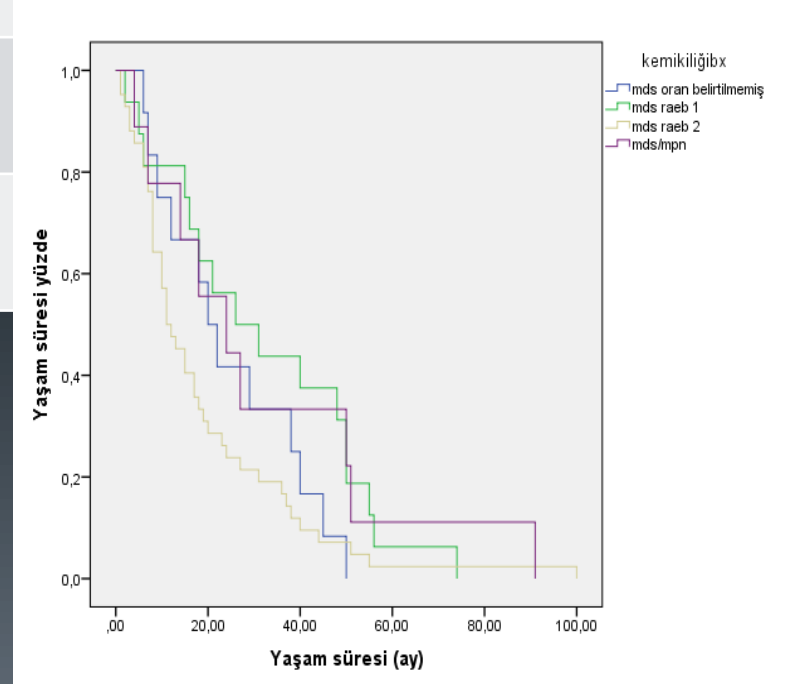
Bulgular

Tanı anında kemik iliği biyopsi incelemelerinde;
MDS sınıflandırılmamış 12 hasta (%15.2), MDS RAEB1 16 hasta (%20.3),
MDS RAEB2 42 hasta (%53.2), MDS/MPN 9 hasta (%11.4) mevcuttu .



Bulgular

Kemik iliği morfolojik bulguları	Medyan (ay)	Minimum	Maksimum	
MDS sınıflandırılmamış	20	13.2	26.7	p=0.122
MDS RAEB1	26	6.4	45.6	
MDS RAEB2	11	6.4	15.3	
MDS/MPN	24	6.4	41.5	

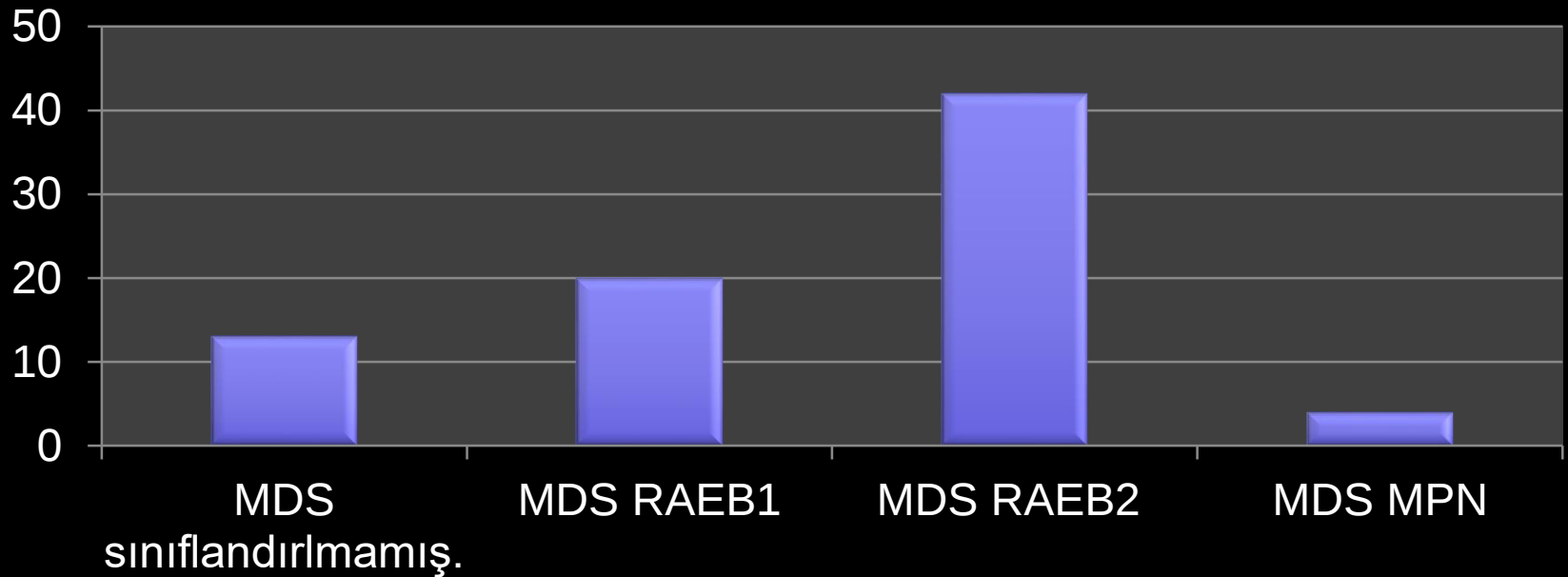


Bulgular

Tanı anında flow sitometrik incelemelerde;

13 hasta (%16) MDS sınıflandırılmamış, 20 hasta (%25.3) MDS RAEB1, 42 hasta (%53.2) MDS RAEB2, 4 hasta (%5.1) MDS/MPN grubunda tespit edildi.

FLOW SİTOMETRİK ÇALIŞMALAR



Bulgular

Flow sitometrik inceleme	Medyan (ay)	Minimum	Maksimum	
MDS sınıflandırılmamış	38	1.5	74.4	p=0.061
MDS RAEB1	20	4.6	35.3	
MDS RAEB2	13	8.4	17.5	
MDS/MPN	11	2.1	19.8	

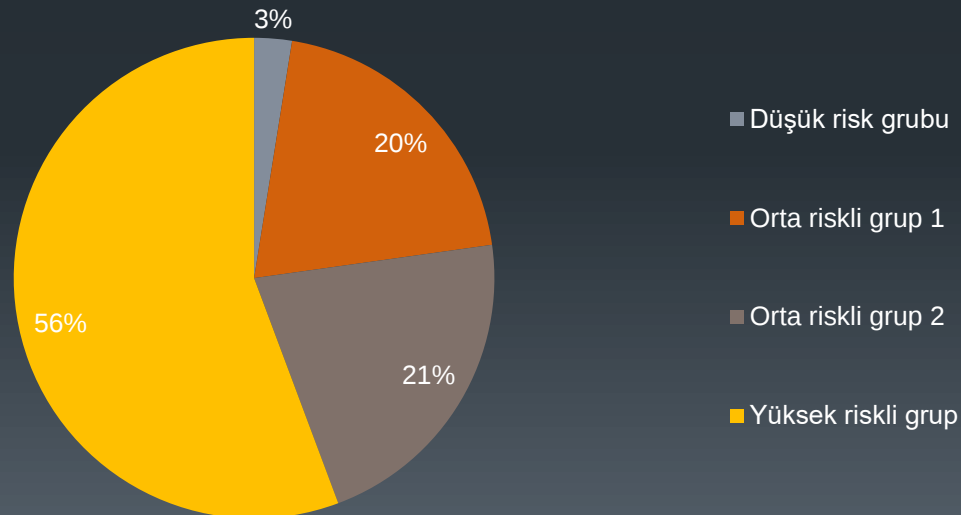
Bulgular

- Hastalarımızın 27 (%34)'sinin eritrosit transfüzyon ihtiyacı olmadı, 52'sinin ihtiyacı oldu (%66).
- Transfüzyon ihtiyacı olan hastalarımızın medyan yaşam süresi 16 ay (min 11.5, max 20.4)
- İhtiyacı olmayan hastalarımızın medyan yaşam süresi 20 ay (min 13.2, max 26.7) saptandı
- Medyan yaşam süresi açısından transfüzyon alan veya almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.355$).

Bulgular

- 2'si (%2.5) düşük risk grubundaydı.
- 16'sı (%20.3) orta riskli-1 grubundaydı.
- 17'si (%21.5) orta risk-2 grubundaydı.
- 44'ü (%55.7) yüksek risk grubundaydı.

IPSS



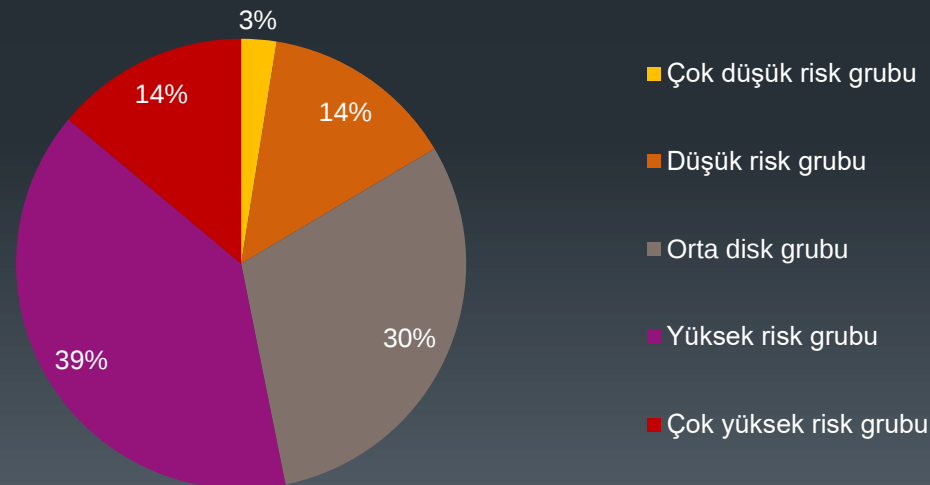
Bulgular

İPSS	MEDYAN(ay)	MINİMUM	MAKSİMUM	
Düşük risk grubu	45			p=0.197
Orta risk grubu-1	22	10,2	33,7	
Orta risk grubu-2	18	11,2	24,7	
Yüksek risk grubu	11	5,5	16,4	

Bulgular

- 2 hasta (%2.5) çok düşük risk grubundaydı.
- 11 hasta (%13.9) düşük riskli grubundaydı.
- 24 hasta (%30.4) orta risk grubundaydı.
- 31 hasta (%39.2) yüksek risk grubundaydı.
- 11 hasta (%13.9) çok yüksek risk grubundaydı

R-IPSS

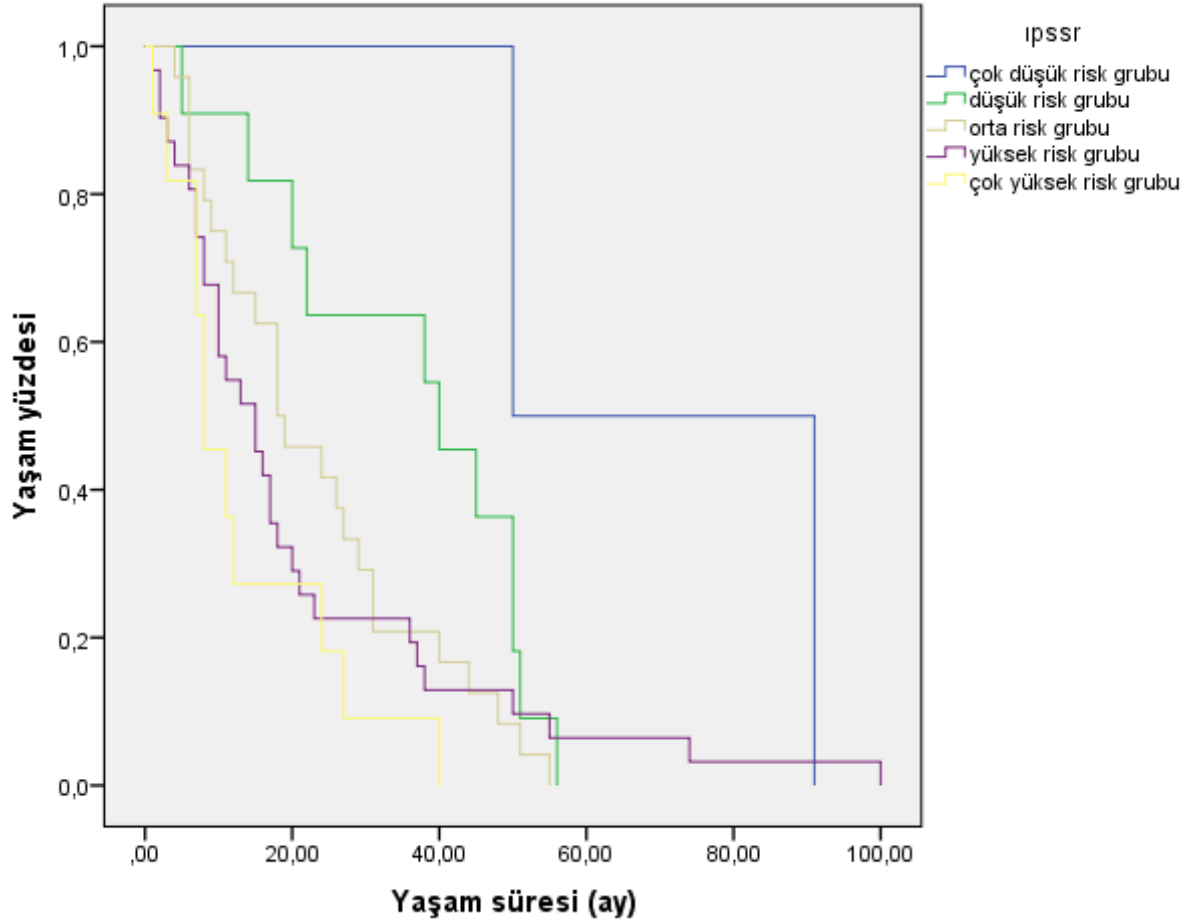


Bulgular

R-IPSS	MEDYAN(ay)	MİNİMUM	MAKSİMUM	
Çok düşük risk grubu	50			
Düşük risk grubu	40	15,1	64,8	
Orta risk grubu	18	9,3	26,6	
Yüksek risk grubu	15	8,4	21,5	
Çok yüksek risk grubu	8	3,6	12,3	

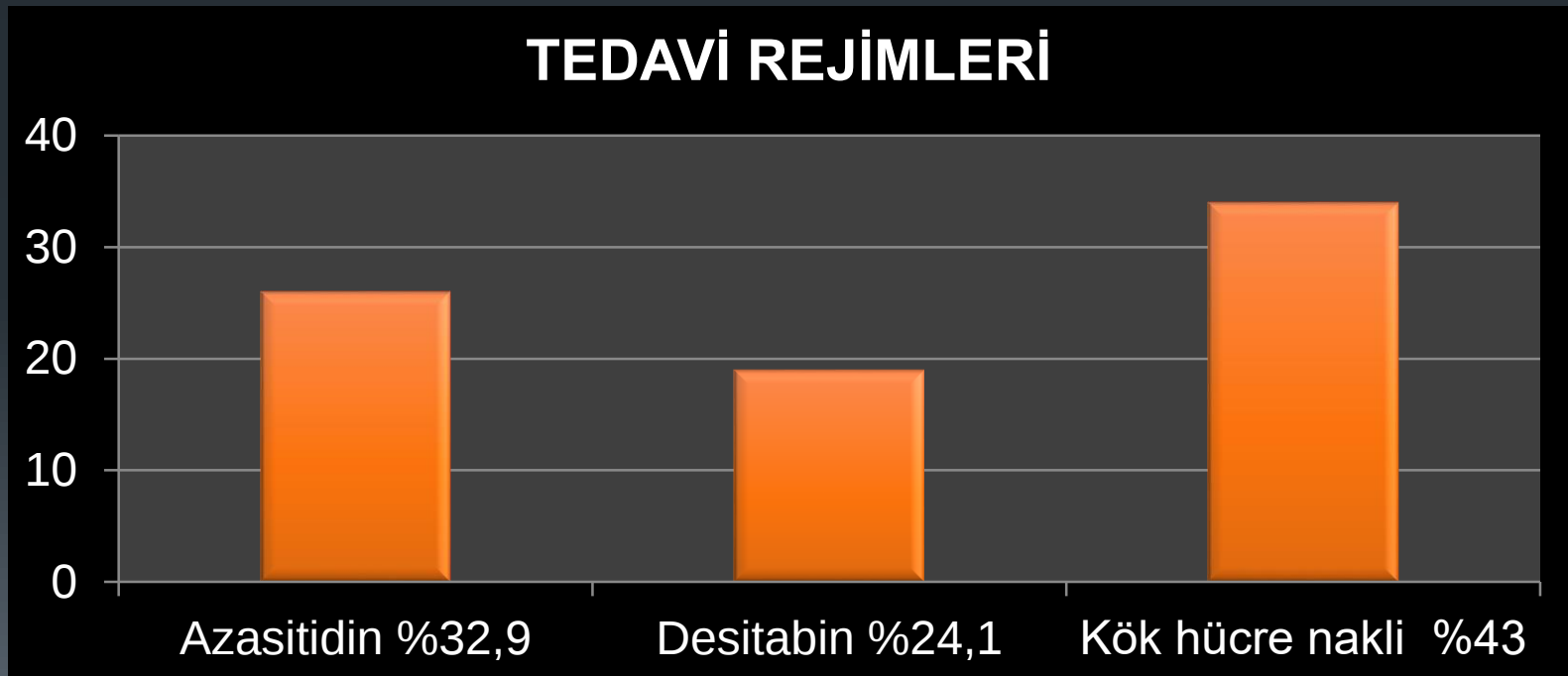
p=0.026

Bulgular



Bulgular

- 26 hasta azasitidin (%32.9)
- 19 hasta desitabin (%24.1)
- 34 hasta kök hücre nakli (%43) tedavisi almıştır.



Bulgular

Tedavi kolları arasında

- İPSS ($p=0.962$)
- WPSS ($p=0.965$)
- R IPSS ($p=0.947$)
- Eritrosit transfüzyon ihtiyacı ($p=0.962$)
- Flow sitometrik ($p=0.186$)
- Kemik iliği biyopsi incelemeleri ($p=0.333$)
- Cinsiyet farkı saptanmadı ($p=0.858$).

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu

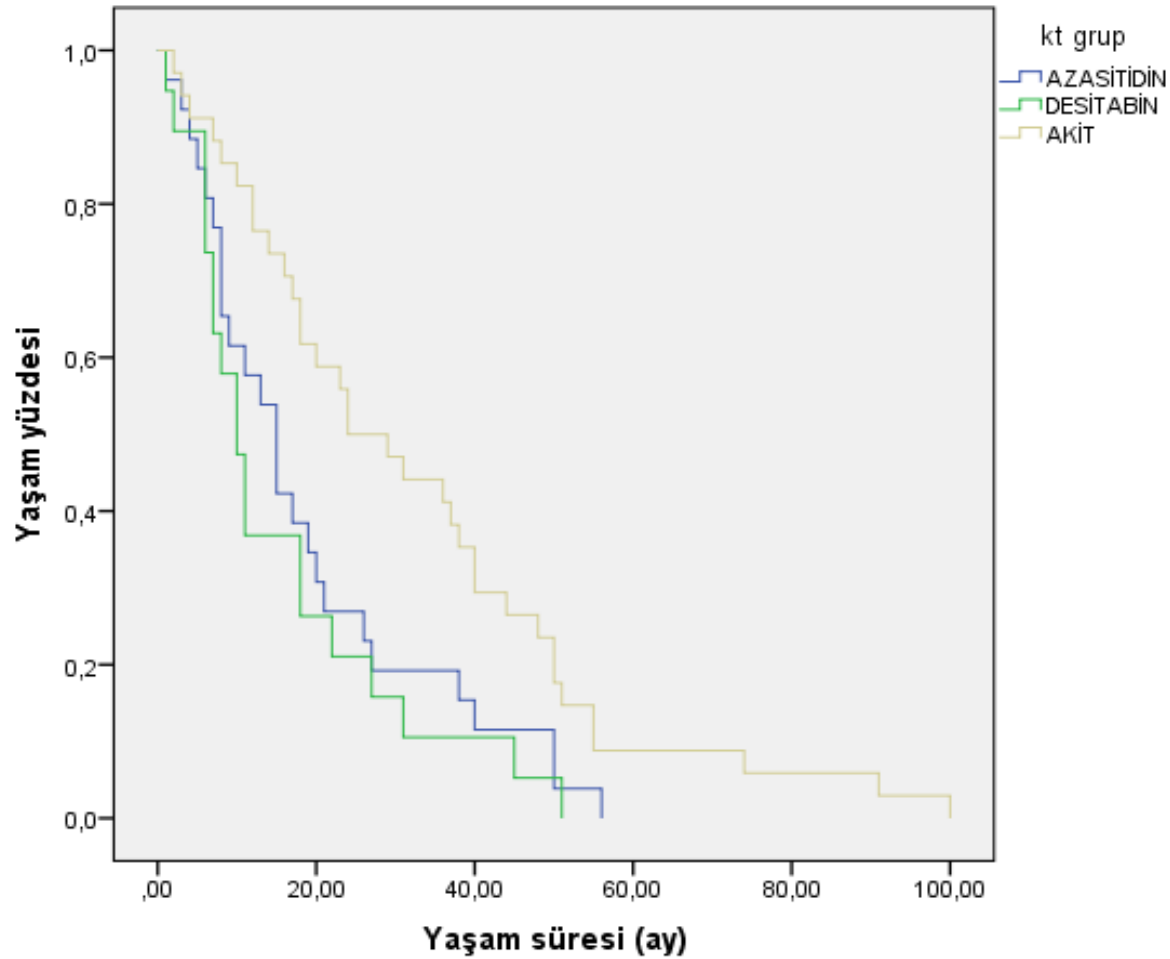
Bulgular

Tedavi grupları	Median (yaş)	Minimum	Maksimum	
<i>Allojenik kök hücre nakli</i>	51	18	66	P=<0.001
<i>Azasitidin</i>	66	28	75	
<i>Desitabin</i>	68	20	75	

Bulgular

Tedavi rejimleri	Medyan (ay)	Minimum	Maksimum	
Azasitidin	15	10,0	19,9	$p=0.006$
Desitabin	10	6,8	13,1	
Kök hücre nakli	24	12,5	35,4	
Ortalama	18	14	21,9	

Bulgular



Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Tartışma

Sonuç ve Öneriler

Tartışma

- Bu çalışmada tanı anında en genç hasta 18 yaşında, en yaşlı hasta 75 yaşında, **hastaların medyan yaşı 61 tespit edildi**. Hastaların %54.5'i 60 yaş üstüydü.
- HEAMACARE projesi ile Avrupa'da hematolojik maligniteli hastaların ortalama yaşı 64 tespit edilmiş. **Doğu Avrupa'da 60**, Batı ve Kuzey Avrupa'da medyan yaş 69 tespit edilmiş.

Tartışma

- Greenberg L ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada
 - R-IPSS'e göre çok düşük risk grubunun ortalama yaşam süresi 105 ay, düşük risk grubunun ortalama yaşam süresi 63 ay, orta risk grubunun ortalama yaşam süresi 36 ay, yüksek risk grubunun ortalama yaşam süresi 19 ay, çok yüksek risk grubunun ortalama yaşam süresi 9 ay tespit edilmiş.
- Bu çalışmada
 - Çok düşük risk grubunun ortalama yaşam süresi 50 ay, düşük risk grubunun ortalama yaşam süresi 40 ay (min 15.1, max 64.8), orta risk grubunun ortalama yaşam süresi 18 ay (min 9.3, max 26.6), yüksek risk grubunun ortalama yaşam süresi 15 ay (min 8.4, max 21.5), çok yüksek risk grubunun ortalama yaşam süresi 8 ay (min 3.6, max 12.3) tespit edildi.
- Medyan yaşam süresi bakımından **yüksek ve çok yüksek risk grupları literatür ile uyumluydu**. Çok düşük, düşük, orta risk grubundaki hastaların medyan yaşam süresi literatür ile uyumsuzdu. Bu uyumsuzluk bu gruplardaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Literatürle uyumlu olarak gruplar arasında medyan yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.026$). **Kısıtlı genetik çalışmalar ve hasta sayımıza rağmen yapılan R-IPSS sınıflamasının medyan yaşam süresini anlamlı farklı çıkması IPSS ve WPSS'ye göre daha duyarlı olduğunu düşündürdü.**

Tartışma

- Jabbour E. ve arkadaşlarının yapmış olduğu hipometile edici ajanlarla AKHN tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada
 - Medyan **yaşı 51** (min 20, max 62) IPSS skoru iyi 15 (%28), orta 5 (%9), kötü 33 (%66) **allojenik kök hücre nakli tedavisi almış 53 MDS hastasının medyan yaşam süresi 26 ay** (min 2, max 210) tespit edilmiş.
 - Medyan **yaşı 54** (min 38, max 79) ($p<0.001$) IPSS skoru iyi 10 (%25), orta 4 (%10), kötü 23 (%65) **hipometile edici ajan tedavisi almış 40 MDS hastasının medyan yaşam süresi 25 ay** (min 2, max 98) tespit edilmiş.
 - Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş ($p=0.89$).
- Bu çalışmada
 - Medyan yaşı 51 (min 18, max 66), IPSS skoru orta-1 8 hasta (%23.5), orta 2 8 hasta (%23.5), yüksek 18 hasta (%54) toplamda 34 **Allojenik kök hücre nakli tedavisi alan hasta mevcuttu medyan yaşam süresi 24 ay** (min 12.5, max 35.4) idi. Literatür ile uyumlu tespit edildi.

Tartışma

- Greenberk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada;
 - Yüksek riskli (IPSS skoruna göre) >60 yaş hastaların medyan yaşam süresi 0.5 yıl, ≤60 yaş hastaların medyan yaşam süresi 0.3 yıl
 - Orta 2 riskli >60 yaş hastaların medyan yaşam süresi 1.1 yıl ≤60 yaş hastaların medyan yaşam süresi 1.8 yıl tespit edilmiş.
- Bu gruplar arasında medyan yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş. **Bu çalışmadan hasta yaşından ziyade hastalığın evresinin yaşam süresine etki ettiği sonucu çıkarılabilir.**

Sonuç ve Öneriler

- Yüksek riskli hastaların çoğunlukta olduğu bu çalışmada allojenik kök hücre nakli tedavisi hipometile edici ajanlara göre medyan yaşam süresinde daha iyi görünmektedir.
- Özellikle uygun dönörü olan, komorbiditeleri az olan, yüksek riskli MDS'li genç hastalarda AKHN tedavisi hipometile edici ajanlara tercih edilebilir.
- Bu sonuçlar retrospektif çalışmamızda gösterilmiştir. Çok merkezli randomize, prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.



Teşekkürler...